

# AOTTA

## GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 48 N°2 año 2018

ISSN: 2469-1119

- IM 71** Dolor abdominal agudo y suboclusión intestinal  
*Hugo Gerónimo Altieri Mohedano, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima*
- 72** Un huésped insospechado  
*Lucila Petruzzi, Diego Sartori, Claudia Fuxman, Ana Cabanne, Juan Pablo Santilli, Kevin Davies, Fabio Nachman*
- CC 73** Síndrome de Plummer-Vinson. Reporte de dos casos y revisión de la literatura  
*Bedini Mariana Patricia, Butti Abel Lázaro, Juan Horacio Cuoto, Gorordo Ipiña Rosa, Carolina, Martínez Mariano Emanuel, Pérez Ana Saralía, Trakál Esteban, Zárate Fabián Eduardo, Trakál Juan José*
- 79** Hallazgo incidental tomográfico en el seguimiento por patología oncológica  
*María de Vedía, Jairo Hernández Pinzón, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Shigeru Kozima*
- 82** Nódulo de la Hermana María José: de la historia a las imágenes. Una revisión de la literatura basada en casos  
*Ignacio Maldonado Schoijet, Alberto A Rojas, Claudio Cortés, Cristian U Varela*
- 90** Cirugía laparoscópica monopuerto en obstrucción intestinal. Experiencia inicial  
*Ramón Díaz, Álvaro Bustos, Francisco Rodríguez*
- 94** Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. Reporte de caso  
*Donaldo Arnulfo Bustamante Durón, Ana Carolina García Laínez, Cinthia Waleska Rodríguez Villeda, Diana Cristina Cruz Anariba, Gerardo José Ayestas Moreno, Heidy Larissa Romaña Alvarado, Julia Alejandra Cruz Henríquez*
- MO 98** Duodenopancreatectomía cefálica por enfermedad maligna "borderline": resultados a corto y largo plazo de la resección vascular  
*Juan Santiago Rubio, Pablo Barros Schelotto, Nicolás Aguirre, Néstor Pedraza Alonso, Diego Ramisch, Pablo Farinelli, Juan Cundom, Guillermo Méndez, Enrique Roca, Gabriel Eduardo Gondolesi*
- 106** Eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-integrina en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática y meta-análisis  
*Juan Lasa, Astrid Rausch, Ignacio Zubiaurre*
- 117** Resultados de la colocación de stents auto-expansible en el tratamiento de la obstrucción colorrectal. Neoplasia intrínseca vs. extrínseca  
*José María Álvarez Gallesio, Maximiliano Bun, Lisandro Pereyra, Francisco Schlottmann, José Manuel Mella, Carlos Peczan, Daniel Gustavo Cimmino, Nicolás Agustín Rotholtz*
- 124** Tasa de progresión a displasia de alto grado y adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett durante el seguimiento endoscópico  
*Mariana Omodeo, Lisandro Pereyra, Estanislao J Gómez, Pablo Luna, Raquel González, Carolina Fischer, José M Mella, Guillermo N Panigadi, Daniel G Cimmino, Sílvia C Pedreira, Luis A Boerr*
- 131** Efectividad de la indometacina rectal en la prevención de la pancreatitis post colangiopancreatografía retrógrada endoscópica  
*José Carlos Sotelo, Adrián Sambresqui, Rodrigo Ubeira, Guido Orbe, José Luis Fernández, Nicolás Ortiz, Guillermo Pfaffen, Rodrigo Morán Azzi, Víctor Serafini, Luis Viola*
- 138** Prevalencia de tumores malignos de intestino delgado en pacientes estudiados con cápsula endoscópica  
*Carolina Olano, Alfonso Licio, Joaquín Berrueta*

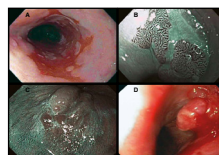


Figura 1. Evaluación endoscópica durante la vigilancia de pacientes con EB. A. Esófago de Barrett de segmento largo (mayor a 3 cm), cuya biopsia arrojó DBG. B. Lengüetas de epitelio columnar evaluadas con NBI y asistencia con CAP. C. Área de epitelio columnar con presencia de nódulos. D. Adenocarcinoma sobre epitelio columnar de EB.

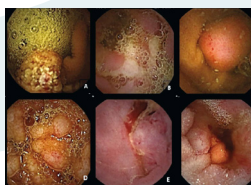


Figura 1. A. Formación tumoral maligna no neoplásica (hemangioma cavernoso). B. linfoma T asociado a enteropatía. C. GIST erosionado. D. linfoma folicular. E. y F. adenocarcinomas.



Sociedad  
Argentina de  
Gastroenterología

Órgano oficial

**SGU** | Sociedad de  
Gastroenterología  
del Uruguay



GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



Órgano oficial

Sociedad  
Argentina de  
GastroenterologíaSGU | Sociedad de  
Gastroenterología  
del Uruguay

Edita: Sociedad Argentina de Gastroenterología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

ISSN 2469-1119

**EDITOR EN JEFE**

Horacio Vázquez  
Hospital de Gastroenterología  
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

**COMITÉ EDITORIAL**

Carolina Bolino  
Gastroenterología Diagnóstica y Terapéutica  
(GEDyT), CABA.

Josefina Etchevers  
Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA.

Jorge Olmos  
Hospital de Clínicas General San Martín,  
Universidad de Buenos Aires, CABA.

María Marta Piskorz  
Hospital de Clínicas General San Martín,  
Universidad de Buenos Aires, CABA.

Lisandro Pereyra  
Hospital Alemán, CABA.

**CONSULTOR**

Julio César Bai  
Hospital de Gastroenterología  
Dr. Carlos Bonorino Udaondo, CABA.

**SECCIÓN IMÁGENES**

Roberto Mazure

**PÁGINA WEB**

Gabriela Longarini

**SECRETARIA**

Mariela García Muñoz

**PRODUCCIÓN Y EDICIÓN**

Raúl Groizard

**DISEÑO Y ARMADO DIGITAL**

Marcelo Romanello

**CORRECTOR**

María Nochteff Avendaño

**REVISORES NACIONALES**

Ana Adet	Mariano Giménez	Silvia Pedreira
Sandra Basso	Andrea González	Ramiro Perea
Claudia Bestani	Nicolás González	María Marta Piskorz
Román Bigliardi	Carlos González del Solar	Margarita Ramonet
Maximiliano Bun	Estanislao Gómez	Judith Sabban
Fernando Cairo	Verónica Gorodner	Graciela Salis
María Cristina Cañero Velasco	Ubaldo Gualdrini	Alicia Sambuelli
Marcela Carballido	Martín Guidi	Fran Schlottmann
Sebastián Augusto Carrica	Silvia Gutiérrez	Edgardo Smecuol
Mariano Cartier	Hui Jer Hwang	Luis Soifer
Fernando Chirido	Nadia Kujta	Laura Sole
Karina Collia	Juan Lasa	Silvia Susana Soler
Luis Colombato	María Eugenia Linares	Gabriel Solzi
Rodolfo Corti	Carlos Miguel Lumi	Eduardo Sosa
Alejandro Costaguta	Pablo Luna	Hugo Tanno
Federico Cuenca Abente	Fernando Man	María del Carmen Toca
Cecilia Curvale	Mariano Marcolongo	Lucio Uranga
Jorge Daruich	Ricardo Mastai	Carlos Vaccaro
Juan Andrés De Paula	Eduardo Mauriño	María Inés Vaccaro
Martín De Santibañez	Alejandra Maynat	Amanda Varela
Judith Doweck	Roberto Mazure	Walter Vasen
Luis Durand	Guillermo Mendez	Federico Villamil
Nora Fernández	Alberto Muñoz	Luis Viola
José L. Fernández	Fabio Nachman	Marta Wagener
Luis Flores	Alejandro Nieponice	Daniel Wainstein
Alfredo García	Juan Manuel O'connor	David Zagalsky
Aníbal Genna	Marina Orsi	Hugo Zandalazini

**REVISORES INTERNACIONALES**

Herbert Burgos	Carolina Olano	Roque Sáenz
Henry Cohen	Julio Carlos Pereira Lima	Asadur Jorge Tchekmedyan
Ángel Lanás	Mario Reis Alvares da Silva	Marcelo Vela
Xavier Llor	José M. Remes-Troche	Elena Verdú

ACTA

GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA



Sociedad  
Argentina de  
Gastroenterología  
**SAGE**

**COMISIÓN DIRECTIVA  
SAGE - PERÍODO 2018**

**PRESIDENTE**

Ubaldo Gualdrini

**VICEPRESIDENTE**

Jorge Olmos

**SECRETARIO**

Nicolás Panigadi

**PROSECRETARIO**

Adrián Sambresqui

**TESORERO**

Omar Rubén Miravalle

**PROTESORERO**

Fabio Nachman

**VOCALES TITULARES**

Claudia Fuxman

Juan Manuel Romeo

Guadalupe Rodríguez Núñez

**VOCALES SUPLENTE**

Daniela Milito

María Dolores Matoso

Sebastián Yasuda

**CONSULTOR EX-PRESIDENTE**

Silvia C. Pedreira

**CONSEJO ASESOR DE SAGE**

Silvia C. Pedreira

Ángel Nadales

Luis M. Bustos Fernández

Alfredo García

Claudio Bilder

**SGU** | Sociedad de  
Gastroenterología  
del Uruguay

**COMISIÓN DIRECTIVA  
SGU - PERÍODO 2017-2018**

**PRESIDENTE**

María Rosa Cruells

**1º VICEPRESIDENTE**

Horacio Gutiérrez Galiana

**2º VICEPRESIDENTE**

Javier San Martín

**SECRETARIA**

Inés Gardill

**TESORERO**

Magdalena De Souza

**SECRETARIA DE ACTAS**

Fabiana Troncone

**VOCALES**

Ana Laura Rodríguez

Claudia Stefanoli

**Suplentes preferenciales**

Carlos Batalla

Rosario Terra

Alicia Pérez Medeiros

**PROGRAMACIÓN NACIONAL**

José Pedro Ibargoyen

**PROGRAMACIÓN INTERNACIONAL**

Eduardo Gutiérrez Galiana

**COMISIÓN FISCAL**

**Miembros titulares**

Cecilia Torres

Ethel Szafer

Leticia Pagani

**Suplentes preferenciales**

Leticia Suárez

Ana Brito

Guido Annuiti

*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. Ni el Comité Editorial de la publicación ni la Sociedad Argentina de Gastroenterología se hacen cargo de ellas.



<b>IMÁGEN DEL NÚMERO</b>	<b>Dolor abdominal agudo y suboclusión intestinal</b> <i>Hugo Gerónimo Altieri Mohedano, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alfères, Shigeru Kozima</i>	<b>71</b>
	<b>Un huésped insospechado</b> <i>Lucila Petruzzi, Diego Sartori, Claudia Fuxman, Ana Cabanne, Juan Pablo Santilli, Kevin Davies, Fabio Nachman</i>	<b>72</b>
<b>CASOS CLÍNICOS</b>	<b>Síndrome de Plummer-Vinson. Reporte de dos casos y revisión de la literatura</b> <i>Bedini Marianela Patricia, Butti Abel Lázaro, Juan Horacio Cuoto, Gorordo Ipiña Rosa, Carolina, Martínez Mariano Emanuel, Pérez Ana Saralia, Trakál Esteban, Zárate Fabián Eduardo, Trakál Juan José</i>	<b>73</b>
	<b>Hallazgo incidental tomográfico en el seguimiento por patología oncológica</b> <i>María de Vedia, Jairo Hernández Pinzón, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Shigeru Kozima</i>	<b>79</b>
	<b>Nódulo de la Hermana María José: de la historia a las imágenes. Una revisión de la literatura basada en casos</b> <i>Ignacio Maldonado Schoijet, Alberto A Rojas, Claudio Cortés, Cristian U Varela</i>	<b>82</b>
	<b>Cirugía laparoscópica monopuerto en obstrucción intestinal. Experiencia inicial</b> <i>Ramón Díaz, Álvaro Bustos, Francisco Rodríguez</i>	<b>90</b>
	<b>Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. Reporte de caso</b> <i>Donaldo Arnulfo Bustamante Durón, Ana Carolina García Láinez, Cinthia Waleska Rodríguez Villeda, Diana Cristina Cruz Anariba, Gerardo José Ayestas Moreno, Heidy Larissa Romaña Alvarado, Julia Alejandra Cruz Henríquez</i>	<b>94</b>
<b>MANUSCRITO ORIGINAL</b>	<b>Duodenopancreatectomía céfálica por enfermedad maligna "borderline": resultados a corto y largo plazo de la resección vascular</b> <i>Juan Santiago Rubio, Pablo Barros Schelotto, Nicolás Aguirre, Néstor Pedraza Alonso, Diego Ramisch, Pablo Farinelli, Juan Cundom, Guillermo Méndez, Enrique Roca, Gabriel Eduardo Gondolesi</i>	<b>98</b>
	<b>Eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-integrina en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática y meta-análisis</b> <i>Juan Lasa, Astrid Rausch, Ignacio Zubiaurre</i>	<b>106</b>
	<b>Resultados de la colocación de stents auto-expansible en el tratamiento de la obstrucción colorrectal. Neoplasia intrínseca vs. extrínseca</b> <i>José María Álvarez Gallesio, Maximiliano Bun, Lisandro Pereyra, Francisco Schlottmann, José Manuel Mella, Carlos Peczan, Daniel Gustavo Cimmino, Nicolás Agustín Rotholtz</i>	<b>117</b>



<b>MANUSCRITO ORIGINAL</b>	<b>Tasa de progresión a displasia de alto grado y adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett durante el seguimiento endoscópico</b>	<b>124</b>
	<i>Mariana Omodeo, Lisandro Pereyra, Estanislao J Gómez, Pablo Luna, Raquel González, Carolina Fischer, José M Mella, Guillermo N Panigadi, Daniel G Cimmino, Silvia C Pedreira, Luis A Boerr</i>	
	<b>Efectividad de la indometacina rectal en la prevención de la pancreatitis post colangiopancreatografía retrógrada endoscópica</b>	<b>131</b>
	<i>José Carlos Sotelo, Adrián Sambresqui, Rodrigo Ubeira, Guido Orbe, José Luis Fernández, Nicolás Ortiz, Guillermo Pfaffen, Rodrigo Morán Azzi, Víctor Serafini, Luis Viola</i>	
	<b>Prevalencia de tumores malignos de intestino delgado en pacientes estudiados con cápsula endoscópica</b>	<b>138</b>
	<i>Carolina Olano, Alfonso Licio, Joaquín Berrueta</i>	

◆ INDEX

<b>IMAGES OF THE NUMBER</b>	<b>Acute abdominal pain and intestinal subocclusion</b>	<b>71</b>
	<i>Hugo Gerónimo Altieri Mohedano, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima</i>	
	<b>An unsuspected guest</b>	<b>72</b>
	<i>Lucila Petruzzi, Diego Sartori, Claudia Fuxman, Ana Cabanne, Juan Pablo Santilli, Kevin Davies, Fabio Nachman</i>	
<b>CASE REPORTS</b>	<b>Plummer-Vinson Syndrome. Report of two cases and literature review</b>	<b>73</b>
	<i>Bedini Marianela Patricia, Butti Abel Lázaro, Juan Horacio Cuoto, Gorordo Ipiña Rosa, Carolina, Martínez Mariano Emanuel, Pérez Ana Saralia, Trakál Esteban, Zárate Fabián Eduardo, Trakál Juan José</i>	
	<b>Tomographic incidental finding in oncologic follow up</b>	<b>79</b>
	<i>Maria de Vedia, Jairo Hernández Pinzón, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Shigeru Kozima</i>	

CASE  
REPORTS

**Sister Mary Joseph's nodule: from the history to the images. A case-based literature review** 82  
*Ignacio Maldonado Schoijet, Alberto A Rojas, Claudio Cortés, Cristian U Varela*

**Single-port laparoscopic surgery in small bowel obstruction. Initial experience** 90  
*Ramón Díaz, Álvaro Bustos, Francisco Rodríguez*

**Overlap syndrome with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Case report** 94  
*Donaldo Arnulfo Bustamante Durón, Ana Carolina García Laínez, Cinthia Waleska Rodríguez Villeda, Diana Cristina Cruz Anariba, Gerardo José Ayestas Moreno, Heidy Larissa Romaña Alvarado, Julia Alejandra Cruz Henríquez*

ORIGINAL  
ARTICLES

**Pancreatoduodenectomy for "borderline" malignancies: short and long-term results of performing vascular resections** 98  
*Juan Santiago Rubio, Pablo Barros Schelotto, Nicolás Aguirre, Néstor Pedraza Alonso, Diego Ramisch, Pablo Farinelli, Juan Cundom, Guillermo Méndez, Enrique Roca, Gabriel Eduardo Gondolesi*

**Efficacy and safety of anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis** 106  
*Juan Lasa, Astrid Rausch, Ignacio Zubiaurre*

**Outcomes of self-expandable stent for the treatment of acute neoplastic colorectal obstruction. Intrinsic vs. extrinsic neoplasia** 117  
*José María Álvarez Gallejo, Maximiliano Bun, Lisandro Pereyra, Francisco Schlottmann, José Manuel Mella, Carlos Peczan, Daniel Gustavo Cimmino, Nicolás Agustín Rotholtz*

**Predictors of progression to High Grade Dysplasia and Esophagus Adenocarcinoma during Barrett's Esophagus endoscopic surveillance** 124  
*Mariana Omodeo, Lisandro Pereyra, Estanislao J Gómez, Pablo Luna, Raquel González, Carolina Fischer, José M Mella, Guillermo N Panigadi, Daniel G Cimmino, Silvia C Pedreira, Luis A Boerr*

**Effectiveness of rectal indomethacin in the prevention of post Endoscopic Retrograde Colangiopancreatography pancreatitis** 131  
*José Carlos Sotelo, Adrián Sambresqui, Rodrigo Ubeira, Guido Orbe, José Luis Fernández, Nicolás Ortiz, Guillermo Pffaffen, Rodrigo Morán Azzi, Víctor Serafini, Luis Viola*

**Prevalence of small bowel malignant tumors in patients studied with capsule endoscopy** 138  
*Carolina Olano, Alfonso Licio, Joaquín Berrueta*

## Dolor abdominal agudo y suboclusión intestinal

Hugo Gerónimo Altieri Mohedano, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Juan Pablo Dos Ramos Alferes, Shigeru Kozima

Servicio de Diagnóstico por Imágenes, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

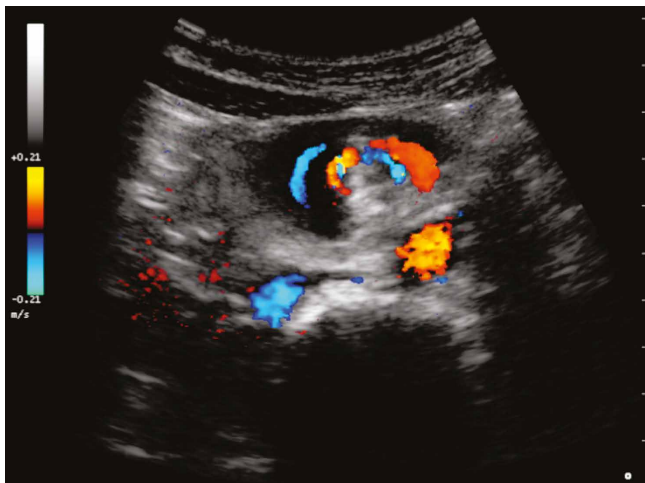
*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):71

Recibido: 24/03/2017 / Aceptado: 23/10/2017 / Publicado online el 18/06/2018

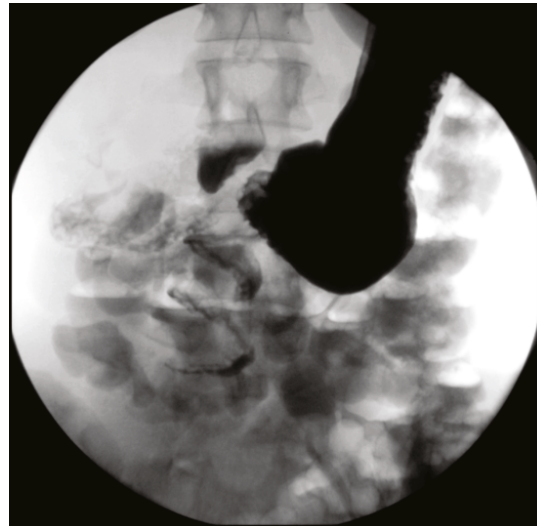
### Caso clínico

Paciente de sexo femenino, de 18 años, que concurre al servicio de emergencias presentando dolor epigástrico agudo e intermitente de 6 horas de evolución. Semiológicamente el dolor empeora con la ingesta y se asocia con náuseas y vómitos de tipo biliosos. Al examen físico, llama la atención la marcada distensión abdominal. Se solicitan como estudios complementarios una ecografía abdominal (Figura 1), un tránsito de intestino delgado con contraste hidrosoluble (Figura 2) y una tomografía computada con contraste oral y endovenoso (Figura 3).

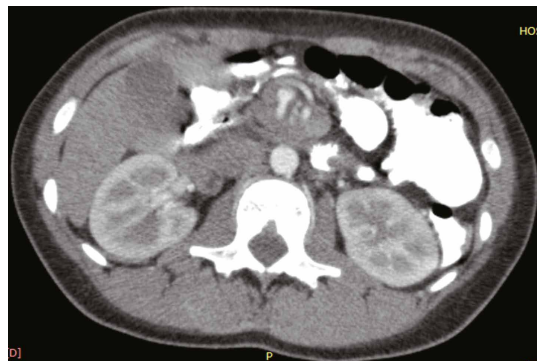
**Figura 1.** Ecografía de abdomen con doppler color.



**Figura 2.** Tránsito de intestino delgado con contraste hidrosoluble.



**Figura 3.** Tomografía computada de abdomen con contraste oral y endovenoso.



**Correspondencia:** Hugo Altieri Mohedano  
Pi y Margall 750. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: 0381 - 156371174  
Correo electrónico: hugoaltieri@hotmail.com

¿Qué diagnóstico le sugieren estas imágenes?

**Resolución del caso en la página 144**



## Un huésped insospechado

Lucila Petruzzi,<sup>1</sup> Diego Sartori,<sup>1</sup> Claudia Fuxman,<sup>1</sup> Ana Cabanne,<sup>2</sup> Juan Pablo Santilli,<sup>2</sup> Kevin Davies,<sup>2</sup> Fabio Nachman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica.

Hospital Universitario Fundación Favaloro. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):72

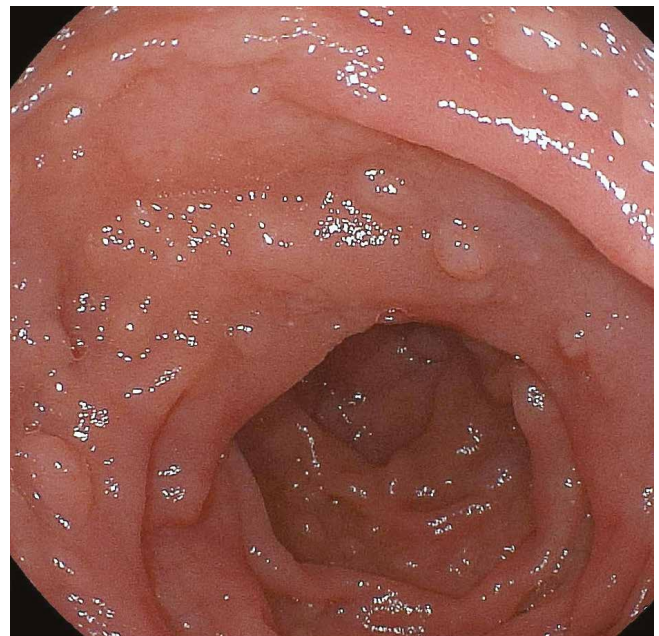
Recibido: 24/05/2017 / Aceptado: 16/01/2018 / Publicado online el 18/06/2018

---

### Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de sexo masculino de 42 años, que consulta por presentar dolor epigástrico de larga data sin otro síntoma asociado. No consume medicación, no refiere antecedentes de viajes recientes ni otro dato de relevancia. El examen físico fue normal, en buen estado general y eunutrido. Los análisis de laboratorio general y la ecografía abdominal no arrojaron datos anormales. Se decide realizar una videoendoscopia digestiva alta (Figura 1), donde se observa en la segunda porción duodenal la mucosa con aspecto granular y con la magnificación se visualizan vellosidades de características normales. Se tomaron biopsias (4 tomas).

**Figura 1.** VEDA: mucosa de segunda porción duodenal con aspecto granular y pliegues conservados.



---

**Correspondencia:** Lucila Petruzzi  
Av. Belgrano 1746, Piso 7° (CP 1110). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Correo electrónico: lpetruzzi@favaloro.org

¿Cuál es su diagnóstico presuntivo?

**Resolución del caso en la página 145**



## Síndrome de Plummer-Vinson. Reporte de dos casos y revisión de la literatura

Bedini Marianela Patricia,<sup>1</sup> Butti Abel Lázaro,<sup>1</sup> Juan Horacio Cuoto,<sup>2</sup> Gorordo Ipiña Rosa Carolina,<sup>1</sup> Martínez Mariano Emanuel,<sup>2</sup> Pérez Ana Saralía,<sup>2</sup> Trakál Esteban,<sup>1</sup> Zárate Fabián Eduardo,<sup>1, 2</sup> Trakál Juan José<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clínica Universitaria Reina Fabiola.

<sup>2</sup> Hospital Córdoba.  
Córdoba, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):73-78

Recibido: 05/04/2017 / Aceptado: 15/01/2018 / Publicado ON-line: 18/06/2018

### Resumen

La tríada de anemia ferropénica, disfagia y membranas esofágicas, conocida como Síndrome de Plummer-Vinson (SPV) o Paterson-Kelly (SPK), se presenta frecuentemente en mujeres de edad media, aunque en la bibliografía existen reportes de casos en otros grupos etarios. A pesar de que existen diversas hipótesis, su patogenia aún no se encuentra totalmente definida; el déficit de hierro es el principal responsable de las alteraciones anatómicas y funcionales que se producen a nivel esofágico.

Su manifestación clínica principal es la disfagia, inicialmente intermitente y luego progresiva, asociada con síntomas atribuibles a ferropenia, como coiloniquia y queilitis, entre otros. El diagnóstico es clínico e imagenológico; la videoendoscopia digestiva alta (VEDA) es una herramienta esencial que permite además el abordaje terapéutico. Su tratamiento consiste tanto en la reposición de hierro como en técnicas endoscópicas que varían de acuerdo con la experiencia y la disponibilidad de cada centro.

Exponemos dos casos clínicos con anemia, disfagia, pérdida de peso, glositis atrófica y queilitis angular, que evidenciaron tanto en el tránsito esofagogastroduodenal como en la VEDA

la presencia de una membrana esofágica superior. En uno de ellos, se realizó la ruptura espontánea al efectuar el paso del endoscopio; mientras que en el otro se utilizó la dilatación endoscópica por medio de un balón. Ambos presentaron resolución inmediata de los síntomas y excelente evolución clínica.

**Palabras claves.** Disfagia, membrana esofágica, Síndrome de Plummer-Vinson, Síndrome Patterson-Kelly, anemia sideropénica.

### Plummer-Vinson Syndrome. Report of two cases and literature review

#### Summary

The triad of iron deficiency anemia, dysphagia, and esophageal membranes, known as Plummer Vinson or Paterson-Kelly Syndrome, occurs infrequently in middle-aged women. Although there are several hypotheses, its pathogenesis is not yet fully defined, with the iron deficiency being the main responsible for the anatomical and functional alterations that occur at the esophageal level.

Its main clinical manifestation is dysphagia, initially intermittent and then progressive, associated with symptoms attributable to iron deficiency, such as coiloniquia, cheilitis, among others. The diagnosis is clinical and imaging; with endoscopy being an essential tool that also allows a therapeutic approach. Its treatment consists of both iron replacement and endoscopic techniques that vary according to the experience and availability of each center.

We report two clinical cases with anemia, dysphagia, weight loss, atrophic glossitis and angular cheilitis, which showed

**Correspondencia:** Bedini Marianela Patricia  
Estrada 30, Piso Tercero, Departamento D. Córdoba Capital, Córdoba, Argentina  
Tel: 0351-152260757  
Correo electrónico: marianelabedini@gmail.com

*the presence of a superior esophageal membrane in the barium esophagogastrroduodenal transit and endoscopy. In one of them, the spontaneous rupture was performed when the endoscopy was made; while in the other endoscopic dilation was used by means of a balloon. Both presented immediate resolution of the symptoms and excellent clinical evolution.*

**Key words.** *Dysphagia, esophageal membranes, Plummer-Vinson syndrome, Patterson-Kelly syndrome, sideropenic anemia.*

### Abreviaturas

SPV: *síndrome de Plummer-Vinson.*

SPK: *síndrome de Patterson Kelly.*

VEDA: *videoendoscopia digestiva alta.*

TEGD: *tránsito esófagogastrroduodenal.*

### Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino, 48 años, oriunda de Córdoba capital, Argentina, con antecedentes personales de insulinoma y anemia crónica, que acude a la consulta por disfagia intermitente de un año de evolución. La misma se presentó inicialmente ante sólidos, progresó posteriormente a líquidos y se asoció en el último mes con regurgitación de alimentos. Refirió además parestesias en miembros inferiores, astenia y pérdida de peso.

El examen físico inicial reveló solo la presencia de queilitis angular y glositis atrófica (Figura 1 y 2). Laboratorio: anemia microcítica e hipocrómica (hematíes:

451.0000/mm<sup>3</sup>, Hgb: 9,3 g%, Hto: 32,5%, VCM: 72 fl; HCM: 20,6 pg, CHCM: 28,6 g%); trombocitosis reactiva (plaquetas: 750.000/mm<sup>3</sup>) y en su perfil ferrocínético se objetivó la disminución franca de los depósitos de hierro (ferremia: 27 ug%, transferrina: 312 ug%, saturación de transferrina: 9%). Los niveles de vitamina B12 (380 pg/ml), el hepatograma, el proteinograma, la función tiroidea y renal se registraron normales.

Se efectuó un tránsito esófagogastrroduodenal (TEGD) que reveló a nivel esofágico superior la presencia de una ligera membrana que no impedía el pasaje del material de contraste (Figura 3). Se programó la realización de una videoendoscopia digestiva alta (VEDA), objetivándose la presencia de una membrana grisácea en el tercio superior esofágico, la cual ocupaba menos del 25 % de la circunferencia (Figura 4). No se evidenciaron alteraciones patológicas significativas en el duodeno y en el estómago. Se realizó una dilatación esofágica en tres tiempos con balón neumático de expansión radial controlada (Boston Scientific ® 10-12 mm), hasta un máximo de 12 atmósferas, sin complicaciones inmediatas ni tardías posteriores al procedimiento (Figura 5).

Las biopsias obtenidas informaron la presencia de una gastritis crónica folicular activa con evidencia de infección por *Helicobacter pylori*, duodenitis crónica inespecífica y esofagitis moderada con acantosis e hiperqueratosis.

Ante los hallazgos clínicos y de los estudios complementarios se arribó al diagnóstico de SPV.

**Figura 1.** *Queilitis angular.*



**Figura 2.** *Lengua depapilada.*



**Figura 3.** Membrana esofágica superior en el TEGD.



**Figura 4.** Membrana esofágica superior, blanco grisácea, que ocupa el 25% de la circunferencia, visualizada durante la realización de la VEDA.



**Figura 5.** Dilatación endoscópica con balón neumático de expansión radial controlada (Boston Scientific® 10-12 mm) sin complicaciones inmediatas ni tardías posteriores al procedimiento.



La paciente presentó evolución favorable, en tratamiento por su anemia ferropénica en el servicio de hematología, con resolución completa de los síntomas.

### Caso clínico 2

Paciente de sexo masculino, 25 años, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 1, anemia crónica y litiasis renal, que consultó por disfagia intermitente y progresiva, de 8 meses de evolución, asociada con pérdida de peso, astenia y odinofagia. Además, refirió haber presentado durante los meses previos a la consulta un episodio de impactación de un bolo alimentario con resolución espontánea.

El examen físico reveló signos de deshidratación moderada, glositis, queilitis angular y coiloniquia (Figura 6). Laboratorio: anemia microcítica e hipocrómica (Hgb: 12,4 g/dl, Hto: 36,2%, VCM: 70fl).

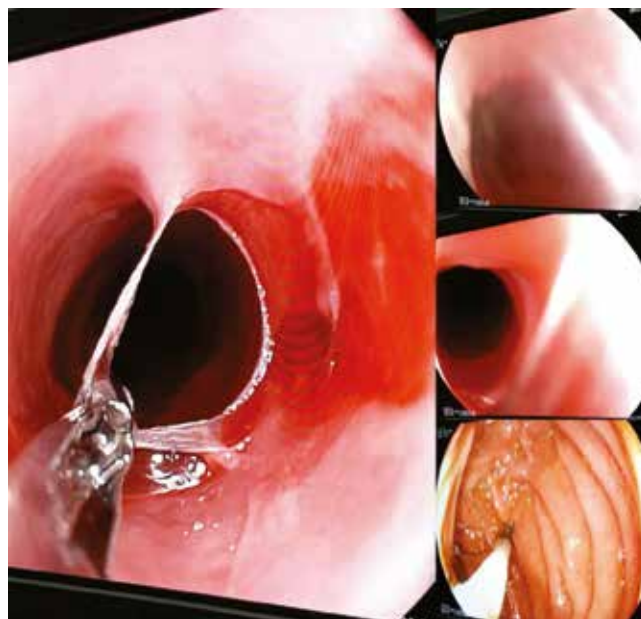
En una videodeglución se demostró la presencia de una membrana a nivel faringoesofágico que provocaba enlentecimiento en el pasaje del material de contraste (Figura 7). La VEDA objetivó a nivel cricofaríngeo una estrechez significativa, correspondiente con una membrana esofágica superior, la cual logró franquearse con el endoscopio, observándose restos de esta adheridas a dicho nivel y la mucosa de aspecto erosivo (Figura 8).

Los resultados anatomopatológicos informaron mucosa esofágica con inflamación crónica moderada, gastritis crónica leve y duodenitis inespecífica. Con los hallaz-

**Figura 6.** Al examen físico la presencia de glositis atrófica, coiloniquia y queilitis angular.



**Figura 8.** Se observa la presencia de una membrana durante la realización de la VEDA, con restos de la mucosa erosionada y adherida a nivel esofágico superior.



**Figura 7.** Membrana esofágica en la video deglución.



gos previamente descriptos se concluyó como diagnóstico definitivo de SPV.

El TEGD de control demostró deglución conservada y un correcto pasaje del medio de contraste. Posterior al procedimiento, el paciente evolucionó favorablemente, con mejoría notable de su disfagia y buena tolerancia a la dieta.

**Discusión**

En el año 1912 Plummer describió un conjunto de pacientes que presentaban disfagia secundaria a espasmos esofágicos.<sup>1</sup> Vinson en 1922 reportó casos de anemia ferropénica asociada a disfagia, la cual atribuyó predominantemente a trastornos psiquiátricos.<sup>2</sup> Sin embargo fueron Paterson y Kelly quienes finalmente establecieron que dicha disfagia en pacientes con anemia sideropénica era producida debido a la presencia de membranas.<sup>3</sup> Desde entonces se conoce a la tríada constituida por disfagia, anemia sideropénica y membranas esofágicas como SPV o SPK, entre otros nombres menos frecuentes.

Constituye una entidad rara que ocurre predominantemente en mujeres caucásicas, entre los 40 y los 70 años, y que se presenta esporádicamente en el sexo masculino, niños y/o adolescentes.<sup>4,5</sup>

A pesar de que su incidencia es poco conocida, se cree que ha disminuido durante los últimos años debido tanto al avance en los cuidados de la salud, como a la mejoría en el tratamiento de la anemia ferropénica, sobre todo en mujeres embarazadas.<sup>6</sup>

El síntoma más frecuente es la disfagia orofaríngea, indolora, intermitente, de grado leve a moderado, inicialmente ante alimentos sólidos, con progresión posterior a líquidos.<sup>7</sup> Esta lenta evolución lleva en la mayoría de los casos a un retraso diagnóstico. En un estudio prospectivo de 135 pacientes, el promedio de duración de los síntomas hasta la consulta fue de 5 años y 4 meses.<sup>5</sup>



Asimismo, pueden presentarse otros signos y síntomas secundarios al déficit de hierro, tales como lengua depapilada, queilitis angular y coiloniquia, entre otros. Ocasionalmente se ha asociado con esplenomegalia e hipertrofia tiroidea.<sup>8</sup> La anemia ferropénica constituye una forma de presentación de enfermedad celíaca y han sido reportados casos en la literatura de asociaciones con el SPV, por lo que se aconseja la realización de biopsias duodenales durante la endoscopia.<sup>9, 10</sup>

Las membranas corresponden a estructuras únicas, de epitelio plano estratificado, blanquecinas, que se localizan principalmente en el tercio esofágico superior, aunque pueden desarrollarse en cualquier parte del trayecto esófago-gástrico e inclusive encontrarse más de una de ellas.<sup>11</sup> Si bien la mayoría de los casos poseen de manera conjunta anemia y membranas esofágicas, su asociación no es perfecta y existen casos con hemograma y perfil ferrocínético normal.<sup>12</sup>

Su patogénesis no ha sido esclarecida completamente y han sido propuestas varias hipótesis. La principal de ellas establece que el epitelio del esófago al presentar un recambio celular muy elevado necesita hierro para realizar una correcta síntesis celular.<sup>12</sup> Cuando existe déficit de este, la mucosa se atrofia y las células degeneradas producen membranas blanquecinas.<sup>8, 12, 13</sup> Existen reportes que establecen que la disfagia es producida también por un trastorno funcional, uno de los cuales fue el efectuado por Dantas y col. Ellos realizaron un examen manométrico en pacientes con SPV y pudieron observar que presentaban contracciones esofágicas de menor intensidad en relación con quienes no poseían dicho síndrome, y que las mismas se normalizaban al mejorar la anemia ferropénica.<sup>14</sup> Esto podría ser explicado, ya que la hemoglobina es necesaria para la producción de óxido nítrico, y debido a su déficit se producen alteraciones tanto en la peristalsis como en la relajación del esfínter esofágico superior.<sup>7</sup> Sin embargo, el hecho de que ocurra en pacientes que no presentan anemia ni déficit nutricional, genera la hipótesis de que estarían implicados otros determinantes, como por ejemplo factores inmunológicos, genéticos y medioambientales.<sup>15</sup>

El diagnóstico se realiza a partir de tres pilares: clínico, radiológico y endoscópico. El TEGD resulta de vital importancia en el estudio de todo paciente con disfagia, por lo que constituye el primer método complementario a realizar. A pesar de ello, membranas con 1-2 mm de proyección pueden no detectarse, observándose en un reciente estudio prospectivo que el 14% que presentaban una membrana esofágica en la endoscopia no evidenciaban alteraciones en los estudios baritados.<sup>15</sup>

La importancia de esta entidad radica en que constituye una lesión precancerosa.<sup>9</sup> Estudios previos sugie-

ren que entre el 3 y 16 % de los pacientes con anemia y déficit de hierro desarrollan algún tipo de cáncer en el tracto digestivo superior.<sup>7</sup> Si bien la mayor proporción se producen en el esófago, también pueden producirse en el estómago, la cavidad oral y la hipofaringe.<sup>10-16</sup> En la actualidad no hay guías sobre el tiempo de vigilancia endoscópica, sin embargo, la mayoría de los reportes de casos y series prospectivas establecen necesario realizar un seguimiento endoscópico anual.<sup>5</sup>

El primer paso en el tratamiento consiste en normalizar los depósitos de hierro ya que varias series muestran una franca mejoría posterior a esto, logrando inclusive evitar la utilización de técnicas endoscópicas.<sup>4, 7</sup>

Pese a esto, la endoscopia es esencial, ya que no solo constituye una importante herramienta diagnóstica sino también terapéutica, que permite descartar la presencia de otras lesiones asociadas. A menudo la ruptura de la membrana ocurre accidentalmente durante la insuflación del esfínter esofágico superior, principalmente cuando la visualización no es directa y la membrana es fina e incompleta.<sup>7, 15-17</sup> La terapéutica endoscópica varía ampliamente según los recursos y la experiencia del centro. Entre el 80 y el 90 % de los casos responden exitosamente a la dilatación con bujías de Savary o balón.<sup>18</sup> No se encontraron en la literatura diferencias tanto en la resolución de síntomas como en la recurrencia al utilizar una u otra técnica.<sup>6</sup> La principal ventaja de la dilatación esofágica consiste en la baja tasa de complicaciones como sangrado o perforación y la franca mejoría posterior al tratamiento. Sin embargo, en algunas series de casos la tasa de recurrencia va del 14 al 30%.<sup>5</sup> Uno de los tratamientos de elección es la sección radiada de la membrana mediante criocirugía ya que, a diferencia de las técnicas de dilatación, no presenta recurrencias.<sup>10</sup>

Cuando se presentan estructuras refractarias o recurrentes se puede considerar realizar dilatación combinada con corticoides,<sup>16</sup> mitomicina,<sup>17</sup> terapia incisional,<sup>10</sup> colocación de *stent* o cirugía.<sup>6</sup> Existen otras técnicas terapéuticas descritas, como la terapia de coagulación con argón plasma o lisis por láser n-YAG, pero su eficacia y seguridad necesitan ser corroboradas por medio de estudios prospectivos.<sup>5-19</sup> En líneas generales su pronóstico es bueno, con excepción de aquellos pacientes que evolucionan a cáncer.

## Conclusiones

En ambos casos clínicos se arribó al diagnóstico de SPV. A pesar de que constituye una entidad de baja frecuencia, debemos considerarla en el diagnóstico diferencial de todo paciente con disfagia progresiva, pérdida de peso y anemia ferropénica. La utilización de los métodos

complementarios nos permite realizar el diagnóstico de certeza y la terapéutica correspondiente. No debemos olvidar que su condición precancerosa nos obliga al seguimiento periódico y a la resolución de la anemia tan pronto como sea posible. Nos pareció importante realizar el reporte de estos casos clínicos debido a la baja frecuencia de esta patología, la importancia de su diagnóstico temprano, la gran variedad terapéutica disponible y el importante giro diagnóstico/pronóstico que podemos provocar en la actualidad en estos pacientes.

## Referencias

1. Plummer HS. Diffuse dilatation of the esophagus without anatomic stenosis (cardiospasm): A report of ninety-one cases. *JAMA* 1912; 58: 2013-2015.
2. Vinson PP. A case of cardiospasm with dilatation and angulation of the esophagus. *Med Clin North Am* 1919; 3: 623-627.
3. Kelly AB. Spasm at the entrance of the esophagus. *J Laryngol Otol* 1919; 34: 285-289.
4. Enomoto M, Kohmoto M, Arafa UA, Shiba M, Watanabe T, Tominaga K, Fujiwara Y, Saeki Y, Higuchi K, Nishiguchi S, Shiomi S, Osugi H, Kinoshita H, Arakawa T. Plummer-Vinson syndrome successfully treated by endoscopic dilatation. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2348-2351.
5. Bakari G, Benelbarhdadi I, Bahije L, El Feydi Essaid A. Endoscopic treatment of 135 cases of Plummer-Vinson web: a pilot experience. *Gastrointest Endosc* 2014; 80: 738-741.
6. Van Boeckel PGA, Siersema PD. Refractory esophageal strictures: what to do when dilation fails. *Curr Treat Op Gastroenterol* 2015; 13: 47-58.
7. Tahara T, Shibata T, Okubo M, Yoshioka D, Ishizuka T, Sumi K, Kawamura T, Nagasaka M, Nakagawa Y, Nakamura M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. A case of Plummer-Vinson Syndrome Showing Rapid Improvement of dysphagia and esophageal web after two weeks of iron therapy. *Case Rep Gastroenterol* 2014; 8: 211-215.
8. Lanke G, Koduru P, Bhutani MS. Case Report: Plummer-Vinson syndrome presenting as squamous cell carcinoma of esophagus. *J Dig Endosc* 2016; 7: 71-73.
9. Jessner W, Vogelsang H, Püspök A, Ferenci P, Gangl A, Novacek G, Bodisch A, Etienne Wenzl M. Letter to Editor: Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postcricoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1208-1209.
10. Gültepe I, Ba arano lu M. Two cases with Plummer-Vinson syndrome in the 21st century. *Turk J Gastroenterol* 2016; 27: 81-82.
11. Seo MH, Chun HJ, Jeon YT, Park SC, Keum B, Kim Y-S, Seo YS, Lee HS, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Esophageal web resolved by endoscopic incision in a patient with Plummer-Vinson syndrome. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 1142-1143.
12. Mangla A, Agarwal N, Yu J, Telfer M. Clinical Image: Spooning of the nails and webbing of the esophagus: koilonychia and Plummer-Vinson Syndrome. *Clin Case Rep* 2015; 3: 1054-1055.
13. Changela K, Haeri NS, Krishnaiah M, Reddy M. Plummer-Vinson Syndrome with Proximal Esophageal Web. *J Gastrointest Surg* 2016; 20: 1074-1075.
14. Dantas RO, Villanova MG. Esophageal motility impairment in Plummer-Vinson syndrome. Correction by iron treatment. *Dig Dis and Sci* 1993; 38: 968-971.
15. Goel A, Lakshmi CP, Bakshi SS, Soni N, Koshy S. Single-center prospective study of Plummer-Vinson syndrome. *Dis Esophagus* 2016; 29: 837-841.
16. Kim K, Kim MC, Jung GJ. Gastric cancer occurring in a patient with Plummer-Vinson syndrome: A case report. *W J Gastroenterol* 2005; 11: 7048-7050.
17. Katsinelos P, Gkagkalis S, Chatzimavroudis G, Zavos C, Spyridakis J, Kountouras J. Recurrent esophageal web in Plummer-Vinson syndrome successfully treated with post dilation intralesional injection of mitomycin C. *Gastrointest Endosc* 2012; 75: 1124.
18. Kochhar R, Poornachandra KS. Intralesional steroid injection therapy in the management of resistant gastrointestinal strictures. *W J Gastrointest Endosc* 2010; 2: 61-68.
19. González Wellens N, Mínguez S, Lozano M, Olive A. Argon plasma coagulation therapy of upper esophageal web in a patient with Plummer-Vinson syndrome: A new therapeutical option. *Cartas al Editor Med Clin (Barc)* 2010; 135: 135-142.



## Hallazgo incidental tomográfico en el seguimiento por patología oncológica

María de Vedia, Jairo Hernández Pinzón, Nebil Larrañaga, Germán Espil, Shigeru Kozima

Departamento de diagnóstico por imágenes CEMIC. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):79-81

Recibido: 17/05/2017 / Aceptado: 17/01/2018 / Publicado ON-line: 18/06/2018

### Resumen

*El aneurisma de la vena porta es una entidad muy poco frecuente y, por lo general, es un hallazgo incidental en los estudios radiológicos. Los pacientes son generalmente asintomáticos o pueden tener dolor abdominal, hemorragia o ictericia. Aunque es raro, pueden tener complicaciones muy graves, como trombosis o ruptura, que pueden necesitar una intervención quirúrgica urgente para salvar su vida. Es por eso por lo que los médicos tienen que hacer un seguimiento clínico y radiológico de estos pacientes. La ecografía, el ecodoppler, la angioresonancia y la angiotomografía son los métodos más útiles para estudiar esta entidad.*

**Palabras claves.** Tomografía, abdomen, hallazgos, incidental, diagnóstico, aneurisma, vena porta, oncología.

### Tomographic incidental finding in oncologic follow up

#### Summary

*Portal vein aneurysm is a very infrequent entity, and it is usually, an incidental finding in radiologic studies. Patients are usually asymptomatic, or they can have abdominal pain, hemorrhagic bleeding or jaundice. Although it is rare, they can have very serious complications such as thrombosis or rupture that may need an urgent surgery intervention to save their life. That is why physicians have to make a close clinical and radiological follow-up of these patients. US, Doppler-US, MRI Angiography and TC Angiography are the most useful methods to study this entity.*

**Key words.** Tomography, abdomen, findings, incidental, diagnosis, aneurysm, portal vein, oncology.

La radiología es una de las especialidades médicas que más se ha ido modificando en las últimas décadas, consecuencia del gran avance tecnológico y científico. Los estudios por imágenes son cada vez más solicitados por los profesionales de la salud. Es por esto que se ha registrado un aumento en la detección de hallazgos incidentales, es decir, aquellos que no están relacionados con el motivo de realización del estudio. La principal problemática de esta situación es poder diferenciar qué hallazgos son relevantes de aquellos que no lo son, para así poder definir una conducta adecuada.

#### Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de sexo femenino de 81 años, asintomática y sin hallazgos relevantes al exa-

**Correspondencia:** María de Vedia  
Galván 1402. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel: 1535825429  
Correo electrónico: merydevedia@gmail.com

men físico, que se encuentra en seguimiento por cáncer de colon con metástasis hepática. Se le realiza una tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, en la que se evidencia una dilatación sacular de 31 mm de diámetro a nivel de la vena porta (Figura 1). El diagnóstico radiológico fue el de un aneurisma de la vena porta. Se tomó una conducta expectante y la paciente continuó asintomática, en seguimiento tanto clínico como mediante imágenes.

### Discusión

El aneurisma de la vena porta es una entidad infrecuente, con menos de 200 casos reportados hasta el año 2015.<sup>1</sup> Representa el 3% de los aneurismas venosos y se localiza con mayor frecuencia en la confluencia esplénica mesentérica, pudiendo ser intra o extrahepático.<sup>2</sup>

Su etiología puede ser congénita (por debilidad de la pared vascular) o adquirida (cirrosis, pancreatitis, trauma, invasión neoplásica, etcétera.).<sup>3</sup>

Los pacientes suelen estar asintomáticos o referir dolor abdominal inespecífico. En el caso de comprimir estructuras adyacentes, pueden presentar ictericia secundaria a compresión de las vías biliares o hemorragia gastrointestinal en el caso de que se produjera una fístula con el tracto digestivo.<sup>4-5</sup>

Los aneurismas de la vena porta suelen mantenerse estables a lo largo del tiempo y se recomienda su seguimiento radiológico si se trata de un hallazgo incidental.<sup>3</sup> Se han descrito múltiples complicaciones, entre las que se destacan la hipertensión portal, la ruptura en el 2,2%,

trombosis en el 30% y la compresión de estructuras adyacentes mencionada anteriormente.<sup>6</sup> En caso de que alguna de ellas ocurra o el aneurisma aumente de tamaño, puede estar indicada la cirugía.<sup>3</sup>

La ecografía es el método de mayor utilidad para su diagnóstico, evidenciándose una imagen anecoica cercana al hilio hepático. El doppler color es esencial para diferenciarlo de lesiones quísticas. Cuando el aneurisma se complica además con una trombosis, deberá realizarse su diagnóstico diferencial con masas sólidas, ya que pueden visualizarse como imágenes ecogénicas.<sup>6</sup>

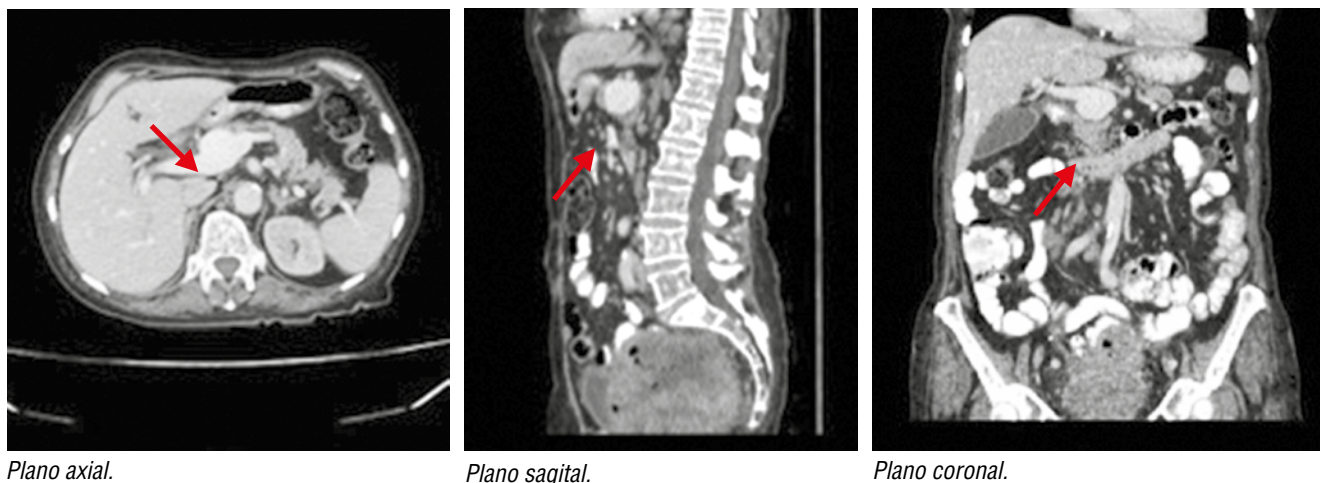
La angiografía y la tomografía computada son también técnicas de utilidad para su detección cuando la ecografía no es concluyente. Se considera que el diámetro máximo portal es de 15 mm en pacientes sin patología hepática y de 19 mm en pacientes cirróticos, por lo que valores mayores a los 20 mm son considerados aneurismáticos. Las ramas intrahepáticas son consideradas patológicas si superan los 7 mm en pacientes sanos y 8,5 mm en pacientes con enfermedad hepática.<sup>2</sup>

### Conclusión

Si bien los aneurismas de la vena porta son entidades muy infrecuentes y que generalmente son asintomáticos, es importante que el médico tratante lleve un control clínico y radiológico estrecho del paciente, para así evitar complicaciones que puedan ser fatales.

La ecografía doppler es el mejor método para el seguimiento de esta patología ya que evita la radiación en pa-

**Figura 1.** Tomografía computada de abdomen y pelvis en plano sagital, axial y coronal, donde se evidencia la dilatación aneurismática de la vena porta a nivel de su raíz de 31 mm (flechas).



cientes que se ven expuestos constantemente a ella debido a numerosos procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

En cuanto a los hallazgos incidentales en oncología, el verdadero desafío consiste en poder diferenciar aquellos hallazgos que son relevantes de los que no lo son, para poder así ayudar a los pacientes evitando sobrediagnósticos.

### Referencias

1. Laurenzi A, Ettore GM, Lionetti R, Meniconi RL, Colasanti M, Vennarecci G. Portal vein aneurysm: What to know. *Digestive and Liver Disease* 2015; 47: 918-923.
2. González de la Huebra Labrador T, Gálvez González E, Villanueva Delgado M, Corrales Pinzón R, El Karzazi Tarazona K, Garrote Pascual A. Lo que el hilio hepático esconde. Presentación electrónica educativa. SERAM 2014. Poster n°: S-0778.
3. Rafiq SA, Sitrin MD. Portal vein aneurysm, case report and review of the literature. *Gastroenterology Hepatology (NY)* 2007; 3: 296-298.
4. Koc Z, Oguzkurt L, Ulasan S. Portal Venous System Aneurysms: Imaging, Clinical Findings, and a Possible New Etiologic Factor. *American Journal of Roentgenology* 2007; 189: 1023-1030.
5. Andraus W, Campos Amico Ê, Autran Machado M, Bacchella T, Machado MC. Portal vein aneurysm. *Clinics* 2007; 62: 2.
6. Schwope RB, Margolis DJ, Raman SS, Kadell BM. Portal vein aneurysms: a case series with literature review. *J Radiol Case Rep* 2010; 4: 28-38.

# Sister Mary Joseph's nodule: from the history to the images. A case-based literature review

Ignacio Maldonado Schoijet,<sup>1</sup> Alberto A Rojas,<sup>2</sup> Claudio Cortés,<sup>3</sup> Cristian U Varela<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Imagenología Clínica Dávila y Clínica Alemana. Universidad de los Andes y Universidad Mayor.

<sup>2</sup> Departamento de Imagenología, Clínica Dávila.

<sup>3</sup> Departamento de Imagenología Hospital Clínico, Clínica Alemana. Universidad de Chile. Santiago de Chile, Chile.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):82-89

Recibido: 07/06/2017 / Aceptado: 15/02/2018 / Publicado ON-line: 18/06/2018

## Summary

*Sister Mary Joseph's nodule refers to a palpable nodule bulging into the umbilicus as result of a malignant cancer in the abdomen or pelvis. It is associated with multiple peritoneal metastases and usually indicates an advanced stage of disease with a poor prognosis. Most cases are metastatic adenocarcinoma malignancies. The most common primary sites are the gastrointestinal tract (Gastric, Colonic and Pancreas) that accounts for about a half of the underlying sources (52%) and gynecologic (ovarian and endometrial cancer, 28%). This article describes Sister Joseph's nodule, with a brief overview from history to imaging features in computed tomography.*

**Key words.** *Sister Mary Joseph's nodule, peritoneal neoplasms, neoplasm metastasis, gastrointestinal neoplasms, ovarian neoplasms.*

## Nódulo de la Hermana María José: de la historia a las imágenes. Una revisión de la literatura basada en casos

### Resumen

*El nódulo de la Hermana María José, se refiere a una masa palpable en el ombligo que se traduce en una neoplasia avanzada del abdomen o pelvis. Está asociado con la presencia de múltiples metástasis peritoneales y usualmente indica una enfermedad avanzada con mal pronóstico. La mayoría de los casos son neoplasias de tipo adenocarcinoma metastásico. Las causas más comunes son las neoplasias del tracto gastrointestinal (gástrico, colon y páncreas) y representa la mitad de los primarios (52%) y ginecológico (cáncer de ovario y endometrio, 28%). Este reporte busca describir el nódulo de la hermana María José, con una breve reseña de su historia y sus características en la tomografía computada.*

**Palabras claves.** *Nódulo de la Hermana María José, neoplasias peritoneales, metástasis, neoplasias gastrointestinales, neoplasias ováricas.*

Sister Mary Joseph's nodule (SMJN) is a palpable periumbilical cutaneous lesion indicative of an underlying advanced intraabdominal neoplastic disease and its presence implies a poor prognosis.<sup>1,2</sup> This review aims to describe the SMJN sign, focusing in its history, clinical and imaging features of multidetector computed tomography (MDCT) images, through cases.

**Correspondencia:** Ignacio Maldonado Schoijet  
Av. Recoleta 464 (Zip: 8431657), Departamento de Imagenología,  
Clínica Dávila. Santiago de Chile, Chile. Tel: +56 9 99641172  
Correo electrónico: [imschoijet@gmail.com](mailto:imschoijet@gmail.com)

## History

The name, was originally coined by Sir Hamilton Bailey, an English surgeon and the first to mention it in its book "Demonstrations of Physical Signs in Clinical Surgery", published in 1949, honoring the Sister Mary Joseph (1856-1939) (Figure 1), who was superintendent nurse and Dr. William Mayo most frequent first assistant, at the St. Mary's Hospital (now Mayo Clinic) of Rochester, Minnesota.

The Sister Mary Joseph, was the first person who observed that the patients with advanced abdominal-pelvic malignancies, frequently presented a periumbilical palpable nodule.<sup>3, 4</sup> Until now, over 400 cases has being published.<sup>5</sup>

## Clinical features

This nodule refers to a non-sensible palpable, periumbilical nodule bulge which color varies from violaceous to reddish brown that may appear as vascular structure. Occasionally skin ulcerations or fissures with even hematic, serous or purulent discharge can be observed. The lesion diameter rarely exceeds 5 centimeters, even so, it can be larger and simulate an umbilical hernia (Figures 2, 3, 4, and 7).<sup>6</sup>

The SMJN represents 1-3% of the secondary locations of the gastrointestinal malignancies.<sup>7</sup> Despite the majority of the primary lesions that can be identified with imaging studies, in a third of the cases (15-30%) the primary lesion remains unidentified even through tissue samples (molecular biology and immunohistochemistry).<sup>8</sup>

The most frequent malignancy metastases are gastrointestinal adenocarcinomas (gastric, colon and pancreas) and gynecological (ovary and endometrium), with a 52% and 28% respectively. Gastrointestinal malignancies are, as group, the most frequent neoplasms. Gastric origin can be found as cause of the 25% of the SMJN, followed by colorectal (10%) and pancreas (7%). The types of this tumors are 75% adenocarcinomas, followed by carcinoids and undifferentiated tumors.<sup>5</sup>

Gynecological origin like epithelial ovary neoplasm and especially, the papillary cystadenocarcinoma that just by itself is the first cause of the SMJN in this group (34%).<sup>1, 9</sup>

## Pathophysiology

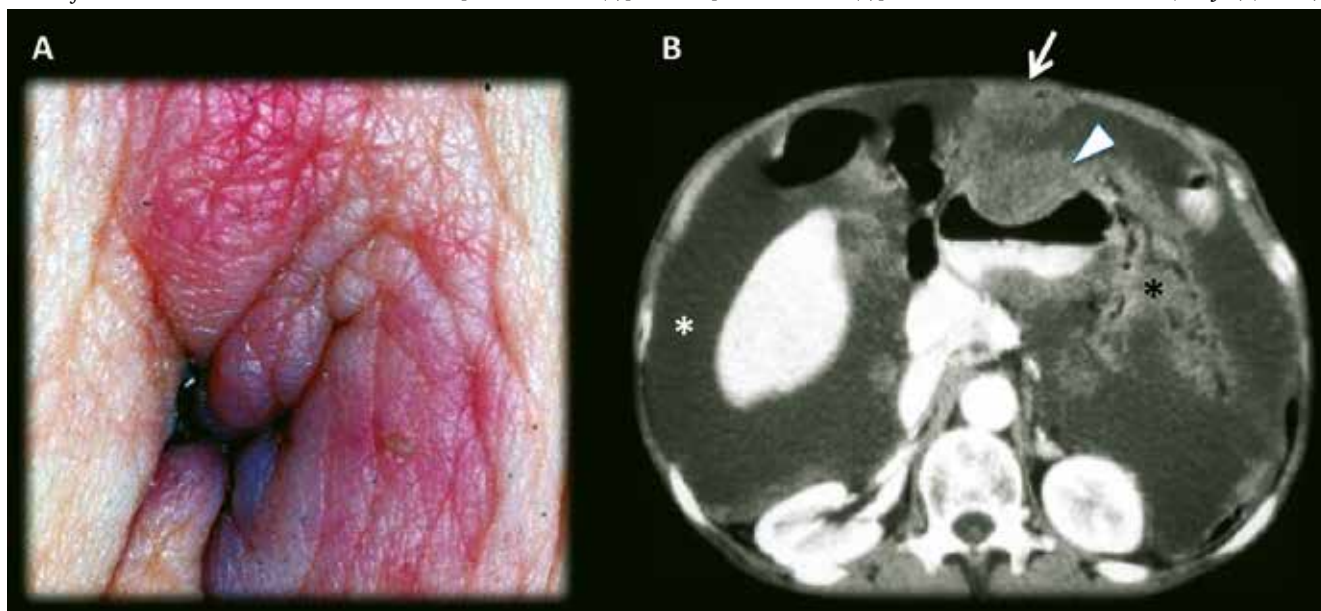
The mechanism which these tumors spreads to the umbilicus remains unclear, however, several hypotheses has been developed including 3 possible dissemination



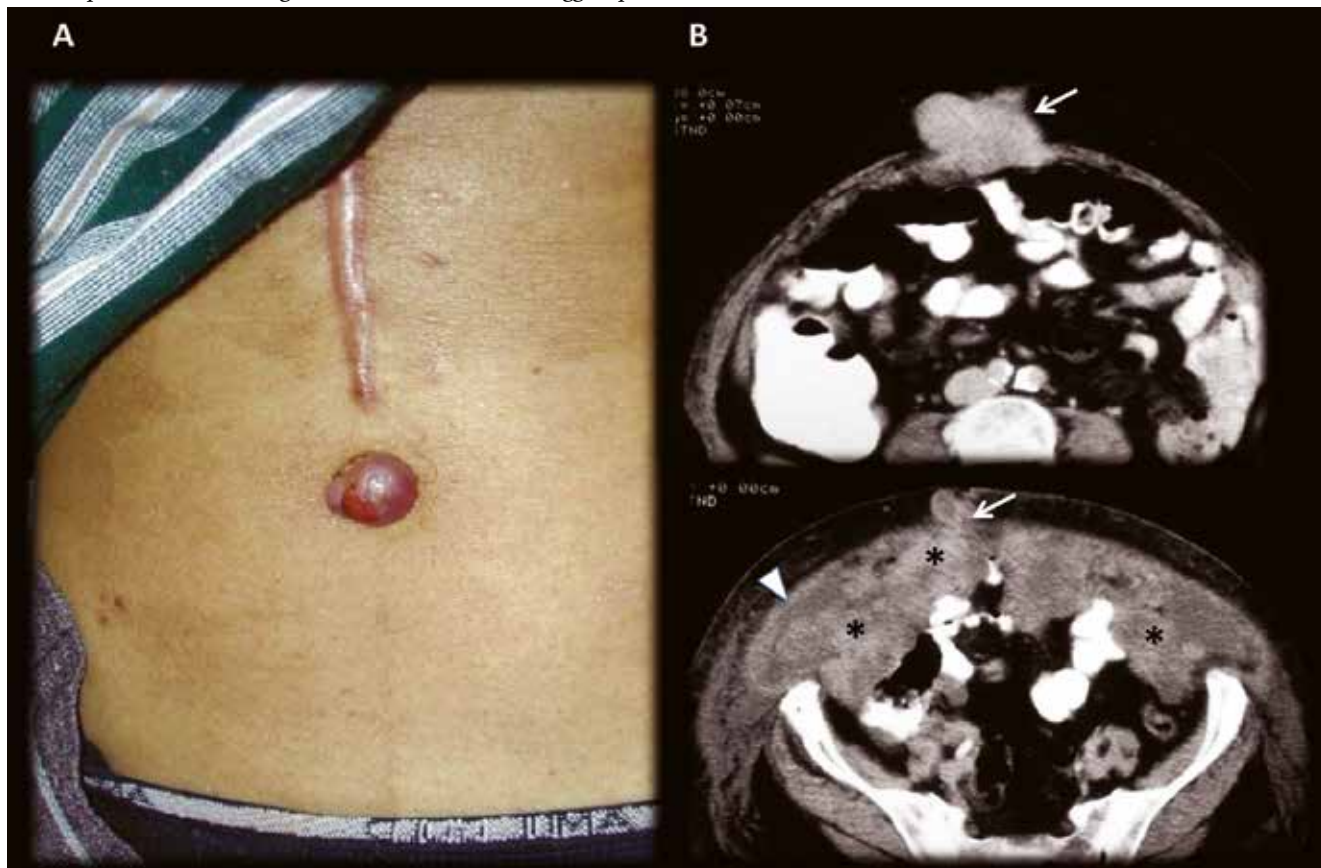
**Figure 1.** Julia Dempsey (Sister Mary Joseph) (1856-1939). Born in Salamanca, New York, child of Irish immigrants, Julia Dempsey joins in 1878 the "Our Lady of Lourdes" congregation in Rochester, Minnesota, becomes a nun and adopts the name of Sister Mary Joseph. In 1889 ends the construction of the Saint Mary's hospital, in Rochester, that latter would become the Mayo Clinic. The close relation between its congregation and the St. Mary's hospital allows the Sister Mary Joseph to start working as a nurse in 1889 and just 6 weeks later is entitled as chief of the nursing department. A year later she becomes first surgical assistant of the Dr. William J. Mayo. Due its exceptional management capacities, 3 years later, she became superintendent of the whole hospital. At the hospital, the Mayo's brothers soon adopted the last advances in the fields of anesthesia, aseptis/antisepsis and hemostasis; this allowed them to improve the abdominal surgical technic. In acknowledgment of the Sister Mary Joseph achievements and qualities, the Mayo brothers involved her in their surgical practice; she was in charge of the patient preparation and even started the surgery and closed the incision. In a short time, she noticed the relation between the presence of the periumbilical nodule and the advanced intraabdominal malignancy, even allowing her to "select" the patients that could be good surgery candidates with full support of the Mayo brothers. Recently, the original Saint Mary's hospital building has been renamed as Joseph's Hospital in her honor. <http://www.historiadelamedicina.org/mariajose.html> <https://collections.nlm.nih.gov/catalog/nlm:nlmuid-101420097-img> **A)** Portrait of the Sister Mary Joseph; **B)** Drawing of the Sister Mary Joseph, noticing the nodule; **C)** Picture of the original dependencies of the Saint Mary's Hospital, now Mayo Clinic. Source: Pictures from the History of Medicine (NLM). Bethesda, MD: U.S. National Library of Medicine.

pathways: contiguity, lymphatic and hematic spreading (Figure 6). The umbilicus is extensively connected to intraabdominal spaces due to several embryological

**Figure 2.** Man 56 years old, advanced gastric neoplasm. **A)** Picture of the umbilical lesion; **B)** Contrast enhanced MDCT axial slice, in portal-venous phase: Large neoplastic lesion that bulge the anterior wall of the gastric wall (arrow head) with transmural involvement with non-defined borders, that invades the omentum [black asterisk (\*)]; ascites [white asterisk (\*)]; metastatic umbilical nodule (SMJN)(arrow).

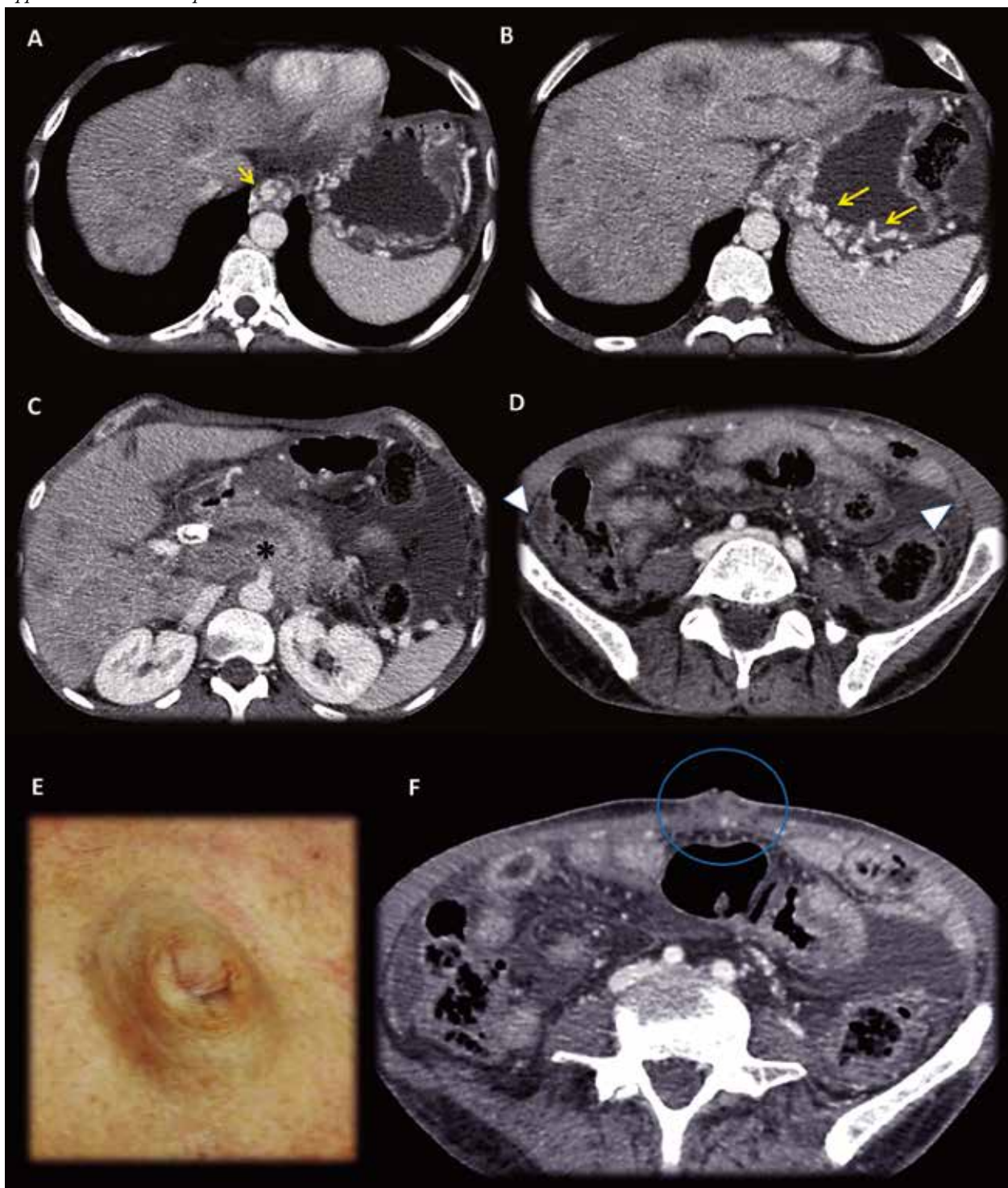


**Figure 3.** Man 45 years old, recurrence of surgically treated gastric neoplasm. **A)** Picture of the umbilical lesion; **B)** Contrast enhanced MDCT axial slices, in portal-venous phase: Extensive gastric neoplasm recurrence with omental involvement (omental cake) (\*); Diffuse nodular peritoneal thickening and ascites (arrow head), suggests peritoneal carcinomatousis; metastatic umbilical nodule (SMJN) (arrow).

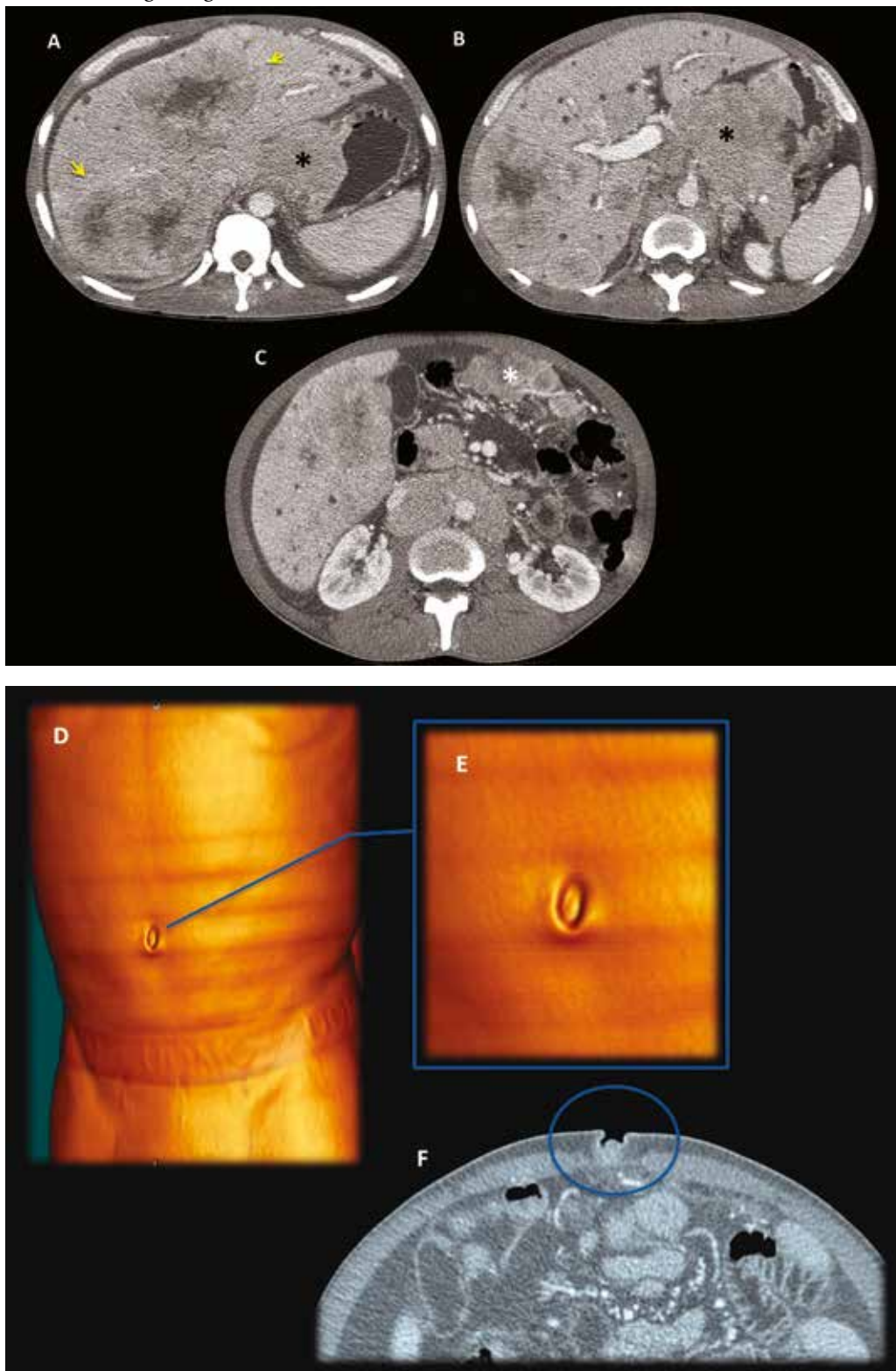




**Figure 4.** Man 48 years old, advanced pancreatic cancer in palliative care. Contrast enhanced MDCT axial slices, in portal-venous phase: Images shows hypovascular liver metastasis and an extensive infiltrative retroperitoneal (\*), vascular and peritoneal involvement. A SMJN can be appreciated in the umbilical area (**E and F**). Clinicians thought that they were leading with a non-complicated umbilical hernia. Left-sided portal hypertension syndrome consists in gastric and esophagus varices with patent portal vein and extensive splenic vein thrombosis secondary tumoral invasion and replacement of splenic vein (arrows). The peritoneal involvement denotes a small amount of loculated ascites and a slightly thickening of the peritoneum with some small nodular areas (arrow head). In this exceptional case, the omentum does not appear to have macroscopic involvement.

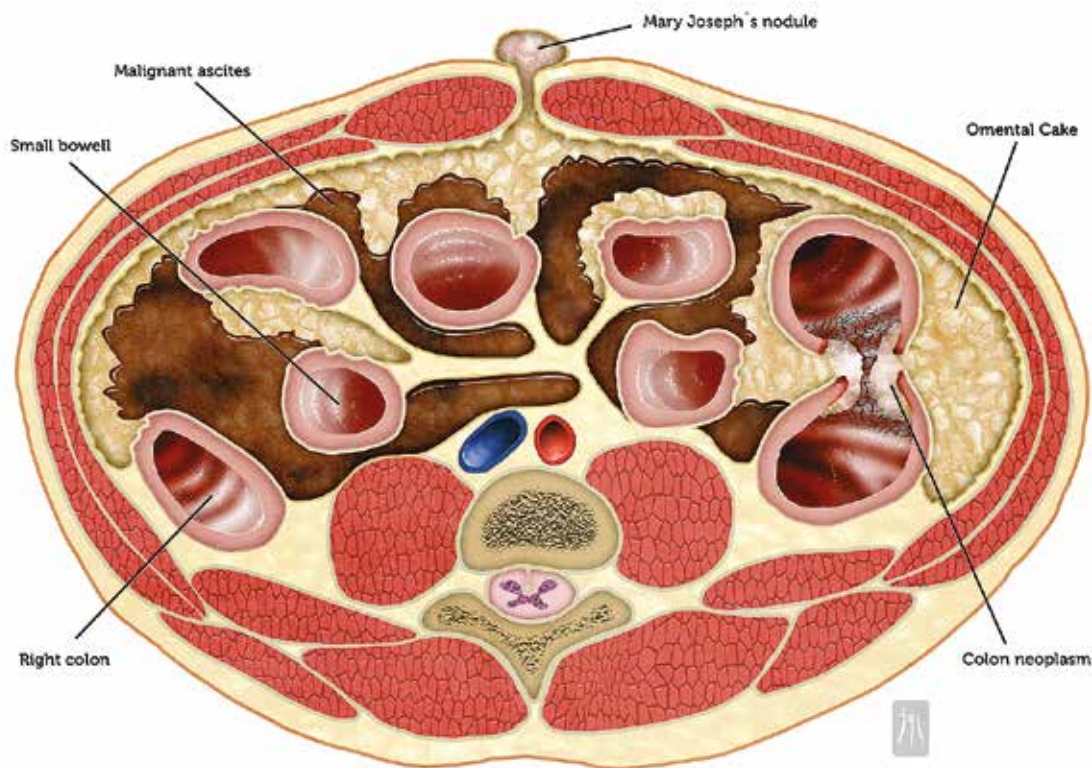


**Figure 5.** Man 50 years old, advanced gastric cancer in palliative care. Contrast enhanced MDCT axial slices, in portal-venous phase: (A, B, C) Huge Gastric neoplastic mass with transmural involvement with non-defined borders that invades the omentum [white asterisk (\*)], hepatoduodenal and gastrohepatic ligaments [black asterisk (\*)]; hypovascular liver metastasis (yellow arrows). (D, E) Metastatic umbilical nodule SMJN (volume renderings, images, blue arrow and circle).

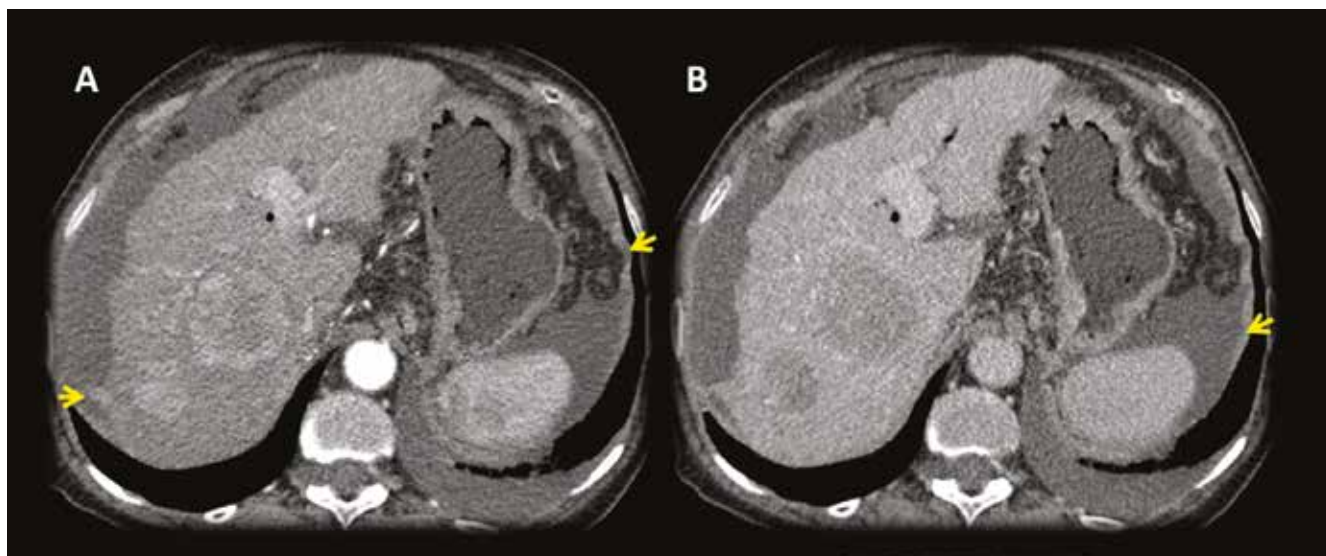


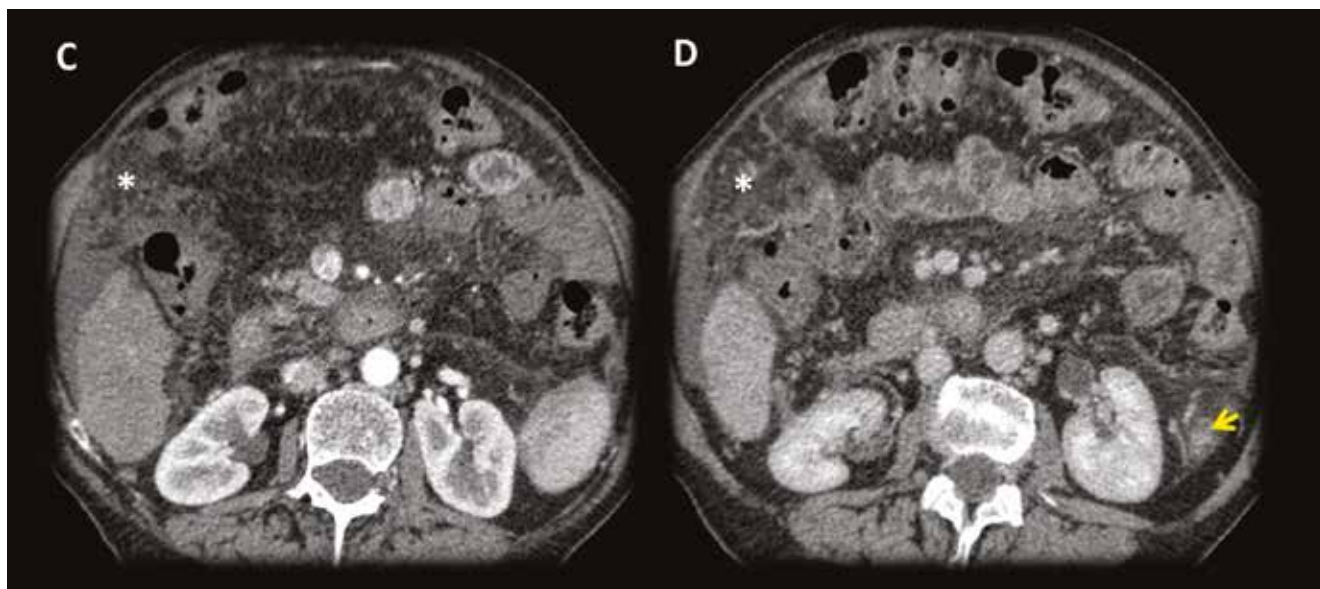


**Figure 6.** Illustrative scheme of the possible routes of dissemination of an advanced left colonic neoplasm. Transmural, omental, peritoneal and cutaneous periumbilical metastatic nodule (SMJN) involvement are represented. In this scheme the direct extension mechanism is characterized through the mayor omentum.

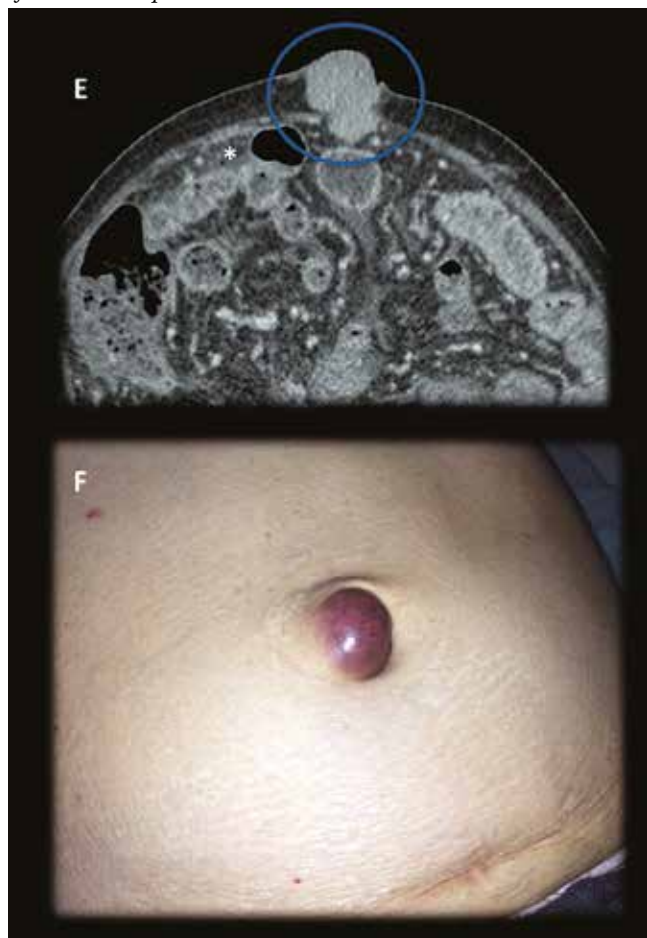


**Figure 7.** Female 81 years old, advanced cirrhosis. Contrast enhanced MDCT axial slices with arterial and portal-venous phase: Images shows a dysmorphic liver with severe portal hypertension and two hepatic lesions in the right lobe with early arterial enhancement with classical washout in portal venous phase, findings consistent with hepatocarcinomas (HCC). Tiny supramesocolic omental nodules (\*) and peritoneal pseudonodular thickening that shows enhancement (arrows), findings that represents the peritoneal involvement. Small implant in the hepatic serosal surface in the right lobe (arrow).





**Figure 7.1.** Mary Joseph Sister nodule (Images 7.1E, 7.1F). Very rare case of peritoneal and omental involvement in an advanced case of cirrhosis complicated with HCC.



remnants structures, and holds a considerable amount of vascular anastomotic structures and peritoneal ligaments as a convergence point.<sup>10</sup>

Despite 90% of the neoplastic lesions in the periumbilical area correspond to metastases; a not despicable 10% are primary malignancies of the local tissue being vitelline and uracus remnants adenocarcinomas the most frequent malignancies in this group (Table 1). Less than 1% of this nodule has benign nature like endometrium (Villar's nodule), epithelial cysts and fibrotic tissue.

**Table 1.** Differential diagnosis of the cutaneous periumbilical nodules.

	Melanoma
<b>Primary location</b>	Epithelial neoplasm (basocelular and squamous)
	Miosarcoma
	Adenocarcinoma
<b>Metastases (COPS)</b>	Gastrointestinal (Stomach, colo-rectal, pancreas)
	Gynecologic (ovary, endometrium)
	Melanoma
<b>Miscellaneous</b>	Sarcoma
	Peritoneal Mesothelioma
	Endometrioses

## Imaging findings

SMJN, is usually found in patients between 40 and 70 years old (slightly more frequent in women) with history of weight loss and unspecific general symptoms and laboratory tests. In this context, a cancer of unknown primary is highly suspected. Imaging studies are essential to determine the origin of the primary neoplasm, and generally, at this point an advanced intraabdominal disease can be found.

Ultrasound images can help to clarify the clinical findings by detecting solid umbilical nodules, even if the diagnosis is difficult to make clinically. Thus, by itself the ultrasound images may not lead to the diagnose of the primary disease and usually require furthermore extensive examination.<sup>1</sup>

MDCT images allow the visualization of the cutaneous lesion and, in most of the cases; the primary lesion demonstrates its extension. Peritoneal or omental compromise like ascites and diffuse pseudo nodular involvement denotes a peritoneal carcinomatous process or omental cake.

A practical way to remember the main causes of the omental cake and the SMJN is using the acronym "COPS" that can be expanded as: colon, ovary, pancreas and stomach.<sup>11, 12</sup>

## Discussion

The SMJN represents a cutaneous metastatic nodule located in the periumbilical cutaneous area. This nodule almost every time is a secondary location of an advanced intraabdominal malignancy and is considered as a very poor prognosis sign with an average life expectancy no greater than 6 months. Careful examination of all umbilical lesions is recommended. Most of the clinical diagnosed SMJNs are metastases of intraabdominal carcinomas that are observables in MDCT studies; 52% of these cases are secondary locations of gastrointestinal neoplasms and a 28% are gynecologic metastases. Although the diagnose of the SMJN originally translated essentially an advanced cancer of unknown origin, today, its presence may represent up to 40%, recurrence of a previously treated malignancy.

The etiology of the primary malignancy determines the prognosis, and MDCT images and Fine Needle Aspiration Cytology of the tumor are invaluable in the diagnosis and recognition of the primary lesion.

The Sister Joseph's nodule remains an interesting and valid useful radiologic and clinical sign in our days. Its correct diagnose is invaluable and the prognosis depends on it, radiologists must be aware.

**Acknowledgements.** *Dr. Claudio Cortes for provide an extensive case collection and pictures and Julio García Lazo for the wonderful illustrations (contact: julio@ronins.cl).*

**Conflict of interest statement and founding.** *We declare that we did not have any conflict of interest at the submission time, and this paper did not receive any kind of external founding or sponsorship.*

## Referencias

- Gabriele R, Conte M, Egidi F, Borghese M. Umbilical metastases: current viewpoint. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 13.
- Zhang K, Sankey C. The Sister Mary Joseph Nodule. *J Gen Intern Med* 2015; 30: 689-690.
- Trebing D, Göring HD. The umbilical metastasis. *Sister Mary Joseph and her time. Hautarzt* 2004; 55: 186-189.
- Dar IH, Kamili MA, Dar SH, Kuchai FA. Sister Mary Joseph nodule - A case report with review of literature. *J Res Med Sci* 2009; 14: 385-387.
- Galvañ VG. Sister Mary Joseph's nodule. *Ann Intern Med* 1998; 128: 410.
- Urbano FL, editor. Sister Joseph's Nodule. *Hosp Physician* 2001; 37: 33-35.
- Dubreuil A, Domp martin A, Barjot P, Louvet S, Leroy D. Umbilical metastasis or Sister Mary Joseph's nodule. *Int J Dermatol* 1998; 37: 7-13.
- Gabriele R, Borghese M, Conte M, Basso L. Sister Mary Joseph's Nodule as a First Sign of Cancer of the Cecum: Report of a Case. *Dis Colon Rect* 2004; 47: 115-117.
- Panaro F, Andorno E, Di Domenico S, Morelli N, Bottino G, Mondello R et al. Sister Joseph's nodule in a liver transplant recipient: Case report and mini-review of literature. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 4.
- Majmudar B, Wiskind AK, Croft BN, Dudley AG. The Sister (Mary) Joseph nodule: its significance in gynecology. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 152-159.
- Al-Mashat F, Sibiany AM. Sister Mary Joseph's nodule of the umbilicus: Is it always of gastric origin? A review of eight cases at different sites of origin. *Indian J Cancer* 2010; 47: 65-69.
- Touraud JP, Lentz N, Dutronc Y, Mercier E, Sagot P, Lambert D. Umbilical cutaneous metastasis (or Sister Mary Joseph's nodule) disclosing an ovarian adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28: 719-721.

## Cirugía laparoscópica monopuerto en obstrucción intestinal. Experiencia inicial

Ramón Díaz,<sup>1,2</sup> Álvaro Bustos,<sup>1</sup> Francisco Rodríguez<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Cirugía, Clínica Elqui, La Serena.

<sup>2</sup> Universidad Católica del Norte, Sede Coquimbo, Chile.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):90-93

Recibido: 15/06/2017 / Aceptado: 25/08/2017 / Publicado ON-line: 18/06/2018

### Resumen

**Introducción.** La cirugía laparoscópica multipuerto ha mostrado buenos resultados y comparables con la vía de acceso clásica en casos de obstrucción intestinal por bridas y adherencias. La vía de acceso monopuerto está en sus etapas iniciales.

**Casos clínicos.** Se presentan dos pacientes con obstrucción intestinal resueltos mediante la vía de acceso monopuerto. Uno de ellos tuvo una complicación postoperatoria (íleo adinámico). **Conclusión.** La vía de acceso monopuerto es una vía de acceso factible en casos de obstrucción intestinal, especialmente cuando el cuadro es producido por bridas y adherencias.

**Palabras claves.** Obstrucción intestinal, cirugía laparoscópica, adherencias intraabdominales.

### Single-port laparoscopic surgery in small bowel obstruction. Initial experience

#### Summary

**Introduction.** Multiport laparoscopic surgery has shown good outcomes and is comparable with the open approach in small bowel obstruction surgery. Single-port surgery is in early stages. **Case report.** We present 2 patients with small bowel obstruction resolved by single-port surgery. Both patients were resolved by single-port surgery. One of them had a post-surgery complication, being this an adinamic ileus. **Conclusion.** Single-port laparoscopic surgery is feasible in cases of small bowel obstruction, especially when they are caused for adhesions.

**Key words.** Small bowel obstruction, laparoscopic surgery, intraabdominal adhesions.

#### Abreviaturas

CLMP: cirugía laparoscópica mono puerto.

SILS: single-port laparoscopic surgery.

CMIBM: unidad de cirugía mínimamente invasiva, bariátrica y metabólica.

LMSIU: laparotomía media supra e infra umbilical.

TAC: tomografía axial computarizada.

La cirugía laparoscópica ha sido contraindicada por algunos cirujanos en casos de cirugía abdominal previa, porque la presencia de adherencias aumenta la posibilidad de lesiones intestinales.<sup>1</sup> En 1991 Bastug y col. publicaron el primer caso de acceso laparoscópico en un paciente con obstrucción intestinal.<sup>2</sup> Desde ese entonces la reso-

**Correspondencia:** Ramón Díaz

Tel: +56-9-98276286

Correo electrónico: rdiazjara@gmail.com



lución laparoscópica de la obstrucción intestinal ha sido aceptada por más cirujanos debido a las escasas adherencias postoperatorias que provoca, la baja morbilidad, la estadía hospitalaria más corta y con una recuperación más rápida.<sup>3,4</sup> La cirugía laparoscópica monopuerto (CLMP, SILS en inglés) se ha ido popularizando los últimos años como un acceso mini invasivo en varios procedimientos, tales como colecistectomía, colectomías, histerectomías y cirugía bariátrica.<sup>5-8</sup> La CLMP ha sido asociada con menor dolor postoperatorio, recuperación más rápida y mejores resultados cosméticos, cuando se la compara con la cirugía laparoscópica multipuerto tradicional.<sup>5-7,9</sup> En la siguiente publicación mostramos nuestra experiencia inicial como grupo, resuelta en una institución única, privada, con la CLMP como vía de acceso para pacientes con obstrucción intestinal por bridas y/o adherencias.

Presentamos dos casos clínicos consecutivos de obstrucción intestinal resueltos en nuestro centro durante el año 2016. El equipo quirúrgico estuvo constituido por cirujanos de la unidad de cirugía mínimamente invasiva, bariátrica y metabólica (CMIBM).

### Técnica quirúrgica

Se posiciona el paciente en decúbito supino, con ambas extremidades superiores e inferiores aducidas. A nivel periumbilical se realiza una incisión en OMEGA y la disección por planos hasta alcanzar la aponeurosis. Se desinserta el ombligo y se escinde la aponeurosis en forma vertical con una extensión de 2 cm. Se posiciona el dispositivo *GelPOINT Advanced Access Platform (applied medical)* y se insufla la cavidad hasta trabajar con presión de 15 mmHg (Figura 1). Una vez terminado el procedimiento, se procede a suturar la aponeurosis con sutura trenzada reabsorbible en forma continua y la piel con sutura reabsorbible monofilamento intradérmico.

### Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino de 30 años, con el único antecedente quirúrgico de haber sido operada el año 2002 por un cuadro de peritonitis apendicular por vía abierta. La paciente consulta por sus propios medios en la unidad de urgencia de nuestro centro por un cuadro de 72 horas de evolución, caracterizado por distensión abdominal progresiva, dolor abdominal difuso tipo cólico, vómitos y ausencia de eliminación de gases y deposiciones. Al examen físico se evidencia la cicatriz de la laparotomía mediana supra e infraumbilical (LMSIU), dolor a la palpación, sin irritación peritoneal y ruidos hidroaéreos disminuidos. Se solicita una tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis con contraste. La TAC

**Figura 1.** Dispositivo *GelPOINT*.



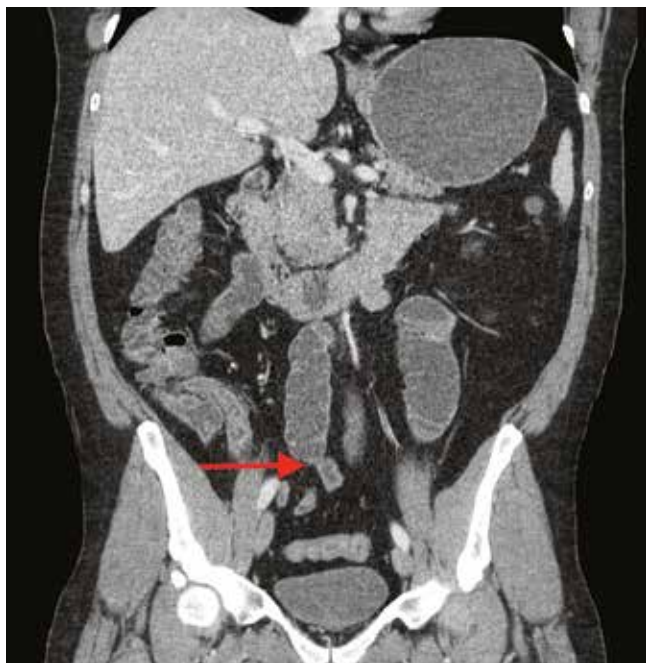
mostró dilatación patológica de asas de intestino delgado, con un cambio de calibre hacia el hipogastrio, con colapso de asas a distal y sin signos de sufrimiento intestinal (Figura 2).

Ante el cuadro de obstrucción intestinal la paciente es evaluada por el cirujano de la unidad CMIBM y se decide la cirugía mediante la técnica descrita con anterioridad. Durante la cirugía se encuentra un asa de íleon proximal adherida a la región cercana al promontorio, lo que determina la dilatación del intestino a proximal hasta 4 cm y colapso del intestino a distal. No existe compromiso vascular de asas (Figura 3). Mediante las tijeras *Metzenbaum*

**Figura 2.** Corte axial TAC abdomen y pelvis con contraste endovenoso. La flecha roja muestra zona de transición entre asas de intestino delgado dilatado en forma patológica y asas colapsadas por obstrucción a distal.



**Figura 3.** Corte coronal TAC abdomen y pelvis con contraste endovenoso. La flecha roja muestra zona de cambio de calibre a nivel de íleon distal.



se secciona la adherencia y se revisa la totalidad del intestino delgado y colon, sin otros hallazgos patológicos. La duración del procedimiento fue de 60 minutos. La paciente evoluciona en buenas condiciones clínicas con dieta líquida a las 12 horas post cirugía. Se decide su alta a las 36 horas post cirugía. Los controles alejados al mes, 3 y 6 meses postoperatorios mostraron una buena evolución, asintomática.

### Caso clínico 2

Paciente de sexo masculino de 41 años, con antecedente quirúrgico por trauma abdominal por arma blanca a los 20 años. Ingresa a la unidad de urgencia de nuestro centro por sus propios medios tras presentar un cuadro de dolor abdominal tipo cólico de 6 días de evolución, que se acentuó en las últimas 24 horas, agregándose distensión abdominal y el cese de eliminación de gases y deposiciones. Evaluado por el cirujano CMIBM en la unidad de urgencia, se constata un abdomen distendido, timpánico, sin ruidos hidroaéreos, doloroso a la palpación, sin irritación peritoneal, además de una cicatriz de LMSIU. Se solicita una TAC de abdomen y pelvis, que muestra distensión patológica de asas delgadas con cambio de calibre a nivel del íleon distal y colapso de asas hacia el colon. Se decide la exploración laparoscópica con CLMP, ha-

llándose un segmento de íleon distal adherido a la pared abdominal, determinando la dilatación de asas a proximal hasta 5-6 cm. Se revisa la totalidad del intestino delgado y el colon, sin encontrarse otras lesiones. No existe compromiso vascular del intestino. El paciente evoluciona con íleo postoperatorio (Clavien Dindo II), con buena respuesta al tratamiento médico mediante proquinéticos y sonda nasogástrica por 24 horas. A las 48 horas post cirugía el paciente comenzó con dieta líquida con buena tolerancia. Se decide el alta al quinto día de la cirugía. Los controles alejados al mes, 3 y 6 meses del postoperatorio mostraron buena evolución, sin síntomas.

### Discusión

La cirugía laparoscópica ha ido ganando espacio en el tratamiento de la obstrucción intestinal. Los reportes de procedimientos exitosos varían entre un 46-87%.<sup>10</sup> Quezada y col. publicaron la experiencia de la universidad Católica de Chile en una serie de 38 pacientes, de los cuales en el 82% se pudo completar el procedimiento laparoscópico.<sup>11</sup> La vía de acceso monopuerto está aún en etapas iniciales. Liao y col. publicaron su experiencia con 10 pacientes en los que realizaron CLMP para la resolución de la obstrucción intestinal por bridas. En esta serie se pudo completar el procedimiento en 9 pacientes, y solo se necesitó una conversión a cirugía multipuerto.<sup>12</sup> Okamoto mostró su experiencia con un paciente en el cual realizó adherenciólisis con CLMP sin inconvenientes.<sup>13</sup> El mismo autor publicó una serie en donde 16 pacientes fueron sometidos a CLMP, de los que dos casos necesitaron conversión (uno a cirugía abierta y otro a cirugía multipuerto). Los resultados fueron comparables con cirugía multipuerto en pacientes pareados en características.<sup>1</sup> Choi y col. publicaron su experiencia con 36 pacientes realizados con CLMP, donde solo uno requirió conversión a vía abierta. En dos pacientes se requirió resección intestinal y solo cuatro pacientes tuvieron complicaciones postoperatorias (2 pacientes con íleo adinámico, una infección de herida operatoria, una filtración de anastomosis).<sup>14</sup> Hiro y col. publicaron su experiencia en 15 pacientes, de los cuales uno necesitó conversión a multipuerto. Dos pacientes requirieron resección intestinal con solo dos complicaciones infecciosas (infección urinaria y enteritis).<sup>15</sup>

Hasta el momento no hay publicaciones de CLMP en obstrucción intestinal en Chile y Sudamérica. En nuestros casos, solo tuvimos una complicación con un íleo adinámico, que se manejó con tratamiento médico. Creemos que es una vía de acceso útil en pacientes que tienen obstrucción intestinal por bridas, especialmente si esta es única. Además, cobra mayor utilidad en pacien-

tes que tienen antecedentes de cirugías previas, especialmente con laparotomías medias, en quienes se insuflará el neumoperitoneo con técnica abierta (técnica de Hasson). En las series mostradas los resultados fueron comparables con cirugía multipuerto, más el procedimiento debe ser llevado a cabo por cirujanos entrenados y con experiencia en cirugía laparoscópica. Un mayor número de estudios son necesarios para mostrar el real beneficio de la CLMP en pacientes con obstrucción intestinal.

**Conflicto de interés.** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

**Sostén financiero.** No existió financiamiento de esta publicación por parte de ninguna institución.

## Referencias

- Okamoto H, Maruyama S, Wakana H, Kawashima K, Fukasawa T, Fujii Hideki. Feasibility and validation of single-port laparoscopic surgery for simple-adhesive or nonadhesive ileus. *Medicine* 2016; 95: e2605.
- Bastug DF, Trammel SW, Boland JP, Mantz EP, Tiley EH 3rd. Laparoscopic adhesiolysis for small bowel obstruction. *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1: 259-262.
- Tittel A, Treutner KH, Titkova S, Ottinger A, Schumpelick V. Comparison of adhesion reformation after laparoscopic and conventional adhesiolysis in an animal model. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386: 141-145.
- Tsao KJ, St Peter SD, Valusek PA, Keckler SJ, Sharp S, Holcomb GW 3rd, Snyder CL, Ostlie DJ. Adhesive small bowel obstruction after appendectomy in children: comparison between the laparoscopic and open approach. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 939-942.
- Desai MM, Berger AK, Brandina R, Aron M, Irwin BH, Canes D, Desai MR, Rao PP, Sotelo R, Stein R, Gill IS. Laparoendoscopic single-site surgery: Initial hundred patients. *Urology* 2009; 74: 805-812.
- Remzi FH, Kirat HT, Kaouk JH, Geisler DP. Single-port laparoscopy in colorectal surgery. *Colorectal Dis* 2008; 10: 823-826.
- Saber AA, El-Ghazaly TH, Dewoolkar AV, Slayton SA. Single-incision laparoscopic sleeve gastrectomy versus conventional multiport laparoscopic sleeve gastrectomy: Technical considerations and strategic modifications. *Surg Obes Relat Dis* 2010; 6: 658-664.
- Philipp SR, Miedema BW, Thaler K. Single-incision laparoscopic cholecystectomy using conventional instruments: Early experience in comparison with the gold standard. *J Am Coll Surg* 2009; 209: 632-637.
- Chow A, Purkayastha S, Paraskeva P. Appendectomy and cholecystectomy using single-incision laparoscopic surgery (SILS): The first UK experience. *Surg Innov* 2009; 16: 211-217.
- Li MZ, Lian L, Xiao LB, Wu WH, He YL, Song XM. Laparoscopic versus open adhesiolysis in patients with adhesive small bowel obstruction: a systematic review and meta-analysis. *Am J Surg* 2012; 204: 779-786.
- Quezada N, León F, De la Llera J, Funke R, Gabrielli M, Crovari F, Martínez J, Boza C, Jarufe N. Tratamiento laparoscópico de la obstrucción intestinal por bridas. *Rev Chil Cir* 2014; 66: 437-442.
- Liao CH, Liu YY, Chen CC, Wang SY, Ooyang CH, Kuo IM, Yeh TS. Single-incision laparoscopic - Assisted surgery for small bowel obstruction. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2012; 22: 957-961.
- Okamoto H, Wakana H, Kawashima K, Fukasawa T, Fujii H. Single-port laparoscopic adhesiolysis for torsión ileus. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 217-219.
- Choi BJ, Kim SJ, Lee SC, Lee JI. Single-port laparoscopic treatment of small bowel obstruction. *Am J Surg* 2014; 208: 470-475.
- Hiro J, Inoue Y, Okugawa Y, Kawamoto A, Okita Y, Toiyama Y, Tanaka K, Uchida K, Mohri Y, Kisunoki M. Single-port laparoscopic management of adhesive small bowel obstruction. *Surg Today* 2014; 44: 586-590.

## Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria. Reporte de caso

Donaldo Arnulfo Bustamante Durón,<sup>1,2</sup> Ana Carolina García Laínez,<sup>3,4</sup> Cinthia Waleska Rodríguez Villeda,<sup>3</sup> Diana Cristina Cruz Anariba,<sup>3</sup> Gerardo José Ayestas Moreno,<sup>3,5</sup> Heidy Larissa Romaña Alvarado,<sup>3,6</sup> Julia Alejandra Cruz Henríquez<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Universidad de Chile.

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital El Progreso.

<sup>3</sup>Universidad Nacional Autónoma de Honduras.

<sup>4</sup>Hospital El Progreso.

<sup>5</sup>Instituto Hondureño de Seguridad Social IHSS.

<sup>6</sup>Hospital CEMESA. San Pedro Sula, Cortes, Honduras.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):94-97

Recibido: 12/07/2017 / Aceptado: 27/09/2017 / Publicado ON-line: 18/06/2018

### Resumen

Las hepatopatías crónicas de origen autoinmune comprenden a la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante y la colangitis autoinmune, que habitualmente se presentan por separado; los casos donde se presentan características clínicas, bioquímicas, serológicas e histológicas de dos de las mencionadas se designan comúnmente como síndrome de sobreposición u overlap. Presentamos el caso de una mujer de 68 años con hepatitis aguda, que cumple los criterios diagnósticos del síndrome de sobreposición y que respondió de forma satisfactoria al tratamiento con corticosteroides orales y ácido ursodesoxicólico.

**Palabras claves.** Hepatitis autoinmune, cirrosis biliar, ácido ursodesoxicólico, colangitis esclerosante.

### Overlap syndrome with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. Case report

#### Summary

The chronic liver diseases of autoimmune origin include: autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis, sclerosing cholangitis, and autoimmune cholangitis, they usually occur separately; cases where presented clinical characteristics, biochemical, serological and histological two of those mentioned are commonly designated as overlaying or overlap syndrome. We present the case of a 68-year woman with acute hepatitis, which meets the diagnostic criteria of overlap syndrome and who responded satisfactorily to treatment with oral corticosteroids and ursodeoxycholic acid.

**Key words.** Autoimmune hepatitis, biliary cirrhosis, acid ursodeoxycholic, sclerosing cholangitis.

#### Abreviaturas

SS: síndrome de sobreposición.

HAI: hepatitis autoinmune.

CBP: cirrosis biliar primaria.

CE: colangitis esclerosante.

AST: aspartato amino transferasa.

ALT: alanino amino transferasa.

GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

FA: fosfatasa alcalina.

**Correspondencia:** Gerardo Ayestas Moreno  
Instituto Hondureño de Seguridad Social IHSS. San Pedro Sula, Cortes,  
Honduras  
Teléfono: +504 3292 7268  
Correo electrónico: gerardo3\_7@hotmail.com

*TP: tiempo de protrombina.*

*LDH: deshidrogenasa láctica.*

*TPT: tiempo parcial de tromboplastina.*

*VIH: virus de inmunodeficiencia humana.*

*CMV: citomegalovirus.*

*ANA: anticuerpos antinucleares.*

*AMA: anticuerpos antimitocondriales.*

*ASMA: anticuerpos antimúsculo liso.*

*P-ANCA: anticíttoplasma de neutrófilos específicos para la mieloperoxidasa.*

*LKM-Ab: anticuerpos antimicrosomales hígado riñón*

*USG: ultrasonido.*

*UDCA: ácido ursodesoxicólico.*

Las hepatopatías autoinmunes se caracterizan por una respuesta inmune anómala dirigida a los hepatocitos o conductos biliares. Se denomina síndrome de sobreposición (SS) a aquellos casos de hepatitis autoinmune (HAI) comprobada que cumplen criterios clínicos e histológicos para el diagnóstico de cirrosis biliar primaria (CBP) o de colangitis esclerosante (CE). La asociación de HAI-CBP es el SS más frecuente en adultos, mientras que la sobreposición HAI-CE por lo general se presenta en niños, adolescentes y adultos jóvenes.<sup>1-5</sup>

### Caso clínico

Paciente femenina de 68 años, nacida y residente de El Progreso, Yoro, Honduras, soltera, maestra jubilada, que se presenta por primera vez a la consulta el 22 de octubre de 2012 con un cuadro de 2 meses de evolución de astenia, adinamia, prurito generalizado y pérdida de peso (6,4 kg). Con antecedentes personales patológicos de hipertensión arterial de 15 años de evolución, tratada con enalapril 20 mg/día por vía oral (VO); diabetes mellitus tipo 2 del mismo tiempo de evolución controlada con vildagliptina 50 mg/día VO, complicada hace seis meses con polineuropatía sensitiva tratada con amitriptilina 12,5 mg/día VO y esteatosis hepática secundaria a dislipidemia mixta de 1 año de evolución tratada con atorvastatina 20 mg/día VO. La historia fue negativa para alcoholismo, tabaco, transfusiones sanguíneas y tóxicos ambientales, sin antecedentes familiares de importancia.

Al examen físico se observó un ligero tinte icterico escleral, eritema palmo-plantar, en el abdomen se palpa el borde hepático a 4 cm de la parrilla costal derecha sin esplenomegalia y el resto del examen físico no presenta alteraciones.

### Análisis de laboratorio

**Pruebas de integridad del hepatocito:** aspartato amino transferasa (AST) 69 U/L (v/n: 0-40), alanino amino transferasa (ALT) 353 U/L (v/n: 0-41), gamma glutamil transpeptidasa (GGT) 1070 U/L (v/n: 0-55).

**Pruebas de colestasis:** bilirrubina total 2,5 mg/dL (v/n: 0-1,2), bilirrubina directa 0,94 mg/dL (v/n: 0-0,6), bilirrubina indirecta 1,56 mg/dL, fosfatasa alcalina (FA) 512 U/L (v/n: 0-115).

**Pruebas de función hepática:** albúmina sérica 4,5 g/dL (v/n: 3-5), tiempo de protrombina (TP) 12,9 segundos (v/n: hasta 13 segundos), INR: 0,99.

Los resultados del hemograma y las pruebas de función renal fueron normales; las pruebas de función tiroidea revelaron hipotiroidismo primario. Otros análisis reportaron: deshidrogenasa láctica (LDH) 568 U/L (v/n: 207-414), tiempo parcial de tromboplastina (TPT) 23 segundos (v/n: hasta 45 segundos), triglicéridos 293 mg/dL (v/n: 20-150), colesterol total 293 mg/dL (v/n: 120-200), glicemia en ayunas 119 mg/dL, hemoglobina glicosilada 8,7% (v/n: 4-6,5%).

El perfil para hepatitis viral A, B, C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus (CMV) fueron negativos. El estudio inmunológico fue positivo para anticuerpos antinucleares (ANA) 1:40, anticuerpos antimitocondriales (AMA) 1:40, anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales positivo 1:20 y antitiroglobulina negativo) y los anticuerpos antimúsculo liso (ASMA), anticíttoplasma de neutrófilos específicos para la mieloperoxidasa (P-ANCA) y anticuerpos antimicrosomales hígado riñón (LKM-Ab) fueron negativos.

**Estudios por imágenes:** el ultrasonido (USG) de abdomen reportó hígado aumentado de tamaño con ecogenicidad homogénea y doppler portal normal, el USG de tiroides resultó normal, la tomografía axial computarizada de abdomen reportó hígado aumentado de tamaño. La endoscopia digestiva alta demostró gastropatía antral crónica con pólipo gástrico hiperplásico por biopsia, sin evidencia de hipertensión portal.

**Biopsia hepática:** reportó distorsión focal por bandas fibrosas porto-portales con infiltrado inflamatorio linfocitario en los espacios porta y alrededor de los ductos biliares y necrosis "piecemeal" leve a moderada, identificando hepatocitos necróticos ocasionales (1-2 x 10 cap).

Ante dichos hallazgos y el estudio inmunológico positivo para ANA y AMA se omitieron medicamentos hepatotóxicos (atorvastatina, vildagliptina) y se inició insulino terapia basal, deflazacort a dosis 60 mg/día VO, ácido ursodesoxicólico (UDCA) 250 mg cada 12 horas VO y levotiroxina 50 mcg/día VO.

## Discusión

La prevalencia del SS (HAI-CBP) resulta difícil de establecer debido a su baja frecuencia y complejidad diagnóstica, sin embargo, se estima en 2-20% de los pacientes con HAI y 4,3-9,2% en aquellos con CBP. Cabe mencionar que cerca del 10% de los pacientes con todas las características de HAI pueden tener persistentemente AMA positivos, pero esto último no es sinónimo de CBP.<sup>1</sup> La edad promedio inicial de presentación es hacia los cuarenta años, pero es muy variable y puede ir desde el primer año de vida hasta los ochenta años. Las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los hombres (3,6:1).<sup>6,7</sup>

El espectro clínico es muy amplio, abarcando desde los pacientes asintomáticos que pueden ser identificados por exámenes de rutina hasta aquellos con síntomas importantes y variados de hepatopatía avanzada.<sup>5,8</sup>

El diagnóstico de HAI-CBP se caracteriza por títulos positivos para AMA, ASMA, ANA, LKM-Ab y P-ANCA. Un rasgo característico de la HAI es la elevación de gammaglobulinas e IgG, la presencia de cambios necroinflamatorios en la histología hepática y la respuesta a la terapia inmunosupresora.<sup>2,6</sup>

El estudio histopatológico hepático es recomendado al momento de la presentación inicial con fines diagnósticos y para guía terapéutica, aunque no disponerla en el cuadro agudo no impide el inicio del tratamiento.<sup>2</sup>

El diagnóstico de SS (HAI-CBP) se establece al menos con 2 de 3 criterios por entidad al utilizar los criterios de Chazouilleres o de París.<sup>1,5,9,10</sup>

Para CBP:

1. FA  $\geq 2$  veces el límite superior normal o GGT  $\geq 5$  veces el límite superior normal.
2. AMA  $\geq 1:40$ .
3. Biopsia hepática con lesión florida del conducto biliar (degeneración del epitelio ductal biliar con obliteración ductal focal y formación de granulomas).

Para HAI:

1. ALT  $\geq 5$  veces el límite superior normal.
2. IgG  $\geq 2$  veces el límite normal o ASMA positivos.
3. Biopsia hepática con necrosis linfocítica periseptal o periportal.

El tratamiento adecuado mejora la calidad de vida, prolonga la supervivencia y retrasa la necesidad de trasplante hepático. En los casos de menor gravedad clínica no siempre hay indicación de tratamiento.<sup>6</sup> La decisión de tratar debe ser individualizada, basada en los siguientes criterios:

- a) Severidad de los síntomas.
- b) Grado de elevación de las aminotransferasas séricas e IgG.
- c) Hallazgos histológicos.
- d) Posibilidad de efectos secundarios.

El 17-48% de pacientes con HAI puede presentar concomitantemente otras patologías autoinmunes, siendo las más frecuentes la tiroiditis, sinovitis y colitis ulcerativa; por otro lado, más del 80% de los pacientes con CBP también pueden presentarlas, siendo particularmente común el hipotiroidismo con o sin tiroiditis autoinmune.<sup>11-13</sup>

En general se recomienda tratamiento combinado para ambas entidades a base de prednisona, azatioprina y UDCA, como primera elección la combinación de fármacos inmunosupresores (corticosteroides/azatioprina). Está bien establecido que para pacientes con CBP el UDCA a dosis de 13-15 mg/kg/día enlentece la progresión a fibrosis. Aproximadamente el 10% de los pacientes tiene un deterioro clínico y de laboratorio a pesar de cumplir con el tratamiento convencional. El fracaso se caracteriza por una actividad inflamatoria sostenida que lleva al desarrollo o empeoramiento de la cirrosis, con eventuales complicaciones, tales como encefalopatía portosistémica, ascitis y hemorragia digestiva alta variceal durante la terapia, que llevan a la necesidad de trasplante hepático en el 33% de los casos, que para la HAI tiene buenos resultados, con supervivencia a 5 y 10 años aproximadamente del 75%.<sup>5,14-16</sup>

La paciente descrita presenta una asociación de marcadores de HAI-CBP y características histopatológicas de ambas, además con hipotiroidismo primario de carácter autoinmune (tiroiditis de Hashimoto). Cumpliendo con los siguientes criterios de Chazouilleres o de París para CBP: FA de 512 U/L o GGT de 1070 U/L, AMA  $\geq 1:40$  y biopsia hepática con distorsión focal por bandas fibrosas porto-portales e infiltrado inflamatorio linfocitario en los espacios porta y alrededor de los ductos biliares. Para HAI: ALT 353 U/L y la biopsia hepática con necrosis "piecemeal" leve a moderada, identificando hepatocitos necróticos ocasionales (1-2 x 10 cap).

Después de 3 meses de la terapia combinada, todas las pruebas hepáticas y tiroideas en suero eran normales y se disminuyó el deflazacort gradualmente. En la última visita de seguimiento en el 2013, la paciente informó mejoría de la fatiga, del estado general y nutricional con desaparición del prurito e ictericia.

## Referencias

1. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de sobreposición de la hepatitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Mex* 2015; 80: 150-159.
2. Zubieta-Rodríguez R, Gómez-Correa J, Rodríguez-Amaya R. Cirrosis hepática por hepatitis autoinmune: Serie de casos y revisión de la literatura. *Med UIS* 2016; 29: 175-182.
3. Guerra Montero, Ortega Álvarez, Márquez Teves, Asato Higa, Sumire Umeres. Síndrome de superposición: hepatitis autoinmune y colangitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Perú* 2016; 36: 77-80.



4. Rene'e M. Marchioni Beery HVaFF. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2014; 2: 266-284.
5. Albert CM. Diagnosis and management of the overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Can J Gastroenterol* 2013; 27: 417-423.
6. Prieto Ortiz JE, Preciado J, Huertas Pacheco S. Hepatitis Autoinmune. *Rev Col Gastroenterol* 2012; 27: 303-315.
7. Mauricio Santos O, Muñoz Ortiz E, Pérez C, Restrepo JC. Síndrome de superposición de hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria en adultos: reporte de tres casos. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 254-258.
8. Guerra Montero L, Ortega Álvarez F, Márquez Teves M, Asato Higa C, Sumire Umeres J. Síndrome de superposición: hepatitis autoinmune y colangitis autoinmune. *Rev Gastroenterol Perú* 2016; 36: 77-80.
9. García Morales M, Peña González R, Barrera Santana L, González García S, Pardo Magro E, García Sardón E, Montaña Martínez A, Bureo Dacal J. Síndrome de overlap. Presentación de una serie de casos clínicos. *Rev Clin Esp* 2013; 213.
10. Mayo MJ. Cholestatic Liver Disease Overlap Syndromes. *Clinics in Liver Disease* 2013; 17: 243-253.
11. Tagle Arróspide M, Vega Dulanto J, Scavino Levy Y, Luna Campodónico E. Síndrome de sobreposición entre hepatitis autoinmune y cirrosis biliar primaria: reporte de caso. *Rev Gastroenterol Perú* 2004; 24: 349-342.
12. Betancur JF, Jiménez, DF, Bonilla-Abadía AF, Tobón GJ. Compromiso hepático de las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Colomb Reumatol* 2015; 22: 47-58.
13. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes and liver pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 345-364.
14. Fickert P, Hirschfeld GM, Denk G, Marschall HU, Altorjay I, Färkkilä M, Schramm Ch, Spengler U, Chapman R, Bergquist A, Schrupf E, Nevens F, Trivedi P, Reiter FP, Tornai I, Halilbasic E, Greinwald R, Pröls M, Trauner M. norUrsodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatology* 2017; 67: 549-558.
15. Igarashi G, Endo T, Mikami K, Sawada N, Satake R, Ohta R, Sakamoto J, Yoshimura T, Kurose A, Kijima H, Fukuda S. Two cases of primary sclerosing cholangitis overlapping with autoimmune hepatitis in adults. *Intern Med* 2017; 56: 509-515.
16. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 5029-5034.

# Duodenopancreatectomía cefálica por enfermedad maligna “borderline”: resultados a corto y largo plazo de la resección vascular

Juan Santiago Rubio,<sup>1</sup> Pablo Barros Schelotto,<sup>1</sup> Nicolás Aguirre,<sup>1</sup> Néstor Pedraza Alonso,<sup>1</sup> Diego Ramisch,<sup>1</sup> Pablo Farinelli,<sup>1</sup> Juan Cundom,<sup>2</sup> Guillermo Méndez,<sup>2</sup> Enrique Roca,<sup>3</sup> Gabriel Eduardo Gondolesi<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía General, HPB y Trasplante Hepático, Intestinal y Pancreático, Hospital Universitario Fundación Favaloro.

<sup>2</sup> Servicio de Oncología, Hospital Universitario Fundación Favaloro.

<sup>3</sup> Sección Oncología, Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo.

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):98-105

Recibido: 31/03/2017 / Aceptado: 17/05/2017 / Publicado ON-line: 18/06/2018

## Resumen

La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) es el tratamiento estándar para las neoplasias malignas de la cabeza de páncreas y periampulares. A pesar de los avances en los estudios por imágenes, la mayoría de los casos continúan no siendo resecables al momento de realizar el diagnóstico. Incluir las estructuras vasculares aumenta las posibilidades de resección.

**Objetivo.** Presentar los resultados de duodenopancreatectomía cefálica (DPC) asociadas a resección vascular. **Material y métodos.** Se trata de un estudio retrospectivo que incluye pacientes operados en un único centro desde enero de 2008 a septiembre de 2016. En el análisis se incluyeron variables como características demográficas, tumorales, presencia de invasión vascular, las complicaciones posoperatorias inmediatas, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS® v.21. ( $p < 0,05$  fue considerado significativo).

**Resultados.** Se realizaron 74 DPC por neoplasias malignas primarias. Veinte requirieron resección vascular (RV). Estas se compararon con 54 que no requirieron RV. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en términos de edad, sexo, patología y requerimiento de transfusión. La mediana de seguimiento fue de 33 meses (rango: 0,2-112), el número de resecciones R0 fue comparable entre los grupos, y las supervivencias global y libre de enfermedad no presentaron diferencias significativas ( $p = 0,10$ ). **Conclusiones.** Hoy en día la necesidad de realizar DPC + RV no debe ser considerada una contraindicación quirúrgica, ya que amplía las posibilidades de obtener una resección R0 sin impactar en la morbimortalidad perioperatoria, asegurando así resultados adecuados en pacientes que previamente no eran candidatos a resección.

**Palabras claves.** Duodenopancreatectomía cefálica, resección vascular, enfermedad maligna pancreática y periampular.

## Pancreatoduodenectomy for “borderline” malignancies: short and long-term results of performing vascular resections

### Summary

Pancreatoduodenectomy is the standard treatment for malignant periampular neoplasms and malignant neoplasms of the pancreatic head, but most cases are not resectable at the time of diagnosis. Resectability may be increase by including

**Correspondencia:** Gabriel Eduardo Gondolesi  
Av. Belgrano 1782 (C1093AAS). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel: (54) 11 43781200 – Int: 3700/05  
Correo electrónico: ggondolesi@ffavaloro.org

vascular structures; but higher rates of complications and associated mortality risk have been reported. **Objective.** To report our results of Pancreatoduodenectomy associated with vascular resection. **Material and methods.** Retrospective review from January 2008 to September 2016. We analyzed demographic, tumor, vascular invasion, immediate postoperative complications, overall survival, and disease-free survival. For statistical analysis, SPSS® v.21 was used. ( $p < 0.05$  was considered significant). **Results.** 74 pancreatoduodenectomies were performed due to primary malignant neoplasms. Twenty required vascular resection (RV). They were compared with 54 that did not require RV. There were no significant differences between groups in terms of age, sex, pathology and transfusion requirement. Median follow-up was 33 months (range: 0.2-112), the number of R0 resections was comparable between groups, global and disease-free survivals did not present significant differences ( $p = 0.10$ ). **Conclusions.** VR increases the chances of obtaining an R0 resection without impacting peri-operative morbidity and mortality. In doing so, it expands the indication and applicability of surgery in patients with pancreatic cancer oncology, with or without previous neoadjuvancy.

**Key words.** Pancreatoduodenectomy, vascular resection, pancreatic and periampullar malignancies.

### Abreviaturas

HPB: hepato-pancreato-biliar.

DPC: duodenopancreatectomía cefálica.

DPC+RV: duodenopancreatectomía cefálica con resección vascular.

DPC-RV: duodenopancreatectomía cefálica sin resección vascular.

SLE: supervivencia libre de enfermedad.

TNE: tumor neuroendócrino.

TB: tumor borderline.

VP: vena porta.

VMS: vena mesentérica superior.

El adenocarcinoma de páncreas es hoy la segunda causa de cáncer más frecuente del aparato digestivo y la cuarta causa de muerte por cáncer en Estados Unidos, con una supervivencia global a los 5 años de tan solo un 8%.<sup>1</sup> La mayoría de los tumores son irresecables al momento del diagnóstico por lo que solamente el 15-20% de los pacientes son candidatos a la cirugía resectiva, único tratamiento capaz de cambiar la historia natural de la enfermedad.<sup>2-5</sup>

Se considera que un paciente tiene enfermedad resecable cuando el tumor está limitado al páncreas, sin enfermedad metastásica a distancia o compromiso de la vena porta y/o vena mesentérica superior, los ganglios del hilio hepático o el tronco celíaco (TC).<sup>6</sup> Cuando el tumor es

localmente avanzado, con invasión de las estructuras venosas (distorsión, estrechamiento u oclusión), contacto del tumor con la arteria mesentérica superior (AMS) no mayor a 180° de la circunferencia del vaso, y sin diseminación a distancia, se los denomina “tumores borderline” (TB).<sup>7,8</sup> Los TB son considerados un estadio intermedio entre enfermedad resecable y la que no tiene posibilidad de resección.<sup>9,10</sup> Por lo que, tanto la invasión del tronco espleno-mesentérico-portal como la del TC o AMS no están definidas como criterios de “irresecabilidad”, pero suelen solo ser indicados en centros con experiencia y volumen en cirugía HPB (11 a 30 resecciones pancreáticas por año).<sup>2,5</sup>

Uno de los métodos más recomendados para la estadiificación preoperatoria es la tomografía computada multicorte con protocolo para páncreas, la cual tiene una sensibilidad del 63-82% y una especificidad del 92-100%. En los tumores resecables en los que no hay evidencia de contacto con estructuras arteriales, puede haber estrechamiento de la VP o VMS menor al 50%. En los TB, se puede observar compromiso de la AMS y/o TC menor a 180°, estrechamiento venoso mayor al 50% u oclusión de un segmento corto de VP, VMS o confluente; por último, los tumores irresecables son aquellos que tienen compromiso arterial de más de 180° y compromiso venoso no reconstruible.<sup>11,12</sup>

La invasión vascular del confluente espleno-mesentérico-portal fue considerada una contraindicación de la resección pancreática durante muchos años, ya que no brindaba beneficios oncológicos y aumentaba la morbilidad.<sup>13-15</sup>

Sin embargo, en varios estudios publicados recientemente, se demostró que la resección vascular mejoraba los resultados oncológicos, ya que se lograban mayores tasas de resección R0.<sup>16-18</sup> Kulemann y col. publicaron en 2014 una serie de 359 DPC por adenocarcinoma pancreático y demostraron que al agregar resección multivisceral y resección vascular aumentaba la tasa de resección R0 (90% vs 76%;  $p = 0,02$ ).<sup>16</sup> Actualmente, existe el debate de cuál es la mejor estrategia para los TB. Por un lado, están los que apoyan la idea de hacer quimioterapia + radioterapia (QT+RT) neoadyuvante con posterior resección en caso de respuesta, y por otro lado los que apoyan hacer la resección vascular con la DPC y posteriormente tratamiento QT adyuvante.<sup>9,19-22</sup>

La resección vascular venosa, con o sin neoadyuvancia previa, debe ser realizada en centros con experiencia y alto volumen, para disminuir la morbimortalidad de la DPC.<sup>9,19-22</sup> Las RV durante la DPC incluyen la resección de la VP, VMS o el tronco espleno-mesentérico-portal, o según se ha reportado recientemente, la resección del TC o arteria hepática (AH). Se pueden realizar resecciones

completas del vaso cuando involucra más de 180 grados de la circunferencia, o resecciones parciales cuando el compromiso es menor.

La invasión arterial continúa siendo materia de discusión aun en centros especializados.<sup>23</sup> Perinel publicó algunos puntos para tener en cuenta.<sup>24</sup> El compromiso arterial debería ser estudiado por angiotomografía para planear la táctica quirúrgica más adecuada. Además, recomienda un enfoque multidisciplinario de la resección arterial planificada (la combinación de los cirujanos HPB de alto volumen y cirujanos vasculares) para optimizar el procedimiento y así lograr resultados con una morbilidad aceptable. Como ocurrió con las resecciones venosas hace unos años, las resecciones arteriales han empezado a tener alguna indicación precisa.<sup>25</sup>

El objetivo de este trabajo es presentar los resultados de pacientes sometidos a DPC+RV por patología maligna pancreática primaria o por tumores de la región periampular.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo, comparativo, observacional, realizado en un único centro. Se utilizó la base de datos de pacientes sometidos a DPC por enfermedad maligna primaria, en el período comprendido entre enero de 2008 y septiembre de 2016.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años, a los cuales se les realizó una DPC, por enfermedad maligna primaria, con o sin resección vascular (venosa, arterial o ambas). Se excluyeron aquellos pacientes sometidos a una DPC en los que el diagnóstico histopatológico informó: enfermedad benigna, premaligna y/o enfermedad metastásica (por ej.: IPMN, cistoadenoma mucinoso, cistoadenoma seroso, neoplasia pseudopapilar, etc.). Se analizaron variables demográficas, histología tumoral, tiempo de internación, necesidad de transfusiones, tiempo operatorio, aparición de complicaciones de acuerdo con la clasificación de Dindo-Clavien,<sup>26</sup> el desarrollo de fístulas pancreáticas según la clasificación del International Study Group of Pancreatic Fistula,<sup>27</sup> la necesidad de reoperaciones y extensión de la resección.

Las variables continuas son presentadas como media ( $\pm$  DS), las variables categóricas se presentan como número total y porcentajes. La comparación de las variables continuas se realizó mediante test de Student. Las variables categóricas con Chi cuadrado y prueba de Fisher, según correspondiera. Tanto la supervivencia global como libre de enfermedad fueron analizadas aplicando curvas de Kaplan-Meier, considerándose estadísticamente significativo cuando  $p < 0,05$  (Log Rank test). Para el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS<sup>®</sup>v.21 (IBM SPSS Statistics, Versión 21.0).

## Diagnóstico y manejo preoperatorio

Para el diagnóstico, se utilizó una tomografía computada multicorte con protocolo para páncreas. Todos los pacientes fueron presentados en el Comité de Tumores, conformado por un equipo multidisciplinario (cirujanos, oncólogos, radiólogos y patólogos) donde se decidió la conducta quirúrgica. Para aquellos pacientes con compromiso vascular por imágenes, se le solicitó una angiotomografía para determinar el vaso comprometido y el grado de compromiso. En el intraoperatorio, a los pacientes que tuvieron RV se les realizó una ecografía doppler, para evaluar la permeabilidad.

## Seguimiento posoperatorio

Todos los pacientes pasaron a la unidad de cuidados intensivos. Durante el posoperatorio, recibieron, como tratamiento profiláctico de trombosis, heparina de bajo peso molecular durante las primeras 24 horas. En el posoperatorio inmediato, se les realizó a todos los pacientes que recibieron una RV una ecografía doppler para evaluar la permeabilidad de las anastomosis o injertos vasculares, y se repitió al segundo y tercer día.

## Resultados

Durante el período analizado, fueron realizadas 74 DPC por patología maligna primaria. En 20 se realizó alguna resección vascular (27%). La edad mediana fue 64 años (rango 29-85), 45 fueron hombres (61%).

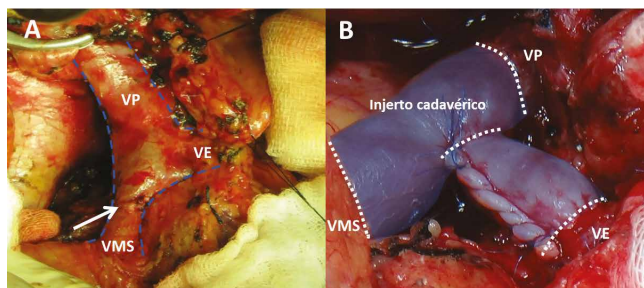
Para el grupo DPC+RV la edad media fue 64 años (rango: 46-76). Once (55%) fueron hombres. El riesgo operatorio fue determinado según los criterios de la American Society of Anesthesiologist (ASA):<sup>28</sup> ASA I en 2 (10%), ASA II en 16 (80%) y ASA III en 2 (10%) (Tabla 1).

De las 20 DPC+RV, 18 (90%) fueron resecciones venosas y 2 (10%) resecciones combinadas (vena y arteria). Las resecciones venosas incluyeron: 5 resecciones portales (2 completas y 3 parciales); 11 resección de VMS (8 completas y 3 parciales); 3 resección completa del confluente; 1 resección parcial del confluente.

En 11 pacientes la restitución del flujo portal se realizó por medio de una anastomosis termino-terminal entre los cabos seccionados, en 7 pacientes se utilizaron injertos cadavéricos isogrupo, y en otros dos pacientes injertos autólogos de vena yugular interna (Figura 1).

En cuanto a las resecciones arteriales, se realizó la resección de un segmento de la arteria hepática derecha (AHD) y reconstrucción con anastomosis termino-terminal en un paciente. El paciente restante presentaba una variante anatómica (AHD que nacía en la arteria mesentérica superior). Se realizó resección parcial de la AHD y

**Figura 1.** A) Anastomosis primaria de vena mesentérica superior. B) Reconstrucción del tronco espleno-mesentérico portal con injerto cadavérico.



**Tabla 1.** Características demográficas, información preoperatoria, complicaciones, margen oncológico y estadía hospitalaria según el grupo.

Variable	DPC+RV	DPC-RV	p
Edad en años(±DS)	64 ± 8	65 ± 10	0,43
Sexo (masculino/femenino)	11/9	34/20	0,33
ASA:			
1	2	7	
2	16	29	
3	3	18	
Duración en minutos(±DS)	507 ± 174	420 ± 106	0,017
Complicaciones*			0,002
I	2	4	
II	4	14	
IIIA	-	1	
IIIB	-	6	
IVA	-	1	
IVB	-	1	
V	-	2	
Transfusiones (n° pacientes)	7	22	0,33
Fístula pancreática			0,04
A	1	6	
B	-	1	
C	-	1	
Resección R0 n(%)	14 (70%)	43 (80%)	0,20
Estadía hospitalaria en días (±DS)	9 ± 3	15 ± 18	0,023
Reoperaciones n(%)	-	6 (11%)	0,001

\*Clasificación de Dindo-Clavien.

reimplantación de esta en el TC.

La mediana del tiempo de cirugía fue de 507 minutos (rango: 300-900) para DPC+RV vs. 420 minutos (rango: 240-720) para DPC sin RV ( $p = 0,017$ ). En la Tabla 1 se detallan las complicaciones posoperatorias por grupo.

Se reoperaron 6 pacientes, 2 por evisceración, 3 por

coleciones abdominales y 1 por sangrado posoperatorio. Todos los pacientes pertenecían al grupo de DPC-RV ( $p = 0,001$ ).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a necesidad de transfusiones y tiempo de internación. El desarrollo de fístula pancreática fue mayor en el grupo DPC-RV, como se puede ver en la Tabla 1.

El diagnóstico histopatológico se detalla en la Tabla 2. Se confirmó la invasión vascular en 5 pacientes, y en un paciente se confirmó que no había compromiso vascular. En los 14 pacientes restantes no hay descripción en el informe de anatomía patológica.

La estadía hospitalaria promedio fue de 15 días para

**Tabla 2.** Distribución según el diagnóstico histológico.

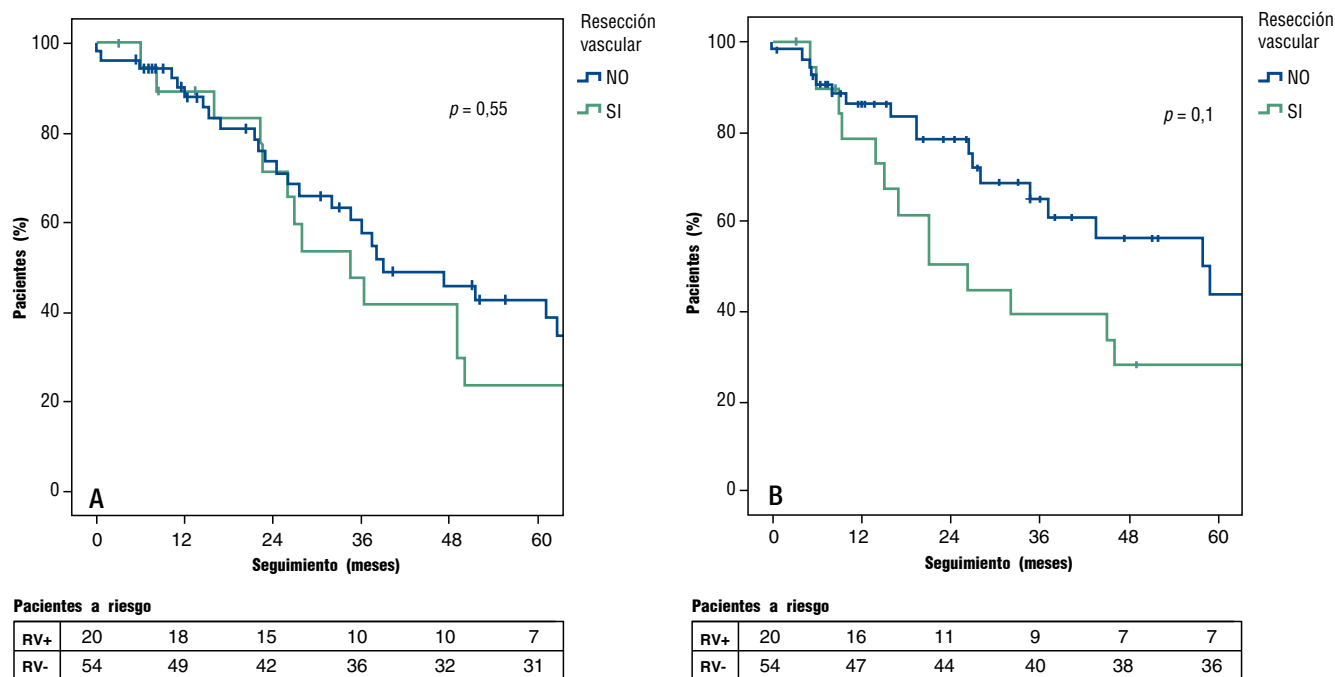
Tipo de tumor	DPC+RV n (%)	DPC-RV n (%)
Adenocarcinoma ampular	-	31(57,0)
Adenocarcinoma intraductal	16 (80)	16 (29,6)
TNE de páncreas	3 (15)	4 (7,4)
Adenocarcinoma duodenal	-	1 (1,9)
Carcinoma adenoescamoso	1 (5)	-
Cistoadenocarcinoma	-	2 (3,7)
Total	20 (100)	54 (100)

DPC-RV y de 9 días para DPC+RV ( $p = 0,023$ ), esto se debió a que el grupo de pacientes que no tuvieron RV presentaron mayor tasa de complicaciones que aquellos a los que sí se les realizó RV. Los pacientes que recibieron transfusiones tuvieron una supervivencia a largo plazo significativamente menor que aquellos que no las recibieron (15% vs. 50% [IC95%: 23-52];  $p = 0,014$ ).

La mediana de seguimiento fue de 33 meses (rango: 0,2-112). La supervivencia global a los 1, 3 y 5 años fue de 87%, 57% y 42% para DPC-RV y de 89%, 41% y 23% para DPC+RV ( $p = 0,55$ ). La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 1, 3 y 5 años fue de 86%, 65% y 43% para DPC-RV y 78%, 39% y 28% para DPC+RV respectivamente ( $p = 0,10$ ) (Figura 2A y 2B).

Teniendo en cuenta los diferentes tipos histológicos, se hizo un análisis de la supervivencia para cada grupo histológico. Para el adenocarcinoma de páncreas, la supervivencia global a los 1, 3 y 5 años para DPC-RV ( $n = 16$ ) fue de 80%, 22% y 15% y para el grupo DPC+RV ( $n = 16$ ) fue de 93%, 47%, 16% ( $p = 0,18$ ). La SLE a los 1, 3 y 5 años fue de 73%, 34% y 17% para el grupo DPC-RV vs. 86%, 36% y 14% para el grupo DPC+RV ( $p = 0,5$ ).

Figura 2. A) Supervivencia global. B) Supervivencia libre de enfermedad



**Discusión**

Desde los inicios de la cirugía pancreática oncológica, el compromiso vascular regional por enfermedad pancreática maligna primaria se ha considerado una contraindicación absoluta para la resección. En 1973, Fortner describió la técnica de resección pancreática regional en bloque para el cáncer de páncreas, la cual incluía la resección y la reconstrucción arterial y venosa.<sup>39</sup> Sin embargo, las altas tasas de morbilidad resultaron prohibitivas.<sup>13, 14, 28, 29</sup>

Los avances en los métodos de diagnóstico, el desarrollo de nuevos medicamentos citostáticos y las mejoras en las técnicas quirúrgicas en la DPC han incrementado los casos en los que se realiza la resección venosa en los tumores considerados *borderline*. A pesar de ser un procedimiento de mayor complejidad, las cifras de morbilidad y mortalidad son comparables con aquellos pacientes en los que no se realizó RV, según lo publicaron Beltrame y col. DPC+RV 3% vs. DPC sin RV 4% ( $p = NS$ ) y Gong y col. DPC+RV 6% vs. DCP sin RV 3% ( $p = 0,23$ ).<sup>13, 14, 23, 29, 31, 32</sup> Escasos reportes del tema han sido realizados en Latinoamérica, lo que motivó la realización de este estudio en nuestro centro.<sup>40, 41</sup>

Desde lo técnico, cuando nos encontramos ante la necesidad de realizar una resección vascular, hay que tener conocimiento de las opciones de reconstrucción y planificarlo acorde con esto en el preoperatorio.<sup>38</sup> Existen

diferentes tipos de reconstrucción: venorrafia lateral y/o cierre primario; resección tangencial con parche autólogo o cadavérico; resección segmentaria con ligadura de vena esplénica y anastomosis primaria o interposición de injerto autólogo o cadavérico.<sup>11</sup> La necesidad de injertos estará dada por la tensión que pueda presentarse al momento de la anastomosis, si se considera que la tensión será excesiva, se prefiere realizar la interposición de un injerto. Generalmente se puede realizar anastomosis T-T cuando la resección es menor a 4 cm. En la actualidad, la DPC con RV se realiza en hasta un 20% de los casos en los centros de cirugía pancreática de alto volumen.<sup>2, 5, 30</sup> En nuestro centro, se realizaron RV en 27% de los casos, gracias a la existencia de un programa interdisciplinario, y a la realización por el mismo equipo quirúrgico de trasplantes de órganos abdominales, lo que permite contar con todas las opciones descritas al momento de planificar la estrategia.

Al compararse la radicalidad de la resección no se encontró diferencia estadística entre ambos grupos ( $p = 0,20$ ). Lo mismo ocurrió al compararse la supervivencia global y libre de enfermedad, coincidiendo con las publicaciones internacionales mencionadas. Beltrame publicó sus resultados en 2014, comparando 119 pacientes operados con DPC+RV, que tuvieron una supervivencia media de 20 meses vs. 447 pacientes operados con DPC-



RV que tuvieron supervivencia media de 26 meses, sin resultados estadísticamente significativos ( $p = 0,31$ ).<sup>13</sup>

Los avances descriptos, los resultados obtenidos en Estados Unidos, Europa, y Asia, como en centros de cirugía HPB en nuestro medio, avalan que hoy la invasión venosa no deba ser considerada una contraindicación para la resección de patología pancreática maligna primaria ubicada en la cabeza del páncreas. Por el contrario, debe ser estimulada, y lo que ocurre en nuestro centro donde más de un cuarto de las DPC son con resección vascular, ya que al hacerla se incrementa la aplicabilidad de la cirugía en pacientes *borderline* y se aumenta la posibilidad de resección R0.

Diferentes son los resultados cuando se incluyen estructuras arteriales. En los pacientes con compromiso corto del TC o la AMS sin invasión en su origen, podría intentarse resección y anastomosis termino-terminal. En los casos en los que el compromiso axial es más extenso se pueden utilizar injertos arteriales cadavéricos. La reseccabilidad debe redefinirse sobre la base de un compromiso axial (más que circunferencial).<sup>21</sup> Entre los diversos enfoques para la reconstrucción arterial, la transposición de arteria esplénica es una opción interesante cuando es factible. La evidencia actual sugiere que la resección arterial puede ser apropiada para ciertos pacientes, presentándose mayor beneficio en aquellos casos que presentan tumores del cuerpo o cola del páncreas. Sin embargo, es importante señalar que la recomendación para la resección vascular es que debe ser realizada en centros de alto volumen.<sup>23, 33</sup>

La falta de confirmación del compromiso vascular en 14 pacientes de nuestro estudio es quizás la debilidad de este trabajo. Se puede pensar que la falta de este análisis representa una sobreestimación del compromiso vascular real. La realización de la RV no impactó en la morbimortalidad del procedimiento. Este es un hecho a resaltar. A su vez, este déficit del informe histopatológico estimuló la estandarización del estudio de la pieza quirúrgica por parte de los patólogos; para tal fin utilizamos el *Protocol for the Examination of Specimens From Patients with Carcinoma of the Pancreas*, publicado por el *College of American Pathologist* en agosto de 2016.<sup>34</sup>

Como ya se ha propuesto en otras publicaciones, el hecho de que los pacientes reciban transfusiones de hemoderivados, ya sea en el intraoperatorio o en el posoperatorio inmediato tiene impacto negativo en la supervivencia a largo plazo.<sup>35-38</sup> No está claro aún el mecanismo, pero la transfusión de glóbulos rojos inhibiría la inmuno-vigilancia innata responsable de la detección y eliminación de células mutadas.<sup>35</sup> Nuestros resultados confirman este dato.

## Conclusión

No existe diferencia en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad entre los grupos analizados. La DPC+RV no aumenta la morbimortalidad. La RV aumenta el número de resecciones R0. Por esto, podemos afirmar que las resecciones venosas pueden ser realizadas en forma segura, con una baja tasa de complicaciones, si se realiza en centros especializados de alto volumen, y que el abordaje interdisciplinario es fundamental para lograr resultados favorables, así los pacientes portadores de patología maligna primaria pancreática *borderline* serían beneficiados.

**Sostén financiero.** Ninguno.

## Referencias

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 7-30.
2. Joseph B, Morton JM, Hernandez-Boussard T, Rubinfeld I, Faraj C, Velanovich V. Relationship Between Hospital Volume, System Clinical Resources and Mortality in Pancreatic Resection. *J Am Coll Surg* 2009; 208: 520-527.
3. Meguid RA, Ahuja N, Chang DC. What constitutes a “High-Volume” Hospital for Pancreatic Resection? *J Am Coll Surg* 2008; 206: 622-628.
4. Ziegler KM, Nakeeb A, Pitt HA, Schmidt CM, Bishop SN, Moreno J, Matos JM, Zyromski NJ, House MG, Madura JA, Howard TJ, Lillemoe KD. Pancreatic surgery: Evolution at a high-volume center. *Surgery* 2010; 148: 702-710.
5. Eppsteiner RW, Csikesz NG, McPhee JT. Surgeon Volume Impacts Hospital Mortality for Pancreatic Resection. *Ann Surg* 2009; 249: 635-640.
6. Jones WE 3rd, Suh WW, Abdel-Wahab M, Abrams RA, Azad N, Das P, Dragovic J, Goodman KA, Jabbour SK, Kanski AA, Koong AC, Kumar R, Lee P, Pawlik TM, Small W Jr, Herman JM. Expert Panel on Radiation Oncology Gastrointestinal. ACR Appropriateness Criteria® Resectable Pancreatic Cancer. *Am J Clin Oncol* 2017; 40: 109-117.
7. Small W Jr, Hayes JP, Warren Suh W, Abdel-Wahab M, Abrams RS, Azad N, Das P, Dragovic J, Goodman KA, Jabbour SK, Jones WE 3rd, Kanski AA, Koong AC, Kumar R, Lee P, Pawlik TM, Herman JM. Am Coll of Radiol. Appropriateness Criteria® Resectable Pancreatic Cancer. Summary of Literature Review. *J Am Coll Radiol* 2017; 1-13.
8. de Santibañes M, Ocampo C, Mazza O, Álvarez Rodríguez J, Martín Palavecino M, Facundo Alonso, Sung Ho Hyon, Pablo Sánchez HZ. Primer Consenso Argentino de Cáncer de Páncrea: Recomendaciones para el diagnóstico, estadificación, tratamiento y paliación. *Rev Argent Cir* 2016; 108: 213-220.

9. Bockhorn M. Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surg* 2014; 155: 977-988.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1471-1474.
11. Younan G, Tsai S, Christians KK. Techniques of Vascular Resection and Reconstruction in Pancreatic Cancer Pancreaticoduodenectomy Vascular Resection Vascular reconstruction Whipple. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 1351-1370.
12. Nakao A, Kanzaki A, Fujii T, Kodera Y, Yamada S, Sugimoto H, Nomoto S, Nakamura S, Morita S, Takeda S. Correlation between radiographic classification and pathological grade of portal vein wall invasion in pancreatic head cancer. *Ann Surg* 2012; 255: 103-108.
13. Beltrame V, Gruppo M, Pedrazzoli S, Merigliano S, Pastorelli D, Sperti C. Mesenteric-portal vein resection during pancreatectomy for pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: 1-5.
14. Chua TC, Saxena A. Extended Pancreaticoduodenectomy with Vascular Resection for Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1442-1452.
15. Delpero JR, Boher JM, Sauvanet A, Le Treut YP, Sa-Cunha A, Mabrut JY. Pancreatic Adenocarcinoma with Venous Involvement: Is Up-Front Synchronous Portal-Superior Mesenteric Vein Resection Still Justified? A Survey of the Association Française de Chirurgie. *Ann Surg Oncol* 2015; 22: 1874-1883.
16. Kulemann B, Hoepfner J, Wittel U, Glatz T, Keck T, Wellner UF, Bronsert P, Sick O, Hopt UT, Makowiec F, Riedinger H. Perioperative and Long-Term Outcome after Standard Pancreaticoduodenectomy, Additional Portal Vein and Multivisceral Resection for Pancreatic Head Cancer. *J Gastrointest Surg* 2015; 19: 438-444.
17. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Campbell KA, Sauter PK, Coleman J. Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma - Part 3: Update on 5-year survival. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1191-1206.
18. Chen Y, Tan C, Mai G, Ke N, Liu X. Resection of pancreatic tumors involving the anterior surface of the superior mesenteric/portal veins axis: An alternative procedure to pancreaticoduodenectomy with vein resection. *J Am Coll Surg* 2013; 217: 21-28.
19. di Sebastiano P, Grottola T, di Mola FF. Borderline resectable pancreatic cancer and the role of neoadjuvant chemoradiotherapy. *Updates Surg* 2016; 68: 235-239.
20. Addeo P, Rosso E, Fuchshuber P, Oussoultzoglou E, De Blasi V, Simone G, Belletier C, Dufour P, Bachellier P. Resection of Borderline Resectable and Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinomas after Neoadjuvant Chemotherapy. *Oncology* 2015; 89: 37-46.
21. Tempero MA, Malafa MP, Behrman SW. Pancreatic Adenocarcinoma. Featured Updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw* 2014; 12: 1671-1680.
22. Hackert T, Ulrich A, Büchler MW. Borderline resectable pancreatic cancer. *Cancer Lett* 2016; 375: 231-237.
23. Kasumova GG, Conway WC, Tseng JF. The Role of Venous and Arterial Resection in Pancreatic Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 2018; 25: 51-58.
24. Perinel J, Nappo G, Bechwaty M El, Walter T, Hervieu V. Locally advanced pancreatic duct adenocarcinoma : pancreatectomy with planned arterial resection based on axial arterial encasement. *Langenbeck's Arch Surg* 2016; 401: 1131-1142.
25. Amano H, Miura F, Toyota N, Wada K, Katoh KI, Hayano K. Is pancreatectomy with arterial reconstruction a safe and useful procedure for locally advanced pancreatic cancer? *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009; 16: 850-857.
26. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. 2004; 240: 205-213.
27. Bassi C, Dervenis C, Butturini G, Fingerhut A, Yeo C, Izbicki J, John Neoptolemos J, Sarr M, Traverso W, Buchler M. Postoperative pancreatic fistula: An international study group (ISGPF) definition. *Surgery* 2005; 138: 8-13.
28. Cohen MM, Duncan PG. Physical status score and trends in anesthetic complications. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 83-90.
29. Harrison LE, Klimstra DS, Brennan MF. Isolated portal vein involvement in pancreatic adenocarcinoma. A contraindication for resection? *Ann Surg* 1996; 224: 342-347.
30. Smoot RL, Christein JD, Farnell MB. Durability of portal venous reconstruction following resection during pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 1371-1375.
31. Flis V, Potrc S, Kobilica N, Ivanecz A. Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head with venous resection. *Radiol Oncol* 2016; 50: 321-328.
32. Gong Y, Zhang L, He T, Ding J, Zhang H, Chen G. Pancreaticoduodenectomy combined with vascular resection and reconstruction for patients with locally advanced pancreatic cancer: A Multicenter, Retrospective Analysis. *PLoS One* 2013; 8: e70340, 1-9.
33. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, Takayama Y, Onoe S. Prognostic impact of splenic artery invasion for pancreatic cancer of the body and tail. *Int J Surg* 2016; 35: 64-68.
34. Washington K, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Compton CC, Fitzgibbons P, Frankel WL, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Tang L. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the pancreas. *College of American Pathologists* 2016; 1-19.
35. Sutton JM, Kooby DA, Wilson GC, Squires MH, Hanseman DJ, Maithel SK, Bentrem DJ, Weber SM, Cho CS, Winslow ER, Scoggins CR, Martin RC 2nd, Kim HJ, Baker JJ, Merchant NB, Parikh AA, Abbott DE, Edwards MJ, Ahmad SA. Perioperative blood transfusion is associated with decreased survival in patients undergoing pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: a Multi-institutional Study. *J Gastrointest Surg* 2014; 18: 1575-1587.
36. Yao HS, Wang Q, Wang WJ, Hu ZQ. Intraoperative allogeneic red blood cell transfusion in ampullary cancer outcome after curative pancreatoduodenectomy: A clinical study and meta-analysis. *World J Surg* 2008; 32: 2038-2046.
37. Shiba H, Misawa T, Fujiwara Y, Futagawa Y, Furukawa K, Haruki K, Iida T, Iwase R, Yanaga K. Negative impact of fresh-frozen plasma transfusion on prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma after pancreatic resection. *Anticancer Res* 2013; 33: 4041-4047.

38. Park SJ, Kim SW, Jang JY, Lee KU, Park YH. Intraoperative transfusion: Is it a real prognostic factor of periampullary cancer following pancreatoduodenectomy? *World J Surg* 2002; 26: 487-492.
39. Fortner JG. Regional resection and pancreatic carcinoma. *Surgery* 1973; 106: 496-498.
40. de Santibañes M, Álvarez FA, Mazza O, Sanchez Claria R, Rodríguez Santos F, Brandi C, de Santibañes E, Pekolj J. Surgical strategies for restoring liver arterial perfusion in pancreatic resections. *Lang Arch Surg* 2016; 401: 113-120.
41. Norero E, Báez S, Viñuela E, Martínez C, Reyes J, Kusanovic R, Sanhueza M, Aguayo G, Calvo A, Mege RM, Caracci M, Días A. Resultados perioperatorios y sobrevida alejada de la pancreatoduodenectomía con resección vascular. *Rev Chil Cir* 2009; 61: 519-525.

# Efficacy and safety of anti-integrin antibodies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis

Juan Lasa, Astrid Rausch, Ignacio Zubiaurre

Gastroenterology Department. Hospital Británico de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):106-116

Recibido: 15/05/2017 / Aceptado: 25/08/2017 / Publicado ON-line: 18/06/2018

## Summary

**Background.** Integrins are heterodimeric proteins that stimulate leukocyte adhesion to endothelial cells. Antibodies against integrins have been used as a therapeutic option in inflammatory bowel disease. Class-effect of these drugs has not been extensively assessed. **Aim.** To estimate the efficacy and safety of these drugs in inflammatory bowel disease. **Material and methods.** MEDLINE, EMBASE, LILACS and The Cochrane libraries were searched from 1966 to April 2017. Randomized, placebo-controlled trials in adults comparing anti-integrin antibodies versus placebo were eligible. Data was pooled to obtain relative risk of failure to achieve remission in active disease and relative risk of relapse of activity in quiescent disease, once remission had been achieved. **Results.** The search yielded 4201 citations, 10 of which were eligible. Anti-integrin antibodies were superior to placebo in inducing remission of both Crohn's disease and ulcerative

colitis [RR of no remission = 0.80 (0.73-0.87) and 0.86 (0.79-0.94), respectively]. They were superior to placebo in preventing relapse of Crohn's disease [RR of relapse= 0.80 (0.73-0.87)]. One trial assessing anti-integrin antibodies efficacy in preventing relapse of Ulcerative colitis, showed that they were superior to placebo. **Conclusion.** Anti-integrin antibodies were superior to placebo in inducing and maintaining remission of active Crohn's disease and ulcerative Colitis.

**Key words.** Inflammatory bowel disease, integrins, biological therapy.

## Eficacia y seguridad de los anticuerpos anti-integrina en la enfermedad inflamatoria intestinal: una revisión sistemática y meta-análisis

### Resumen

**Introducción.** Las integrinas son proteínas heterodiméricas que estimulan la adhesión leucocitaria al endotelio. Los anticuerpos anti-integrinas se han utilizado como alternativa terapéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal. El efecto de clase de estas drogas no fue exhaustivamente evaluado. **Objetivo.** Estimar la eficacia y la seguridad de este tipo de drogas en la enfermedad inflamatoria intestinal. **Material y métodos.** Las bases de datos de MEDLINE,

---

Correspondencia: Juan Lasa  
Libertad 984 (ZIP Code: 1012). Ciudad Autónoma de Buenos Aires,  
Argentina. Tel: (5411) 48234642 / Fax: (5411)48127944  
Correo electrónico: drjuanslase@gmail.com

EMBASE, LILACS y Cochrane fueron revisadas desde 1966 hasta abril de 2017. Fueron seleccionados los ensayos aleatorizados y controlados con placebo en adultos comparando anticuerpos anti-integrinas versus placebo. Se buscó obtener el riesgo relativo del fallo en inducir la remisión en pacientes con enfermedad activa y el riesgo relativo del fallo en el mantenimiento de la remisión. **Resultados.** La búsqueda arrojó 4201 citas, de las cuales fueron 10 las utilizadas para el análisis. Los anticuerpos anti-integrina fueron superiores al placebo para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa [RR 0,80 (0,73-0,87) y 0,86 (0,79-0,94), respectivamente]. A su vez, mostraron ser superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn [RR 0,80 (0,73-0,87)]. Un estudio mostró que estos anticuerpos fueron superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa. **Conclusiones.** Los anticuerpos anti-integrinas demostraron ser superiores al placebo para la inducción y el mantenimiento de la remisión en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

**Palabras claves.** Enfermedad inflamatoria intestinal, integrinas, terapia biológica.

### Abbreviations

CD: Crohn's disease.

IBD: inflammatory bowel disease.

NNT: number necessary to treat.

PML: progressive multifocal leucoencephalopathy.

RR: relative risk.

UC: ulcerative colitis.

Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disorder of the gastrointestinal tract of unknown etiology.<sup>1</sup>

There are two well-defined clinical entities of IBD: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). These conditions carry a considerable morbidity, with an increased risk for hospital admissions, surgical treatment or even colorectal cancer.<sup>2</sup>

A wide variety of therapeutic options have been proposed, both pharmacological and surgical.<sup>3,4</sup> The investigation of the immunological mechanisms related to IBD has allowed the development of new therapeutic alternatives. Among these, antibodies against tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) have resulted in a significant impact on IBD's natural history and prognosis.<sup>5</sup> However, up to 30% of patients may not have an adequate response to these agents and approximately 50% may experience loss of efficacy during the first year of treatment.<sup>6</sup>

As a consequence, different monoclonal antibodies

against other immunological mediators have been tested on IBD, such as anti-integrin antibodies. Integrins are heterodimeric proteins that stimulate leukocyte adhesion to endothelial cells.<sup>7</sup> Thus, they play a key role in chronic inflammatory response. Alpha-4-beta-7 integrin is involved in the recruitment of leukocytes in the intestine. Natalizumab, an  $\alpha$ 4-integrin that acts against  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 and  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin was first used on CD patients.<sup>8</sup> Recently, a novel antibody directed against  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin, Vedolizumab, was introduced, with promising results.<sup>9</sup>

Class-effect of these drugs on IBD has not been extensively assessed. Hence, we thought to perform a systematic review and meta-analysis of current evidence on this subject to assess their global efficacy as therapeutic agents against IBD. What is more, data on their safety is relevant, since Natalizumab<sup>8</sup> has a restricted use due to the occurrence of potentially serious adverse events. Therefore, we also aimed to estimate the incidence of these events.

## Materials and methods

### Search strategy and study selection

A computer-based search of compatible papers from 1966 to April 2015 was performed using the following databases: MEDLINE-PubMed, EMBASE, LILACS and The Cochrane Library. Search strategy consisted of the following MESH terms: *biologic therapy* OR *integrin* OR *leukocyte adhesion* OR *monoclonal antibody* AND *inflammatory bowel disease* OR *Crohn's disease* OR *ulcerative colitis*.

Relevant paper's bibliographies were revised, as well as bibliographies from previously published meta-analyses. A manual search for potentially relevant abstracts from Digestive Disease Week and United European Gastroenterology Week from 2009-2016 was also undertaken.

Two authors performed bibliographic search in an independent manner. Potentially relevant abstracts were revised to check its inclusion. Inclusion criteria were: a) trials examining the efficacy of any anti-integrin antibody for IBD treatment; b) randomized, placebo-controlled trials; c) trials performed on adults. There were no language restrictions. Studies that implied simultaneous administration of anti-integrin antibodies and anti-TNF- $\alpha$  antibodies were excluded.

Search findings were then compared. If there was disagreement on the inclusion of a particular trial, it was discussed and determined by consensus. If there was evidence of duplication of data, the main author would be contacted to determine its inclusion.

### Methodological evaluation of included studies

Methodological assessment was done using the *Evidence-Based Gastroenterology Steering Group* recommendations.<sup>10</sup> A Jaded score of each trial was also calculated. If a significant difference in methodological quality among studies was observed, a sensitivity analysis would be undertaken by excluding those trials with less quality. If relevant data was missing in original manuscripts, authors would be contacted.

### Outcome measures

The following outcomes were considered for analysis: efficacy of anti-integrin antibodies compared to placebo in terms of failure to achieve remission in active IBD and relapse of disease activity in quiescent IBD. Secondary outcomes included assessing the frequency of adverse events occurring as a result of therapy. Data were extracted as intention-to-treat analyses, in which all dropouts are assumed to be treatment failures, wherever trial reporting allowed this.

### Statistical analysis

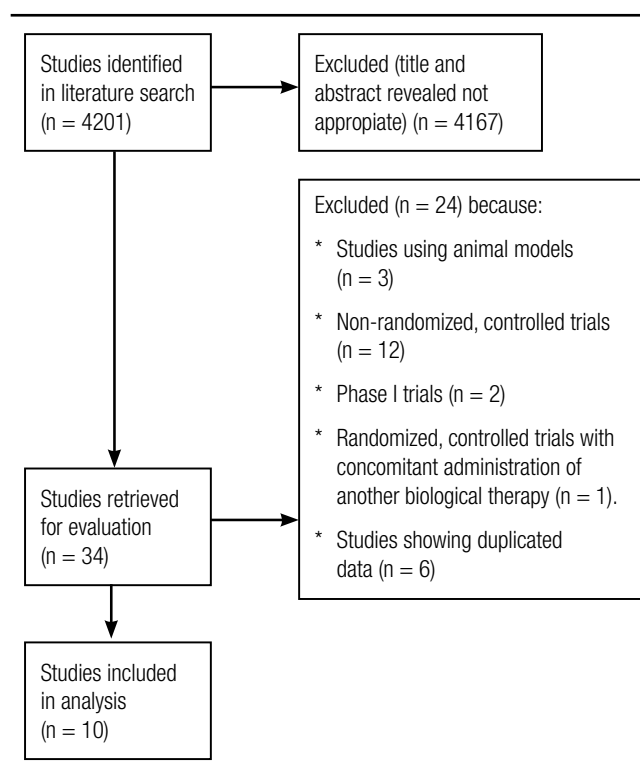
Meta-analysis was performed using REVMAN software (Review Manager Version 5.2. Copenhagen: The Nordic Cochrane Collaboration, 2012). Heterogeneity among studies was evaluated by means of chi square and I<sup>2</sup> tests. A random-effect model was used to give a more conservative estimate of the effect of individual therapies, allowing for any heterogeneity among studies. Outcome measures were described as relative risk (RR) of failure to achieve remission and RR of relapse of disease activity in CD patients as well as in UC patients. Also, 95% confidence intervals were calculated. Funnel plots were designed to evaluate possible publication bias. Numbers necessary to treat (NNT) were calculated.

### Results

Search yielded 4201 bibliographic citations, 29 of which were identified as potentially relevant. Figure 1 describes reasons for exclusion of identified studies. Finally, ten randomized, placebo-controlled trials were included for analysis, which enrolled 4048 subjects.<sup>11-20</sup>

The characteristics of the included trials are described in Tables 1 (trials on induction of remission in CD patients), 2 (trials on relapse prevention in CD patients) and 3 (trials on induction of remission in UC patients). Clinical remission definitions as well as time of evaluation after intervention were similar among included studies.

**Figure 1.** Flow diagram of assessment of studies identified in the systematic review.



Methodological evaluation of included trials is described in Table 4. No trial was excluded due to methodological limitations. Funnel plot is detailed in Figure 2, showing an asymmetry that suggests the presence of a potential publication bias.

### Efficacy of anti-integrin antibodies in inducing remission in CD

Four trials evaluating Natalizumab efficacy<sup>11-14</sup> and three trials evaluating Vedolizumab efficacy<sup>15, 19, 20</sup> were assessed. These trials enrolled 3408 patients. No significant heterogeneity was found among trials. Results are shown in Figure 3. Anti-integrin antibodies showed a significantly lower RR of failure to induce remission compared with placebo [RR 0.89 (0.83-0.94)], with a global NNT of 33. When considering trials that evaluated Vedolizumab, 1401 patients were analyzed. Vedolizumab also showed a significant lower RR of failure to induce remission [RR 0.86 (0.82-0.90)]. It is noteworthy that the trial published by Sands et al included patients with previous TNF antagonist failure. A sensitivity analysis was performed considering only anti-TNF-naïve patients and no significant differences were found on the outcome.



**Table 1.** Characteristics of randomized controlled trials of anti-integrin antibodies vs. placebo in inducing remission in active CD.

Study	Year	Country (number of centers)	CD severity and distribution	Relapse definition (point at which extracted)	Number of patients	Intervention	Concomitant treatment
Gordon	2001	United Kingdom, 2 sites	Moderate CD (CDAI $\geq$ 151, $\leq$ 450). Ileal, colonic, ileocolonic and perianal	CDAI $<$ 150, 2 weeks	18 (Natalizumab arm), 12 (placebo arm)	Natalizumab 3 mg/kg at week 0	Stable doses of corticosteroids ( $<$ 40 mg prednisone, $<$ 9 mg budesonide), 5-ASAs, azathioprine/6-MP
Ghosh	2003	Europe and Israel, 35 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 450). Ileal (21%), colonic (24%), ileocolonic (55%)	CDAI $<$ 150, 6 weeks	68 (Natalizumab 3mg/kg arm), 66 (Natalizumab 3 mg/kgx2 arm), 51 (Natalizumab 6mg/kgx2 arm), 63 (placebo arm)	Natalizumab 3mg/kg at week 0, Natalizumab 3 mg/kg at weeks 0 and 4, Natalizumab 6 mg/kg at weeks 0 and 4	Stable doses of corticosteroids ( $\leq$ 25 mg prednisone), 5-ASAs, azathioprine/6-MP
Sandborn (ENACT-1)	2005	Northamerica, Europe and Australia, 142 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 450). Ileal (27%), colonic (23%), ileocolonic (50%)	CDAI $<$ 150, 10 weeks	724 (Natalizumab arm), 181 (placebo arm)	Natalizumab 300 mg at weeks 0, 4 and 8	Stable doses of corticosteroids ( $\leq$ 25 mg prednisone, $\leq$ 6 mg budesonide), 5-ASAs, azathioprine/6-MP, MTX or antibiotics
Targan (ENCORE)	2007	Northamerica and Europe, 114 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 450). Ileal (24%), colonic (26%), ileocolonic (50%)	CDAI $<$ 150, 8 weeks	259 (Natalizumab arm), 250 (placebo arm)	Natalizumab 300 mg at weeks 0, 4 y 8.	Stable doses of corticosteroids ( $\leq$ 20 mg prednisone, $\leq$ 6 mg budesonide), 5-ASAs, azathioprine/6-MP, MTX or antibiotics
Feagan	2008	Canada, 21 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 400).	CDAI $<$ 150, 8 weeks	65 (Vedolizumab 2mg/kg arm), 62 (Vedolizumab 0.5 mg/kg arm), 58 (placebo arm)	Vedolizumab 0.5 mg/kg at weeks 0 and 4, Vedolizumab 2 mg/kg at weeks 0 and 4	Stable doses of 5-ASAs or antibiotics
Sandborn (Gemini-2)	2013	Northamerica and Europe, 285 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 450). Ileal (16.2%), colonic (28.3%), ileocolonic (55.4%)	CDAI $<$ 150, 6 weeks	967 (Vedolizumab arm), 148 (placebo arm)	Vedolizumab 300 mg at weeks 0 and 2.	Stable doses of corticosteroids ( $\leq$ 30 mg prednisone, $\leq$ 9 mg budesonide), immunomodulators, 5-ASAs, antibiotics.
Sands (Gemini-3)	2014	Northamerica, Europe, Asia, Africa, 107 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 400)	CDAI $<$ 150, 6 weeks (further control at 10 weeks)	209 (Vedolizumab arm), 207 (placebo arm); included 315 patients with prior TNF-alpha failure (158 Vedolizumab arm, 157 placebo)	Vedolizumab 300 mg at weeks 0, 2 and 6.	Stable doses of corticosteroids, immunomodulators, 5-ASAs

**Table 2.** Characteristics of randomized controlled trials of anti-integrin antibodies vs. placebo in preventing relapse in quiescent CD.

Study	Year	Country and number of centers	CD severity and distribution	Relapse definition (and point at which extracted)	Number of patients	Intervention	Concomitant treatment
Sandborn (ENACT-2)	2005	Northamerica, Europe and Australia, 142 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 450) that have responded to induction treatment as part of ENACT-1 (CDAI 0-220)	CDAI $\geq$ 150 or need for surgery or escalation of medical therapy (60 weeks)	168 (Natalizumab arm), 170 (placebo arm)	Natalizumab 300 mg every 4 weeks from week 12 through week 56	Stable doses of corticosteroids ( $\leq$ 25 mg prednisone, $\leq$ 6 mg budesonide), 5-ASAs, azathioprine/6-MP, MTX, antibiotics
Sandborn (GEMINI-2)	2013	Northamerica and Europe, 285 sites	Moderate-severe CD (CDAI $\geq$ 220, $<$ 450) that have responded to induction treatment ( $\geq$ 70 CDAI score decrease)	CDAI $\geq$ 150 or need for surgery or escalation of medical therapy (56 weeks)	154 (Vedolizumab every 8 weeks arm), 154 (Vedolizumab every 4 weeks arm), 153 (placebo arm)	Vedolizumab 300 mg every 8 weeks, or every 4 weeks from week 6 through week 52	Stable doses of corticosteroids ( $\leq$ 30 mg prednisone, $\leq$ 9 mg budesonide), immunomodulators, 5-ASAs, antibiotics

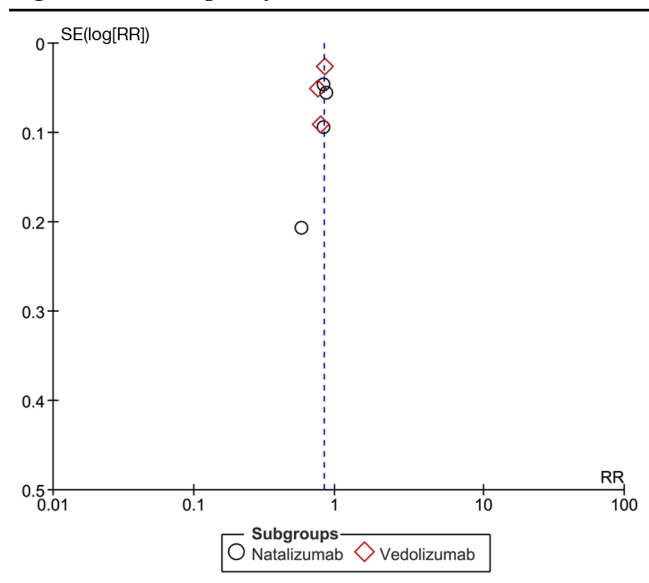
**Table 3.** Characteristics of randomized controlled trials of anti-integrin antibodies vs. placebo in inducing remission in active UC.

Study	Year	Country and number of centers	CD severity and distribution	Remission definition (and point at which extracted)	Number of patients	Intervention	Concomitant treatment
Feagan	2005	Canada, 20 sites	Modified Mayo Score between 5 and 9, with modified Baron Score with $\geq 2$ points in endoscopic exam and extension $\geq 25$ cm from anal verge	Modified Mayo score of 0-1 without rectal bleeding (week 6)	58 (Vedolizumab 0.5 mg/kg arm), 60 (Vedolizumab 2 mg/kg arm), 63 (placebo arm)	Vedolizumab 0.5 mg/kg or 2 mg/kg at weeks 0 and 4	Stable doses of 5-ASAs
Feagan (Gemini-1)	2013	Multinational, 211 sites	Mayo Score between 6-12, with sigmoidoscopy subscore of at least 2 and extension $\geq 15$ cm from anal verge	Mayo score $\leq 2$ , without any subscore $> 1$ (week 6)	225 (Vedolizumab arm), 149 (placebo arm)	Vedolizumab 300 mg at weeks 0 and 2	Stable doses of corticosteroids ( $\leq 30$ mg prednisone or equivalent), 5-ASAs or immunomodulators
Vermeire	2014	Multinational, 40 sites	Mayo Clinic Score above 5 (at least 6 in the USA), with endoscopic subscore of 2 or higher, rectal bleeding subscore of 1 or higher and disease extent of at least 25 cm	Mayo score $\leq 2$ , without any subscore $> 1$ (week 6 and 10)	81 (Etrolizumab arm), 43 (placebo arm)	Etrolizumab 100 mg at weeks 0, 4 and 8, or 420 mg at week 0 followed by 300 mg at weeks 2, 4 and 8	Stable doses of corticosteroids, 5-ASAs or immunomodulators

**Table 4.** Methodological evaluation of included randomized controlled trials.

Study Id	Concealed random allocation (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Equal cointerventions between groups	Complete follow-up (withdrawal bias)	Use of intention-to-treat analysis (attrition bias)	Jadad score
Gordon 2001	Centrally generated randomization	Double blind	Yes	Yes. Information of withdrawals provided	Yes	5
Ghosh 2003	Block randomization with balanced number per group	Double blind	Yes	Yes. Information of withdrawals provided	Yes	4
Sandborn 2005	Not clear	Double blind	Yes	Not clear	Yes	3
Feagan 2005	Centrally generated, block randomization	Double blind	Yes	Yes. Information of withdrawals provided	Yes	5
Targan 2007	Centrally generated randomization	Double blind	Yes	Yes. Reasons of withdrawals not described	Yes	4
Feagan 2008	Not clear	Double blind	Yes	Yes. Information of withdrawals provided	Yes	4
Sandborn 2013	Centrally generated randomization	Double blind. Blinding mechanism not clear	Yes	Not clear	Not clear	3
Feagan 2013	Centrally generated randomization	Double blind	Yes	Yes. Information of withdrawals provided	Yes	5
Sands 2014	Centrally generated randomization	Double Blind	Yes	Yes. Information of withdrawals provided	Yes	5
Vermeire 2014	Centrally generated, block randomization	Double Blind	Yes	Yes. Information of withdrawals provided	Modified Intention to treat analysis was used	4

**Figure 2.** Funnel plot of included studies.

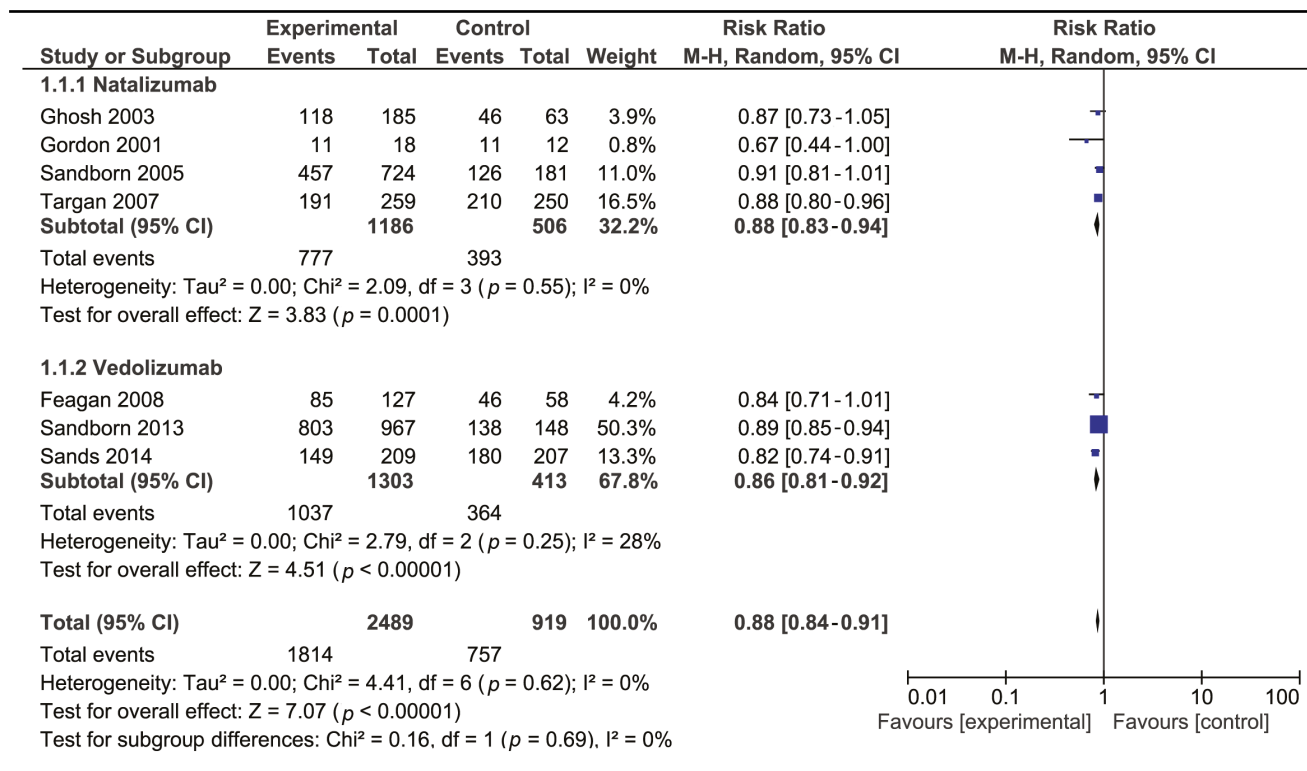


**Efficacy of anti-integrin antibodies in inducing remission in UC**

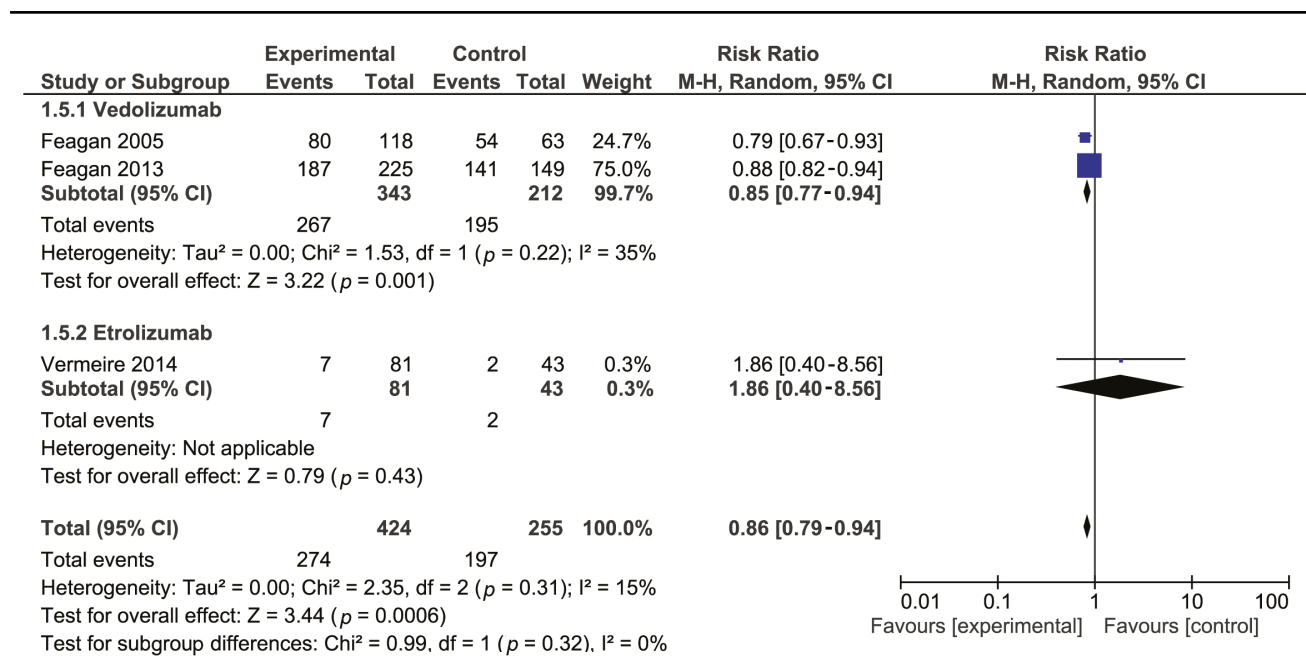
Two trials evaluating Vedolizumab efficacy on 555 patients<sup>16, 17</sup> and one phase II trials assessing the efficacy

of Etrolizumab<sup>18</sup> were included. The trial published by Feagan et al in 2013 included a cohort of patients enrolled in an open-label group, which was not considered for analysis. No trials on Natalizumab were found on this particular subject. No significant heterogeneity among trials was found. Results are shown in Figure 4. Vedolizumab showed a significantly lower RR of failure to induce remission versus placebo [RR 0.85 (0.77-0.94)], with a NNT of 8. Both trials assessed mucosal healing as an endpoint, though they used different scores (modified Baron Score and Mayo Score). When assessing Etrolizumab, the study by Vermeire et al showed that compared to placebo, Etrolizumab was significantly more effective in inducing clinical remission at week 10; however, more evidence is needed before drawing a valid conclusion since only a phase I and a phase II trial using Etrolizumab were published so far. Pooled results of Vedolizumab and Etrolizumab, as shown in Figure 4, still showed a significant efficacy of anti-integrin antibodies to induce remission. Once again, Vedolizumab showed a significantly lower RR of failure to induce mucosal healing versus placebo [RR 0.84 (0.74-0.94)]. Results are shown in Figure 5.

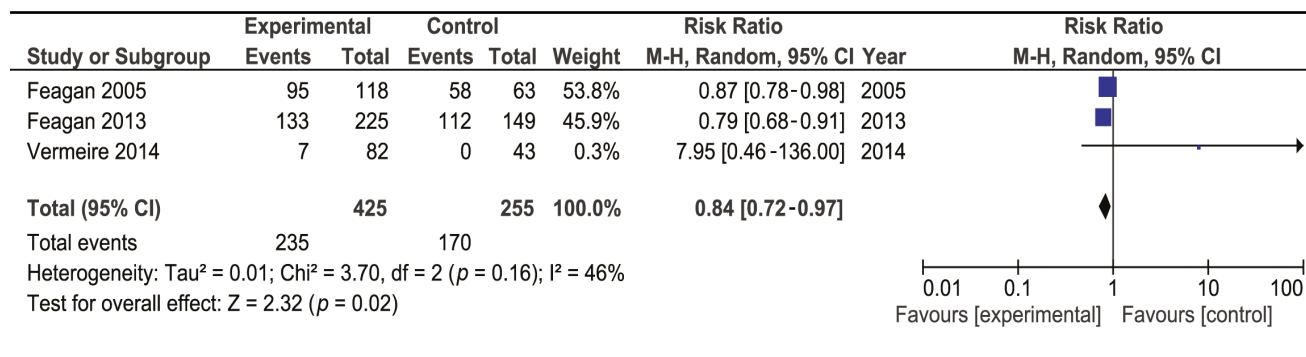
**Figure 3.** Forest plot of randomized controlled trials of anti-integrin antibodies versus placebo in inducing remission in active CD.



**Figure 4.** Forest plot of randomized controlled trials of anti-integrin antibodies versus placebo in inducing remission in active UC.



**Figure 5.** Forest plot of randomized controlled trials of anti-integrin antibodies versus placebo in inducing mucosal healing in active UC.



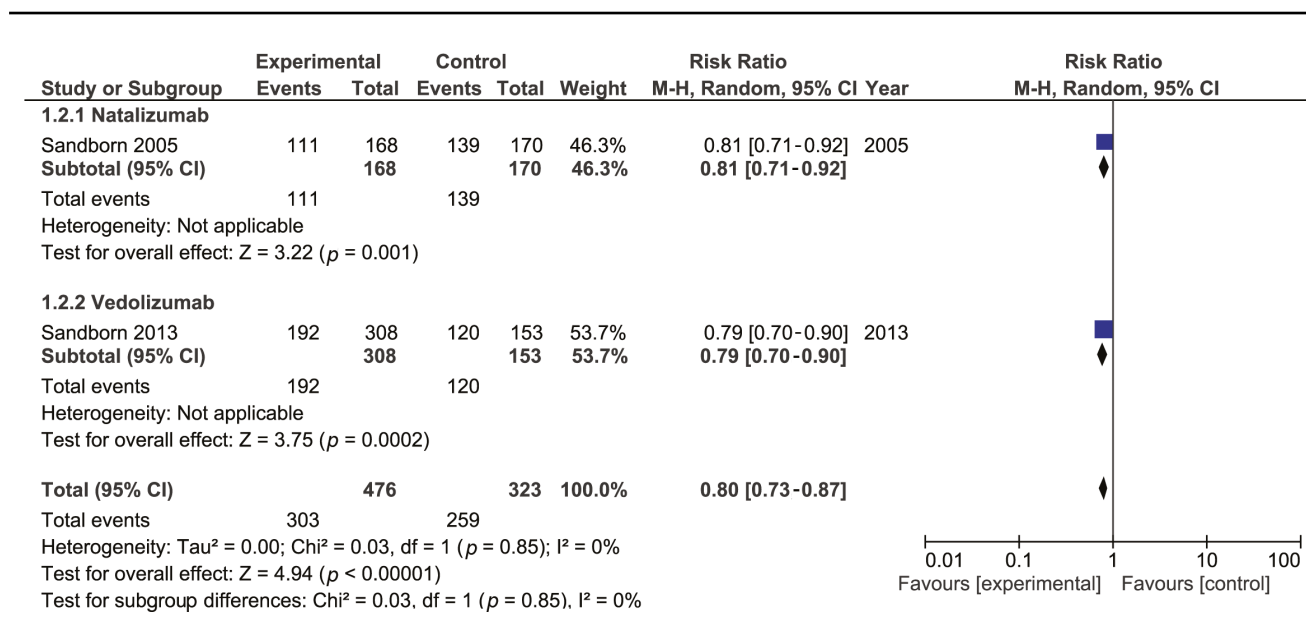
**Efficacy of anti-integrin antibodies in preventing relapse in CD**

Two trials assessed the efficacy of anti-integrin antibodies for relapse prevention in CD: one evaluating Natalizumab<sup>13</sup> and the other evaluating Vedolizumab.<sup>19</sup> Overall, they comprised 799 patients. No significant heterogeneity was found. Results are described in Figure 6. A significant difference was detected versus placebo [RR 0.80 (0.73-0.87)]. Global NNT was 11.

**Efficacy of anti-integrin antibodies in preventing relapse in UC**

Only one trial assessed Vedolizumab efficacy in preventing relapse in subjects with UC.<sup>17</sup> A significantly higher efficacy for remission maintenance was found in those receiving Vedolizumab every 8 weeks (51/122, 41.8%) and every 4 weeks (56/125, 44.8%) than placebo (20/126, 15.9%) at 52 weeks (p < 0.001 in each case).

**Figure 6.** Forest plot of randomized controlled trials of anti-integrin antibodies versus placebo in preventing relapse in quiescent CD.



**Adverse events**

Tables 5 and 6 show adverse events incidence in patients treated with Natalizumab and Vedolizumab respectively versus placebo. Overall, no significant differences were found in terms of serious adverse events or serious

infections when comparing Natalizumab versus placebo. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) was not reported in any of the included studies. On the other hand, Vedolizumab showed an increased risk in serious adverse events and serious infections.

**Table 5.** Adverse events with Natalizumab vs. placebo in inducing remission in active CD.

Adverse event	Number of studies	Number of natalizumab patients	Number of natalizumab patients experiencing event (%)	Number of placebo patients	Number of placebo patients experiencing event (%)	RR	CI95%
Serious adverse events	3	1164	84 (7.2)	494	43 (8.7)	0.81	0.51-1.29
Infections	3	1164	461 (39)	494	161 (33)	1.13	0.97-1.30
Severe infections	2	983	13 (1.32)	431	8 (1.85)	0.59	0.22-1.60
CD worsening	3	1001	69 (7)	443	57 (13)	0.59	0.42-0.84
Headache	4	1182	355 (30)	506	119 (23.5)	1.25	1.04-1.50
Abdominal pain	4	1182	138 (11.6)	506	59 (11.6)	0.98	0.73-1.31
Nausea / vomit	3	1164	241 (20.7)	494	90 (18.2)	0.96	0.71-1.30

**Table 6.** Adverse events with Vedolizumab vs. placebo in inducing remission in active CD and UC.

Adverse event	Number of studies	Number of vedolizumab patients	Number of vedolizumab patients experiencing event (%)	Number of placebo patients	Number of placebo patients experiencing event (%)	RR	CI95%
Serious adverse events	5	2015	339 (16.82)	904	115 (12.72)	1.32	1.09-1.61
Severe infections	4	1761	62 (3.5)	846	17 (2.01)	1.75	1.03-2.98
Headache	5	2015	303 (15.03)	904	117 (12.94)	1.16	0.95-1.42
Abdominal pain	5	2015	172 (8.53)	904	92 (10.17)	0.84	0.66-1.07
Nausea / vomit	5	2015	278 (13.79)	904	104 (11.51)	1.20	0.97-1.48

## Discussion

As specified by the results of our meta-analysis, there is a class-effect of anti-integrin antibodies for remission induction in patients with CD and UC. There is less evidence supporting their role for remission maintenance. According to our knowledge, this systematic review puts on perspective the utility of this kind of drugs suggesting that in the future new medicines that interfere leukocyte adhesion may represent a valid therapeutic alternative.

There is growing evidence regarding anti-TNF antibodies efficacy for induction and maintenance of clinical remission in CD and UC.<sup>21</sup> However, a significant proportion of patients may not have a clinical response or lose response over time.<sup>22</sup> Thus, there is a need for new therapeutic strategies in this area.

Integrin  $\alpha 4$  inhibition has a proven effect on inflammatory response, not only on intestinal but also on extra-intestinal inflammation.<sup>8</sup> Natalizumab inhibits  $\alpha 4\beta 7$  and  $\alpha 1\beta 1$  integrins and is effective for CD treatment, as shown in previous meta-analysis by Ford et al. As a result of  $\alpha 1\beta 1$  inhibition, it has a significant effect on leukocyte adhesion in the central nervous system. In fact, it has been used as a therapeutic option for central nervous system autoimmune conditions, such as multiple sclerosis.<sup>24</sup>

Nevertheless, during the last few years, increasing reports on the development of PML caused by activation of JC virus in patients treated with Natalizumab have been published.<sup>25</sup> As a consequence, its use has been restricted, resulting in the lack of further published experiences with this drug and the need for selective inhibition of  $\alpha 4\beta 7$

integrin.<sup>26</sup> While Ertrolizumab<sup>27</sup> and Vedolizumab have been developed, evidence of efficacy is strongest for Vedolizumab.

Vedolizumab is an IgG1 human antibody directed against  $\alpha 4\beta 7$  integrin that is effective for CD and UC in multicenter trials.<sup>17, 19, 20</sup> According to our meta-analysis, Vedolizumab seems to have a better performance on UC than CD. More evidence is still required to determine the real magnitude of these differences. What is more, additional evidence is still required to evaluate the efficacy of this kind of drugs for maintenance of remission. It is worth mentioning that only one trial evaluated mucosal healing as an outcome measure.<sup>17</sup> As a consequence, more evidence is still necessary on the efficacy of these drugs to induce and maintain mucosal healing. According to the trial published by Sands et al, Vedolizumab efficacy was greater when clinical outcomes were assessed at 10 weeks, after finishing induction therapy.<sup>20</sup> This is an important point to be considered when conducting future clinical trials with anti-integrin antibodies, since remission should then be monitored a few weeks after induction therapy completion.

A rather promising therapeutic agent was also introduced in this systematic review: Etrolizumab, a humanized monoclonal antibody that selectively binds the  $\beta 7$  subunit of the heterodimeric integrins  $\alpha 4\beta 7$  and  $\alpha E\beta 7$ . There is very little evidence on its clinical efficacy, so caution must be taken when analyzing the results of the phase II clinical trial included in this systematic review.

Included trials with Vedolizumab have not shown



any reported cases of PML. However, it is noteworthy that, unlike Natalizumab, Vedolizumab patients had a significant higher risk of serious adverse events and serious infections. This aspect highlights the need for further evidence assessing this aspect.

Finally, little evidence is shown on the efficacy of these drugs in patients who have already experienced TNF antagonist failure. Although anti-integrin antibodies would seem like a valid option in this clinical scenario, more evidence is still needed from prospective clinical trials.<sup>28</sup>

The main strength of this meta-analysis is that, it evaluates the class-effect of anti-leukocyte adhesion antibodies, instead of the individual effect of a single drug. This is relevant because it enforces the potential utility of future anti-leukocyte adhesion antibodies. Despite the rigorous search strategy, funnel plot asymmetry suggests the presence of publication bias that could be a significant limitation of this meta-analysis. We think, however, that this asymmetry may be due to the relatively scarce number of published trials. It is important to highlight that the results were expressed as a relative risk of failure to induce and/or maintain remission due to previously published meta-analyses such as the one published by Ford et al that use the same methodology.<sup>23</sup>

In conclusion, anti-integrin antibodies have shown a beneficial class effect for induction of clinical remission in patients with CD and UC. There is a need for more evidence on their efficacy for maintaining remission. Their role on IBD treatment still needs to be determined.

**Authors' contributions.** JL performed the bibliographic search, undertook statistical analysis, contributed to the writing of the draft. AR performed the bibliographic search, contributed to the writing of the draft. IZ performed the bibliographic search, contributed to the writing of the draft, and reviewed the final draft.

**Acknowledgements.** We would like to thank to Dr. Michael Picco for the critical review made on this manuscript.

**Conflicts of interest.** Astrid Rausch is consultant physician for Takeda Pharmaceuticals. Ignacio Zubiaurre and Astrid Rausch are speakers for Abbvie Pharmaceutical Company. Ignacio Zubiaurre is consultant physician for Ferring Pharmaceuticals. Juan Lasa declares no conflict of interests.

## References

1. Abraham C, Cho JC. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066-2078.

2. Baars JE, Looman CW, Steyerberg EW, Beukers R, Tan AC, Weusten BL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 319-328.
3. Sica GS, Biancone L. Surgery for inflammatory bowel disease in the era of laparoscopy. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2445-2448.
4. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2098-2110.
5. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, Rutgeerts PJ. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029-1035.
6. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 40-47.
7. Cesarini M, Fiorino G. Leukocyte traffic control: a novel therapeutic strategy for inflammatory bowel disease - an update. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9: 301-306.
8. Keeley KA, Rivey MP, Allington DR. Natalizumab for the treatment of multiple sclerosis and Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1833-1843.
9. Tilg H, Kaser A. Vedolizumab, a humanized mAb against the  $\alpha 4\beta 7$  integrin for the potential treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1295-1304.
10. Schoenfeld P, Cook D, Hamilton F, Laine L, Morgan D, Peterson W. An evidence-based approach to gastroenterology therapy. *Gastroenterology* 1998; 114: 1318-1325.
11. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, Donoghue S, Greenlees C, Subhani J, Amlow PL, Pounder RE. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha-4 integrin in active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2001 Aug; 121 (2): 268-274.
12. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, Vyhnaček P, Zádorová Z, Palmer T, Donoghue S. Natalizumab Pan-European Study Group. Natalizumab for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 24-32.
13. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P. International Efficacy of Natalizumab as Active Crohn's Therapy (ENACT-1) Trial Group. Evaluation of Natalizumab as Continuous Therapy (ENACT-2) Trial Group. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-1925.
14. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, Lashner BA, Panaccione R, Present DH, Spehlmann ME, Rutgeerts PJ, Tulassay Z, Volfova M, Wolf DC, Hernandez C, Bornstein J, Sandborn WJ. International Efficacy of Natalizumab in Crohn's Disease Response and Remission (ENCORE) Trial Group. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1683.

15. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Cohen A, Bitton A, Baker J, Dubé R, Landau SB, Vandervoort MK, Parikh A. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha-4-beta-7 integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370-1377.
16. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Dubé R, Cohen A, Steinhart AH, Landau S, Aguzzi RA, Fox IH, Vandervoort MK. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the alpha-4-beta-7 integrin. *N Engl J Med* 2005; 352: 2499-2507.
17. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, Van Assche G, Axler J, Kim HJ, Danese S, Fox I, Milch C, Sankoh S, Wyant T, Xu J, Parikh A. GEMINI 1 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013; 369: 699-710.
18. Vermeire S, O'Byrne S, Keir M, Williams M, Lu TT, Mansfield JC, Lamb CA, Feagan BG, Panes J, Salas A, Baumgart DC, Schreiber S, Dotan I, Sandborn WJ, Tew GK, Luca D, Tang MT, Diehl L, Eastham-Anderson J, De Herthogh G, Perrier C, Egen JG, Kirby JA, van Assche G, Rutgeerts P. Etrolizumab as induction therapy for ulcerative colitis: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384: 309-318.
19. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A. GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013; 369: 711-721.
20. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. Effects of Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147: 618-627.
21. Ehteshami-Afshar S, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. A systematic review and meta-analysis of the effects of infliximab on the rate of colectomy and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Arch Med Sci* 2011; 7: 1000-1012.
22. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 40-47.
23. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 644-659.
24. Rommer P, Dudesek A, Stüve O, Zettl U. Monoclonal Antibodies in Treatment of Multiple Sclerosis. *Clin Exp Immunol* 2014; 175: 373-384.
25. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, Lee S, Plavina T, Scanlon JV, Sandrock A, Bozic C. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 17; 366: 1870-1880.
26. Sakuraba A, Keyashian K, Correia C, Melek J, Cohen RD, Hanauer SB, Rubin DT. Natalizumab in Crohn's disease: results from a US tertiary inflammatory bowel disease center. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 621-626.
27. Rutgeerts P, Fedorak RN, Hommes DW, Sturm A, Baumgart DC, Bressler B, Schreiber S, Mansfield JC, Williams M, Tang M, Visich J, Wei X, Keir M, Luca D, Danilenko D, Egen J, O'Byrne S. A randomised phase I study of Etrolizumab (rhuMAb  $\beta$ 7) in moderate to severe ulcerative colitis. *Gut* 2013; 62: 1122-1130.
28. Lobaton T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 579-594.

# Resultados de la colocación de *stents* auto-expansible en el tratamiento de la obstrucción colorrectal. Neoplasia intrínseca vs. extrínseca

José María Álvarez Gallesio,<sup>1</sup> Maximiliano Bun,<sup>1,2</sup> Lisandro Pereyra,<sup>2</sup> Francisco Schlottmann,<sup>1</sup> José Manuel Mella,<sup>2</sup> Carlos Peczan,<sup>1,2</sup> Daniel Gustavo Cimmino,<sup>2</sup> Nicolás Agustín Rotholtz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía General.

<sup>2</sup> Servicio de Endoscopia.

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

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):117-123

Recibido: 19/06/2017 / Aceptado: 08/01/2018 / Publicado ON-line: 18/06/2018

## Resumen

La obstrucción colorrectal aguda neoplásica es una situación frecuente que requiere clásicamente un tratamiento quirúrgico de urgencia. El uso de *stents* auto-expansibles ha surgido como una alternativa terapéutica. **Objetivos.** Evaluar la eficacia y la seguridad de la colocación de prótesis auto-expansibles en el tratamiento de la obstrucción colorrectal neoplásica. Comparar los resultados según la causa sea intrínseca o extrínseca. **Material y métodos.** Estudio retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes con obstrucción colorrectal neoplásica y colocación de *stent* endoscópico auto-expansible, entre 2005 y 2017. Fueron analizadas las variables demográficas, clínicas, el éxito en la colocación, el éxito clínico (paliación y/o puente a la cirugía), las complicaciones tempranas y las alejadas. Se realizó el análisis comparativo según la obstrucción colorrectal fuera de tipo intrínseca gru-

po1 (G1) o extrínseca grupo 2 (G2). **Resultados.** Se realizaron 33 procedimientos en 34 pacientes. Edad mediana 66 años (rango: 29-98). El éxito en la colocación fue del 88,2%, con un tiempo promedio de 49,4 minutos (rango: 20-120) y sin complicaciones durante el procedimiento. La mediana de seguimiento fue de 5 meses (0,3-26). En 10 pacientes se colocó el *stent* como puente a la cirugía. El éxito clínico fue del 93%. La tasa de migración fue de 8,8% y la de perforación 2,9%. El éxito en la colocación fue superior en G1 (100% vs. 42,8%;  $p = 0,001$ ) y el éxito clínico fue similar en ambos grupos (G1 100% vs. G2 93%;  $p = 0,6$ ). **Conclusiones.** La utilización de *stents* auto-expansibles constituye una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de la obstrucción colorrectal neoplásica. El éxito en la colocación es mayor en los pacientes con obstrucción neoplásica intrínseca.

**Palabras claves.** Cáncer colorrectal, prótesis colónica, obstrucción colorrectal, éxito en la colocación, éxito clínico.

## Outcomes of self-expandable stent for the treatment of acute neoplastic colorectal obstruction. Intrinsic vs. extrinsic neoplasia

### Summary

Acute malignant colorectal obstruction is a common situation that usually requires emergency surgical treatment. Self-expanding *stents* has emerged as a therapeutic alternative. **Aim.** To evaluate the efficacy and safety of self-expandable colonic *stents* for the treatment of colorectal neoplastic obs-

**Correspondencia:** José María Álvarez Gallesio  
Pueyrredón 1640. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel.: (+5411) 4827-7000 (interno 2808) / Fax: (+5411) 4827-7000 (interno 2807)  
Correo electrónico: jalvarezgallesio@gmail.com

trusion. Comparative analysis is performed according to the type of obstruction. **Material and methods.** A retrospective study of a consecutive series of patients with malignant colorectal obstruction and endoscopic placement of self-expanding stent, between 2005 and 2017. Demographic and clinical variables, technical success, clinical success (palliation and / or bridge to surgery), early and late complications were analyzed. A comparative analysis was performed according to the type of obstruction, intrinsic (G1) or extrinsic (G2).

**Results.** 34 procedures were performed in 33 patients. Median age was 66 years (range: 29-98). Technical success was 88.2%, with a mean procedure time of 49.4 minutes (range: 20-120). No complications were registered during stent placement. Median follow up was 5 months (range: 0.3-26). The stent as a bridge to surgery was placed in 10 patients. Clinical success was 93%. Stent migration and perforation rates were 8.8% and 2.9% respectively. Technical success was higher in G1 (100% vs. 42.8%;  $p = 0.001$ ). Clinical success was similar between groups (G1 100% vs. G2 93%,  $p = 0.6$ ). **Conclusion.** The use of self-expanding stents is effective and safe in the treatment of neoplastic colorectal obstruction. The technical success is higher in patients with intrinsic neoplastic obstruction.

**Key words.** Colorectal cancer, colonic stent, colorectal obstruction, technical success, clinical success.

### Abreviaturas

**SCA:** stent colónico auto-expansible.

**G1:** Grupo 1.

**G2:** Grupo 2.

El cáncer colorrectal presenta una incidencia global de 1 millón de nuevos casos por año, es la tercera en frecuencia en mujeres y cuarta en hombres.<sup>1</sup> Su presentación clínica como cuadro de obstrucción intestinal ocurre entre el 10 y el 25 % de los pacientes.<sup>2</sup> El tratamiento estándar para este tipo de síndromes suele ser la cirugía, siendo la misma paliativa o potencialmente curativa.

La cirugía de urgencia en pacientes en mal estado general y sin preparación colónica posee una morbimortalidad significativamente mayor que la cirugía electiva.<sup>1-3</sup> Es por ello que habitualmente el tratamiento quirúrgico ante una obstrucción colónica neoplásica se realiza en dos tiempos. En primer lugar, se intenta aliviar la sintomatología mediante una ostomía descompresiva (con o sin resección del tumor primario), para luego restablecer el tránsito intestinal en un segundo tiempo quirúrgico. Sin embargo, en aproximadamente un 50% de los pacientes ostomizados nunca se realiza la reconstrucción del tránsito con la consecuente pérdida en la calidad de vida y complicaciones asociadas.<sup>1-4</sup>

En este contexto, la prótesis (*stent*) colónica auto-expansible (SCA) podría ser una alternativa terapéutica para la obstrucción colónica neoplásica.<sup>5</sup> De esta manera se aliviarían los síntomas obstructivos evitando la morbimortalidad asociada a la cirugía de urgencia.

Inicialmente, la colocación de SCA se postuló como una alternativa únicamente paliativa;<sup>6</sup> no obstante, diversos estudios muestran la utilidad del SCA en pacientes con cáncer colorrectal reseccable como puente a la cirugía.<sup>7-9</sup> De esta manera se logra mejorar el estado clínico del paciente, con la posibilidad de realizar una resección quirúrgica electiva y anastomosis primaria con mejores resultados posoperatorios.<sup>7-10</sup>

Sin embargo, no existen muchos reportes que describan factores asociados al fracaso del SCA, dado que son difíciles de detectar en pequeñas series donde las tasas de éxito globales (técnico y clínico) suelen ser altas.

El único factor ya descrito asociado con una menor tasa de éxito técnico fue la presencia de carcinomatosis. Las fallas técnicas suelen relacionarse con complicaciones de procedimiento tales como perforación o la incapacidad para desplegar un *stent* o falla en la expansión de este. El éxito clínico presenta una tendencia a ser mayor en pacientes donde la prótesis actúa como puente a la cirugía. Cuando el *stent* se realiza para una obstrucción secundaria a una neoplasia colorrectal primaria, la tasa de éxito clínico descrita es mayor.<sup>11</sup>

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la colocación de SCA para el tratamiento de las obstrucciones colorrectales de origen neoplásico. En forma secundaria, comparar los resultados del SCA entre aquellos pacientes con obstrucciones según la causa fuera intrínseca o extrínseca.

### Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo sobre una base de datos cargada en forma prospectiva en el período comprendido entre junio de 2005 y marzo de 2017. Se incluyeron todos los pacientes sometidos en forma consecutiva a colocación de SCA para tratamiento de obstrucciones colónicas agudas neoplásicas. El diagnóstico de obstrucción neoplásica se efectuó mediante parámetros clínicos, bioquímicos, radiológicos (Rx de abdomen de pie, TC de abdomen y pelvis, colon por enema según fuera necesario).

El SCA se indicó con criterio paliativo en estadios avanzados de enfermedad o bien como puente a la cirugía. Se definió "puente a la cirugía" a aquellos pacientes considerados potenciales candidatos a resección quirúrgica, donde la colocación del *stent* permitiría resolver la oclusión, optimizar la condición clínica del paciente y es-

tadificar correctamente la enfermedad. La colocación del SCA fue realizada por cirujanos colorrectales y gastroenterólogos utilizando colonoscópios (CV-180, Olympus, Tokio, Japón) en la sala de endoscopia. La técnica utilizada en todos los casos se efectuó bajo guía endoscópica-radiológica y con sedación. Una vez alcanzada la estenosis se realizó un estudio radiológico con contraste para evaluar el pasaje a proximal y la longitud de la lesión. Luego se progresó una guía de alambre a través de la obstrucción, seguida de la progresión de la endoprótesis a través del canal de trabajo, con posterior apertura y expansión en el sitio de la estenosis. Se utilizaron *stents* auto-expansibles de nitinol no recubiertos (Boston Wallflex, Boston, Massachusetts, Estados Unidos) con longitudes entre 9 y 12 cm y con un diámetro de 22 a 25 mm según la extensión de la estenosis. Luego de la colocación se realizó un control radiológico entre las 24 y 48 horas posteriores para evaluar el correcto posicionamiento de la prótesis.

Se analizaron variables demográficas, topografía de la obstrucción e intención terapéutica (paliación o puente a la cirugía). Además, se evaluó el éxito en la colocación, el éxito clínico y las complicaciones luego del procedimiento. El éxito técnico fue definido como el correcto posicionamiento y expansión del *stent* en el sitio de obstrucción neoplásica.

El éxito clínico fue determinado como el restablecimiento de la ingesta oral asociado a un tránsito intestinal normal en todos aquellos pacientes donde la colocación del *stent* fue exitosa. Las complicaciones se dividieron en tempranas o tardías según fueran dentro de los primeros 30 días de colocado el *stent* o luego de dicho período respectivamente.

Se realizó un análisis comparativo de las variables en estudio de acuerdo a si la obstrucción neoplásica colónica fuera de tipo intrínseca G1 (neoplasia primaria de colon) o extrínseca G2 (neoplasia extracolónica).

Los datos fueron estadísticamente valorados a través de las pruebas Chi<sup>2</sup>, test t de Student según fuera necesario utilizando el paquete SPSS v20. Todos los métodos consideraron significativa a una  $p < 0,05$ .

## Resultados

Durante el período de estudio, se realizaron 34 procedimientos de colocación de SCA en 33 pacientes (un paciente requirió 2 *stents*) con obstrucción colorrectal de origen neoplásico. Veintidós fueron hombres (65%) y con una edad mediana de 68 años (rango: 29-98). En 21 casos la obstrucción se localizó en colon (11 sigmoides, 6 ángulo esplénico, 2 ángulo hepático, 2 descendente), 4 en la unión rectosigmoidea, 4 en recto superior y 4 en recto medio. La etiología de la obstrucción fue adenocar-

cinoma colorrectal en 27 pacientes (82%) y en 7 casos (18%) la oclusión fue causada por neoplasias extracolónicas (1 próstata, 1 ovario, 2 endometrio, 2 páncreas y 1 vesícula) (Tabla 1). El éxito en la colocación del *stent* fue del 88,2% y el tiempo promedio del procedimiento 49,4 minutos (rango: 20-120). Dos procedimientos (5,8 %) requirieron dilatación con balón previa a la colocación por dificultad de progresión de dispositivo previo a la apertura del *stent*. No se registraron complicaciones durante las intervenciones.

Con una mediana de seguimiento de 5 meses (rango: 0,3-26), el éxito clínico de la totalidad de la serie fue del 93% (Tabla 2). En 10 pacientes con CCR el SCA fue utilizado como puente a la cirugía con intencionalidad curativa, logrando en 9 casos (90%) resecciones colónicas con anastomosis primaria sin ostomía en forma programada. El tiempo promedio entre la colocación del *stent* y la cirugía programada fue de 9 meses (rango: 6-20). En 8 casos el abordaje fue laparoscópico. En el otro paciente donde el objetivo fue el puente a la cirugía, el *stent* migró sin necesidad de recolocación o cirugía de urgencia (Figura 1). Luego de la colocación de la prótesis, cinco pacientes presentaron obstrucción con requerimiento de cirugía de urgencia con confección de ostomía (2 pacientes al mes, 2 a los 2 meses y el otro a los 3 meses). Tres pacientes (8,8%) presentaron migración del *stent*, uno de los cuales requirió la recolocación. Los dos casos restan-

**Tabla 1.** Datos demográficos.

Pacientes	33
Edad años, mediana (rango)	66 (29-98)
Sexo (M:F)	22:11
Ambulatorio n (%)	1 (3)
Localización estenosis	
Sigmoides	11
Angulo esplénico	6
Angulo hepático	2
Colon descendente	2
Unión rectosigmoidea	4
Recto superior	4
Recto medio	4
<b>Etiología</b>	
Neoplasia primaria colon n, (%) [G1]	27 (82)
Neoplasia primaria extracolónica n, (%) [G2]	7 (18)



**Figura 1.** Migración de stent colónico.

tes no manifestaron nuevamente síntomas obstructivos luego de la migración, pudiendo cumplir el tratamiento quimioterápico sin necesidad de cirugía. La tasa de perforación luego de colocado el *stent* fue del 2,9% (1 paciente). Este caso recibió tratamiento quimioterápico previo con FOLFOX (leucovorina cálcica, fluorouracilo y oxaliplatino) más anticuerpo monoclonal Bevacizumab. Las tasas de complicaciones tempranas y tardías fueron similares entre los pacientes con neoplasia primaria de colon y aquellos con compresión extrínseca (G1: 33% vs. G2: 30%;  $p = \text{NS}$ ) (Tabla 3). El éxito en la colocación del *stent* fue superior en pacientes con neoplasia primaria de colon (G1: 100% vs. G2: 42.8%;  $p = 0,006$ ). El fracaso en la colocación de los 4 pacientes en G2 se debió a una angulación a nivel del colon sigmoidees en un paciente, e imposibilidad de progresar el alambre guía distal a la obstrucción en tres pacientes (Tabla 4). El éxito clínico fue similar en ambos grupos (G1 93% vs. G2 100%) (Tabla 5).

## Discusión

La cirugía de urgencia por obstrucción colónica neoplásica conlleva un elevado riesgo para los pacientes en términos de morbilidad y mortalidad.<sup>12</sup> En un escenario de enfermedad neoplásica avanzada y tratamientos paliativos, los pacientes deben recuperarse de una cirugía al mismo tiempo que familiarizarse con la ostomía en los últimos meses de su vida. En aquellos casos con enfermedad reseccable la propia distensión colónica y el mal estado general del paciente pueden hacer improbable una anastomosis primaria posterior a la resección colónica. A esto se suma la dificultad para realizar un abordaje laparoscópico con la consiguiente pérdida de los beneficios del método. En otros casos con enfermedad metastásica potencialmente reseccable (por ej. secundarismo hepático bilobar), la colocación de un SCA permite comenzar un

tratamiento quimioterápico sistémico y evaluar respuesta para luego planificar la resección de las metástasis y del tumor primario en forma programada ante una respuesta favorable. Es por ello que el empleo de SCA en diferentes escenarios de obstrucción colónica por cáncer puede brindar beneficios.

La utilización de SCA ha demostrado reducción de la morbilidad, mortalidad y estadía hospitalaria en comparación con la cirugía.<sup>13</sup> Si bien el éxito del procedimiento

**Tabla 2.** Variables de la colocación del stent colónico auto-expansible.

<b>Pacientes:</b>	<b>33</b>
<b>Procedimientos:</b>	<b>34</b>
Éxito en la colocación, n (%)	30 (88,2)
Dilatación con balón, n (%)	2 (5,8)
Duración del procedimiento (minutos), promedio (rango)	49 (20-120)
<b>Complicaciones del procedimiento</b>	
Perforación	-
Sangrado	-
<b>Intencionalidad terapéutica</b>	
Paliación, n (%)	24 (70,5)
Puente a la cirugía, n (%)	10 (29,5)
Tiempo de seguimiento (meses), mediana (rango)	8,7 (0,3-26)
Éxito clínico, n (%)	28/30 (93)

**Tabla 3.** Complicaciones

Complicación	Total (%)	G1 (27)	G2 (3)	p
<b>Tempranas (&lt; 30 días)</b>				
Perforación	1 (2,9)	1	0	NS
Oclusión	0 (0)	0	0	NS
Migración	3 (8,8)	3	0	NS
Sangrado	-	-	-	NS
<b>Tardías (&gt; 30 días)</b>				
Obstrucción	5 (14,7)	4	1	NS
<i>Ingrowth</i>	3 (8,8)	3	0	NS
<i>Overgrowth</i>	2 (5,8)	1	1	NS

G1: neoplasia primaria del colon.

G2: neoplasia primaria extracolónica.

**Tabla 4.** Obstrucción primaria (G1) vs. obstrucción secundaria (G2).

	G1	G2	P
Éxito en la colocación, n (%)	27/27 (100)	3/7 (42,8)	0,001
Éxito clínico, n (%)	25/27 (93)	3/3 (100)	NS

G1: Neoplasia primaria del colon.

G2: Neoplasia primaria extracolónica.

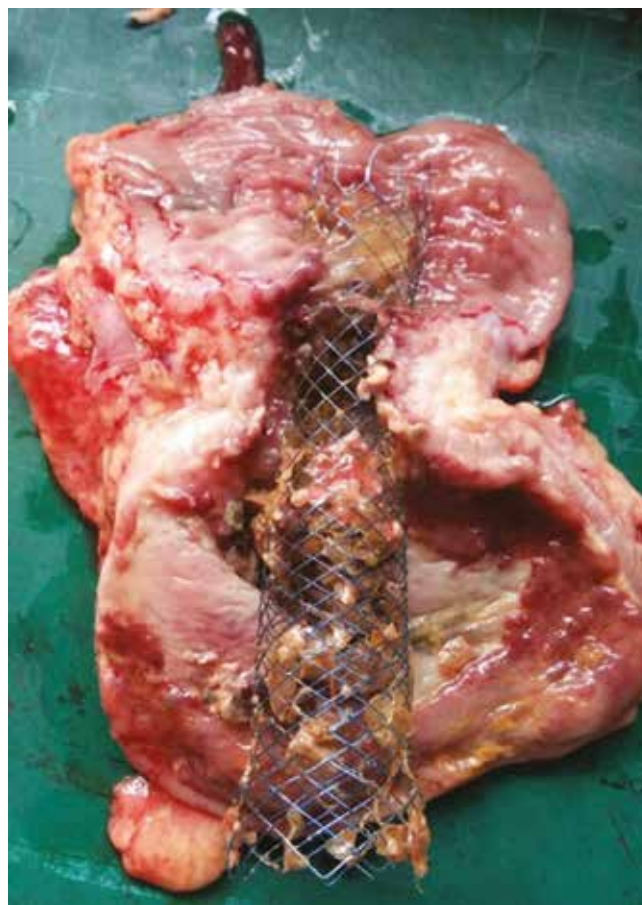
**Tabla 5.** Falla en la colocación del SCA.

Paciente	Neoplasia	Topografía obstrucción	Causa
# 1	Extrínseca (G2)	Sigmoides	Ángulo agudo
# 2	Extrínseca (G2)	Sigmoides	Estenosis infranqueable
# 3	Extrínseca (G2)	Angulo esplénico	Estenosis infranqueable
# 4	Extrínseca (G2)	Angulo esplénico	Estenosis infranqueable

es variable según los diversos centros, Watt y col. evaluaron mediante una revisión sistemática la colocación de SCA en 1785 pacientes con obstrucción intrínseca, y reportaron un éxito técnico y clínico del 96,2% y 92% respectivamente.<sup>14</sup> En nuestra serie en dicha población, el éxito técnico y clínico fue 100% y 93% respectivamente. El procedimiento resultó seguro, sin complicaciones durante la colocación y con una tasa de migración del 8,8%, homologable a lo descrito en 2 revisiones sistemáticas donde la tasa de migración fue entre 10 y 12%.<sup>15, 16</sup> Entre las potenciales complicaciones posteriores al procedimiento se describen el dolor, el sangrado, la reestenosis y la perforación, siendo esta última la más grave. La tasa de perforación en la literatura es de un 4%, equiparable al 2,9% de la presente serie.<sup>15</sup> Los factores conocidos asociados a la perforación son la dilatación con balón y la quimioterapia con drogas antiangiogénicas,<sup>17</sup> siendo esta última un factor posiblemente asociado a la única perforación encontrada en esta serie (Figura 2). No obstante, ninguno de los pacientes con dilataciones con balón sufrió esta complicación.

Teniendo en cuenta lo previamente mencionado, en centros con experiencia en procedimientos endoscópicos terapéuticos, la utilización de SCA es segura y efectiva en la mayoría de los casos.

Por otro lado, el SCA ha surgido como una opción de descompresión temporaria y puente hacia una cirugía electiva.<sup>18-20</sup> Esta alternativa, no solo mejora el estado ge-

**Figura 2.** Pieza de colectomía con stent colocado previamente.

neral del paciente, pudiendo evitar una ostomía al realizar una cirugía diferida con anastomosis primaria, sino que también permitiría un estudio más exhaustivo para detectar lesiones colorrectales sincrónicas o bien metástasis a distancia, que cambiarían el abordaje terapéutico de la patología.<sup>21-23</sup> No obstante, la colocación de SCA como puente a una cirugía es controvertido. La Sociedad Europea de Gastroenterología y Endoscopia (ESGE) no recomienda el SCA como puente a la cirugía, sin embargo, lo defiende como una alternativa a la cirugía de emergencia en aquellos pacientes con elevado riesgo quirúrgico.<sup>24</sup> Empero en nuestra experiencia, en diez pacientes con cáncer colorrectal como causa de obstrucción se utilizó el stent como puente a la cirugía con intencionalidad curativa. Dentro de ellos, en ocho (80%) se realizó una cirugía laparoscópica posterior y en nueve (90%) se logró confeccionar una anastomosis primaria sin ostomía. Como contrapartida, el uso de un stent conlleva el riesgo de perforación tumoral con la consecuente siembra tumoral e impacto negativo en la supervivencia.<sup>25</sup> Sumado a esto, se ha planteado que la prótesis colónica podría provocar una

reacción inflamatoria con liberación de células tumorales al torrente sanguíneo, diseminando la enfermedad.<sup>26</sup> Malgras y col. identificaron en un modelo murino el proceso metastásico inducido por el *stent* con una marcada elevación de LDH plasmática y menor sobrevida.<sup>27</sup> Sin embargo, no existe hasta el momento evidencia suficiente de que el empleo de SCA como puente a la cirugía empeore el pronóstico oncológico de los pacientes.<sup>28</sup>

El origen de la obstrucción neoplásica podría influir en la factibilidad de la colocación, siendo las obstrucciones extrínsecas más dificultosas de paliar con el *stent*. Keswani y col.<sup>29</sup> evaluaron factores asociados al éxito de la colocación del SCA y el único predictor de falla técnica resultó la obstrucción colónica extrínseca. En nuestra cohorte, al comparar los resultados entre aquellos pacientes con obstrucciones intrínsecas y aquellos con compresiones extracolónicas, obtuvimos una diferencia significativa en el éxito en la colocación a favor de los pacientes con neoplasia colónicas (100% vs. 42,8%;  $p = 0,001$ ).

El presente trabajo presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, la naturaleza retrospectiva podría generar un sesgo de selección de pacientes. El corto período de seguimiento obedece a que la mayoría de los pacientes presentaron enfermedad neoplásica avanzada. Por otro lado, no existió grupo control de pacientes sometidos a cirugía, lo que imposibilita la comparación de resultados entre aquellos sometidos a una cirugía de urgencia y a los que se les colocó un SCA ante una obstrucción colónica neoplásica. Sin embargo, el correcto registro de historia clínica informatizada permitió obtener detalladamente los resultados técnicos y clínicos y las complicaciones asociadas al procedimiento. Serán necesarios trabajos prospectivos, randomizados y con mayor número de pacientes para confirmar los buenos resultados del SCA para la resolución de obstrucción colorrectal de origen neoplásico, y particularmente para evaluar su utilización como puente a la cirugía.

En conclusión, el empleo de *stents* auto-expansibles constituye una alternativa eficaz y segura para el tratamiento paliativo de la obstrucción colorrectal neoplásica y el éxito en su colocación sería mayor en los pacientes con obstrucción neoplásica intrínseca. En casos seleccionados, el *stent* podría ser utilizado como puente a una cirugía para obtener mejores resultados quirúrgicos.

## Referencias

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- Ohman U. Prognosis in patients with obstructing colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1982; 143: 742-747.
- Iversen LH, Bülow S, Christensen IJ, Laurberg S, Harling H. Postoperative medical complications are the main cause of early death after emergency surgery for colonic cancer. *Br J Surg* 2008; 95: 1012-1019.
- Wong RW, Rappaport WD, Witzke DB, Putnam CW, Hunter GC. Factors influencing the safety of colostomy closure in the elderly. *J Surg Res* 1994; 57: 289-292.
- Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg* 1994; 81: 1270-1277.
- Dohmoto M. New method-endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopy Digest* 1991; 3: 1507-1512.
- Law WL, Choi HK, Chu KW. Comparison of stenting with emergency surgery as palliative treatment for obstructing primary left-sided colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 91: 1429-1433.
- Tan CJ, Dasari BV, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg* 2012; 99: 469-476.
- Kim JS, Hur H, Min BS, Sohn SK, Cho CH, Kim NK. Oncologic outcomes of self-expanding metallic stent insertion as a bridge to surgery in the management of left-sided colon cancer obstruction: comparison with non-obstructing elective surgery. *World J Surg* 2009; 33: 1281-1286.
- Ng KC, Law WL, Lee YM, Choi HK, Seto CL, Ho JW. Self-expanding metallic stent as a bridge to surgery versus emergency resection for obstructing left-sided colorectal cancer: a case-matched study. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 798-803.
- Abbas MA, Kharabadze GG, Ross EM, Abbass MA. Predictors of outcome for endoscopic colorectal stenting: a decade experience. *International Journal of Colorectal Disease* 2016; 32: 375-382.
- Tekkis PP, Kinsman R, Thompson MR, Stamatakis JD. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg* 2004; 240: 76-81.
- Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, Tekkis PP, Heriot AG. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc* 2007; 21: 225-233.
- Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: a systematic review. *Ann Surg* 2007; 246: 24-30.
- Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89: 1096-1102.
- Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2051-2057.
- Van hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, Timmer R, Berkel A, Bossuyt P, Bemelman W. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy* 2008; 40: 184-191.
- Jiménez Pérez J, Casellas J, García Cano J, Vandervoort J, Roncero García-Escribano O, Barcenilla J, Alvarez Delgado A, Goldberg P, Gonzalez-Huix F, Vázquez-Astray E, Meisner S. Colonic stenting as a bridge to surgery in malignant large-bowel obstruction: a report from two large multinational registries. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2174-2180.

19. Alcantara M, Serra X, Bombardó J, Falcó J, Perandreu J, Ayguavives I, Mora L, Hernando R, Navarro S. Colorectal stenting as an effective therapy for preoperative and palliative treatment of large bowel obstruction: 9 years' experience. *Tech Coloproctol* 2007; 11: 316-322.
20. Tan CJ, Dasari BV, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg* 2012; 99: 469-476.
21. Cheung Dae Young, Jin Yong Kim, Sung Pil Hong, Min Kyu Jung, Byong Duk Ye, Sang Gyun Kim, Jin Hong Kim, Kang Moon Lee, Kyung Ho Kim, Gwang Ho Baik, Ho Gak Kim, Chang Soo Eun, Tae Il Kim, Sang Woo Kim, Chang Duck Kim, Chang Heon Yang. Outcome and safety of self-expandable metallic stents for malignant colon obstruction: a Korean multicenter randomized prospective study. *Surg Endosc* 2012; 11: 3106-3113.
22. Vemulapalli R, Lara LF, Sreenarasimhaiah J, Harford WV, Siddiqui AA. A comparison of palliative stenting or emergent surgery for obstructing incurable colon cancer. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1732-1737.
23. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, Sains PS, Weston-Petrides GK, Darzi AW, Tekkis PP, Heriot AG. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc* 2007; 21: 225-233.
24. Van Hoof J, Van Halsema E, Vanbiervliet G, Beets-Tan R, DeWitt J, Donnellan F, Repici A. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2014; 46: 990-1053.
25. Avlund TH, Erichsen R, Ravn S, Ciplys Z, Andersen JC, Laurberg S, Iversen LH. The prognostic impact of bowel perforation following self-expanding metal stent as a bridge to surgery in colorectal cancer obstruction. *Surgical Endoscopy* 2017; 22: 328-336.
26. Maruthachalam K, Lash GE, Shenton BK, Horgan AF. Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg* 2007; 94: 1151-1154.
27. Malgras B, Brullé L, Dico RL, Marjou FE, Robine S, Therwath PA, Pocard PM. Insertion of a stent in obstructive colon cancer can induce a metastatic process in an experimental murine model. *Annals of Surgical Oncology* 2015; 22: 1475-1480.
28. Knight AL, Trompetas V, Saunders MP, Anderson HJ. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a "bridge to surgery" adversely affect oncological outcomes? A comparison with non-obstructing elective left-sided colonic resections. *International Journal of Colorectal Disease* 2012; 27: 1509-1514.
29. Keswani RN, Azar RR, Edmundowicz SA, Zhang Q, Ammar TA, Banerjee B, Early DS, Jonnalagadda SS. Stenting for malignant colonic obstruction: a comparison of efficacy and complications in colonic versus extracolonic malignancy. *Gastrointestinal endoscopy* 2009; 69: 675-680.

# Tasa de progresión a displasia de alto grado y adenocarcinoma en pacientes con esófago de Barrett durante el seguimiento endoscópico

Mariana Omodeo, Lisandro Pereyra, Estanislao J Gómez, Pablo Luna, Raquel González, Carolina Fischer, José M Mella, Guillermo N Panigadi, Daniel G Cimmino, Silvia C Pedreira, Luis A Boerr

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Hospital Alemán. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(2):124-130

Recibido: 19/07/2017 / Aceptado: 23/01/2018 / Publicado ON-line: 18/06/2018

## Resumen

**Objetivo.** Determinar en pacientes con esófago de Barrett (EB) durante la vigilancia endoscópica la tasa de progresión a displasia de alto grado (DAG) y adenocarcinoma de esófago (ACE) e identificar los factores de riesgo de progresión.

**Material y métodos.** Estudio observacional de cohorte longitudinal. Se incluyeron pacientes con EB con seguimiento endoscópico mayor a 1 año, en un período mayor de 10 años. Se utilizó el test de Chi cuadrado para comparar las variables categóricas y la regresión de Cox para estimar el riesgo de progresión. **Resultados.** Se incluyeron 210 pacientes con un seguimiento medio de 51 meses. Cinco pacientes (2,5%) desarrollaron DAG (4/5) o ACE (1/5) durante el seguimiento (tiempo medio de progresión: 56 meses) con tasa anual de progresión: 0,56% y tasa de incidencia de progresión por

paciente-año de seguimiento: 0,508. De los 42 pacientes con DBG, 5 progresaron a DAG (12%) y ninguno a ACE (tiempo medio: 40 meses). La tasa anual de progresión fue de 3,4% y la de incidencia de progresión por paciente-año de seguimiento fue de 3,57. Los factores de riesgo de progresión fueron la edad > a 65 al diagnóstico de EB, EB largo (> 3 cm), nodularidad e historia familiar de EB. En DBG el riesgo de progresión fue mayor en DBG persistente y edad avanzada (> 65). **Conclusión.** Los pacientes añosos al diagnóstico, con historia familiar de EB, segmento largo o nodularidad, presentan mayor riesgo, mientras que en los pacientes con DBG, la persistencia de la DBG y la edad avanzada al diagnóstico presentan mayor riesgo. Estos pacientes se beneficiarían con un plan más estricto de vigilancia.

**Palabras claves.** Esófago de Barrett, displasia de bajo grado, displasia de alto grado, adenocarcinoma de esófago.

## Predictors of progression to High Grade Dysplasia and Esophagus Adenocarcinoma during Barrett's Esophagus endoscopic surveillance

### Summary

**Aim.** To determine the rate of progression to high grade dysplasia (HGD) and esophagus adenocarcinoma (EAC) and to identify risk factors for progression; in patients with Barrett esophagus (BE), during endoscopic surveillance. **Mate-**

Correspondencia: Mariana Omodeo  
Pueyrredón 1640. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Tel: 5493814149709  
Correo electrónico: mariana\_omodeo@hotmail.com



**rial and methods.** An observational longitudinal cohort study was performed. Patients with BE in a ten-year period, who were endoscopically followed for at least 1 year were included. Chi Square test was used to compare categorical variables. Cox regression analysis was performed to determine predictors of progression to DAG or ACE. **Results.** 210 patients were included. Median follow-up: 51 months with a median of 4.2 (2-14) endoscopies per patient. Five patients (2.5%) developed HGD (4/5) or EAC (1/5) during follow-up. The annual rate of progression was 0.56%. The rate of disease progression per patient-year of follow-up was 0.508. The mean time of progression was 56 months (SD+/-50). From 42 patients with low grade dysplasia (LGD), 5 progressed to HGD (12%) and none to EAC. The annual rate of progression was 3.4% and the rate of disease progression per patient-year of follow-up was 3.57. Mean time to progression: 40 months. Age > 65 years at BE diagnosis, long segment (> 3 cm), nodularity and family history of BE were independently associated with an increased risk of developing HGD or EAC during surveillance. In patients with LGD, the risk of progression was higher in patients with persistent LGD and in > 65 years. **Conclusion.** Patients with older age at diagnosis, long segment, nodularity and family history of BE have an increased risk for progression to HGD and EAC, and in patients with LGD with persistent LGD have increased risk of progression and therefore should be considered for more intensive surveillance.

**Key words.** Barrett's esophagus, low-grade dysplasia, high grade dysplasia, esophagus adenocarcinoma.

El esófago de Barrett (EB) se define como la condición en la que cualquier extensión de metaplasia columnar que predisponga a cáncer reemplace el epitelio escamoso estratificado del esófago. Afecta al 2% de la población mundial.<sup>1</sup>

Es una lesión premaligna, de hecho, es el único precursor conocido del adenocarcinoma esofágico (ACE) y su importancia radica en que aumenta unas 40 veces el riesgo de ACE.<sup>1,2</sup> La incidencia de ACE continúa en aumento en el mundo occidental, siendo la tasa de supervivencia muy sombría cuando se realiza el diagnóstico en etapas tardías.<sup>3</sup> Por este motivo las estrategias actuales para mejorar la supervivencia en pacientes con ACE se centran en la detección del cáncer en una etapa temprana y potencialmente curable.

El desarrollo de ACE en pacientes con EB es un proceso gradual de progresión desde la displasia de bajo gra-

do (DBG) a la displasia de alto grado (DAG), y eventualmente al ACE. Sin embargo, la mayoría de las pacientes con EB no desarrollarán displasia o ACE durante su vida. La gran mayoría de los pacientes con EB fallecerán de causas no relacionadas con el ACE, siendo la causa más frecuente de muerte la secundaria a enfermedades cardiovasculares.<sup>4</sup>

La estimación de este riesgo de progresión a ACE es altamente heterogénea según los datos aportados por diferentes trabajos epidemiológicos, y varían en las diferentes series.<sup>1</sup> En Argentina no se publicaron datos con estimaciones locales de progresión.

La presencia y el grado de displasia es un marcador imperfecto del riesgo de progresión a cáncer, pero es el mejor que tenemos.<sup>5</sup> El grado de displasia sigue siendo el marcador más utilizado para evaluar el riesgo de ACE en EB.

Si bien la tasa de progresión reportada a ACE es baja, sabemos también el mal pronóstico que conlleva esta enfermedad, con una tasa de supervivencia a 5 años de menos del 15%.<sup>6</sup> Por lo tanto, la vigilancia endoscópica es vital para pacientes con EB, con el fin de detectar neoplasia en fase inicial y posteriormente mejorar la supervivencia.<sup>7</sup>

En la literatura hay trabajos que demostraron que los pacientes en los que se detectó ACE dentro de un programa de vigilancia han presentado tanto la enfermedad en estadio más temprano como una mejor supervivencia que aquellos pacientes con ACE detectado fuera de un programa de vigilancia.<sup>8,9</sup> Sin embargo, hay poca evidencia de que los programas de vigilancia masivos hayan evitado las muertes por ACE.<sup>10</sup> Esto pone en duda la costo-efectividad de una estrategia de vigilancia masiva. Por lo tanto, identificar los factores de riesgo y conocer la tasa de progresión del EB a DAG y ACE y evaluar la tasa de progresión de aquellos que ya presentan DBG es importante para poder realizar una estrategia de vigilancia más racional, estratificando a los pacientes según su riesgo individual.

## Material y métodos

### Diseño y pacientes

Se realizó un estudio observacional de cohorte longitudinal, que incluyó a todos aquellos pacientes con diagnóstico de EB realizado en el Hospital Alemán de Buenos Aires, durante un período mayor a 10 años, comprendido entre el 1° de enero de 2004 y el 31 de octubre de 2014. La información acerca del diagnóstico de EB fue obtenida a través de las bases electrónicas de los servicios de endos-

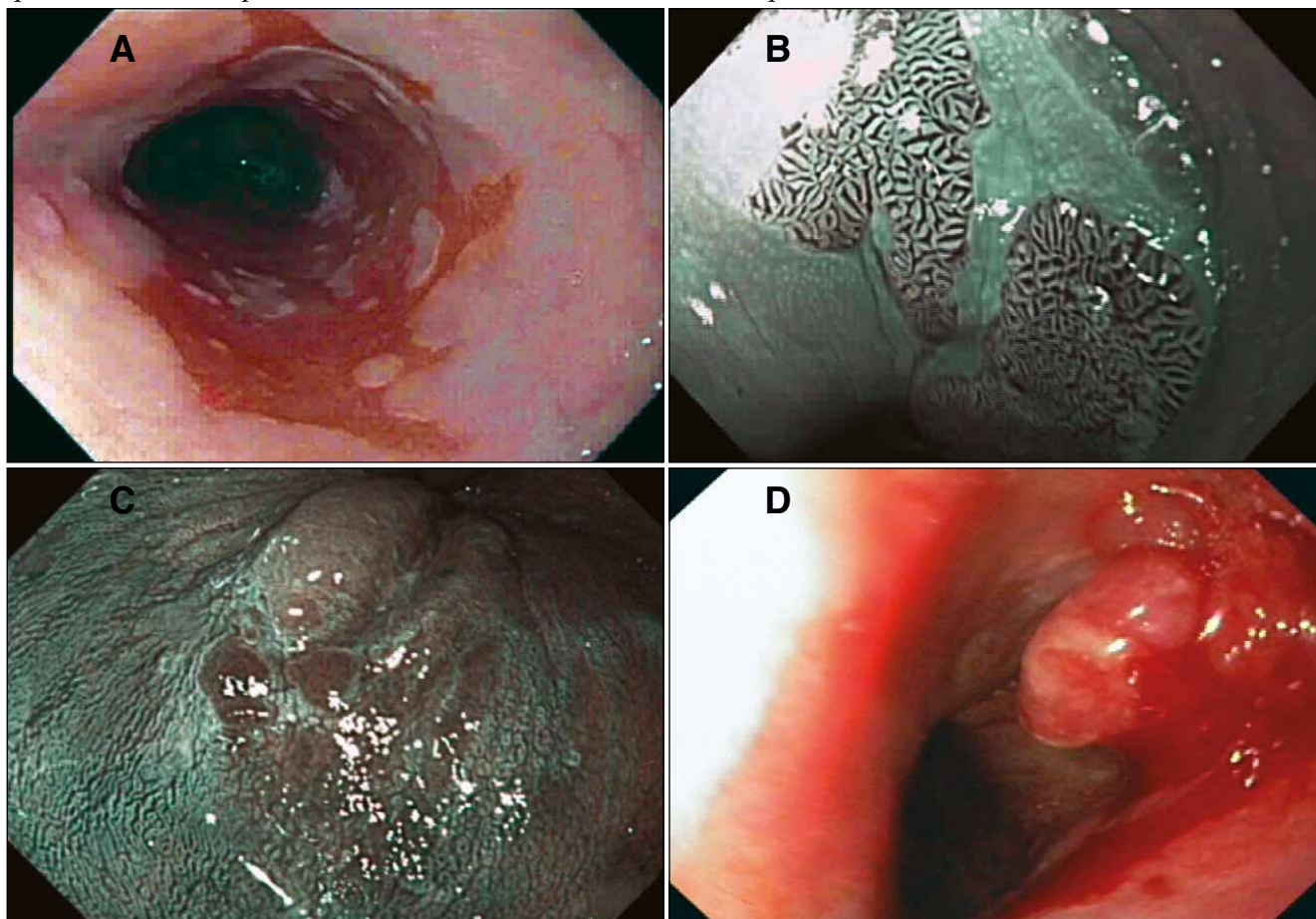
copía digestiva y anatomía patológica. Las características demográficas y clínicas (edad, sexo, síntomas de enfermedad por reflujo, historia personal o familiar de EB o ACE, índice de masa corporal y estatus tabáquico) fueron recolectadas de la historia clínica electrónica y mediante el contacto telefónico. Fueron incluidos los pacientes con seguimiento endoscópico mayor a un año, y aquellos con DBG solo se incluyeron en el análisis si tenían al menos dos endoscopías de seguimiento. Se excluyó a los pacientes que presentaban EB con DAG o ACE al diagnóstico.

### Endoscopia

El diagnóstico de EB fue sospechado durante la evaluación endoscópica cuando se observaron islotes, lengüetas, o extensión circular de epitelio rojizo o “asalmonado” (sospecha de epitelio columnar) por encima de la unión esófago-gástrica (E-G). En pacientes con hernia hiatal, la unión E-G fue identificada por el margen proximal de los

pliegues gástricos. La extensión del EB fue medida desde la unión E-G hasta la extensión más proximal de epitelio columnar, considerando una longitud de 3 cm o mayor como EB largo, y una longitud menor a 3 cm como EB corto. Para la evaluación del epitelio columnar, los endoscopistas utilizaron a discreción algunas de las herramientas que han demostrado ser de utilidad en este escenario (capuchones para lograr una distancia focal óptima, tinción con ácido acético y/o *Narrow Band Imaging* - NBI a partir del año 2010). La presencia de nodularidad u otra lesión endoscópicamente visible sobre el epitelio columnar fue registrada en el informe endoscópico, tomándose biopsias en forma dirigida (Figura 1). En el resto de los casos, aunque no se realizó un protocolo específico, se tomaron biopsias seriadas al azar, una en cada cuadrante, cada 1 o 2 cm de epitelio columnar. Los intervalos de seguimiento clínico y endoscópico se basaron en los criterios personales de los médicos tratantes.

**Figura 1.** Evaluación endoscópica durante la vigilancia de pacientes con EB. **A.** Esófago de Barrett de segmento largo (mayor a 3 cm), cuya biopsia arrojó DBG. **B.** Lengüetas de epitelio columnar evaluadas con NBI y asistencia con CAP. **C.** Área de epitelio columnar con presencia de nódulos. **D.** Adenocarcinoma sobre epitelio columnar de EB.



### Análisis histopatológico

Todos los fragmentos de biopsias fueron fijados y teñidos con hematoxilina-eosina para ser evaluados por el médico patólogo experto en aparato digestivo. El EB fue definido por la presencia de epitelio columnar especializado (tipo intestinal) en el esófago distal. La DBG fue definida por la presencia de atipia nuclear que involucra a la mucosa superficial, criptas con estratificación de núcleos en la base y preservada arquitectura. La DAG fue definida por la presencia de marcada atipia nuclear, distorsión de la arquitectura de criptas, y estratificación nuclear que se extiende hasta la superficie. En todos los casos en que se diagnosticó displasia, un segundo médico patólogo evaluó y confirmó el diagnóstico. El ACE fue diagnosticado cuando se observó que los cambios displásicos atraviesan la membrana basal de las glándulas.

### Desenlaces

El desenlace primario fue la progresión neoplásica a DAG y ACE (desenlace compuesto) en pacientes con EB. El desenlace secundario fue la progresión neoplásica a DAG y ACE (desenlace compuesto) en la subpoblación de pacientes con EB y DBG.

### Análisis estadístico

Las variables categóricas que describen la población del estudio se expresan como números absolutos y porcentajes, mientras que las variables continuas se muestran como medias (con desviaciones estándar [DE]). La tasa de progresión a DAG/ACE fue determinada por el número total de pacientes que progresaron a DAG o ACE sobre el total de pacientes con EB (con y sin displasia). Además, se calculó la tasa de incidencia de progresión de la enfermedad por paciente-año de seguimiento, dividiendo el total de nuevos casos con DAG o ACE sobre el total de pacientes EB-año de seguimiento. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier comparando a los pacientes con y sin DBG persistente durante el seguimiento, utilizando log-rank test para realizar el análisis comparativo.

Para evaluar la relación entre variables categóricas se utilizó el test de Chi cuadrado. Con el objetivo de determinar predictores independientes de progresión a DAG/ACE se realizó regresión proporcional de Cox. El riesgo fue expresado en *hazard ratio* (HR) con sus correspondientes intervalos de confianza de 95% (IC 95%). Valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos. Para realizar el análisis estadístico se utilizó SPSS para Windows Inc. Versión 22. Chicago, Illinois.

### Resultados

De un total de 532 pacientes con EB entre enero de 2004 y octubre de 2014, se incluyeron 210 pacientes (Tabla 1). En todos los pacientes el diagnóstico fue confirmado por dos patólogos. La mediana de edad de los pacientes fue de 58 años (rango: 32-93), la mayoría hombres (79%). El 97% eran pacientes occidentales y un 6% (12 pacientes) presentaban historia familiar de EB o ACE. El 80% de los pacientes refirieron haber presentado síntomas de reflujo frecuente.

Un 19% de los pacientes tenían un BMI > 30, es decir que eran pacientes obesos, y el 33% eran tabaquistas o ex tabaquistas.

En cuanto a los hallazgos endoscópicos, el 70% de los pacientes (150) tenían hernia hiatal y el 28% segmento largo EB (> 3 cm).

La mediana de seguimiento fue de 51 meses (rango: 12-136) con un promedio de 4,2 (2-14) endoscopías por paciente (Tabla 2). Cinco pacientes (2,5%) desarrollaron DAG o ACE durante el seguimiento endoscópico, 2% (4/5) DAG y 0,5% (1/5) ACE. La tasa anual de progresión fue de 0,56 %/año. El tiempo medio de progresión fue: mediana 56 meses (rango: 14-116). La tasa de incidencia de progresión de la enfermedad por paciente-año de seguimiento fue de 0,508.

Con respecto a la DBG, del total de 210 pacientes con EB, 42 (20%) presentaron DBG y cumplieron los criterios de inclusión (Tabla 1). La edad mediana fue de 61 años (rango: 37-93) y 69% fueron hombres. El tiempo de seguimiento fue de 42 meses (rango: 12-119). Cinco pacientes progresaron a DAG (5/42; 12%) y ninguno a ACE (0%). La tasa anual de progresión fue de 3,4%/año. El tiempo de progresión tuvo una mediana de 40 meses (Tabla 2). La tasa de incidencia de progresión de la enfermedad por paciente-año de seguimiento fue de 3,57.

Al realizar el análisis uni y multivariado de regresión Cox se observó que las variables independientes que se asociaron a progresión a DAG o ACE durante la vigilancia endoscópica fueron (Tabla 3): edad > a 65 años al momento del diagnóstico de EB (HR: 9,7; IC 95%: 1,01-234;  $p = 0,014$ ), EB largo (> 3 cm) (HR: 10,9; IC 95%: 1,11-262;  $p = 0,009$ ), presencia de nodularidad (HR: 12,6; IC 95%: 1,03-187;  $p = 0,009$ ) e historia familiar de EB (HR: 10; IC 95%: 1,02-137;  $p = 0,02$ ).

En los pacientes con DBG, el riesgo de progresión a DAG o ACE fue mayor en pacientes con DBG persistente (5/18 pacientes, 28% vs. 0/24, 0%; HR 92; IC 95%: 1,02-1248;  $p = 0,007$ ) (Figura 2) y en aquellos de edad avanzada (> 65 años) (4/15 pacientes, 27% vs. 1/27 4%; HR 9; IC 95%: 1,01-250;  $p = 0,03$ ) (Tabla 4).

**Tabla 1.** Características de los pacientes con EB (n = 210) y del subgrupo con DBG (n = 42).

	Total de pacientes (n = 210)	Displasia bajo grado (n = 42)
Edad años, mediana (rango)	58 (32-93)	61 (37-93)
Hombres % (n)	79 (170)	69 (29)
Occidentales % (n)	97 (204)	97 (41)
Historia familiar de EB o ACE % (n)	6 (12)	12 (5)
TBQ o ex % (n)	33 (70)	31 (13)
Síntomas de reflujo % (n)	80 (169)	79 (33)
BMI > 30 % (n)	19 (41)	19 (8)
Segmento largo EB (> 3 cm) % (n)	28 (58)	38 (16)
Hernia hiatal % (n)	70 (150)	76 (32)

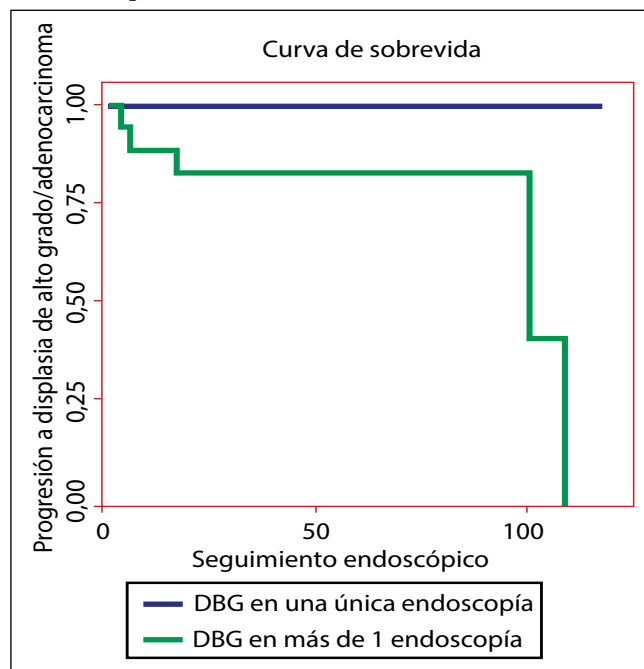
**Tabla 2.** Total de pacientes con EB y subgrupo con DBG.

	Total de pacientes (n = 210)	Displasia bajo grado (n = 42)
Tiempo de seguimiento (meses), mediana (rango)	51 (12-136)	42 (12-119)
Promedio de endoscopías por paciente (rango)	4,2 (2-14)	5,8 (2-14)
Progresión a DAG % (n)	2 (4)	12 (5)
Progresión a ACE % (n)	0,5 (1)	0
Resultado combinado (DAG/ACE) % (n)	2,5 (5)	12 (5)
Progresión anual combinada (DAG/ACE) %	0,56	3,4
Progresión por paciente año (DAG/ACE) %	0,508	3,57
Tiempo de progresión (meses), mediana (rango)	56 (14-116)	40 (12-96)

**Tabla 3.** Factores de riesgo de progresión a DAG o ACE en los pacientes con EB (n = 210).

Variables	HR - IC 95%	p value
Edad > 65 años	9,7 (1,01-234)	0,014
Segmento largo EB (> 3 cm)	10,9 (1,11-262)	0,009
Presencia de nodularidad	12,6 (1,03-187)	0,009
Historia familiar de EB	10,0 (1,02-137)	0,02

**Figura 2.** Curva de supervivencia libre de ACE/DAG en el seguimiento endoscópico hasta 42 meses, en aquellos pacientes con DBG única o persistente (n = 42). Aquellos pacientes con DBG persistente (en más de 1 endoscopia) tuvieron mayor riesgo de progresión que aquellos con una única biopsia con DBG (p = 0,007).



**Tabla 4.** Factores de riesgo de progresión a DAG o ACE en los pacientes con EB con DBG (n = 42).

Variables	HR - IC 95%	p value
Edad > 65 años	9 (1,01-250)	0,03
DBG persistente (más de 2 endoscopías)	92 (1,02-1248)	0,007

## Discusión

El aumento de la incidencia de ACE en los últimos años es alarmante, con una predicción de duplicación de las tasas de mortalidad para el año 2030.<sup>2</sup> El EB es el único factor de riesgo identificado para su desarrollo, sin embargo, la inmensa mayoría de los pacientes con EB nunca desarrollará este cáncer. Esto lleva a una imperiosa necesidad de identificar cuales pacientes progresarán.

En el presente estudio la tasa de progresión de EB global a DAG y ACE fue baja y similar a la reportada en la literatura. La progresión a DAG fue del 2% y 0,5% a ACE y la tasa de progresión anual fue del 0,56%/año.

Cuando uno evalúa la bibliografía, la estimación de este riesgo de progresión a ACE es altamente heterogénea según los datos aportados por diferentes trabajos epidemiológicos, especialmente en lo que a DBG respecta,<sup>1</sup> oscilando entre el 0,4-13,4%/año.<sup>14</sup> Nuestra tasa de progresión en los pacientes con DBG a DAG o ACE fue del 12% en 40 meses, es decir 3,4%/año.

Sabemos que existe una considerable variabilidad entre patólogos en la interpretación de displasia en la comunidad y el ámbito académico. A su vez, es considerablemente más dificultosa la interpretación de DBG y es la probable causa de esta gran oscilación en la progresión en los diferentes trabajos.<sup>15, 16</sup> En dos estudios recientes de los Países Bajos, dos patólogos gastrointestinales encontraron que de 147 pacientes con diagnóstico de DBG en la comunidad, el 85 % de los pacientes se rebajó a un diagnóstico de no displasia.<sup>17</sup>

Por lo que un dato de suma importancia en este estudio es que en aquellos pacientes con DBG, la persistencia de esta en al menos 2 endoscopías sucesivas es un factor de riesgo de progresión. La hipótesis podría ser que en esos pacientes en donde persiste la DBG en las subsecuentes endoscopias sean los verdaderos positivos con DBG mientras que en los otros podría estar en juego esa variabilidad interobservador y no ser verdaderas displasias.

Como se mencionó anteriormente, mundialmente el manejo de DBG permanece en controversia,<sup>18, 19</sup> ya que se observa una gran heterogeneidad en este grupo, no quedando claro cuál de ellos progresará y cuál retrogradará, cuál debemos vigilar y cuáles erradicar endoscópicamente. Poder estratificar a estos pacientes con mayor riesgo de progresión, permite realizarles tratamiento o vigilancia más intensiva y no al resto de los pacientes con DBG, racionalizar de esta manera los recursos y no someter innecesariamente a vigilancias estrictas o tratamientos a aquellos pacientes que no lo requieren.

En el presente trabajo encontramos también que los factores de riesgo de progresión en EB son similares a lo reportado previamente, como la edad > a 65 años al momento del diagnóstico de EB, el EB largo (> 3 cm), la presencia de nodularidad y la historia familiar de EB. En nuestra población no pudimos relacionar la obesidad y el tabaquismo como factores de riesgo de progresión, como sí están descriptos en la bibliografía.<sup>11-13</sup>

Nosotros obtuvimos que la progresión de DBG a ACE es de 0%. Nuestra hipótesis es que probablemente la progresión de DBG a ACE sea muy baja, pero no 0%, y el resultado que nosotros obtuvimos podría deberse al número de pacientes incluidos en el trabajo. Esto seguramente cambiaría si aumentáramos el número de pacientes.

Como limitaciones de este estudio, podemos mencionar que es un estudio unicéntrico y que tuvimos poca cantidad de eventos para el desenlace secundario como fue la progresión de DBG a ACE.

En conclusión, la tasa de progresión de EB a DAG o ACE es baja. Aquellos pacientes añosos al diagnóstico, con historia familiar de EB, y con segmento largo o nodularidad presentan mayor riesgo de progresión a DAG y ACE. En el caso de la DBG, la edad avanzada y sobre todo la DBG persistente identifican a aquellos pacientes que presentan un riesgo incrementado para desarrollar DAG o ACE. Estos hallazgos podrían sugerir la reducción de los intervalos de vigilancia en este subgrupo de pacientes.

## References

1. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozynsky EM, Sandlr RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-338.
2. Kong CY, Kroep S, Curtius K, Hazelton WD, Jeon J, Meza R, Heberle CR, Miller MC, Choi SE, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Feuer EJ, Inadomi JM, Hur C, Luebeck EG. Exploring the recent trend in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality using comparative simulation modeling. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 997-1006.
3. Hur C, Miller M, Kong CY, Dowling EC, Nattinger KJ, Dunn M, Feuer EJ. Trends in esophageal adenocarcinoma incidence and mortality. *Cancer* 2013; 119: 1149-1158.
4. Sikkema M, de Jonge PJ, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Risk of esophageal adenocarcinoma and mortality in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 235-244.
5. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016; 111: 30-50.

6. Lund O, Kimose HH, Aagaard MT, Hasenkam JM, Erlandsen M. Risk stratification and long-term results after surgical treatment of carcinomas of the thoracic esophagus and cardia. A 25-year retrospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 200-209.
7. Wang KK, Sampliner RE. Updated guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 788-797.
8. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study. *Gastroenterology* 2002; 122: 633-640.
9. Incarbone R, Bonavina L, Saino G, Bona D, Peracchia A. Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2002; 16: 263-266.
10. Dulai GS, Guha S, Kahn KL, Gornbein J, Weinstein WM. Preoperative prevalence of Barrett's esophagus in esophageal adenocarcinoma: a systematic review. *Gastroenterology* 2002; 122: 26-33.
11. Anderson LA, Cantwell MM, Watson RGP, Johnston BT, Murphy SJ, Ferguson HR, McGuigan J, Comber H, Reynolds JV, Murray LJ. The association between alcohol and reflux esophagitis, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136: 799-805.
12. Kubo A, Levin TR, Block G, Rumore G, Quesenberry CP, Patricia Buffler Jr, Corley DC. Alcohol types and sociodemographic characteristics as risk factors for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2009; 136: 806-815.
13. Hampel H, Abraham NS, El-Serag HB. Meta-analysis: obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. *Ann Intern Med* 2005; 143: 199-211.
14. Singh S, Manickam P, Amin AV, Samala N, Schouten LJ, Iyer PG, Desai TK. Incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus with low-grade dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2014; 79: 897-909.
15. Kerkhof M, van Dekken H, Steyerberg EW, Meijer GA, Mulder AH, De Bruïne A, Driessen A, Ten Kate FJ, Kusters JG, Kuipers EJ, Siersema PD for the CYBAR study group. Grading of dysplasia in Barrett's oesophagus: substantial interobserver variation between general and gastrointestinal pathologists. *Histopathology* 2007; 50: 920-927.
16. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, Curvers WL, Ten Kate FJ, Krishnadath KK. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1523-1530.
17. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, Inadomi JM, Shaheen NJ. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: 1084-1091.
18. Fitzgerald RC, di Pietro M, Ragnath K, Ang Y, Kang JY, Watson P, Trudgill N, Patel P, Kaye PV, Sanders S, O'Donovan M, Bird-Lieberman E, Bhandari P, Jankowski JA, Attwood S, Parsons SL, Loft D, Lagergren J, Moayyedi P, Lyratzopoulos G, de Caestecker J. British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut* 2014; 63: 7-42.



# Efectividad de la indometacina rectal en la prevención de la pancreatitis post colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

José Carlos Sotelo,<sup>1,2</sup> Adrián Sambresqui,<sup>1</sup> Rodrigo Ubeira,<sup>1</sup> Guido Orbe,<sup>1</sup> José Luis Fernández,<sup>1</sup> Nicolás Ortiz,<sup>1</sup> Guillermo Pfaffen,<sup>1</sup> Rodrigo Morán Azzi,<sup>1</sup> Víctor Serafini,<sup>1</sup> Luis Viola<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología, Hepatología y Endoscopia.

<sup>2</sup> Servicio de Cirugía, Sector de Cirugía Hepatobiliopancreática.

Sanatorio Güemes de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(2):131-137

Recibido: 29/07/2017 / Aceptado: 20/12/2017 / Publicado ON-line: 18/06/2018

## Resumen

La complicación más frecuente de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es la pancreatitis, su prevalencia oscila entre el 3,5% y el 20% en pacientes de alto riesgo. El uso de supositorios de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ha demostrado ser eficaz y seguro, siendo una medida recomendada por las últimas guías de prevención. **Objetivo.** Evaluar la efectividad de la aplicación de la indometacina rectal en la prevención de la pancreatitis post CPRE. **Material y métodos.** Se incluyeron 202 pacientes consecutivos sometidos a CPRE. Divididos en dos grupos: grupo control ( $n = 100$ ) y grupo indometacina ( $n = 102$ ). Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a las variables demográficas. **Resultados.** La tasa de pancreatitis post CPRE tuvo una reducción en el grupo indometacina (5,9%

vs. 13%,  $p = 0,083$ ). El riesgo relativo (RR) fue de 0,45 (IC 95%: 0,16-1,22), la reducción del riesgo relativo (RRR) 0,55 (IC 95%: - 0,22-0,84), la reducción del riesgo absoluto (RRA) 0,07 (IC 95%: - 0,02-0,14) y el número necesario a tratar (NNT) 14 (IC 95%: 7-infinito). También hubo una reducción significativa en la tasa de hiperamilasemia asintomática en el grupo indometacina (10,8% vs. 25%,  $p = 0,014$ ), el RR fue 0,43 (IC 95%: 0,21-0,86), la RRR 0,57 (IC 95%: 0,14-0,79), la RRA 0,14 (IC 95%: 0,03-0,24) y el NNT 7 (IC 95%: 4,25-37,19). **Conclusiones.** La indometacina rectal es una medida segura, efectiva y de bajo costo para prevenir la pancreatitis post CPRE y la hiperamilasemia asintomática, tanto en pacientes de alto riesgo como en aquellos de riesgo promedio.

**Palabras claves.** Pancreatitis aguda, indometacina, CPRE, antiinflamatorios no esteroideos, pancreatitis post CPRE, prevención.

## Effectiveness of rectal indomethacin in the prevention of post Endoscopic Retrograde Colangiopancreatography pancreatitis

### Summary

The most common complication of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is pancreatitis, its prevalence ranges from 3.5% to 20% in high-risk patients. The use

Correspondencia: José Carlos Sotelo

Acuña de Figueroa 1240 (CP: AAX 1180).

Servicio de Gastroenterología y Endoscopia, Sanatorio Güemes de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel: +54 (011) 495981200

Correo electrónico: jose\_sotelo2004@hotmail.com

of non-steroidal anti-inflammatory suppositories (NSAIDs) has been effective and safe, being a measure recommended by the latest prevention guidelines. **Objective.** To evaluate the effectiveness of the application of rectal indomethacin in the prevention of post-ERCP pancreatitis. **Material and methods.** 202 consecutive patients undergoing ERCP were included. Divided into two groups: control group ( $n = 100$ ) and indomethacin group ( $n = 102$ ). Both groups were homogeneous in terms of demographic variables. **Results.** The rate of post-ERCP pancreatitis had a reduction in the indomethacin group (5.9% versus 13%,  $p = 0.083$ ). The relative risk (RR) was 0.45 (95% CI: 0.16-1.22), the relative risk reduction (RRR) 0.55 (95% CI: - 0.22-0.84), the absolute risk reduction (RRA) 0.07 (95% CI: - 0.02-0.14) and the number needed to treat (NNT) 14 (95% CI: 7-infinity). There was also a significant reduction in the rate of asymptomatic hyperamylasemia in the indomethacin group (10.8% vs. 25%,  $p = 0.014$ ), the RR was 0.43 (95% CI: 0.21-0.86), the RRR 0.57 (95% CI: 0.14-0.79), RRA 0.14 (95% CI: 0.03-0.24) and NNT 7 (95% CI: 4.25-37.19). **Conclusions.** Rectal indomethacin is a safe, effective, and low-cost measure to prevent post-ERCP pancreatitis and asymptomatic hyperamylasemia, both in high-risk patients and those at average risk.

**Key words.** Acute pancreatitis, indomethacin, ERCP, non-steroidal anti-inflammatory drugs, post-ERCP pancreatitis, prevention.

Dentro de las complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), la pancreatitis aguda es la más frecuente, su prevalencia global es del 3,5%, pudiendo llegar hasta un 20% en pacientes con alto riesgo.<sup>1,2</sup> En algunos casos estos episodios pueden ser severos, lo que aumenta la morbimortalidad y los costos de salud. Anteriormente se consideraba la utilización de *stents* pancreáticos como la principal medida de prevención de la pancreatitis post CPRE en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, la colocación de un *stent* pancreático no es un procedimiento sencillo de realizar y no siempre está disponible en nuestro medio de trabajo en países en vías de desarrollo. Es por esto que debemos recurrir a estrategias adicionales para intentar prevenir estos episodios. Con este propósito se ha estudiado la prevención a través de diversos agentes farmacológicos, dentro de los cuales, los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) administrados por vía rectal en forma de supositorios son los más estudiados. En diferentes ensayos clínicos y metanálisis

se demostró su mayor eficacia para disminuir la prevalencia y la severidad de la pancreatitis post CPRE, tanto en los pacientes con alto riesgo como en aquellos con bajo riesgo de esta complicación.

La última guía clínica sobre la profilaxis de la pancreatitis post CPRE, publicada en el año 2014 por la *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*, recomienda la utilización de supositorios de AINEs en todo paciente sometido a CPRE, independientemente del riesgo de pancreatitis post CPRE, con un nivel de evidencia 1 y un grado de recomendación A. Adicionalmente, en la guía se recomienda considerar la utilización de *stents* pancreáticos como medida complementaria en aquellos pacientes con alto riesgo de pancreatitis post CPRE (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A).<sup>3-5</sup>

A raíz de las diferentes publicaciones y recomendaciones de las sociedades científicas, la utilización de estos agentes está siendo implementada como práctica de rutina por la mayor parte de los equipos de trabajo, inicialmente para pacientes de alto riesgo y hoy en día también para aquellos de bajo riesgo, ya que existen evidencias de que estos pacientes se benefician con esta estrategia que es segura y de bajo costo. En nuestro centro la posibilidad de contar con *stents* pancreáticos es difícil y no utilizábamos los AINEs como agentes de prevención de la pancreatitis post CPRE, hasta que decidimos implementar la utilización de la indometacina rectal, debido a las crecientes evidencias y recomendaciones, en todos los pacientes sometidos a CPRE que no tengan contraindicación para recibir AINEs.

Con el objetivo de analizar los resultados obtenidos con el uso de los supositorios de AINEs, evaluamos la experiencia de nuestro centro mediante una comparación entre los pacientes sometidos a CPRE antes de la utilización de AINEs por vía rectal y aquellos en los que se implementó el uso de supositorios de indometacina.

## Material y métodos

En este estudio analítico y retrospectivo se incluyeron 202 pacientes que fueron sometidos a CPRE entre diciembre de 2014 y enero de 2017, previamente a la implementación de la indometacina rectal y luego de su introducción en nuestra práctica clínica. Todos los pacientes fueron tratados en el Servicio de Gastroenterología y Endoscopia del Sanatorio Güemes de Buenos Aires, Argentina.

Criterios de inclusión:

- Pacientes sometidos a una CPRE sin importar el diagnóstico ni el riesgo de pancreatitis post CPRE.

- Pacientes en los que el procedimiento fue fallido por imposibilidad de canular, pero el riesgo de pancreatitis estaba aumentado debido a múltiples intentos, precorte y/o canulación del conducto pancreático.

Criterios de exclusión:

- Colangitis aguda y/o pancreatitis aguda en curso.
- Mal estado general (ASA IV o V).
- Menores de 18 años.
- Alergia o hipersensibilidad a AINEs.
- Falla renal (creatinina mayor de 1,4 mg/dl).
- Hemorragia gastrointestinal activa o reciente (dentro de las 4 semanas).
- CPRE previa con esfinterotomía.
- CPRE para extracción de *stent*.

La CPRE se realizó según la técnica descripta.<sup>25</sup> Los pacientes recibieron sedación consciente y se colocaron en posición de decúbito prono. Se utilizó un duodenoscopio Olympus TJ140 y la canulación de la vía biliar se realizó con la técnica de papilótomo sobre guía. En todos los casos se realizó una esfinterotomía luego de la canulación exitosa de la vía biliar. En caso de una canulación difícil, luego de reiterados intentos y a discreción del endoscopista a cargo, se realizó una sección del techo papilar con cuchilla de precorte para facilitar la canulación. El procedimiento continuó de acuerdo con el objetivo de este (extracción de litiasis, colocación de *stent*, etc.). Los pacientes permanecieron en sala de recuperación alrededor de 60 minutos y luego fueron llevados a una sala general donde se realizó control clínico y de laboratorio con el objetivo de detectar complicaciones como pancreatitis, hemorragia o perforación.

Los datos fueron recolectados en una base de datos de Microsoft Excel. Se analizaron 100 pacientes estudiados en el período en el que no se utilizaron supositorios de indometacina (diciembre de 2014 a enero de 2016) y 102 estudiados en el período en el que se aplicó el supositorio (febrero de 2016 a enero de 2017). El supositorio de indometacina de 75 mg fue colocado dentro de los 30 minutos previos o posteriores a la realización de la CPRE.

Se analizaron las diferentes características de los pacientes incluidos (edad, sexo, comorbilidades y otros factores que pudieran influir en los resultados).

La pancreatitis post CPRE fue definida como la presencia de dolor tipo pancreático y elevación de enzimas pancreáticas tres veces por encima del valor normal dentro de las 24 horas del procedimiento, con la necesidad de hospitalización más allá de las 24 horas. El resultado fue analizado retrospectivamente revisando la historia clínica de los pacientes incluidos.

### Análisis estadístico

El análisis de los datos se realizó usando el software SPSS v.20. Para el análisis de las variables categóricas se utilizó la prueba de chi cuadrado o la de Fisher, según correspondiera, y para el de las variables continuas la prueba de t de Student. Se consideró significativo una  $p < 0,05$ .

### Resultados

Los 202 pacientes estudiados se dividieron en dos grupos consecutivos: 100 pacientes sin indometacina (grupo control) y 102 pacientes con indometacina (grupo indometacina).

Con respecto a las variables demográficas ambos grupos fueron homogéneos en cuanto a sexo, edad, comorbilidades, score de ASA y procedimientos realizados de forma programada. La excepción fue que hubo un número de pacientes hipertensos significativamente mayor en el grupo control que en el grupo indometacina (60 vs. 43 pacientes,  $p = 0,017$ ) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Variables demográficas.

Variable	Grupo indometacina	Grupo control	<i>p</i>
Edad años, mediana (rango)	63,2 (17-95)	65,8 (15-92)	0,34
Sexo femenino n (%)	53 (51,9)	58 (58,0)	0,47
Hipertensión arterial n (%)	43 (42,2)	60 (60,0)	0,017
EPOC n (%)	4 (3,9)	6 (6,0)	0,72
Diabetes n (%)	15 (14,7)	15 (15,0)	1,00
Insuficiencia renal crónica n (%)	1 (1,0)	5 (5,0)	0,20
Insuficiencia cardíaca n (%)	2 (2,0)	9 (9,0)	0,058
Obesidad n (%)	3 (2,9)	4 (4,0)	0,97
Tabaquismo n (%)	35 (34,1)	44 (44,0)	0,20
Alcohol n (%)	8 (7,8)	13 (13,0)	0,33
Pancreatitis previa n (%)	11 (10,8)	15 (15,0)	0,49
Score ASA media (rango)	2 (2-3)	2 (2-3)	1,00
Pacientes ambulatorios n (%)	17 (16,7)	14 (14,0)	0,74

Con respecto a los diagnósticos que motivaron la realización del procedimiento, la causa más frecuente fue la litiasis coledociana, seguida por los tumores de la región periampular. La distribución entre los grupos también fue homogénea, a excepción de que había más casos de

tumores de la vía biliar proximal en el grupo indometacina (7 vs. 0 pacientes,  $p = 0,02$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Diagnósticos etiológicos.

Diagnóstico	Grupo indometacina	Grupo control	$p$
Litiasis coledociana n (%)	60 (58,8)	69 (69,0)	0,17
Tumores periampulares n (%)	31 (30,4)	28 (28,0)	0,82
Lesión quirúrgica de la vía biliar n (%)	4 (3,9)	2 (2,0)	0,69
Páncreas divisum n (%)	0 (0)	1 (1,0)	0,99
Tumores proximales n (%)	7 (6,9)	0 (0)	0,02

La distribución de los procedimientos realizados en cada grupo también fue similar. Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en los factores de riesgo de pancreatitis post CPRE, a excepción de que en el grupo indometacina se realizó más frecuentemente la dilatación con balón (16 vs. 3 pacientes,  $p = 0,004$ ) y fue menor la duración del procedimiento ( $26,0 \pm 9,5$  vs.  $30,2 \pm 7,3$  minutos,  $p = 0,0005$ ) (Tabla 3).

La morbilidad asociada al procedimiento estuvo representada principalmente por episodios de pancreatitis aguda, siendo leve en todos los pacientes, con 13 casos (13,0%) en el grupo control y 6 en el grupo indometacina (5,9%) ( $p = 0,083$ ). El riesgo relativo (RR) fue 0,45 (intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 0,16-1,22), la reducción del riesgo relativo (RRR) 0,55 (IC 95%: -0,22-0,84), la reducción del riesgo absoluto (RRA) 0,07 (IC 95%: -0,02-0,14) y el número necesario a tratar (NNT) 14 (IC 95%: 7-infinito).

La hiperamilasemia asintomática se observó en 25 casos (25,0%) del grupo control y en 11 (10,8%) del grupo indometacina ( $p = 0,014$ ). El RR fue 0,43 (IC 95%: 0,21-0,86), la RRR 0,57 (IC 95%: 0,14-0,79), la RRA 0,14 (IC 95%: 0,03-0,24) y el NNT 7 (IC 95%: 4,25-37,19) (Tabla 4).

Se registraron 3 casos de sangrado post CPRE: 2 en el grupo control (2%) y 1 en el grupo indometacina (0,98%) ( $p = 0,54$ ). Estos casos fueron diagnosticados dentro de las 24 horas del procedimiento por la presencia de melena y caída del hematocrito con buena respuesta al tratamiento médico y con la necesidad de inyección de adrenalina por vía endoscópica en un caso. Por otro

**Tabla 3.** Procedimiento realizado.

Procedimiento	Grupo indometacina	Grupo control	$p$
Extracción de litos n (%)	54 (52,9)	61 (61,0)	0,31
Colocación <i>stent</i> n (%)	36 (35,29)	24 (24,0)	0,10
CPRE fallidas n (%)	12 (11,76)	14 (14,0)	0,79
Ampulectomías n (%)	0 (0)	1 (1,0)	0,99
Factores de riesgo validados			
Canulación difícil n (%)	21 (20,6)	24 (24,0)	0,67
Canulación fallida n (%)	12 (11,8)	14 (14,0)	0,79
Esfinterotomías n (%)	85 (83,3)	80 (80,0)	0,66
Precorte n (%)	19 (18,6)	17 (17,0)	0,90
Entrada al conducto pancreático principal n (%)	17 (16,7)	17 (17,0)	1,00
Contraste en el conducto pancreático principal n (%)	1 (1,0)	4 (4,0)	0,35
Dilatación papilar con balón n (%)	16 (15,7)	3 (3,0)	0,004
Duración (minutos), promedio (rango)	26,0 (10-60)	30,2 (20-50)	0,0005

lado, se registraron 5 casos de colangitis post CPRE: 2 en el grupo control (2%) y 3 en el grupo indometacina (2,94%) ( $p = 0,66$ ). Todos ellos tuvieron buena respuesta al tratamiento antibiótico endovenoso. No se registraron casos de perforación ni mortalidad en el presente estudio (Tabla 4).

Los resultados de un subanálisis dividiendo los pacientes en los de alto riesgo y riesgo promedio se muestran en la Tabla 5. Consideramos pacientes de alto riesgo a aquellos que presentaban algunos de los factores de riesgo de pancreatitis post CPRE validados en estudios previos.<sup>6</sup>

Enumeramos a continuación los factores de riesgo que

**Tabla 4.** Morbilidad y mortalidad.

Morbilidad	Grupo indometacina	Grupo control	p
Pancreatitis aguda n (%)	6 (5,9)	13 (13,0)	0,083
Hiperamilasemia n (%)	11 (10,8)	25 (25,0)	0,014
Hemorragia n (%)	1 (0,98)	2 (2)	0,54
Colangitis n (%)	3 (2,94)	2 (2)	0,66
Perforación	0	0	-
Mortalidad	0	0	-

**Tabla 5.** Subanálisis: pacientes de alto riesgo y riesgo promedio.

	Grupo indometacina (n = 26)	Grupo control (n = 26)	NNT	p
Alto riesgo (n = 52)				
Pancreatitis n (%)	5 (19,2)	8 (30,8)	9	0,52
Hiperamilasemia n (%)	3 (11,5)	10 (38,5)	4	0,05
	Grupo indometacina (n = 76)	Grupo control (n = 74)		
Riesgo promedio (n = 150)				
Pancreatitis n (%)	1 (1,31)	5 (6,6)	18	0,11
Hiperamilasemia n (%)	8 (10,5)	16 (21,6)	9	0,08

fueron considerados:

Criterios mayores (1 o más):

- Historia previa de pancreatitis post CPRE.
- Esfínterotomía pancreática.
- Precorte (realizando el mismo desde el ostium y en dirección de la vía biliar).
- Canulación difícil (más de 8 intentos de canulación).
- Dilatación neumática sin esfínterotomía.
- Ampulectomía.

Criterios menores (2 o más):

- Sexo femenino menor a 50 años.
- Pancreatitis recurrente (mayor a 2 episodios).
- Entrada al conducto pancreático principal en más de 3 oportunidades.
- Tres o más inyecciones de contraste al conducto pancreático con al menos uno que opacifique la cola del páncreas.
- Inyección excesiva de contraste con opacificación del acino pancreático.
- Biopsia por cepillado del conducto pancreático.

## Discusión

Teniendo en cuenta el impacto de la pancreatitis post CPRE en la morbimortalidad y la dificultad para contar con *stents* pancreáticos en nuestro medio, determinar la efectividad de la prevención farmacológica es importante para nuestra práctica diaria. Existen varios ensayos clínicos y metanálisis que abordaron este tema.

En 2003, Murray y col. demostraron un beneficio estadísticamente significativo con el uso de diclofenac por vía rectal en 220 pacientes que iban a someterse a una CPRE (6,4% de prevalencia de pancreatitis en el grupo diclofenac vs. 15,5% en el grupo placebo [ $p = 0,049$ ]).<sup>7</sup> Tres estudios publicados en 2007 también mostraron beneficios. Sotoudehmanesh y col. encontraron que la administración de indometacina rectal profiláctica en pacientes de bajo riesgo no tiene beneficios. El análisis del subgrupo de pacientes a los que se inyectaba contraste en el ducto pancreático reveló un efecto protector, pero la muestra era inadecuada para sacar conclusiones concretas (prevalencia de pancreatitis del 2,3% con indometacina vs. 18,6% con placebo [ $p = 0,014$ ]).<sup>8</sup> Khoshbaten y col. demostraron un beneficio estadísticamente significativo con la administración rectal de diclofenac en 100 pacientes de alto riesgo que fueron sometidos a pancreatografía (prevalencia de pancreatitis del 4% con diclofenac vs. 26% con placebo [ $p < 0,01$ ]).<sup>9</sup> Montaña Loza y col. también demostraron beneficios en 150 pacientes sin diferenciar categorías de riesgo de pancreatitis post CPRE (prevalencia de pancreatitis del 5,3% con indometacina vs. 16% con placebo [ $p = 0,034$ ]).<sup>10</sup> Posteriormente, en el 2012, Otsuka y col. reportaron resultados significativos comparando diclofenac rectal vs. placebo (prevalencia de pancreatitis del 3,9% con indometacina vs. 18,9% con placebo [ $p = 0,017$ ]).<sup>11</sup> En el mismo año, Elmunzer y col. publicaron el ensayo clínico más importante sobre el tema. Estos autores incluyeron un total de 602 pacientes y los dividieron en dos grupos: 307 recibieron indometacina

cina rectal post CPRE y 295 placebo. La prevalencia de pancreatitis fue de 16,9% en el grupo con placebo y 9,2% en el grupo con indometacina ( $p = 0,03$ ). Sin embargo, en este trabajo se utilizó además la colocación de un *stent* pancreático profiláctico en más del 80% de los pacientes, lo cual puede sesgar las conclusiones.<sup>12</sup> Finalmente, en un ensayo clínico reciente, realizado en el 2015 por Andrada-Dávila y col., se compararon 100 mg de indometacina rectal vs. placebo en 166 pacientes con riesgo alto de pancreatitis post CPRE, con una diferencia significativa a favor del uso de indometacina (prevalencia de pancreatitis del 4,82% con indometacina vs. 20,23% con placebo [ $p = 0,01$ , RRA 15%, RRR 75%, NNT 6]).<sup>13</sup>

Desde el primero publicado en el año 2008 por Elmunzer y col., los diferentes metanálisis sobre el papel de los AINEs en la protección de la pancreatitis post CPRE concluyen que tanto la indometacina como el diclofenac por vía rectal, antes o inmediatamente después del procedimiento, reducen la prevalencia de hiperamilasemia asintomática, pancreatitis y severidad de los episodios.<sup>14-27</sup> Un trabajo publicado recientemente incluyó 4.741 pacientes tomados de 17 ensayos controlados aleatorizados, con un total de 466 pancreatitis post CPRE, confirmando que los AINEs por vía rectal son una medida barata y efectiva para la prevención de esta complicación ( $p = 0,005$ , RR 0,55 [IC 95%: 0,40-0,77] y NNT 19). Una de las principales fortalezas de este trabajo es el gran número de pacientes, si bien sus autores remarcan la heterogeneidad de los diferentes estudios como una limitación. Además, se halló que no hay diferencias significativas entre la indometacina y el diclofenac, entre la administración realizada antes o después de la CPRE ( $p = 0,99$ ), o entre pacientes de alto riesgo y de riesgo promedio ( $p = 0,69$ ).<sup>28</sup>

Cuando los resultados de los estudios comentados nos llevaron a implementar el uso de supositorios de indometacina en nuestros pacientes, decidimos comparar los resultados antes y después del tratamiento. Observamos resultados similares a los de la literatura, ya que pudimos reducir en un 7% el riesgo absoluto de pancreatitis post CPRE, con un buen NNT de 14. Si bien este beneficio atribuible no alcanzó significación estadística debido al reducido tamaño de nuestra población, la diferencia es notable y pensamos que un error alfa de solo el 9% merece ser tenido en cuenta. Acompañando los resultados del objetivo principal, la prevalencia de hiperamilasemia asintomática fue significativamente menor, con una reducción del riesgo absoluto del 14% y un excelente NNT de 7.

Pese a la dispersión numérica que implica la división en grupos de una muestra reducida, con la consecuente

pérdida de poder estadístico, los resultados del subanálisis de los pacientes con alto y bajo riesgo nos permitieron ver que la disminución de casos de pancreatitis e hiperamilasemia es más acentuada con la administración de indometacina, tanto en la diferencia porcentual como en el NNT.

Con respecto a las complicaciones, estas tuvieron una prevalencia similar a lo comunicado en la literatura, no hubo diferencias entre ambos grupos y todas fueron leves.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son su diseño retrospectivo en el que ambos grupos de pacientes no fueron simultáneos y el reducido tamaño de la muestra, condicionado por la población que atendemos. Sin embargo, la homogeneidad entre ambos grupos del análisis permite dar validez a su comparación, evitando posibles variables confundidoras, y las diferencias observadas son importantes para sacar conclusiones a pesar de no haberse alcanzado la significación estadística en el objetivo principal.

Podemos concluir, en concordancia con los estudios y metanálisis previos, que la aplicación de la indometacina rectal en nuestro medio es una medida efectiva, segura y de bajo costo para prevenir la pancreatitis post CPRE y la hiperamilasemia asintomática en pacientes sometidos a una CPRE.

## References

- Freeman ML. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: avoidance and management. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2012; 22: 567-586.
- Balmadrid B, Kozarek R. Prevention and management of adverse events of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2013; 23: 385-403.
- Dumonceau J-M, Andriulli A, Elmunzer B, Mariani A, Meister T, Deviere J. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy* 2014; 46: 799-815.
- Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology Guideline: Management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1400-1415.
- Mazaki T, Mado K, Masuda H, Shiono M. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014; 49: 343-355.
- Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related adverse events: general overview. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015.
- Murray B, Carter R, Imrie C, Evans S, O'Suilleabhain C. Diclofenac reduces the incidence of acute pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastroenterology* 2003; 124: 1786-1791.



8. Sotoudehmanesh R, Khatibian M, Kolahdoozan S, Ainechi S, Malboosbaf R, Nouraei M. Indomethacin may reduce the incidence and severity of acute pancreatitis after ERCP. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 978-983.
9. Khoshbaten M, Khorram H, Madad L, Ehsani Ardakani MJ, Farzin H, Zali MR. Role of diclofenac in reducing post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: e11-e16.
10. Montaña Loza A, Rodríguez Lomelí X, García Correa JE, Dávalos Cobián C, Cervantes Guevara G, Medrano Muñoz F. Effect of the administration of rectal indomethacin on amylase serum levels after endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and its impact on the development of secondary pancreatitis episodes. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99: 330-336.
11. Otsuka T, Kawazoe S, Nakashita S, Kamachi S, Oeda S, Sumida C. Low-dose rectal diclofenac for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a randomized controlled trial. *J Gastroenterol* 2012; 47: 912-917.
12. Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA, Chak A, Mosler P, Higgins PDR. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1414-1422.
13. Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C, García-Correa J, Montaña-Loza A, Fuentes-Orozco C. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol* 2015; 15: 85.
14. Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SMA, Higgins PDR. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008; 57: 1262-1267.
15. Zheng M-H, Xia HH-X, Chen Y-P. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis. *Gut* 2008; 57: 1632-1633.
16. Dai H-F, Wang X-W, Zhao K. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 11-16.
17. Ding X, Chen M, Huang S, Zhang S, Zou X. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012; 76: 1152-1159.
18. Akbar A, Abu Dayyeh BK, Baron TH, Wang Z, Altayar O, Murad MH. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 778-783.
19. Shi N, Deng L, Altaf K, Huang W, Xue P, Xia Q. Rectal indomethacin for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Turkish J Gastroenterol* 2015; 26: 236-240.
20. Sun H-L, Han B, Zhai H-P, Cheng X-H, Ma K. Rectal NSAIDs for the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Surgeon* 2014; 12: 141-147.
21. Sethi S, Sethi N, Wadhwa V, Garud S, Brown A. A meta-analysis on the role of rectal diclofenac and indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 190-197.
22. Ahmad D, Lopez KT, Esmadi MA, Oroszi G, Matteson-Kome ML, Choudhary A. The effect of indomethacin in the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Pancreas* 2014; 43: 338-342.
23. Puig I, Calvet X, Baylina M, Isava Á, Sort P, Llaó J. How and when should NSAIDs be used for preventing post-ERCP pancreatitis? A systematic review and meta-analysis. *Sastre J, ed. PLoS One* 2014; 9: e92922.
24. Li X, Tao L-P, Wang C-H. Effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 12322.
25. Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, Conte ML, Cote GA, Cotton PB. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1231-1239.
26. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968; 167: 752-756.
27. Rustagi T, Jamidar PA. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)-related adverse events: post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2015; 25: 107-121.
28. Patai Á, Solymosi N, Mohácsi L, Patai ÁV. Indomethacin and diclofenac in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a systematic review and meta-analysis of prospective controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 1144-1156.

# Prevalencia de tumores malignos de intestino delgado en pacientes estudiados con cápsula endoscópica

Carolina Olano, Alfonso Licio, Joaquín Berrueta

*Clínica de Gastroenterología "Prof. Henry Cohen". Facultad de Medicina, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.*

*Acta Gastroenterol Latinoam 2018;48(2):138-143*

*Recibido: 27/09/2017 / Aceptado: 08/02/2018 / Publicado ON-line: 18/06/2018*

## Resumen

Los tumores de intestino delgado (TID) son poco frecuentes y representan entre el 3 y el 6% de todos los tumores gastrointestinales. Pueden ser primarios o metastásicos y se presentan con sangrado oscuro, disminución de peso, dolor abdominal e invaginación intestinal. La cápsula endoscópica (CE) ha permitido la valoración total del intestino delgado de forma indolora y no invasiva. Tiene alta sensibilidad (83%), gran especificidad (cercana al 100%) y valor predictivo negativo del 97% para el diagnóstico de los TID. **Objetivos.** Determinar la prevalencia y características sociodemográficas, clínicas e histológicas de los pacientes con tumores malignos de intestino delgado hallados por CE en 2 centros de referencia en Uruguay. **Material y métodos.** Se incluyeron todos los estudios de CE realizados en los dos centros en el período

entre el 1º de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2015. Se excluyeron los estudios incompletos por causas no relacionadas con la obstrucción tumoral. **Resultados.** Del total de 364 estudios incluidos, se diagnosticaron 19 formaciones de aspecto tumoral maligno (5%), confirmando la etiología maligna en 14 (3,8%). La mayoría de las lesiones se observan en pacientes hombres (63,1%), con edad mediana de 55 años (rango: 37-73). Anemia fue la principal indicación de la CE en este grupo de pacientes. El 86% de los tumores se localizaron en el yeyuno y la estirpe histológica más frecuente fue el adenocarcinoma seguido por el linfoma B. **Conclusiones.** En este grupo de pacientes, la CE mostró alta eficacia en el hallazgo de lesiones tumorales malignas, mayor que en otras series. Se observó franco predominio en hombres y de lesiones en topografía yeyunal.

**Palabras claves.** Cápsula endoscópica, neoplasias, intestino delgado.

## Prevalence of small bowel malignant tumors in patients studied with capsule endoscopy

### Summary

Small bowel tumors (SBT) are uncommon, and represent between the 3% and the 6% of all gastrointestinal (GI) tumors. They can be primary or metastatic and they can be clinically presented as obscure GI bleeding, weight loss,

**Correspondencia:** Carolina Olano  
Hospital de Clínicas. Av. Italia s/n (CP 11600). Montevideo, Uruguay  
Tel: +59894490522 / Fax: +59824808472  
Correo electrónico: carolinaolanouruguay@gmail.com

*abdominal pain and intussusception. The capsule endoscopy (CE) allows the assessment of the entire small intestine in a painless and non-invasive way. It has high sensitivity (83%), specificity (close to 100%) and negative predictive value (97%) for the diagnosis of small bowel tumors. Objectives. To determine the frequency and sociodemographic, clinical and histological features of the patients with small bowel tumors found by capsule endoscopy in 2 tertiary centers of Uruguay. Materials and methods. All CE were performed in the two centers between January 1<sup>st</sup>, 2008 and December 31<sup>st</sup>, 2015. Incomplete studies were excluded, due to different reasons not related to tumor obstruction were excluded. Results. Of the 364 studies included, 19 malignant suspected lesions (5%) were found, from whom in 14 (3.8%) malignant tumors were confirmed. Most of the lesions were diagnosed in males (63.1%), median age of 55 years (range: 37-73). The main indication was iron deficiency anemia. 86% of the tumors were placed in jejunum and the most common etiology was adenocarcinoma followed by B-lymphoma. Conclusions. In this group of patients CE showed high efficacy in the diagnosis of small bowel malignant tumors; higher than international reports. Most of the lesions were diagnosed in men and in jejune topography.*

**Key words.** Capsule endoscopy, neoplasms, small intestine.

Los tumores de intestino delgado (TID) son poco frecuentes: representan entre el 3 y el 6% del total de los tumores gastrointestinales, y solo 3% de los tumores malignos primarios del tubo digestivo.<sup>1,2</sup>

Pueden presentarse como primarios o secundarios. Entre los segundos, encontramos los que comprometen el yeyuno o el íleon por invasión directa, como los tumores de colon, ovario, estómago y útero; mientras que las neoplasias de riñón, mama, pulmón y los melanomas lo hacen por vía hematogena.<sup>3</sup>

Generalmente se presentan con sangrado, en la mayoría oculto, por lo que la anemia ferropénica es la principal manifestación (hasta en el 88% de los casos), seguida por disminución de peso, dolor abdominal e invaginación intestinal.<sup>1-3</sup>

Se presentan con más frecuencia en la sexta década de la vida, con predominio en el sexo masculino. Se conocen 40 tipos histológicos distintos, siendo los tumores benignos más frecuentes que los malignos. Dentro de los últimos, los adenocarcinomas, los carcinoides y los linfomas son los más frecuentes. Se han planteado varias hipótesis para tratar de explicar su baja frecuencia: 1) rápido tránsito intestinal, con escaso tiempo de contacto entre

los carcinógenos de los alimentos y la mucosa intestinal, 2) disminución de la concentración de agentes irritantes gracias a la mezcla que se produce entre el alimento y las secreciones intestinales, 3) disminución de la agresión química y mecánica debido al pH neutro que se logra a través de las secreciones intestinales, 4) alta concentración de tejido linfóide a nivel intestinal, con alta concentración de inmunoglobulina A, 5) baja concentración de bacterias a este nivel, 6) alto recambio celular de la mucosa intestinal, que podría disminuir la permanencia de las células neoplásicas.<sup>3</sup>

La CE tiene un rendimiento diagnóstico del 3-5% en series con más de 1.000 pacientes.<sup>4-7</sup> Sin embargo, en varias series se ha reportado hasta un 18% de omisión de lesiones malignas.<sup>8-11</sup> Son varios los factores que pueden explicar esta omisión: diagnóstico mediante imágenes obtenidas de manera breve, falta de posibilidad de variar los puntos de observación, velocidad del recorrido determinada por la peristalsis sin poder ser modificada y ausencia de distensión de la pared intestinal mediante insuflación.<sup>8-11</sup>

Los tumores malignos del intestino delgado se presentan endoscópicamente como masas o pólipos en aproximadamente 70 a 80% de los casos, y como úlceras o estenosis en el restante 20 a 30%. Estos tumores se localizan con mayor frecuencia a nivel del yeyuno (40-60%).<sup>1-3</sup>

## Objetivos

Determinar la prevalencia y las características sociodemográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de los tumores del intestino delgado diagnosticados por cápsula endoscópica en dos centros de referencia de Uruguay.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los estudios de CE de intestino delgado realizados en dos centros de referencia de Montevideo (Clínica de Gastroenterología de la Facultad de Medicina y Sanatorio Americano) desde su incorporación el 1 de enero de 2008 hasta el 31 de diciembre de 2015. Se excluyeron los estudios incompletos por causas no relacionadas a la obstrucción tumoral. Se definió estudio incompleto aquel donde la CE no logró llegar a ciego por causas no vinculadas a la obstrucción tumoral (por ej: trastorno motor esofágico, gastroparesia, aumento del tiempo de tránsito en intestino delgado, etcétera).

Los estudios fueron realizados con cápsulas Pillcam SB, SB2 y SB3 (Medtronic, USA), usando un protocolo

lo de preparación en todos los pacientes: dieta líquida la tarde previa al estudio y ayuno de 12 horas. En algunos casos, en especial en los primeros estudios, se utilizó además la toma de 2 litros de una preparación laxante en base a sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y cloruro de potasio (Precolsur<sup>R</sup>/Celsius, Uruguay). Se excluyeron para la realización de CE las pacientes embarazadas y aquellos con cuadro de obstrucción intestinal. En los pacientes con alto riesgo de retención de cápsula, como aquellos con una alta probabilidad de lesión estenótica inflamatoria conocida de intestino delgado (por ej., enfermedad de Crohn), la CE se realizó si los síntomas oclusivos o subocclusivos estaban ausentes y si estudios radiológicos (enteroTAC o enteroRNM) o cápsula Agile Patency<sup>R</sup> (Medtronic, USA) avalaban su uso.

Los datos de los pacientes fueron recogidos en forma prospectiva en una base especialmente creada para tal fin. Se consignó edad, sexo, indicación y hallazgos de la CE, y el resultado de los estudios de endoscopia alta y baja previamente realizada. Todos los pacientes fueron seguidos mediante su historia clínica o por comunicación con sus médicos tratantes, a fin de conocer los procedimientos posteriores derivados de los diagnósticos y la confirmación histológica.

Todos los videos de CE fueron analizados por un solo profesional con experiencia (CO). Se definió formación tumoral de aspecto maligno (FTM) como toda lesión elevada (vegetante o de aspecto submucoso), estenosante y/o ulcerada, que por sus características y el contexto clínico del paciente hiciera sospechar su etiología maligna.

### Consideraciones éticas

Todos los estudios de CE se realizaron bajo consentimiento informado oral y escrito de los pacientes. Para la realización del estudio retrospectivo, se utilizaron los datos obtenidos en dichos procedimientos, y se garantizó la confidencialidad de los datos.

### Resultados

En el período de tiempo analizado, se realizaron 378 estudios, 302 (79,9%) en el Hospital de Clínicas y 76 (20,1%) en el Sanatorio Americano. Se excluyeron 14 estudios por tratarse de estudios incompletos (uno de ellos por retención de la cápsula a nivel de la estenosis de aspecto benigno, enteritis actínica confirmada histológicamente). De estos 364 estudios finalmente incluidos, 226 (62%) fueron de sexo masculino y la edad mediana fue

de 56 años (rango: 5-93). El principal motivo de consulta fue la sospecha de sangrado de intestino delgado a forma de anemia ferropénica en 185 pacientes (51%), seguida de sangrado evidente en 82 pacientes (22%). Otros motivos incluyen enfermedad celíaca (EC) complicada en 19 pacientes (5%) y sospecha de enfermedad de Crohn en 16 pacientes (4%). En 129 estudios (35%) la CE no mostró lesiones. El principal hallazgo fue angiodisplasias en 78 pacientes (21%).

En 19 pacientes (5%) la CE evidenció una formación tumoral de aspecto maligno (FTM). En 14 (3,8%) se confirmó la estirpe maligna de las lesiones, en 4 pacientes (21%) se confirmó histológicamente que la lesión correspondía a patología benigna (enfermedad de Crohn, amiloidosis, angioma cavernoso y estenosis isquémica). Un paciente falleció, lo que no permitió el acceso a sus datos.

De los 14 pacientes en los que se confirmó la presencia de un tumor maligno, 12 eran de sexo masculino (86%), la edad media global fue de 55 años (37-73 años). La Tabla 1 muestra las características sociodemográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes en los cuales se confirmó la presencia de un tumor maligno. El principal motivo de indicación en estos pacientes con tumor maligno confirmado histológicamente fue anemia (8 pacientes, 57%), mientras que la sospecha de EC complicada se situó en segundo lugar (3 pacientes, 21%). En un solo paciente (cuyo diagnóstico final fue metástasis de tumor renal) se evidenció sangrado activo. En un solo paciente (cuyo diagnóstico final fue adenocarcinoma de duodeno distal) la CE no logró pasar a través del tumor durante el tiempo útil de la batería pero la cápsula fue expulsada a las 72 horas, por lo que no se consideró retención de CE.

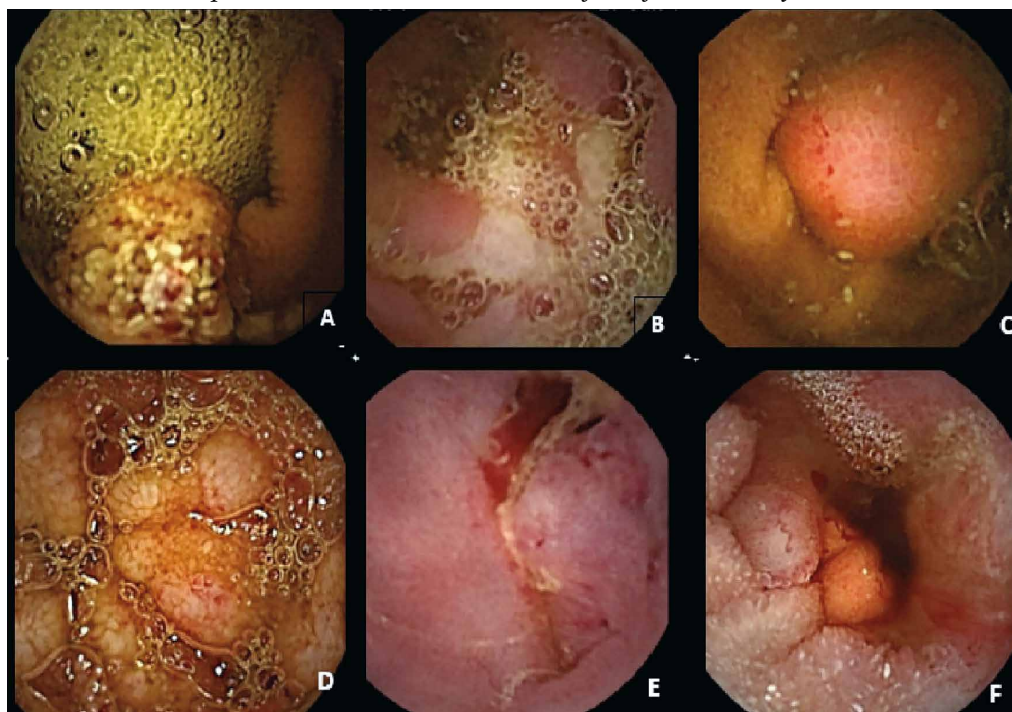
En 12 pacientes (86%) las lesiones se localizaron en el yeyuno. Si bien en la mitad se utilizó algún método endoscópico, en 13 pacientes (93%) la confirmación definitiva se logró mediante la resección quirúrgica. En el caso de los linfomas B, la cirugía fue de necesidad por perforación espontánea durante la PQT.

La histología más frecuente fue el adenocarcinoma (4 pacientes, 28,6%), seguida por el linfoma B que fue confirmado en 3 (21,4%).

Diez meses luego del último paciente incluido, se realizó la revisión de la historia clínica o consulta al médico tratante de todos aquellos pacientes sin diagnóstico de tumor por CE en el período estudiado. Si bien no en todos los pacientes se logró un diagnóstico definitivo, no se tuvo conocimiento de ningún diagnóstico perdido por la CE.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas de los pacientes en que la cápsula informó FTM.

Sexo	Edad	Motivo de estudio	Descripción cápsula	Topografía	Método usado para confirmar el diagnóstico	Anatomía patológica
M	37	Evaluación melanoma	2 lesiones elevadas	Duodeno/yeyuno	EDB/cirugía	Metástasis melanoma
M	68	Anemia	Formación elevada, ápex erosionado	Yeyuno proximal	E. pulsión/cirugía	Metástasis tumor renal
F	69	Anemia, melenas	Formación elevada	Yeyuno distal	Cirugía	Tumor carcinoide
F	48	Metástasis hepáticas de tumor carcinoide	Formación elevada	Yeyuno medio	PET/Cirugía	Tumor carcinoide
M	73	Anemia	Formación elevada	Yeyuno medio	Cirugía	GIST
F	44	Anemia, dolor abdominal	Estenosis parcial ulcerada	Yeyuno proximal	E. pulsión/cirugía	Linfoma B
M	61	Anemia, AP: linfoma	Atrofia y ulceraciones	Yeyuno proximal	Cirugía	Linfoma B
M	60	Formación elevada en íleon, histología: linfoma	Múltiples formaciones elevadas blanquecinas	Yeyuno e íleon	Ileoscopia	Linfoma B folicular
F	43	EC, adelgazamiento	2 lesiones ulceradas	Yeyuno distal	Cirugía	Linfoma T asociado EC
M	44	EC, anemia, adelgazamiento	Lesión ulcerada, atrofia	Yeyuno distal	Cirugía	Linfoma T asociado EC
M	67	Anemia	Formación vegetante	Duodeno distal	E. pulsión/cirugía	Adenocarcinoma
F	55	Anemia	Lesión aspecto neoplásico	Yeyuno proximal	Cirugía	Adenocarcinoma
M	49	EC, anemia, adelgazamiento	Lesión vegetante ulcerada	Yeyuno medio	Cirugía	Adenocarcinoma
F	54	Anemia, síndrome de Lynch	Formación elevada, vegetante	Yeyuno proximal	E. pulsión/cirugía	Adenocarcinoma

**Figura 1.** A) Formación tumoral maligna no neoplásica (hemangioma cavernoso), B) linfoma T asociado a enteropatía, C) GIST erosionado, D) linfoma folicular, E) y F) adenocarcinomas.

## Discusión

En este grupo de pacientes se encontró un 3,8% de tumores malignos en el total de CE completas realizadas, con una correlación endoscópico histológica del 74%.

La forma de presentación más frecuente fue anemia ferropénica, la topografía más frecuente fue en yeyuno y la histología más frecuente el adenocarcinoma seguido del linfoma B. Endoscópicamente se presentaron mayormente como formaciones elevadas (tanto vegetantes como formaciones de aspecto submucoso), lesiones estenosantes y/o ulceradas.

La prevalencia de los tumores malignos de intestino delgado en este grupo de pacientes es coincidente con la informada en diversos estudios a nivel mundial que oscilan entre el 1,5 % y el 9%. En la mayor serie publicada, un estudio multicéntrico de 5129 CE, los tumores malignos confirmados fueron 124 (2,4%).<sup>6</sup> Este grupo halló una relación inversa entre el número de tumores malignos encontrados y el número de cápsulas realizadas.<sup>6</sup> Recientemente, Johnston y col. reportaron una prevalencia del 0,37%, llamativamente baja. Los autores justifican esta cifra por las políticas de referencias menos estrictas de accesibilidad a la CE, lo que queda demostrado por la elevada proporción general de cápsulas normales que reportan.<sup>12</sup> En Uruguay, el acceso a la CE es restringido, debido a que no está contemplado en las prestaciones básicas del sistema nacional de salud y por su alto costo. En los centros estudiados, el porcentaje general de CE sin lesiones fue del 36% y para los pacientes con anemia ferropénica fue del 46%, lo que implica un alto rendimiento diagnóstico. Creemos que esto está seguramente vinculado a la estricta selección de pacientes, lo que avalaría una cifra de prevalencia de tumores mayor que en las series antes mencionadas.

Algunos grupos han reportado que la CE puede omitir la visualización de algunos tumores de intestino delgado, especialmente aquellos localizados en el yeyuno proximal, y que esto justificaría usar otras herramientas diagnósticas (por ej.: enteroscopia) en casos de fuerte sospecha.<sup>8-11</sup> Esto podría justificar algunas bajas prevalencias reportadas. Para poder asegurar esto, se realizó el seguimiento posterior de los pacientes negativos para tumor en el mismo período que no evidenció lesiones perdidas, lo que implica que la prevalencia encontrada es real.

La clara predominancia del sexo masculino en esta serie es coincidente con varios estudios al igual que la edad media de presentación de los tumores.<sup>1-3</sup>

Respecto de la topografía tumoral, la mayoría de los tumores se ubicaron a nivel yeyunal, independientemente

de la histopatología tumoral, como se describe en la literatura.<sup>1-3</sup> El tipo histológico predominante, adenocarcinoma, es también el más prevalente en la mayoría de las series.<sup>1-3</sup> Tres de los cuatro adenocarcinomas hallados se localizaron en el yeyuno. Dos trabajos, uno de ellos con 6604 pacientes con tumores del intestino delgado, evidenciaron que la mayoría de los adenocarcinomas se localizaron en el duodeno.<sup>13, 14</sup>

Se ha descrito que su forma de presentación es como masas o pólipos (70-80%) y úlceras o estenosis en el 20-30% de los casos.<sup>1-3, 12</sup> Debido a la gran variabilidad interobservador y la falta de terminología estandarizada es muy difícil realizar una comparación en este sentido.

En esta serie el principal motivo de solicitud fue sospecha de sangrado del intestino delgado (9 pacientes, 64%), coincidente con las cifras a nivel mundial. Todos presentaban anemia ferropénica y un paciente asociaba sangrado evidente a forma de melenas.

Otra de las principales indicaciones en esta serie fue descartar complicación en enfermedad celíaca (EC), (21% de los casos), en donde se destaca que en el 75% (3 de 4 pacientes) se confirmó un TID maligno. Esto evidencia alta efectividad diagnóstica para la patología tumoral maligna de la CE en EC.

Es de destacar que dicha efectividad se extiende a todas las FTM, ya que 14 de 19 estudios informados como formación tumoral de aspecto maligno fueron confirmados histológicamente (tasa de efectividad de TID malignos del 73,7% en este grupo de pacientes).

En los 4 casos en las que no se confirmó la patología tumoral maligna, luego de haber informado por CE una FTM, las patologías halladas son un tumor vascular (angioma cavernoso), amiloidosis y enfermedad de Crohn, todas patologías benignas, pero de gran trascendencia clínica, determinando conductas terapéuticas a posteriori en cada uno de ellos.

Si se define impacto positivo de la CE como la capacidad de identificar un neoplasma, que no fue evidenciado por otras técnicas, o como la habilidad de proveer información crucial para el manejo subsecuente del paciente, esta serie y las otras comentadas demuestran que se trata de una herramienta útil (65 al 80% de los casos).<sup>2-7, 12-14</sup>

## Conclusiones

En este grupo de pacientes la CE mostró alta eficacia en el diagnóstico de las lesiones tumorales malignas y comparables con cifras internacionales.

Los tumores de intestino delgado predominaron en varones, con edad mediana de 55 años, predominante-



mente en topografía yeyunal e histología de adenocarcinoma.

## References

- Han JW, Hong SN, Jang HJ, Jeon SR, Cha JM, Park SJ, Byeon JS, Ko BM, Kim ER, Choi H, Chang DK. Clinical Efficacy of Various Diagnostic Tests for Small Bowel Tumors and Clinical Features of Tumors Missed by Capsule Endoscopy. *Gastroenterol Res Pract* 2015; 2015: ID 623208.
- Rondonotti E, Koulaouzidis A, Yung DE, Reddy SN, Georgiou J, Pennazio M. Neoplastic Diseases of the Small Bowel. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2017; 27: 93-112.
- Pennazio M, Rondonotti E, de Franchis R. Capsule endoscopy in neoplastic diseases. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5245-5253.
- Cheung DY, Lee IS, Chang DK, Kim JO, Cheon JH, Jang BI, Kim YS, Park CH, Lee KJ, Shim KN, Ryu JK, Do JH, Moon JS, Ye BD, Kim KJ, Lim YJ, Choi MG, Chun HJ. Korean Gut Images Study Group. Capsule endoscopy in small bowel tumors: A multicenter Korean study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2010; 25: 1079-1086.
- Pasha SF, Sharma VK, Carey EJ, Hara AK, Shiff AD, Gurudu SR, Heigh RI, Erickson PJ, Post JK, Fleischer DE, Leighton JA. Utility of video capsule endoscopy in the detection of small bowel tumors. A single center experience of 1000 consecutive patient. *Proceedings of the 6th International Conference on Capsule Endoscopy*. June 8-10; Madrid, Spain 2007. Nueva York: McGraw-Hill 2007: 45.
- Rondonotti E, Pennazio M, Toth E, Menchen P, Riccioni ME, De Palma GD, Scotto F, De Looze D, Pachofsky T, Tacheci I, Havelund T, Couto G, Trifan A, Kofokotsios A, Cannizzaro R, Perez-Quadrado E, de Franchis R. European Capsule Endoscopy Group; Italian Club for Capsule Endoscopy (CICE); Iberian Group for Capsule Endoscopy. Small-bowel neoplasms in patients undergoing video capsule endoscopy: a multicenter European study. *Endoscopy* 2008; 40: 488-495.
- Lim YJ, Lee OY, Jeon YT, Lim CY, Cheung DY, Cheon JH, Ye BD, Song HJ, Kim JS, Do JH, Lee KJ, Shim KN, Chang DK, Park CH, Jang BI, Moon JS, Chun HJ, Choi MG, Kim JO. Korean Gut Image Study Group. Indication for detection, completion and retention rates of small bowel capsule endoscopy based on the 10-years data from the Korean Capsule Endoscopy Registry. *Clin Endosc* 2015; 48: 399-404.
- Lewis BS, Eisen GM, Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy* 2005; 37: 960-965.
- Ross A, Mehdizadeh S, Tokar J, Leighton J, Kamal A, Chen A, Schembre D, Chen G, Binmoeller K, KozarekIrving R, Dye WC, Gerson L, Harrison ME, Haluszka O, Lo S, Semrad C. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2140-2143.
- Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, Leighton JA, Kamal A, Chen A, Schembre D, Chen G, Binmoeller K, Kozarek R, Waxman I, Dye C, Gerson L, Harrison ME, Haluszka O, Lo S, Semrad C. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding. *Radiology* 2011; 260: 744-751.
- Klein A, Dashkovsky M, Gralnek I, Peled R, Chowers Y, Khamaysi I, Har-Noy O, Levi I, Nadler M, Eliakim R, Kopylov U. Bowel preparation in "real-life" small bowel capsule endoscopy: a two-center experience. *Ann Gastroenterol* 2016; 29: 196-200.
- Johnston CA, Yung DE, Joshi A, Plevris JN, Koulaouzidis A. Small bowel malignancy in patients undergoing capsule endoscopy at a tertiary care academic center: Case series and review of the literature. *Endosc Int Open* 2017; 5: E463-E470.
- Lu Y, Fröbom R, Lagergren J. Incidence patterns of small bowel cancer in a population-based study in Sweden: increase in duodenal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e158-e163.
- Trifan A, Singeap AM, Cojocariu C, Sfarti C, Stanciu C. Small bowel tumors in patients undergoing capsule endoscopy: a single center experience. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; 19: 21-25.

# Solución del caso: Dolor abdominal agudo y suboclusión intestinal

Viene de la pagina 71

---

En la ecografía abdominal (Figura 1) se evidencia a nivel del epigastrio una masa ecogénica con vasos arteriales y venosos arremolinados sobre el mesenterio.

En el tránsito intestinal con contraste hidrosoluble (Figura 2) se observó que al momento del pasaje de la sustancia de contraste por el yeyuno proximal la luz intestinal se estrecha y adquiere una morfología en “sacacorchos”, mientras que en la angioTC (Figura 3) se visualiza una imagen como signo del remolino (*Whirlpool sign*), que se corresponde con el arremolinamiento de los vasos implicados.

El diagnóstico de vólvulo de intestino medio fue confirmado por el cirujano al realizar una laparotomía exploratoria.

El vólvulo de intestino delgado se define como una rotación del intestino sobre su propio eje, que dependiendo del grado de torsión producirá obstrucción intestinal parcial o completa.<sup>1</sup>

En el adulto es una patología poco frecuente y representa el 0,5-2,5% de los casos de oclusión intestinal en este grupo etario, presentándose clínicamente como abdomen agudo,<sup>2</sup> y siendo la resolución una intervención quirúrgica urgente por el riesgo de necrosis intestinal masiva.

La malrotación intestinal es el principal factor predisponente para desarrollar este tipo de vólvulo, y comprende un espectro de anomalías del desarrollo del intestino medio que tienen como base fisiopatológica la rotación o fijación anómala de las asas y el mesenterio. Resulta vital diagnosticar la entidad con precisión para evitar consecuencias catastróficas e intervenciones innecesarias.

Existen múltiples variantes de malrotación según el momento en el que se interrumpe el desarrollo normal del intestino medio. Desde un punto de vista práctico, puede clasificarse en tres tipos: no rotación o tipo IA (solo se produce la primera rotación de 90° antihoraria); rotación intestinal incompleta, parcial o mixta (comprende varias anomalías por alteración en la rotación antihoraria de los últimos 180° del intestino o del colon); y la rotación inversa (el segmento postarterial del intestino medio reingresa primero en la cavidad abdominal).<sup>3</sup>

Resulta de importancia conocer adecuadamente las relaciones anatómicas normales de los vasos mesentéricos y sus variantes de la normalidad para reconocer y caracterizar adecuadamente el tipo de malrotación intestinal; son de gran utilidad los signos en las imágenes para sospechar el diagnóstico de vólvulo como complicación de esta, entre ellos el signo del remolino o *Whirlpool sign* y el signo del sacacorchos, como fueron descritos previamente.

### Referencias

1. Gurruchaga Aguirrezabalaga A, Arantzeta Lexarreta J, Alonso Espinaco MT, Rodrigo Apolinar J, Cullacciati Asi A, Borja Consigliere F, Donostia SS. Vólvulo de intestino delgado y colon por Rx simple, enema opaco y TC. SERAM 2012; Poster nº S-0204.
2. Santín-Rivero J, Núñez-García E, Aguirre-García M, Hagerman-Ruiz-Galindo G, de la Vega-González F, Moctezuma-Velasco CR. Vólvulo de intestino delgado. Reporte de caso y revisión de la bibliografía. Cirugía y Cirujanos 2015; 83: 522-526.
3. Ballesteros Gómiz E, Torremadé Ayats A, Durán Feliubadaló C, Martín Martínez C, Caro Tarragó A. Malrotación-vólvulo intestinal: hallazgos radiológicos. Radiología 2015; 57: 9-21.

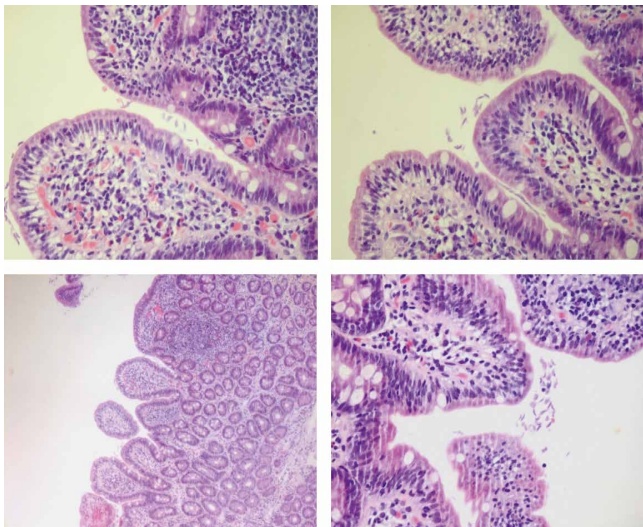
### Solución del caso: Un huésped insospechado

Viene de la pagina 72

La anatomía patológica informó mucosa de segunda porción duodenal con aplanamiento vellositario leve a moderado, con más de 40 linfocitos intraepiteliales cada 100 enterocitos y signos de inflamación crónica moderada; además se reconocen a nivel superficial organismos parasitarios piriformes con delgados flagelos, en relación con la infección por *Giardia lamblia* (Figura 2). Por dicho motivo se indicó metronidazol por 7 días.

*Giardia lamblia* (también denominado *G. duodenalis* y *G. intestinalis*) es un protozooario flagelado que se trans-

**Figura 2.** Biopsia duodenal: la tinción con hematoxilina y eosina muestra vellosidades con leve a moderado aplanamiento, infiltrado inflamatorio linfocitario denso de la lámina propia, con más de 40 linfocitos intraepiteliales cada 100 enterocitos. A nivel superficial se reconocen organismos parasitarios piriformes con delgados flagelos (trofozoitos).



mite a través de la ingestión del quiste de este parásito y que está presente en aguas contaminadas. Los viajes a establecimientos de bajos ingresos son un factor de riesgo común para la adquisición de esta enfermedad; las áreas de mayor riesgo son Asia y Asia sudoriental, África del Norte, el Caribe y América del Sur.<sup>1</sup>

La giardiasis es más común en los niños que en los adultos y la mayoría son asintomáticos. En estos casos, si la enfermedad no se diagnostica y se trata, la eliminación de los quistes facilita la diseminación entre los miembros de la familia.<sup>2</sup> La diarrea acuosa es el síntoma clínico principal, que puede ser grave y con deshidratación y a veces con vómitos. La infección puede extenderse por todo el tracto gastrointestinal, comprometer el árbol biliar y el pulmón y presentarse con dolor en hipocondrio derecho o condiciones patológicas del pulmón. Además de la diarrea, esta infección intestinal se ha asociado con un pobre crecimiento en la infancia.<sup>3</sup>

En el examen microscópico directo de las heces, la presencia de trofozoítos o quistes ha sido durante mucho tiempo el estándar para la detección de la infección por giardia. En un único frotis de materia fecal, el espécimen tiene una sensibilidad del 75% al 95% en manos de un técnico experimentado. Más recientemente, el inmunoensayo enzimático ha sustituido al examen microscópico en la mayoría de los laboratorios clínicos.<sup>3</sup> Aunque la mayoría de las biopsias duodenales con giardiasis crónica muestran poca o ninguna reacción inflamatoria, algunos pacientes pueden desarrollar una enfermedad grave con una inflamación mucosa significativa y varios grados de ensanchamiento de las vellosidades.<sup>4</sup>

El metronidazol administrado durante 5 a 7 días produce tasas de curación del 80 al 95%. El tinidazol es similar o ligeramente más eficaz después de la administración de solo una dosis única para los niños de 3 años o más. La nitazoxanida oral en un curso de 3 días se puede utilizar hasta un año, y es tan eficaz como el metronidazol y el tinidazol. El albendazol, el mebendazol y la paromomicina son bien tolerados y pueden ser eficaces. En casos de recaída, la mayoría de los expertos recomiendan repetir el curso de la terapia en pacientes inmunocompetentes, incluyendo dos fármacos para cubrir la resistencia, y un régimen de tratamiento más prolongado en pacientes inmunocomprometidos. Los pacientes deben ser advertidos que después del tratamiento la deficiencia de lactosa es común y se debe evitar o reducir al mínimo los alimentos que contienen lactosa por unas pocas semanas.<sup>3</sup>

**Referencias**

1. Minetti, C. Giardiasis. *BMJ* 2016; 355.
2. Soares R, Tasca T. Giardiasis: an update review on sensitivity and specificity of methods for laboratorial diagnosis. *J Microbiol Methods* 2016; 129: 98-102.
3. Mmbaga BT. Cryptosporidium and Giardia Infections in Children: A Review. *Pediatr Clin North Am* 2017; 64: 837-850.
4. Oberhuber G, Mesteri I, Kopf W, Müller H. Demonstration of trophozoites of *G. Lamblia* in ileal mucosal biopsy specimens may reveal Giardiasis in patients with significantly inflamed parasite-free duodenal mucosa. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 1280-1285.

ACTA  
GASTROENTEROLÓGICA LATINOAMERICANA

Vol 48 N°2 año 2018