

01 ORIGINALES

- Registro Andaluz de la Poliposis Adenomatosa Familiar. Resultados de los primeros años de funcionamiento. M. Garzón-Benavides, C. Cordero-Fernandez, A. Pizarro-Moreno, R. García-Lozano, A.J. Hervás-Molina, M.I. Herrero-Garrido, J.L. Márquez-Galán **93**
- Alcoholización percutánea del carcinoma hepatocelular. Seguimiento a largo plazo y factores relacionados con la supervivencia. P. Rendón-Unceta, M. A. Macías-Rodríguez, G. Santamaría-Rodríguez, C. Navarro-López **98**
- Tratamiento de mantenimiento con infliximab en pacientes con colitis ulcerosa corticodependiente: resultados preliminares. B. Maldonado-Pérez, L. Castro-Laria, A. Caunedo-Álvarez, J. Romero-Vázquez, F. Argüelles-Arias, F.J. Pellicer-Bautista, J.M. Herrerías-Gutiérrez **104**

02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Enteroscopia de doble balón en 2009. P. Esteban-Delgado, E. Pérez-Cuadrado Martínez **111**
- Encefalopatía hepática. L. Grande, E. Hoyas, D. García, M. Jover, A. Pérez, M. Romero-Gómez **121**
- Linfocitos infiltrantes de tumor. Implicación en el cáncer colorrectal. L. De la Cruz-Merino, F. Henao-Carrasco, T. García-Manrique **131**

03 PUESTA AL DÍA

- Guía práctica de Nutrición Hospitalaria
 - Capítulo 3: Soporte nutricional en pacientes quirúrgicos. A. Pérez-Sánchez, M. Díaz-Rodríguez, R. Pérez-Huertas, F. Oliva-Mompeán **135**
 - Capítulo 4: Nutrición parenteral en el paciente crítico: sepsis y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) T. Guzmán Valencia **149**

04 SESIÓN CLÍNICA-ANATOMOCLÍNICA

- Varón de 74 años con lesión pulmonar y hemorragia digestiva baja. M.M. Rey-Rodríguez, A. Domínguez-Castellano, M. Mora-Cabezas, V. Morales-Caballero de León, F.J. Venero-Gómez, A. Mesa **156**

05 CASOS CLÍNICOS

- Hernia diafragmática congénita en la edad adulta. L. Vida-Pérez, Á. González-Galilea, C. Gálvez-Calderón, A. Luque-Molina, J.F. De Dios-Vega **163**
- Causa infrecuente de dolor abdominal: Apendagitis Epiploica. L. Castaño-Sánchez, Á. Caunedo-Álvarez. **165**
- Plaquetopenia grave en un paciente con cirrosis por virus C tratado con Interferón Pegilado. M. Jiménez-Sáenz **168**

06 IMAGEN DEL MES

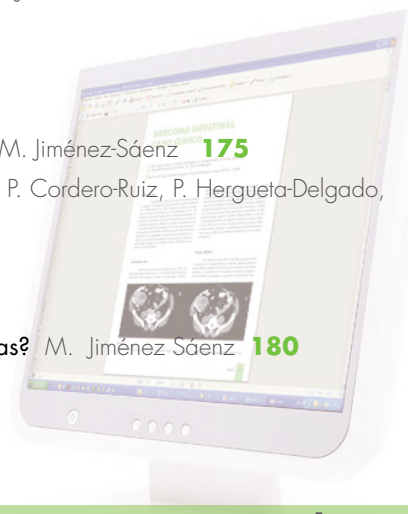
- Metástasis hepática necrosada. C. Salvia López-Ramos, P. Rendón-Unceta **173**
- Lesiones pulmonares y cerebrales en una paciente con enfermedad inflamatoria aguda grave. M. Jiménez-Sáenz **175**
- Síndrome de enterramiento del botón gástrico de la sonda de gastrostomía (Buried Syndrome). P. Cordero-Ruiz, P. Hergueta-Delgado, E. Domínguez-Adame. **178**

07 ARTÍCULO COMENTADO

- Trombopenia en las enfermedades hepáticas: ¿nuevos conceptos, nuevas estrategias terapéuticas? M. Jiménez Sáenz **180**

08 CARTA AL DIRECTOR

- Pancreatitis aguda recidivante. I.M. Méndez Sánchez **182**



>> Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva - www.sapd.es



DIRECTOR

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR ADJUNTO

Javier Romero Vázquez (Sevilla)

SUBDIRECTOR

Jose M^a Navarro Jarabo (Marbella)

Antonio Garrido Serrano (Sevilla)

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

R. Andrade Bellido (Hepatología)

F. Docobo Durántez (Cirugía)

M.^a Isabel Lucena (Farmacología Clínica)

H. Pallarés Manrique (Endoscopia)

M. A. Macías Rodríguez (Ecografía)

M. Fernández-Dovale Martín (Cirugía)

M. Rodríguez Téllez (Gastroenterología)

REDACTORES

J. L. Martín Ruiz (Endoscopia)

J. de Teresa Galván (Redactor Jefe)

M. Valenzuela Barranco (Ecografía)

COMITÉ DE DIRECCIÓN

J. Aguilar Reina (Sevilla)

J. Esteban Carretero (Almería)

M. Castro Fernández (Sevilla)

M. de la Mata García (Córdoba)

A. Domínguez Macías (Huelva)

J. M.^a García Gil (Granada)

J. M.^a Garijo Forcada (Jaén)

COMITÉ EDITORIAL

E. Baeyens Cabrera (Jaén)

A. Bonetti Munnigh (Almería)

A. Caballero Plasencia (Granada)

I. Carmona Soria (Sevilla)

F. J. Casado Caballero (Granada)

M. Casado Martín (Almería)

A. Caunedo Álvarez (Sevilla)

A. Domínguez Muñoz (Málaga)

J. M.^a Esteban Carretero (Cádiz)

F. J. Fernández Pérez (Málaga)

A. Galindo Galindo (Sevilla)

F. Gallego Rojo (Almería)

M. García Montero (Granada)

F. Gómez Camacho (Córdoba)

A. González Galilea (Córdoba)

P. Guerrero Jiménez (Sevilla)

J. Guilarte López-Mañas (Granada)

A. López Cano (Cádiz)

M. López-Cantarero Ballesteros (Granada)

A. Maté Hurtado (Málaga)

F. Nogueras López (Granada)

H. Pallarés Manrique (Huelva)

P. Rendón Unceta (Cádiz)

J. M. Rodríguez Láiz (Almería)

R. Romero Castro (Sevilla)

M. Romero Gómez (Sevilla)

J. Rosell Pradas (Granada)

H. Sánchez Martínez (Almería)

M.^a J. Soria de la Cruz (Cádiz)

COMITÉ INTERNACIONAL

COORDINADOR COMITÉ INTERNACIONAL

J. M. Herrerías Gutiérrez

F. Bernal Sahagún (Méjico)

A. D. Jorge (Córdoba. Argentina)

M. Mascarhenas (Oporto. Portugal)

E. Monteiro (Lisboa. Portugal)

J. R. Nogueira de Rojas (Irapuato. Méjico)

S. Peña (Amsterdam. Holanda)

A. Pulpeiro (Buenos Aires. Argentina)

F. Ramalho (Lisboa. Portugal)

F. Roesch (Veracruz. Méjico)

G. Rojas de Matamoros (San Pedro de Sula. Honduras)

J. Valenzuela (Santiago de Chile. Chile)

>> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE

José Luis Márquez Galán (Sevilla)

VICESECRETARIO

Andrés Sánchez Yagüe (Sevilla)

VICEPRESIDENTES

Andalucía Oriental

Raúl Andrade Bellido (Málaga)

TESORERO

Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

Andalucía Occidental

Juan Francisco de Dios Vega (Córdoba)

Luisa Castro Laria (Sevilla)

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

SECRETARIO

Javier Romero Vázquez (Sevilla)

VOCALES A LA PRESIDENCIA

Manuel Fernández Dovale Martín (Sevilla)

Manuel Macías Rodríguez (Cádiz)

Vol. 32

Número 2

Marzo-Abril 2009

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de comunicación de
soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.

Edificio Centris

Glorieta Fenando Quiñones s/n

Planta Baja Semisótano

Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954 15 75 56

Fax. 954 15 00 42

Email: sulime@sulime.net

Web: www.sulime.net

1. Objetivos y características de la RAPD
2. Contenidos de la RAPD
3. Envío de manuscritos
4. Normas de redacción de los manuscritos

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Originales
Revisiones Temáticas y Puestas al día
Sesiones clínicas y Anatomoclínicas
Casos Clínicos
Imágenes del mes
Artículos comentados
Cartas al Director

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas
Referencias bibliográficas
Figuras, Fotografías, Gráficos, Tablas y Vídeos
Derechos de autor
Conflicto de intereses
Estadísticas
Otros documentos y normas éticas

1. Objetivos y características de la RAPD: La Revista Andaluza de Patología Digestiva es la publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD), que desde 2007 se edita sólo en formato electrónico, bajo la denominación de RAPDOnline. Su finalidad es la divulgación de todos los aspectos epidemiológicos, clínicos, básicos y sociológicos de las enfermedades digestivas, a través de las aportaciones enviadas a la revista desde Andalucía y desde toda la Comunidad Científica. La lengua oficial para la edición de esta revista es el español, pero algunas colaboraciones podrán ser eventualmente admitidas en el idioma original del autor en inglés, francés, o italiano. La RAPDOnline se publica bimensualmente, estando uno de los números dedicado especialmente a la Reunión Anual de la SAPD y siendo decisión del Comité Editorial reservar uno o más números anuales al desarrollo monográfico de un tema relacionado con la especialidad.

Todas las contribuciones remitidas deberán ser originales y no estar siendo revisadas simultáneamente en otra revista para su publicación. La publicación de *abstracts*, o posters no se considera publicación duplicada. Los manuscritos serán evaluados por revisores expertos, designados por el comité editorial, antes de ser admitidos para su publicación, en un proceso cuya duración será inferior a 30 días.

2. Contenidos de la RAPD: Los números regulares de la RAPDOnline incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Puestas al día sobre temas que, por su amplitud, requieran la publicación en varios números de la revista.
- Sesiones clínicas o anatomoclínicas.
- Casos clínicos.
- Imágenes del mes.
- Artículos comentados.
- Cartas al Director.

Otras aportaciones que sean consideradas de interés por el Comité Editorial, relativas a diferentes aspectos de la práctica clínica en el pasado reciente, comentarios biográficos, u otros contenidos de índole cultural, o relacionados con actividades científicas en cualquier ámbito territorial serán insertadas en la RAPDOnline en secciones diseñadas ex profeso.

3. Envío de manuscritos: La vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (<http://www.sapd.es>), ingresando en la página de la RAPDOnline y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A través de él se accederá a las direcciones electrónicas que se pueden utilizar para enviar los archivos, o eventualmente a una Página Web Central de manuscritos construida para este fin. En cualquier caso, la dirección RAPDOnline@sapd.es y las contenidas en el botón "Con-

tacto", situado en la página de acceso de la propia RAPDOnline, se pueden utilizar para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

El envío del manuscrito debe incluir:

- Carta de Presentación, según un formato establecido (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Archivos Específicos del propio trabajo científico.
- Si el manuscrito es admitido para publicación debe remitirse el Formulario de Transferencia de Derechos de Autor (http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc) y si procediera la Declaración de Conflictos de Interés (http://www.sapd.es/public/modelo_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc).

4. Normas de redacción de los manuscritos: Los números monográficos, las revisiones temáticas, las puestas al día y los artículos comentados serán encargados por el Consejo Editorial, pero la remisión de alguna de estas colaboraciones a instancias de un autor será considerada por la Dirección de la RAPDOnline y evaluada con mucho interés para su inclusión en la revista.

Todos los manuscritos estarán sometidos a normas específicas, en función del tipo de colaboración, y a normas comunes éticas y legales.

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Se refieren a la extensión aconsejada y a la estructura de cada tipo de manuscrito. Como unidad básica de extensión para el texto, en cualquiera de las contribuciones, se considera una página de 30-31 renglones, espaciados 1.5 líneas, con letra de tamaño 12, con 75-80 caracteres sin espacios por renglón y un total de 400-450 palabras por página. Los textos deberán enviarse revisados con el corrector ortográfico y en formato editable en todas sus aplicaciones (texto principal, figuras, leyendas o pies de figuras, tablas, gráficos, dibujos).

Originales: Los originales pueden tener una extensión de hasta 12 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas. No se aconseja que las imágenes insertadas excedan el número de 10, incluyendo tablas y figuras. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 9 autores, salvo en los trabajos colaborativos. En estos originales, se relacionarán los nueve primeros participantes en la cabecera del trabajo y el resto de los participantes se relacionarán al final de la primera página del manuscrito.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:
 - 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
 - 2º Tipo de colaboración: Original.
 - 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
 - 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
 - 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
 - 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras y debería estar estructurado en a) Introducción y Objetivos; b) Material y Métodos; c) Resultados, y d) Conclusiones.
- 2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.
- 3º Texto: Incluirá los siguientes apartados: a) Introducción, b) Material y Métodos, c) Resultados, d) Discusión, e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Agradecimientos.
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.

Revisiones Temáticas y Puestas al día: Los textos sobre Revisiones Temáticas pueden tener una extensión de hasta 15 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 15, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDonline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 4 autores por capítulo.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Revisión Temática o Puesta al día.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 2º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 3º Agradecimientos.
- 4º Pies de figuras.
- 5º Tablas y Figuras de texto.
- 6º Opcional, un resumen en español (opcional también en inglés) con una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.

Sesiones clínicas y Anatomoclínicas: Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos:

- **Formato A.** Sesiones Clínicas: Formato convencional, en el trabajo asistencial diario actual, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final del diagnóstico bien fundada en una exploración complementaria de la naturaleza que sea.

- **Formato B.** Sesiones Anatomoclínicas: Formato clásico, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una

extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDonline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: sesión Clínica o sesión Anatomoclínica.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto A: Con la Exposición del clínico ponente del caso clínico, en la que se podrá intercalar la intervención de otros especialistas participantes.
- 2º Texto B: Con la Exposición del clínico ponente del diagnóstico diferencial y su juicio clínico final.
- 3º Texto C: Con la Exposición por parte del clínico o del especialista correspondiente del dato diagnóstico fundamental (modelo Sesión Clínica), o del Patólogo de los resultados morfológicos definitivos (Modelo Sesión Anatomoclínica).
- 4º Imágenes: Las imágenes irán intercaladas en el texto de cada uno de los participantes.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.
- 8º Opcional un resumen de la discusión suscitada después del diagnóstico definitivo final.

Casos Clínicos: Los manuscritos incluidos en esta sección incluirán 1-5 casos clínicos, que por lo infrecuente, lo inusual de su comportamiento clínico, o por aportar alguna novedad diagnóstica, o terapéutica, merezcan ser comunicados.

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDonline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Caso Clínico.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 2º Descripción del caso clínico.
- 3º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Agradecimientos.
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.

Imágenes del mes: Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos, según la preferencia de los autores.

- **Formato A.** Imágenes con valor formativo: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, que contribuyan a la formación de postgrado y que por tanto merezcan mostrarse por su peculiaridad, o por representar un ejemplo característico.

- **Formato B.** Imágenes claves para un diagnóstico: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, junto a una historia clínica resumida, que planteen la posible resolución diagnóstica final. Esta se presentará en un apartado diferente en el mismo número de la revista.

La extensión de los textos en la sección de Imágenes del Mes no debe ser superior a 1 página, en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas, en el comentario de la imagen (Formato A) o en la resolución diagnóstica del caso (Formato B). No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 3 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Imagen del mes.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Descripción del caso clínico.
- 2º Comentarios a la imagen.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Pies de figuras.

Artículos comentados: Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científicas-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología. En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad, a cargo de grupos de uno o más autores designados entre los miembros de la SAPD. El comentario sobre un trabajo novedoso publicado, por parte de cualquier otro miembro de

la SAPD, será favorablemente considerado por el Comité editorial, como una contribución valiosa.

La extensión de los textos en la sección de Artículos Comentados no debe ser superior a 10 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y, salvo excepciones, sólo se considera la inserción de tablas que ayuden a entender los contenidos. El número de autores dependerá de los que hayan participado en la elaboración de la sección.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.
- 2º Tipo de colaboración: Artículos comentados.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 2º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

Cartas al Director: Esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPDOnline. En esta sección se pueden incluir también comentarios de orden más general, estableciendo hipótesis y sugerencias propias de los autores, dentro del ámbito científico de la Gastroenterología. La extensión de los textos en esta sección de Cartas al Director no debe ser superior a 2 páginas, incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Cartas al Director.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto del manuscrito.
- 2º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Se refiere al conjunto de normas obligatorias, tanto para la uniformidad en la presentación de manuscritos, como para el cumplimiento de las normas legales vigentes. En general el estilo de los manuscritos debe seguir las pautas establecidas en el acuerdo de Vancouver recogido en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.ICMJE.org>).

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

- Unidades. Los parámetros bioquímicos y hematológicos se expresarán en Unidades Internacionales (SI), excepto la hemoglobina que se expresará en g/dL. Las medidas de longitud, altura y peso se expresarán en unidades del Sistema Métrico decimal y las temperaturas en grados centígrados. La presión arterial se medirá en milímetros de mercurio.

Existe un programa de ayuda para la conversión de unidades no internacionales (no-SI), en unidades internacionales (SI) (<http://www.techexpo.com/techdata/techcntr.html>).

- Nombres genéricos. Deben utilizarse los nombres genéricos de los medicamentos, los instrumentos y herramientas clínicas y los programas informáticos. Cuando una marca comercial sea sujeto de investigación, se incluirá el nombre comercial y el nombre del fabricante, la ciudad y el país, entre paréntesis, la primera vez que se mencione el nombre genérico en la sección de Métodos.

- Abreviaturas. Las abreviaturas deben evitarse, pero si tiene que ser empleadas, para no repetir nombres técnicos largos, debe aparecer la palabra completa la primera vez en el texto, seguida de la abreviatura entre paréntesis, que ya será empleada en el manuscrito.

Referencias bibliográficas: Las referencias bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el manuscrito, asignándosele un número correlativo, que aparecerá en el sitio adecuado en el texto, entre paréntesis. Esa numeración se mantendrá y servirá para ordenar la relación de todas las referencias al final del manuscrito, como texto normal y **nunca** como nota a pie de página. Las comunicaciones personales y los datos no publicados, no se incluirán en el listado final de las referencias bibliográficas, aunque se mencionarán en el sitio adecuado del texto, entre paréntesis, como correspondencia, esto es, comunicación personal, o datos no publicados. Cuando la cita bibliográfica incluya más de 6 autores, se citarán los 6 primeros, seguido este último autor de la abreviatura *et al.*

El estilo de las referencias bibliográficas dependerá del tipo y formato de la fuente citada:

- Artículo de una revista médica: Los nombres de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo del Index Medicus/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals?itool=sidebar>).

- Artículo ya publicado en revistas editadas en papel y en Internet: Se reseñarán los autores (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo.

Kandulsky A, Selgras M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: A Clinical Overview. Dig Liver Dis 2008; 40:619-626.

Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. J Hepatol 1999; 31:929-938.

- Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

Stamatakis M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaipoulou I, Safi oleas M. Anthelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy against Echinococcus granulosus. Parasitol Int (2009), doi:10.1016/j.parint.2009.01.002

Inadomi JM, Somsouk M, Madanick RD, Thomas JP, Shaheen NJ. A cost-utility analysis of ablative therapy for Barrett's esophagus. Gastroenterology (2009), doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.062.

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero ordenada de modo convencional: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

Gurbulak B, Kabul E, Dural C, Ciftlak G, Yanar H, Gulluoglu M, et al. Heterotopic pancreas as a leading point for small-bowel intussusception in a pregnant woman. JOP (Online) 2007; 8:584-587.

Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Rajiman I. Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: The Texas experience. World J Gastroenterol 2009; 15:1353-1358. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1353.asp>. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1353>

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero no está ordenada de modo convencional: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y el DOI.

Rossi CP, Hanauer SB, Tomasevic R, Hunter JO, Shafran I, Graffner H. Interferon beta-1a for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease: results of a phase II dose-finding study. BMC Gastroenterology 2009, 9:22doi:10.1186/1471-230X-9-22.

- Artículo publicado en resumen (*abstract*) o en un suplemento de una revista: Se reseñarán los autores (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el nombre entero del manuscrito, la palabra *abstract* entre corchetes, la abreviatura de la revista, el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista, seguida de la abreviatura Suppl, o Supl, entre paréntesis y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo.

Klin M, Kaplowitz N. Differential susceptibility of hepatocysto TNF-induced apoptosis vs necrosis [Abstract]. Hepatology 1998; 28(Suppl):310A.

- Libros: Se reseñarán los autores del libro (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), el título del libro, la ciudad donde se ha editado, el nombre de la editorial y el año de publicación.

Takada T. Medical Guideline of Acute Cholangitis and Cholecystitis. Tokyo: Igaku Tosho Shuppan Co; 2005.

- Capítulo de un libro: Se reseñarán los autores del capítulo (apellido e inicial del nombre, separación por comas entre los autores), seguidos de In: los nombres de los editores del libro y tras un punto, el nombre del libro. La ciudad donde se ha editado, el nombre de la editorial, el año de publicación y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo.

Siewert JR. Introduction. In: Giulii R, Siewert JR, Couturier D, Scarpignato C, eds. OESO Barrett's Esophagus. 250 Questions. Paris: Hors Collection, 2003; 1-3.

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión: Este tipo de referencia debe ser evitado, siempre que sea posible. Pero en caso de tener que ser citado, se reseñará el título del tema tratado, el nombre de la reunión y la ciudad donde se celebró. La entidad que organizaba la reunión, y el año. La dirección electrónica mediante la cual se puede acceder al documento.

U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at: http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm.)

Figuras, tablas y vídeos: La iconografía, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo el nombre genérico de "Figura". Las referencias a las figuras, tablas y vídeos, deberán ir resaltadas en negrita. Se enumerarán con números arábigos.

gos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

- Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.

Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse en escala de grises y guardarse en formato JPG.

Las imágenes de endoscopia y otras técnicas que generen imágenes en color, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse a color.

Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para éstos y para cualquier otro tipo de símbolos el trazado de máximo contraste respecto a la figura.

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

Las fotografías de los pacientes deben evitar que estos sean identificables. En el caso de no poderse conseguir, la publicación de la fotografía debe ir acompañada de un permiso escrito (http://www.sapd.es/public/modelo_formulariopermisosfotosrapdonline.doc).

- Los esquemas, dibujos, gráficos y tablas se enviarán en formato digital, como imágenes a alta resolución o de forma preferente, en formato Word/PowerPoint con texto editable. No se admitirán esquemas, dibujos, gráficos o figuras escaneadas de otras publicaciones. Para esquemas, dibujos, gráficos, tablas o cualquier otra figura, deberá utilizarse el color negro para líneas y texto, e incluir un fondo claro, preferiblemente blanco. Si es necesario usar varios colores, se usarán colores fácilmente diferenciables y con alto contraste respecto al fondo. Los gráficos, símbolos y letras, serán de tamaño suficiente para poderse identificar claramente al ser reducidas. Las tablas deberán realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto).

- Vídeos: Los vídeos deberán aportarse en formato AVI o MPEG, procesados con los codec CINEPAC RADIUS o MPEG y a una resolución de 720x576 ó 320x288. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su duración, que no debe ser superior a 2 minutos. Si el vídeo incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los vídeos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. Para la inclusión de vídeos en los artículos, deberá obtener autorización previa del comité editorial.

Derechos de autor: Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán enviar por escrito una carta de cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPDOnline (http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc). No obstante, para evitar el retraso en el envío del original a producción, esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPDOnline. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centris. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

Conflicto de intereses: Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras

personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

Los autores deben declarar la existencia o no de conflictos de intereses en la Carta de Presentación, pero no están obligados a remitir un Formulario de Declaración de Conflictos, cuando se envía el manuscrito. Este se requerirá posteriormente, siempre que sea necesario, cuando el manuscrito sea admitido.

Las Becas y Ayudas con que hayan contado los autores para realizar la investigación se deben especificar, al final del manuscrito en el epígrafe de Agradecimientos.

Estadísticas: No es el objetivo de la RAPDOnline, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations (http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf). Ann Intern Med 1988; 108:266-73.

- Los métodos estadísticos empleados, así como los programas informáticos y el nombre del software usados deben ser claramente expresados en la Sección de Material y Métodos.

- Para expresar la media, la desviación standard y el error standard, se debe utilizar los siguientes formatos: "media (SD)" y "media \pm SE." Para expresar la mediana, los valores del rango intercuartil (IQR) deben ser usados.

- La P se debe utilizar en mayúsculas, reflejando el valor exacto y no expresiones como menos de 0.05, o menos de 0.0001.

- Siempre que sea posible los hallazgos (medias, proporciones, odds ratio y otros) se deben cuantificar y presentar con indicadores apropiados de error, como los intervalos de confianza.

- Los estudios que arrojen niveles de significación estadística, deben incluir el cálculo del tamaño muestral. Los autores deben reseñar las pérdidas durante la investigación, tales como los abandonos en los ensayos clínicos.

Otros documentos y normas éticas:

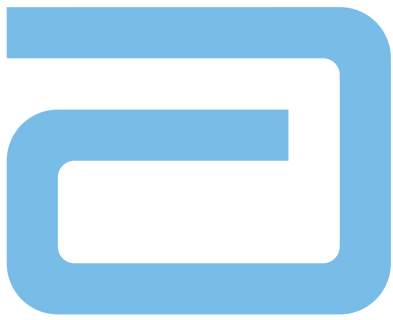
- Investigación en seres humanos: Las publicaciones sobre investigación en humanos, deben manifestar en un sitio destacado del original que: a) se ha obtenido un consentimiento informado escrito de cada paciente, b) El protocolo de estudio esta conforme con las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 (<http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>) y ha sido aprobado por el comité ético de la institución donde se ha realizado el estudio.

- Investigación en animales: Los estudios con animales de experimentación, deben manifestar en un sitio destacado del original que estos reciben los cuidados acordes a los criterios señalados en la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" redactada por la National Academy of Sciences y publicada por el National Institutes of Health (<http://www.nap.edu/readingroom/books/labrats>).

- Ensayos clínicos controlados: La elaboración de ensayos clínicos controlados deberá seguir la normativa CONSORT, disponible en: <http://www.consort-statement.org> y estar registrado antes de comenzar la inclusión de pacientes.

- Los datos obtenidos mediante microarray deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

- Protección de datos: Los datos de carácter personal que se solicitan a los autores van a ser utilizados por la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD), exclusivamente con la finalidad de gestionar la publicación del artículo enviado por los autores y aceptado en la RAPDOnline. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo los autores autorizan expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección postal institucional y correo electrónico sean publicados en la RAPDOnline, eventualmente en los resúmenes anuales publicados por la SAPD en soporte CD, así como en la página web de la SAPD y en Medline, u otras agencias de búsqueda bibliográfica, a la que la RAPDOnline pueda acceder.



Recupera su **vida** hoy pensando en el **mañana**



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**
adalimumab

 **Abbott**
A Promise for Life

REGISTRO ANDALUZ DE LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR. RESULTADOS DE LOS PRIMEROS AÑOS DE FUNCIONAMIENTO.

M. Garzón-Benavides¹, C. Cordero-Fernandez¹, A. Pizarro-Moreno¹, R. García-Lozano², A.J. Hervás-Molina³, M.I. Herrero-Garrido⁴, J.L. Márquez-Galán¹

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.¹

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.²

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.³

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Jerez de la Frontera. Cádiz.⁴

Resumen

Introducción: La creación de registros de familias con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) ha permitido asegurar el estudio de todos los familiares a riesgo. La puesta en marcha del Registro Andaluz de PAF (RAPAF) iguala, en la comunidad autónoma, las prestaciones sanitarias para todos los miembros de las familias afectadas, independientemente de la provincia de procedencia. Con ello se pretende conseguir una disminución de la incidencia de CCR y una mejora en la supervivencia de las familias afectas por PAF en Andalucía.

Objetivos: El objetivo del presente trabajo es mostrar los resultados obtenidos en los tres primeros años de funcionamiento del Registro Andaluz de la PAF y, las dificultades encontradas para su implantación en toda la comunidad autónoma.

Material y métodos: En 2003 se creó el Registro Andaluz de la PAF (RAPAF) ubicado en una página Web que incluye la base de datos centralizada. En ella se recogen los datos personales de los pacientes afectos y familiares en riesgo que han heredado la mutación, los datos de la afectación del colon, con especial atención a la existencia de CCR y su estadiaje, la afectación extracolónica, los tratamientos realizados y características de la mutación. El acceso se realiza a través de claves de acceso obtenidas previa firma de cartas de confidencialidad. Todos los estudios genéticos se realizan en el Servicio de Inmunología de nuestro Hospital.

Resultados: Se han registrado 27 familias y un total de 71 individuos afectos. En las 27 familias se realizaron estudios genéticos encontrándose en 21 familias la mutación responsable de la enfermedad. En 3 no se ha encontrado la mutación. Otras 3 están pendientes de resultado. Se han descrito 11 nuevas mutaciones. De los 71 pacientes, 27 eran

probandos (media de edad 33 años), y 7 de ellos presentaban CCR. De los 44 familiares a riesgo afectos (media de edad 21 años), sólo 1 tenía CCR al diagnóstico. De los 27 probandos, 5 fallecieron por causas relacionadas con la PAF. Dos familiares a riesgo han fallecido y ninguno por causas relacionadas con la enfermedad. Sólo han participado 4 de los 14 Hospitales pertenecientes a las 8 provincias de la comunidad, inicialmente invitados (participación del 28,5%).

Conclusiones: El RAPAF ofrece el estudio y seguimiento a todos los familiares a riesgo de la comunidad autonómica andaluza, facilitando la realización del estudio genético independientemente de su lugar de residencia. El seguimiento y tratamiento precoz de los familiares a riesgo ha permitido disminuir la incidencia de CCR en estos individuos. La participación global de los hospitales andaluces invitados al RAPAF ha sido ligeramente superior al 25%.

Introducción

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una enfermedad hereditaria con carácter autosómico dominante que se produce por una mutación en la línea germinal del gen APC (gen de la poliposis coli)¹. Representa el 1-2% del total del cáncer colorrectal (CCR) hereditario² y se caracteriza por la aparición de múltiples pólipos en el colon y recto (generalmente más de 100). El único tratamiento eficaz es la colectomía profiláctica, y sin ésta, los pacientes desarrollarán un CCR generalmente entre los 35-40 años¹.

Esta enfermedad condiciona por tanto, una disminución de la calidad de vida y de la supervivencia en los

enfermos². Su penetrancia cercana al 100%, determina que cada descendiente del familiar afecto tenga el 50% de probabilidades de desarrollarla³. Este carácter familiar amplía exponencialmente el número de individuos susceptibles de estudio, desde el enfermo probando, diagnosticado de forma incidental, a la familia, con la identificación de los posibles miembros portadores del gen. Esta nueva dimensión de la enfermedad, entendiendo la familia como unidad de estudio, supera la forma de actuación médica incidental, por la fácil pérdida del seguimiento de los familiares afectados, incrementándose, como consecuencia de ello, la morbi-mortalidad de la enfermedad.

Para disminuir esta morbi-mortalidad, a partir del año 1923 se han ido creando registros de la enfermedad, que permiten de una forma regulada, detectar los familiares del probando portadores del gen. Se han establecido como objetivos de los registros de PAF: 1) favorecer el registro de todos los pacientes probando con PAF y sus familiares, 2) coordinar la indicación y los métodos de screening de los familiares a riesgo, 3) evitar la diseminación de la información recogida por los diversos centros participantes, 4) disminuir la incidencia de CCR en todos los familiares a riesgo y 5) potenciar la investigación de la enfermedad^{1, 3, 4, 5}.

Con estos principios en el año 2003 en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla el Servicio de Aparato Digestivo, inició la creación del Registro Andaluz de PAF (RAPAF), contando para ello con la colaboración del Servicio de Inmunología, y el apoyo técnico y económico del Servicio de Documentación Clínica, ambos de dicho hospital. El objetivo era tratar de disminuir la morbi-mortalidad de la PAF en nuestra comunidad procurando para ello una herramienta útil donde recoger la incidencia de la PAF, coordinar el screening y seguimiento de las familias afectas, y poner a disposición de todos ellos toda la información contenida en el RAPAF, igualando así la prestación sanitaria a todas las familias afectas independientemente de su procedencia.

En el presente trabajo describimos y revisamos la marcha del RAPAF desde su creación hasta comienzos del presente año.

Pacientes y métodos

Desde 1987 se estudian de forma protocolizada, en una consulta de prevención del cáncer colorrectal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, las familias con PAF. Desde el año 2001 estas familias son estudiadas genéticamente, estudio que se realiza en el Servicio de Inmunología del hospital.

Se observó la dificultad de contactar con todos los familiares a riesgo, sobretudo aquellos residentes en otras provincias, así como la desigualdad en el estudio de estos familiares al no disponerse de estudio genético en todos los hospitales.

Por todo ello, en el 2003 se planteó, de acuerdo con el Servicio de Inmunología, la creación del Registro Andaluz de la PAF, cuyo objetivo era localizar a todos los pacientes afectados y familiares a riesgo y facilitar el acceso a las herramientas diagnósticas (endoscópicas y estudio genético), independientemente de su lugar de residencia, así como favorecer un mejor conocimiento de esta enfermedad y de su manejo en todas las provincias andaluzas, unificando los criterios de seguimiento y tratamiento.

Se contactó telefónicamente con los Servicios de Ap. Digestivo de 14 Hospitales de las 8 provincias andaluzas para informarles del proyecto. El Registro fue publicitado en sucesivas reuniones de la Sociedad Andaluza del Patología Digestiva (SAPD) y finalmente en la Reunión de la SAPD de 2005 se nombraron los responsables del registro en los distintos Hospitales.

Con el apoyo logístico y económico del Servicio de Documentación Clínica de nuestro Hospital se creó la página Web que contiene la base de datos centralizada. En ella se recogen los datos personales de los pacientes afectados y familiares a riesgo que han heredado la mutación y determinadas características de su enfermedad: tipo de afectación colónica, CCR y estadiaje del mismo; afectación extracolónica, tratamientos realizados y características del estudio genético. El estudio genético de todos los familiares está centralizado en el Servicio de Inmunología de nuestro Hospital.

El acceso a la base de datos se realiza a través de una clave de acceso única para cada médico responsable, adquirida previa firma de una carta de confidencialidad, cuyo objetivo es proteger la naturaleza confidencial de los datos médicos y la privacidad de las personas, según la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD).

En enero de 2006 comenzaron a incluirse los primeros pacientes. Para asegurar el buen funcionamiento del Registro y el buen uso de sus datos se creó el Comité Científico, constituido por los médicos responsables de los Hospitales con más participación (Hospital Virgen del Rocío de Sevilla, Hospital Reina Sofía de Córdoba y Hospital de Jerez de la Frontera de Cádiz), y el Servicio de Inmunología del Hospital Virgen del Rocío.

Resultados

Desde Enero de 2006 hasta Octubre de 2008 han participado en el Registro 4 de los 14 hospitales inicialmente invitados (Hospital Reina Sofía de Córdoba, Hospital de Jerez de la Frontera de Cádiz, Hospital de Torrecárdenas de Almería y Hospital Virgen del Rocío de Sevilla), lo que supone un nivel de participación del 28,5% (4/14 Hospitales).

En este período se han incluido, 71 pacientes pertenecientes a 27 familias. La edad media es de 25 años con un rango de 6-55 años.

En todas las familias se ha realizado estudio genético. En 21 (78%), se ha encontrado la mutación, en 3 (11%) la mutación no ha sido hallada y otras 3 están pendientes de resultado. Se han encontrado 11 mutaciones previamente no descritas.

De los 71 pacientes, 27 eran probandos con una edad media de 33 años (rango: 13-51) (Tabla 1). De ellos, se han intervenido 23, 12 (52%) mediante colectomía subtotal con anastomosis ileorectal (IRA), 5 (18,5%) mediante proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal (IPAA) y 6 (26%) con proctocolectomía e ileostomía definitiva. 4 están pendientes de intervención.

Del total de probandos, 7 (26%) presentaron poliposis degenerada al momento de diagnóstico, en 5 (18,5%) el cáncer estaba en estadio T3. Han fallecido 5 pacientes (18,5%): 3 de ellos (60%) por CCR. Los otros 2 pacientes fallecieron, uno por cáncer de muñón rectal y otro por carcinoma de duodeno a los 13 años de abandono del seguimiento. La edad media al fallecimiento fue de 44 años (rango: 33-56 años).

De los 71 pacientes, 44 eran familiares a riesgo diag-

nosticados de forma preventiva mediante cribado familiar. El 45,5% eran varones. La edad media era de 21 años (rango: 6-55 años) (Tabla 1). De estos, 16 están pendientes de intervención quirúrgica por no haber desarrollado completamente la poliposis y ser muy jóvenes. De los 28 restantes, 18 (64%) fueron sometidos a IRA, 8 (28,5%) a IPAA y 2 (7%) a ileostomía definitiva. De los familiares a riesgo, sólo 1 tenía CCR al momento de diagnóstico. Este paciente inició el screening a los 38 años, tras diagnosticar al primer miembro afecto de su familia.

De los familiares a riesgo en seguimiento sólo han fallecido 2, ninguno de los cuales por causa relacionada con la PAF.

Discusión

En 1925, el Hospital de San Marcos de Londres crea el primer registro de la PAF^{2,3}. Los objetivos de este registro era realizar el seguimiento a todos los familiares a riesgo, asegurando que todos fueran examinados en el momento adecuado y aumentar el conocimiento de esta enfermedad³.

Tabla 1. Resumen de los resultados.

	PROBANDO (n=27)	FAMILIARES A RIESGO (n=44)
EDAD MEDIA	33 a (13-51)	21 a (6-55)
SEXO	55,6% (15/27) Hombres	45,5% (20/44) Hombres
POLIPOSIS DEGENERADA	7/27 (26%)	1/44 (2,3%)
T3	5/7	1/44
T2	1/7	0
T1	1/7	0
TIPO INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA (*)		
IRA	12/23(52%)	18/28(64%)
IPAA	5/23(22%)	8/28(28,5%)
ILEOSTOMÍA DEFINITIVA	6/23 (26%)	2/28(7%)
PENDIENTE IQ	4/27	16/44(2/28 (7%)
EXITUS	5/27 (18,5%)	2/44 (4,5%)
CAUSA DEL EXITUS		
CCR	3/5 (60%)	0
CA. MUÑÓN RECTAL	1/5 (20%)	0
CA . DUODENO	1/5 (20%)	0
OTROS	0	2/44 (4,5%)

(*): IRA: Colectomía subtotal con anastomosis ileorectal. IPAA: Proctocolectomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal.

Lockhart-Mummery fue el primero en indicar que el registro y seguimiento de las familias con poliposis tenía efecto beneficioso en la reducción del número de pacientes con CCR⁶.

Han sido mucho los registros que han aparecido posteriormente y todos demuestran que la creación de los mismos ha permitido identificar a muchos familiares a riesgo que no realizaban seguimiento⁷, e incluirlos en la sistemática de estudio y prevención independientemente de su situación social, económica y lugar de residencia⁵. Con ello se ha conseguido disminuir la incidencia de CCR y mejorar la supervivencia entre los familiares a riesgo gracias al mayor conocimiento de la enfermedad, las medidas preventivas (colectomía profiláctica) y al diagnóstico en fase precoz^{1,4,6}. Así Reyes Moreno, muestra los resultados conseguidos con el Registro de Mallorca y Menorca, y observa una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de CCR antes y después de la creación del registro (72% vs 21%, $p < 0,005$) así como una mejoría de la supervivencia a los 5 y 15 años (50% vs 91%, $p < 0,005$) y (33 vs 87%, $p < 0,001$) respectivamente³.

En nuestro registro se ha conseguido extender el estudio a todos los familiares a riesgo, iniciando las medidas de estudio, seguimiento y tratamiento precoz a edades más tempranas (21 años de los familiares a riesgo vs 33 años de los probandos). Creemos que esto ha podido disminuir la incidencia de CCR en los familiares a riesgo, teniendo sólo un caso, que se diagnosticó de forma tardía, al ser invitado a estudio familiar por tener un familiar con PAF.

Consideramos que el mejor seguimiento y tratamiento precoz preventivo mejoran la supervivencia al disminuir el índice de muertes relacionadas con la enfermedad. Así en nuestro registro sólo 7 pacientes fallecieron por causas relacionadas con la enfermedad entre los probandos, uno de ellos por abandono del seguimiento; 3 por CCR previo a la intervención quirúrgica y sólo uno de los 23 probandos intervenidos, por cáncer de muñón rectal (4,3%). Entre los familiares a riesgo no hubo ningún paciente que falleciera por causas relacionadas con la enfermedad.

Una ventaja importante del registro es haber permitido extender el estudio genético a todos los familiares, incluidas las familias residentes en provincias cuyos hospitales de referencia carecen de esta técnica.

A pesar de haber presentado el Registro en las distintas reuniones de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, contactar telefónicamente con 14 hospitales de las 8 provincias y haber mantenido contacto activo y reiterado con los distintos Hospitales a través de correos electrónicos, sólo se ha conseguido la participación de 4 Hospitales.

Dada la complejidad y bajo porcentaje de incidencia de la PAF, creemos que para que exista una mayor participación es imprescindible la creación de consultas de alto riesgo, donde haya gastroenterólogos con conocimiento en cáncer familiar hereditario, unificando los conocimientos y medidas de actuación de las distintas consultas a través del Registro.

En Andalucía sólo existen consultas de alto riesgo de CCR en algunas provincias. En otras, aún no está centralizada y recogida de forma protocolizada este tipo de patología.

Nuestro objetivo en el futuro es aumentar la participación al 100% de las provincias andaluzas, permitiendo con ello estudiar a toda la población afecta de PAF. Conocer la incidencia y características fenotípicas y genotípicas de la enfermedad en la comunidad andaluza. Favorecer la comunicación entre los distintos Hospitales, unificando criterios de seguimiento y tratamiento, que permita que todos los pacientes se beneficien de las mismas actuaciones. Finalmente conocer la relación genotipo-fenotipo e intentar individualizar las pautas de tratamiento según la mutación genética y el fenotipo familiar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morton DG, Macdonald F, Haydon J, Cullen R, Barker G, Hulten M et al. Screening practice for familial adenomatous polyposis: the potential for regional registers. *Br.J Surg*, 1993; 80:255-8.
2. Church J, Kiringoda R, LaGuardia L. Inherited colorectal cancer registries in the United States: The state of the union. *Dis Colon Rectum* 2004; 47:674-78.
3. Obrador A, Thompson JPS. El registro de poliposis del Hospital de San Marcos de Londres. *Gastroenterol y Hepatol* 2002;25(4):267-71.
4. Reyes Moreno J, Ginard Vicens D, Vanrell M, Mariñoó Z, Garau I, Llompert A, Obrador Adrover A. Mejoría de la supervivencia de la poliposis adenomatosa familiar después del establecimiento de un registro. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(2):51-2.
5. Bulow S. Result of nacional registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742-46.
6. Bulow S, Bulow C, Nielsen F, Karlsten L, Moesgaard F. Centralized registration, prophylactic examination and treatment results in improved prognosis in familial adenomatous polyposis. Result from the Danish Polyposis Register. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:989-93.
7. Vasen HFA, Grffioen G, Offerhaus GJA, Den Hartog Payer FGA, Van Leeuwen-Cornelisse ISJ, Meerea Khan Pet al. The value of screening and central registration of families with Familial adenomatous Polyposis. A study of 82 families in The Netherlands. *Dis Colon Rectum* 1990;33:227-30.

su web
de referencia
sobre **información**
gastrointestinal



www.infogastro.es

Servicio Bibliográfico

Solicitud y envío gratuito de artículos

Formación Médica Continuada

Proyecto Yamada (acreditado)

GH Continuada

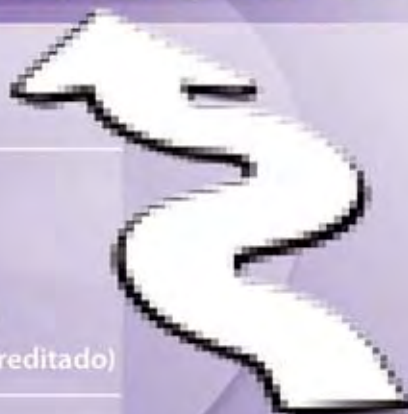
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

Lesiones por AINE y medidas de prevención (acreditado)

Calculadora de Digestivo

Banco de imágenes

Miles de imágenes de digestivo que podrá utilizar
en sus presentaciones o en material formativo



NEX-00-0000-A


Nexium[®]
esomeprazol

Fichas técnicas disponibles en
<http://hcp.infogastro.es/article/520958.aspx>

ALCOHOLIZACIÓN PERCUTÁNEA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA.

P. Rendón-Unceta, M. A. Macías-Rodríguez, G. Santamaría-Rodríguez, C. Navarro-López

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Resumen

Objetivo: Asistimos a un aumento en el diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) en fase precoz con posibilidades terapéuticas. La inyección percutánea de alcohol (IPA) se propone como tratamiento con finalidad curativa en pacientes no quirúrgicos. Analizamos los resultados, en la práctica clínica diaria, del tratamiento mediante IPA del CHC de pequeño tamaño y las variables relacionadas con la supervivencia.

Pacientes y método: Se trataron mediante alcoholización percutánea guiada por ecografía los pacientes cirróticos diagnosticados de CHC, que presentaban un nódulo único menor de 6 cm. o un máximo de 3 nódulos menores de 3 cm. Al mes del tratamiento se realizó TC o RM y si existía resto tumoral se inició un nuevo ciclo. Se hizo seguimiento cada 3 meses con ecografía y cada 6 meses con RM/TAC. Ante una recidiva se planteó nuevo tratamiento.

Resultados: Fueron tratados 106 pacientes cirróticos con 121 nódulos, de un tamaño medio de 31 ± 12 mm, 86 en grado A de Child-Pugh y 21 en grado B. Tras un seguimiento medio de 34 ± 27 meses la supervivencia global a 1, 3, 5 y 7 años fue del 85.3%, 54%, 28.2% y 17.4%, significativamente mayor en pacientes con mejor función hepatocelular. No observamos diferencias en relación con el tamaño, nº de nódulos ni niveles de alfa-fetoproteína. Se consiguió necrosis completa en 50 pacientes de 68 valorados (73%) y presentaron recidiva 32 (64%). En 17 de estos últimos pacientes se realizó un nuevo tratamiento. La supervivencia fue mayor en los pacientes con recidiva que recibieron tratamiento frente a los que no lo hicieron.

Conclusiones: La Inyección Percutánea de Alcohol es eficaz en el tratamiento del CHC de pequeño tamaño, especialmente en sujetos en grado A de Child-Pugh. Un seguimiento es-

trecho y el re-tratamiento de la recidiva pueden mejorar la supervivencia.

Palabras clave: Carcinoma hepatocelular. Inyección percutánea de alcohol. Tratamiento percutáneo.

Introducción

La aparición de un carcinoma hepatocelular (CHC) en los sujetos con cirrosis hepática es una de las complicaciones que condicionan el devenir de estos pacientes. La aplicación generalizada de programas de vigilancia periódica con estudios ecográficos ha permitido diagnosticar un número creciente de pacientes con CHC en fases evolutivas precoces, con posibilidades terapéuticas¹. Sin embargo, la resección hepática y el trasplante de hígado sólo son aplicables en un número reducido de sujetos. Esto ha condicionado el desarrollo de otras terapéuticas potencialmente curativas como la inyección percutánea de alcohol (IPA). La sencillez de esta técnica, junto a los resultados obtenidos, ha favorecido su utilización².

El objetivo de este estudio es analizar los resultados de esta técnica en la práctica clínica habitual, analizando la supervivencia, factores relacionados con la misma y su tolerancia

Pacientes y método

Criterios de inclusión. Se incluyeron pacientes con CHC uninodular con tamaño menor o igual a 6 cm. o con un máxi-

mo de 3 nódulos menores de 3 cm., sin invasión vascular ni enfermedad tumoral extrahepática y con buena función hepatocelular (Child-Pugh A ó B), no candidatos a resección o trasplante hepático.

Técnica. Premedicamos al paciente con Meperidina y realizamos la técnica bajo sedación con Midazolam, aplicamos anestesia local sólo en las entradas intercostales que resultaban especialmente dolorosas para el paciente y en las lesiones superficiales. Utilizamos aguja Chiba de 9 ó 15 cm. de longitud y de 22 G de calibre y se inyectó en cada sesión alcohol absoluto estéril en un volumen variable (1-10 cc) según tamaño de la lesión, difusión del alcohol y tolerancia del paciente. Finalizada la administración de alcohol la aguja se limpió con suero y se mantuvo unos segundos en tejido no tumoral, para evitar la difusión del alcohol a la superficie del hígado se realizaron sesiones repetidas, en días sucesivos o alternos, hasta alcanzar un volumen total estimado según el tamaño del nódulo siguiendo la fórmula de la esfera $(4/3\pi(r+0.5)^3)^1$. Al mes de finalizar el tratamiento se realizó TAC o RM con contraste y si persistían áreas vascularizadas se repetían las sesiones. Si existía tumor viable tras un segundo ciclo de sesiones se consideraba fracasado el tratamiento y se daba por concluido. Los pacientes fueron seguidos cada 3 meses con ecografía y alfafetoproteína (AFP) y cada 6 meses con TAC o RM. En los casos de recidiva se planteó nuevo tratamiento.

Análisis estadístico. Los valores son expresados como media (\pm desviación estándar) El método de Kaplan-Meier y el test Long-rank fue utilizado para valorar la supervivencia y factores relacionados. Un valor de p menor de 0.05 fue considerado para la significación estadística.

Analizamos la supervivencia global y en relación con la función hepática, tamaño y número de nódulos, valores de alfafetoproteína, grado de necrosis y recurrencia.

Resultados

Pacientes. Desde Abril de 1989 a Diciembre de 2007 fueron tratados, de forma consecutiva, 106 pacientes, 57 varones, con edad media de $68 \pm 7,6$ años, con 121 tumores (94 uninodular, 9 binodular y 3 con 3 nódulos), con un tamaño medio de $31 \pm 12,1$ mm. (tabla 1). Respecto a la función hepática, 86 pacientes presentaban un grado A de Child-Pugh y 21 un grado B. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para recibir el tratamiento.

En el seguimiento hubo 33 pacientes con necrosis incompleta o con recidiva que se sometieron a nuevo tratamiento del CHC (24 nueva IPA, 8 quimioembolizaciones intraarterial (QETA) y una resección).

Eficacia del tratamiento. Tras un seguimiento medio de 34 ± 27 meses, la supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años fue del 85.3%, 54%, 28.2% y 17.4% respectivamente (figura 1). Los pacientes con mejor función hepática, grado A de Child-Pugh, presentaron supervivencias mayores que los pacientes

Tabla 1. Características de los 106 pacientes cirróticos.

Características clínicas	
Edad	68 años (38-81)
Sexo	49 mujeres, 57 varones
Etiología	57 VHC 25 Alcohol 12 VHC y alcohol 7 VHB 2 VHB y alcohol 2 criptogenética 1 VHC y hemocromatosis
Child-Pugh	85 A / 21 B
Características del tumor	
Nº nódulos	94 uninodular 9 binodular 3 trinodular
Tamaño	31 mm (8 - 60)

en grado B ($p = 0.0001$) (figura 2), con supervivencias a 1, 3, 5 y 7 años del 86.6%, 59.1%, 35.9% y 22.2% para los pacientes en grado A y del 79.4%, 30.5%, 0% y 0% para los pacientes en grado B. En el seguimiento fallecieron 42 pacientes del grado A de Child-Pugh y 14 del grado B. La causa del fallecimiento se relacionó con progresión del CHC en 27 pacientes en grado A y en 5 en grado B y por insuficiencia hepática en 5 pacientes en grado A y en 6 en grado B. No hubo diferencia en la supervivencia en función de los niveles séricos de alfafetoproteína, número de nódulos tratados, ni tamaño de los mismos (mayor o menor de 30 mm.).

El grado de necrosis obtenido fue valorado en 68 pacientes (a partir del año 2000). La necrosis fue completa en 50 pacientes, con supervivencia a 1, 3, 5 y 7 años del 95.6%, 76.9%, 42% y 33%, e incompleta en 13 con supervivencia a 1-, 3- y 5 años del 75%, 37.5% y 0 ($p=0.0008$) (figura 3). En 5 pacientes con necrosis incompletas se completó tratamiento con QETA o resección. Tras conseguir una necrosis completa, 32 pacientes (64%) presentaron recidiva, local o a distancia y en 17 se aplicaron nuevos tratamientos. En este último grupo la supervivencia fue mejor que en los pacientes con recidiva sin nuevo tratamiento ($p=0.0005$) (figura 4).

Complicaciones. Se realizaron un total de 640 sesiones de alcoholización. Presentaron complicaciones 14 pacientes (13%). Fueron relevantes 3 (2.8%), el desarrollo de un absceso subfrénico y un neumotórax que precisaron drenaje y una colecistitis que respondió a tratamiento médico. En 4 pa-

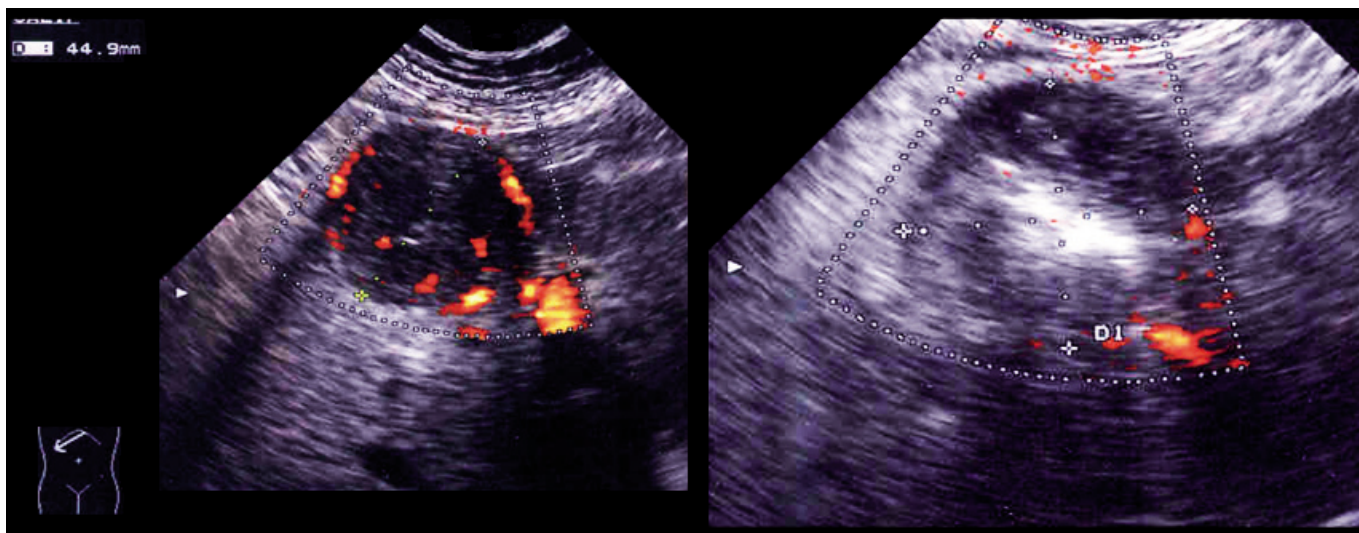


Figura 1

Imagen ecográfica de un carcinoma hepatocelular de 45 mm. La imagen de la izquierda muestra el tumor antes de su tratamiento, detectándose con el power-Doppler flujo en el interior y periferia de la lesión. En la imagen de la derecha, tras su alcoholización, presenta un centro hiperecoico y no muestra flujo.

cientes hubo una reacción vagal, en 2 aumentos de la tensión arterial y en uno una convulsión, requiriendo medicación. Dos cirróticos presentaron un hematoma de pared e intrahepático respectivamente sin repercusión hematómica. Dos pacientes presentaron metástasis subcutáneas en el trayecto de la punción; en uno, sin diseminación intrahepática, se resecó sin problemas y en el otro no se actuó al presentar recidiva multinodular.

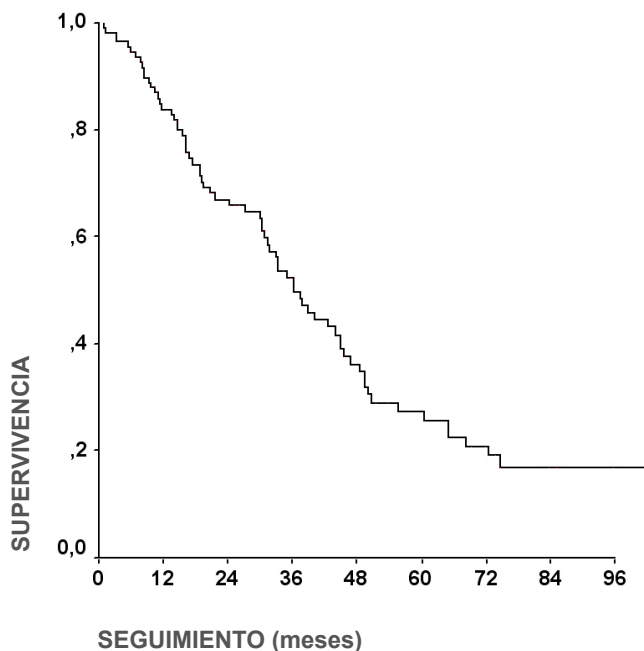


Figura 2

Gráfico mostrando la supervivencia global de los 106 pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea.

Discusión

Con los avances en el manejo de las complicaciones asociadas a la cirrosis, que ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes, y la aplicación de programas de vigilancia para el diagnóstico del CHC, asistimos a un aumento en la detección de este tumor en fase precoz, con posibilidad de tratamiento eficaz³. Los tratamientos con intención curativa son la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación. Las opciones quirúrgicas, resección y trasplante, son de elección pero su aplicabilidad es baja⁴. En los últimos 20 años se ha desarrollado como alternativa válida la ablación percutánea, que actúa destruyendo de forma local el tumor y preserva al máximo la función hepática. Son varias las técnicas disponibles, que persiguen una necrosis química (alcohol, ácido acético) o térmica (radiofrecuencia, láser, crioterapia). El alcohol aplicado actúa por desnaturalización proteica, deshidratación celular y trombosis de los vasos tumorales. Es una técnica sencilla, que no requiere de equipos especiales, y ello ha permitido su difusión.

Siguiendo los criterios propuestos por el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), la ablación percutánea se indica en pacientes con CHC en fase inicial, es decir, con nódulo único menor de 5 cm o un máximo de 3 nódulos no mayores de 3 cm, sin afectación vascular ni extrahepática, asintomático y con función hepatocelular conservada⁵. Con esta indicación, los resultados de diferentes series permiten establecer que la IPA mejora la evolución natural de este tumor, con supervivencias a 3 años del 46-67% y a 5 años del 27-41%⁶⁻⁹. En nuestro hospital, hemos tratado 106 pacientes con estos criterios, tan sólo 5 pacientes tenían un tumor entre 5 y 6 cm, bien delimitado y de fácil acceso y fueron incluidos al inicio de la serie cuando los criterios de tamaño no estaban bien definidos, con supervivencias a 3 años del 54%, a 5 años del 28% y a 7 años del 17%. Como se comunica en la literatura, los resultados fueron significativamente mejores en los

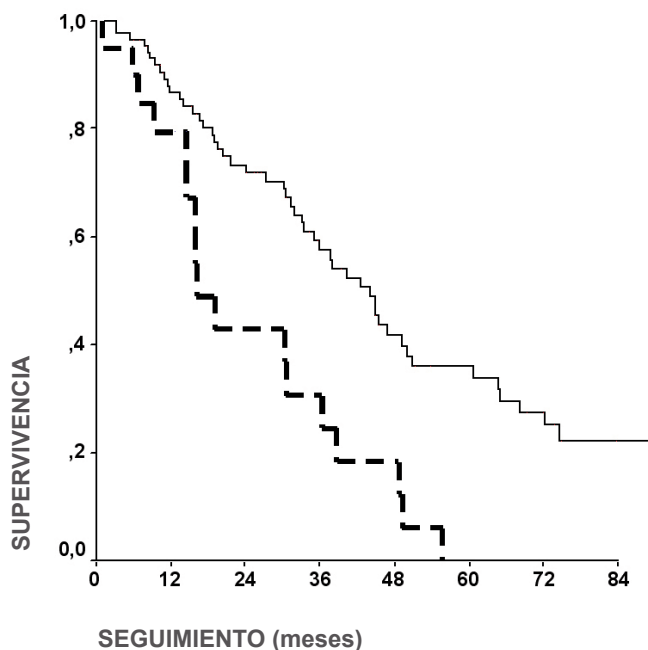


Figura 3

Gráfico que muestra la supervivencia de los pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea en relación con la función hepática. La supervivencia de los pacientes en grado A de Child-Pugh (línea continua) es significativamente superior a los pacientes en grado B (línea discontinua), ($p=0.0001$).

pacientes en grado A de Child con supervivencia a 3, 5 y 7 años del 59, 36 y 22% respectivamente, mientras que ningún paciente en grado B de Child sobrevivió más de 5 años⁷⁻¹⁰. El 43% de los fallecimientos en pacientes en grado B de Child se debió a insuficiencia hepática, y solo representó el 12% en los pacientes en grado A en los que la progresión del tumor representó la causa de exitus en el 64%. Esto nos ha llevado en los últimos años a ser más restrictivos en la inclusión de pacientes con deterioro de la función hepática, valorando en ellos otros factores como edad, tamaño del nódulo, accesibilidad del mismo, etc.

El objetivo de la alcoholización percutánea es conseguir la necrosis completa, así el criterio principal de buena respuesta al tratamiento será la ausencia de vascularización que valoraremos con la ecografía con contraste, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM). Su consecución depende principalmente del tamaño del tumor, alcanzándose en el 80% de los tumores menores de 3 cm y solo en el 55% de los mayores de este tamaño¹¹. En tumores de mayor tamaño, la presencia de septos fibrosos que impiden la difusión del alcohol y la presencia de nódulos satélites, restan eficacia a la técnica^{7, 10, 12}. En nuestra experiencia, logramos una necrosis completa, valorada por falta de vascularización en las técnicas de imagen, en el 73% de los pacientes, y en este grupo de pacientes la supervivencia fue mayor. A diferencia de lo comunicado en la literatura, en nuestra serie no encontramos relación entre el tamaño tumoral y la supervivencia y grado de necrosis obtenido. Una apreciación subjetiva nuestra es que la accesibilidad del tumor es un factor

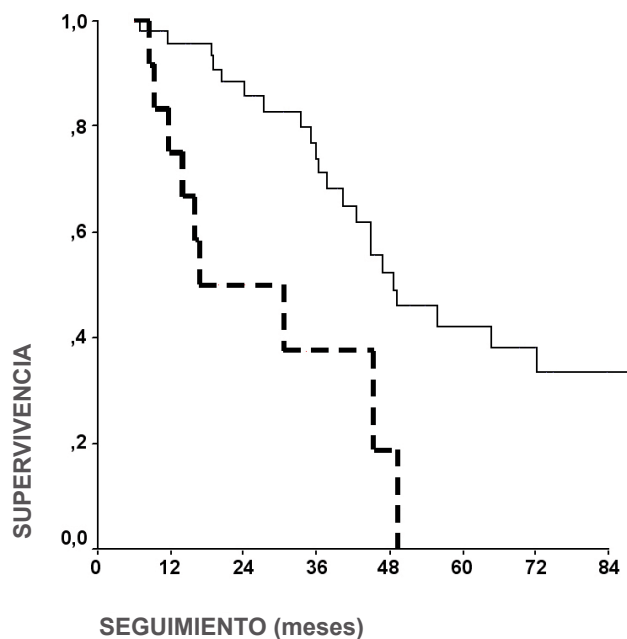


Figura 4

Gráfico mostrando la supervivencia de los 68 pacientes con cirrosis y carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea en función de la obtención de necrosis completa (línea continua, $n=50$) o no (línea discontinua, $n=13$), ($p=0.0008$).

importante para conseguir esta necrosis completa, no estando descrito en las distintas series la proporción de pacientes desestimados por mal abordaje percutáneo. Para aumentar el grado de necrosis alcanzado, se ha propuesto combinar el tratamiento locoregional con quimioembolización, pero su eficacia no ha sido suficientemente valorada¹³.

La radiofrecuencia (RF), que consigue la necrosis por hipertermia, no está influenciada por la presencia de septos fibrosos, y se le reconoce una mayor capacidad de ablación con una menor tasa de recurrencia local, pero sin demostrar un claro beneficio en la supervivencia, al menos en tumores menores de 3 cm.¹⁴⁻¹⁷ La RF presenta la ventaja del menor número de sesiones pero el inconveniente de una mayor frecuencia y gravedad de complicaciones¹⁸. A diferencia de la RF, la IPA es un proceso seguro en el tratamiento de tumores adyacente a la vesícula, corazón o hilio hepático o de localización subcapsular, situaciones que se presentan en aproximadamente un 25% de las lesiones¹⁹⁻²⁰.

Al igual que sucede con la resección, la recurrencia del tumor representa un importante determinante de la eficacia de la terapia percutánea, evento descrito en el 50 a 80% de los pacientes a los 5 años^{7, 9, 10}. Es importante en estos pacientes realizar un seguimiento estrecho con técnicas de imagen, pues cuando detectamos una recidiva, local o a distancia, y se puede aplicar un nuevo tratamiento, logramos mejorar la supervivencia, como describimos en nuestra serie.

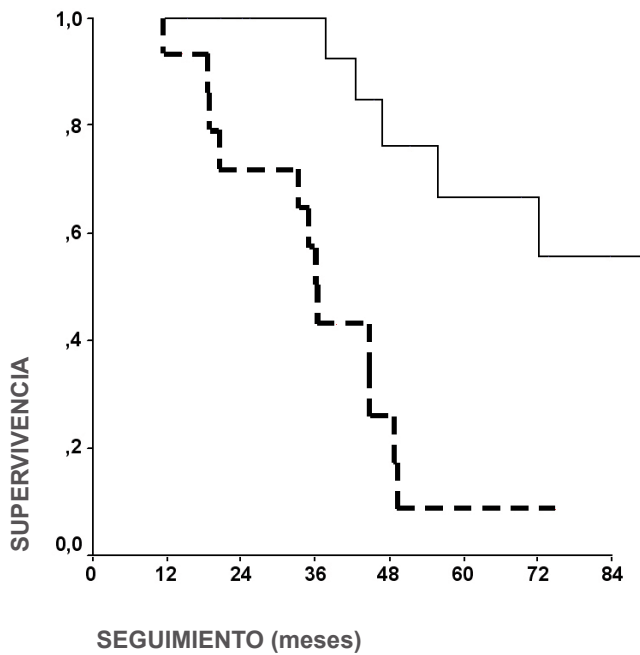


Figura 5

Gráfico en el que se representa la supervivencia en los 32 pacientes cirróticos con carcinoma hepatocelular tratados mediante alcoholización percutánea que tras la consecución de necrosis completa presentaron recidiva, en relación con que se aplicara un nuevo tratamiento (línea continua, n=17 o no (línea discontinua, n=15), (p=0.0005).

La técnica requiere un material fácilmente disponible y poco costoso y tener experiencia en la punción de lesiones hepáticas. Es muy bien tolerada por el paciente y segura. La mortalidad comunicada es muy baja (0.1-0.09%), principalmente en relación con hemoperitoneo y escasas sus complicaciones relevantes (3.2% en una serie de 1066 pacientes recopilación de 11 centros italianos)²¹. Nosotros tuvimos 3 complicaciones que precisaron de una actuación específica y prologaron el ingreso, un neumotórax y un absceso subfrénico que se drenaron y una colecistitis. Una complicación temida y muy debatida es la diseminación de células tumorales en el trayecto de la punción²²⁻²³. Se comunica en el 1.1% de los casos, con un intervalo de presentación entre la punción y el diagnóstico del implante metastásico muy variable y en algunos casos de hasta 3 años y con frecuencia sin repercusión sobre la evolución clínica del paciente, como sucedió en nuestros dos casos.

La IPA conserva su utilidad en la ablación percutánea, como procedimiento sencillo y seguro, eficaz en el tratamiento de CHC de pequeño tamaño, especialmente en sujetos con buena función hepática. Un seguimiento estrecho y re-tratamiento de la recidiva local o a distancia permite mejorar la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G et al.

Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-259.

2. Lee MJ, Mueller PR, Dawson SL, Gazelle SG, Hahn PF, Goldberg MA et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatic tumors: Indications, mechanism of action, technique and efficacy. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 215-220.

3. Bolondi L, Sofia A, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi C et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. A cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48 (2): 251-259.

4. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *Journal of Hepatology*. 2008;48(Suppl 1):S20-37.

5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-17.

6. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso M C, Sala M et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999; 29: 62-67.

7. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004;4:1352-1360.

8. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y, Unuma T, Yoshiura K, Hamada E et al. Percutaneous ethanol injection therapy of hepatocellular carcinoma: Results in 146 patients. *Am J Roentgenol* 1993;6055: 1023-1028.

9. Lencioni R, Paolicchi A, Bartolozzi C. Percutaneous alcohol administration for hepatocarcinoma: long-term results. *Radiol Med* 1997; 94: 8-13.

10. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: Long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-8.

11. Llovet JM, Bruix J, Capurro J, Vilana R, and the Barcelona Liver Cancer Study Group. Long-term survival after ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in 100 cirrhotic patients. Relevance of maintained success. *J Hepatol* 1999; 30: 100A.

12. Beaugrand M, N'Kontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2005;25:201-211.

13. Nakamura S, Tanaka K. Combination of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: comparison of efficacies of doxorubicin and epirubicin in transcatheter arterial embolization. *Semin Oncol* 1997; 24 (2 suppl 6): S6 46-49.

14. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Scott Gazelle G. Small hepatocellular carcinoma: Treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655- 661.

15. Lencioni RA, Allgaier H-P, Cioni D, Oischewski M, Deibert P, Crocetti L et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-240.

16. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-130.

17. Lin S-M, Lin C-J, Lin C-C, Hsu C-W, Chen Y-C. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for

- hepatocellular carcinoma \leq 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-1723.
18. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation: Complications encountered in a multicenter study: *Radiology* 2003; 226:441-445.
 19. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33: 1336-1337
 20. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, Saisho H. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol.* 2005 Sep;43:458-64
 21. Di Stasi M, Buscarini L, Livraghi T, Giorgio A, Salmi A, De Sio I et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma. A multicenter survey of evaluation practices and complication rates. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1168-1173.
 22. Ishii H, Okada S, Okusaka T, Yoshimori M, Nakasuka H, Shimada K, et al. Needle tract implantation of Hepatocellular Carcinoma after Percutaneous Ethanol Injection. *Cancer.* 1998 May 1;82:1638-1642
 23. Kosugi C, Furuse J, Ishii H, Maru Y, Yoshino M, Kinoshita T et al. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma and pancreatic carcinoma after ultrasound-guided percutaneous puncture: clinical and pathologic characteristics and the treatment of needle tract implantation. *World J Surg.* 2004;28:29-32.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CORTICODEPENDIENTE: RESULTADOS PRELIMINARES.

B. Maldonado-Pérez, L. Castro-Laria, A. Caunedo-Álvarez, J. Romero-Vázquez, F. Argüelles-Arias, F. J. Pellicer-Bautista, J. M. Herrerías-Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia y el perfil de seguridad de la terapia de mantenimiento con Infiximab (IFX) en pacientes con colitis ulcerosa (CU) corticodependiente, así como identificar posibles factores predictivos de buena respuesta al tratamiento. Presentamos nuestros resultados preliminares.

Pacientes y método: Se incluyeron 25 pacientes (12 Mujeres /13 Hombres; edad: 40.20 ± 13.45 años), 6 (24%) de los cuales eran fumadores. La extensión de la enfermedad fue proctosigmoiditis en 6 pacientes (24%), colitis izquierda en 11/25 (44%); 2 enfermos (8%) padecían colitis extensa y en 6 casos (24%) se trató de una pancolitis. El tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico fue de $8,52 \pm 5,49$ años. A todos los pacientes se les administró una dosis iv de 5 mg/Kg de peso de IFX cada 8 semanas, así como tratamiento concomitante con Azatioprina oral a dosis convencionales. Se valoraron parámetros clínicos y analíticos, así como el índice de Truelove-Witts en todos los pacientes, comparándose los valores basales con los obtenidos 12 meses después del tratamiento. En 11 pacientes en los que se disponía de seguimiento endoscópico se comparó así mismo el índice endoscópico de Sninsky y el índice clínico-endoscópico de la Clínica Mayo.

Resultados: Durante el periodo de estudio, 10 pacientes (40%) precisaron una terapia de rescate (colectomía en 6/25, 24%). Tras 12 meses de tratamiento con IFX se observó una mejoría significativa en cuanto al número de deposiciones diarias (6.48 ± 4.68 vs 3.14 ± 3.08 ; $p=0.003$), la presencia de sangre en las deposiciones (23 vs 4; $p<0.01$), el estado general bueno (8 vs 15; $p=0.03$), la hemoglobina (11.57 ± 1.85 vs 13.17 ± 1.54 ; $p=0.002$), la VSG (26.75 ± 23.61 vs 13.94 ± 9.70 ; $p=0.03$), el índice endoscópico de Sninsky (quiescente-leve: 2 vs 7; $p=0.04$), el índice de Truelove-Witts (actividad leve: 10 vs 17; $p=0.047$) y el índice de la Clínica Mayo (6.36 ± 2.06 vs

3.91 ± 2.47 ; $p<0.01$). En cuanto a la identificación de factores predictivos de respuesta, los pacientes que no precisaron tratamiento de rescate presentaban menor edad (35.67 ± 13.37 vs 46.91 ± 10.36 ; $p=0.014$), menor tiempo en tratamiento con corticoides (23.8 ± 23.16 vs 46.7 ± 31.86 ; $p=0.03$), niveles menores de PCR antes del tratamiento con IFX (3.75 ± 3.41 vs 7.39 ± 5.34 ; $p=0.04$), y menor puntuación basal en el índice de la Clínica Mayo (5.71 ± 1.97 vs 8.25 ± 0.96 ; $p=0.02$).

La tolerancia al tratamiento fue buena, apareciendo efectos secundarios en 7/25 (28%) pacientes, sólo uno de los cuáles (1/25; 4%) hubo de abandonar la terapia por esta causa.

Conclusiones: El IFX parece ser un tratamiento eficaz en el manejo de la CU corticodependiente, con un perfil riesgo/beneficio favorable. Los pacientes jóvenes, con menos tiempo de tratamiento con corticoides, cifras poco elevadas de PCR y menor severidad según el índice de la clínica Mayo parecen ser los mejores candidatos a esta terapia.

Introducción

La cortico-dependencia en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) supone un problema de relevancia clínica, no sólo por su frecuencia (hasta un 20%), sino por implicar una probabilidad de entre un 9 y un 35% de colectomía en los siguientes 5 años, habitualmente por fallo del tratamiento médico^{1,2}. En este escenario, el desarrollo de fármacos alternativos que controlen la enfermedad es bienvenido.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es reconocido como un elemento clave en las citoquinas que participan en el desarrollo y progresión de varios trastornos inmunes,

incluyendo la enfermedad de Crohn (EC)³.

La terapia con Infliximab (IFX), un anticuerpo monoclonal quimérico del TNF- α , ha cambiado radicalmente el manejo de la EC refractaria, tanto luminal como fistulizante⁴.

Los perfiles de citoquinas de la EC y la CU se han considerados clásicamente como muy diferentes, ya que la EC se asocia a la sobreexpresión de las citoquinas pro-inflamatorias tipo Th 1 (entre ellas el TNF- α), mientras que en la CU existe un incremento en la producción de las moléculas inflamatorias tipo Th2 (IL-4 e IL-5 entre otras)⁵. Sin embargo, se han comunicado concentraciones elevadas de TNF- α tanto en suero como en la mucosa colónica de pacientes con CU⁶⁻⁸, lo que ha sugerido un papel de esta citoquina en la patogenia de la enfermedad, así como un objetivo terapéutico a desarrollar. Este hecho, junto con la eficacia de los anticuerpos frente a TNF- α en la EC, ha propiciado el desarrollo de ensayos clínicos con IFX en pacientes con CU⁹⁻¹⁴, si bien la evidencia disponible hasta la fecha se ha centrado principalmente en pacientes con brotes graves refractarios al tratamiento con corticoides, siendo escasos los estudios centrados en enfermos corticodependientes.

El propósito de este estudio, todavía en curso, es analizar la eficacia clínica y el perfil de seguridad de la terapia de mantenimiento con IFX en pacientes con CU corticodependientes, así como identificar posibles factores predictivos de buena respuesta al iniciar el tratamiento.

Pacientes y método

Se incluyeron de forma prospectiva pacientes con CU diagnosticada endoscópica e histológicamente y que cumplían los criterios habituales de corticodependencia (recidiva dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento con corticoides o durante la fase de reducción de la dosis de los mismos o la necesidad de tratamiento con corticoides sistémicos en dos ocasiones durante un periodo de 6 meses o en 3 ocasiones en el periodo de 1 año). Las características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos se detallan en la **tabla 1**, donde también se detallan la extensión de la enfermedad en el momento del tratamiento, el tiempo desde el diagnóstico y el tiempo de tratamiento con corticoides.

Se realizó una radiografía de tórax y una prueba de Mantoux a todos los enfermos para descartar tuberculosis antes del tratamiento con IFX¹⁵, y a la semana de la primera determinación se realizó una segunda prueba para confirmar, o no, la necesidad de profilaxis. A todos los pacientes se les administró IFX iv a dosis de 5 mg/Kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas y posteriormente cada 8 semanas, así como tratamiento concomitante con Azatioprina vía oral a dosis convencionales. El número medio de infusiones de Infliximab fue de 10.36 ± 7.68 por paciente (**figura 1**).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.

Edad.....	40.20 \pm 13.45 años
Sexo.....	12 Mujeres /13 Hombres
Fumador/a.....	6 (24%)
Tiempo desde el diagnóstico de CU.....	8,52 \pm 5,49 años
Tratamiento previo con CyA.....	5 (20%)
Pts con Proctosigmoiditis.....	6 (24%)
Pts con colitis izquierda.....	11 (44%)
Pts con colitis extensa.....	2 (8%)
Pts con Pancolitis.....	6 (24%)
Tiempo tratados con corticoides.....	32,96 \pm 22,71 m

Para valorar la respuesta al tratamiento se analizaron parámetros clínicos (número de deposiciones al día, presencia de sangre en las deposiciones, estado general valorado por el médico, y necesidad de alguna terapia de rescate como corticoides, aféresis o colectomía) y analíticos (hemoglobina, leucocitos, PCR y VSG), comparándose los valores basales con los obtenidos 12 meses después del tratamiento.

En 11 pacientes se dispuso de colonoscopia basal y tras 12 meses de tratamiento en el momento de realizar este análisis, aplicándose en ellos el índice de Sninsky¹⁶ para poder comparar la severidad de la afectación de la mucosa colónica. Este índice puntúa las lesiones del 0 al 4, siendo el 0 el estadio quiescente (distorsión o ausencia del patrón

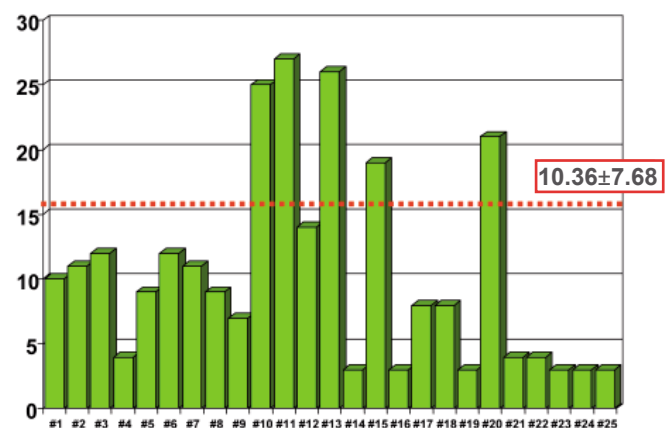


Figura 1

Número de infusiones de Infliximab en los pacientes incluidos (en el recuadro, la cifra media \pm desviación estándar).

Tabla 2. Comparación de los parámetros analizados antes y 12 meses después de tratamiento.

	BASAL	TRAS 12 M	P
PARÁMETROS CLÍNICOS			
Nº Deposiciones	6.48±4.68	3.14±3.08	0.003
Pts con Sangre en las deposiciones	23	4	0.00004
Pts con Estado General bueno	8	15	0.032
Necesidad de terapia de rescate (*)		10	
Corticoides		10	
Aféresis		2	
Colectomía		6	
PARÁMETROS ANALÍTICOS			
Hemoglobina	11.57±1.85	13.17±1.54	0.002
Leucocitos	8.72±3.47	8.04±3.61	0.47
VSG	26.75±23.61	13.94±9.70	0.03
PCR	5.27±4.59	3.85±3.87	0.16
PARÁMETROS ENDOSCÓPICOS			
Índice de Sninsky (11 pts)			
Quiescente-Leve	2	7	0.04
Moderado-Grave	9	4	
PARÁMETROS MÍXTOS			
Índice de Truelove-Witts			
Leve	10	17	0.047
Moderado-Grave	15	8	
Índice de Mayo (11 pts)	6.36± 2.06	3.91± 2.47	0.00025

vascular), el 1 la afectación leve (eritema focal o continuo, friabilidad), 2 moderada (presencia de moco, pus y úlceras <5 mm) y 3 severa (úlceras >5 mm, hemorragia espontánea).

Utilizamos igualmente dos índices mixtos en la comparación pre y post-terapia, el índice clínico-analítico de Truelove-Witts (valora el número de deposiciones, la presencia de sangre en las deposiciones, la hemoglobina, la temperatura, la presencia de taquicardia y la VSG)¹⁷, y el índice clínico-endoscópico de la Clínica Mayo (valora el número de deposiciones, la presencia de sangre en las deposiciones y el estado general valorado por el médico)¹⁸, éste último sólo en los 11 pacientes referidos que contaban con colonoscopia tras los 12 meses de tratamiento.

Se registraron igualmente los efectos adversos relacionados con el IFX. Se definió efecto adverso grave como

aquel que resultó en la muerte, un efecto que amenazó gravemente la vida del paciente, causó una incapacidad significativa o persistente, precisó hospitalización prolongada o fue responsable de una anomalía congénita.

Para la identificación de posibles factores predictivos de respuesta, se analizaron diversos parámetros pretratamiento (edad, sexo, tabaquismo, extensión de la enfermedad, tiempo desde el diagnóstico, tiempo tratado con corticoides, hemoglobina, leucocitos, PCR, VSG, índice de Truelove-Witts, índice de Sninsky, índice de la clínica Mayo), tanto en el grupo de pacientes que requirió terapia de rescate, como en el que no la precisó.

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS 10.0. En las variables cualitativas se calculó el porcentaje, y en las cuantitativas, la media aritmética y su desviación

estándar. Consideramos estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El análisis de las diferencias entre los resultados previos y posteriores al tratamiento se realizó mediante el test de t de Student para datos apareados.

Resultados

En el momento de realizar este análisis preliminar, fueron incluidos un total de 25 pacientes con CU corticodependiente, de los cuales 15 (60%) no necesitaron ningún tratamiento de rescate tras 12 meses de tratamiento con IFX.

Los diez pacientes restantes requirieron la reintroducción de los corticoides, indicándose un tratamiento con aféresis en dos ellos, en uno de los casos con resultados favorables. En seis pacientes, incluyendo el que no respondió al tratamiento de rescate con aféresis, se indicó una colectomía total (6/25; 24%) en el periodo analizado de 12 meses.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en los parámetros clínicos analizados (número de deposiciones, presencia de sangre en las deposiciones y estado general valorado por el médico) (tabla 2). En cuanto a los parámetros analíticos, se objetivó un ascenso de la hemoglobina y un descenso de la VSG (figura 2), mientras que los cambios experimentados en el recuento de leucocitos y el valor de PCR no alcanzaron la significación estadística (tabla 2). Endoscópicamente pudo apreciarse una mejoría franca en las lesiones de la mucosa colónica, como muestra el descenso en el índice de Sninsky (tabla 2) (figura 3). Tanto el índice de Truelove-Witts como el de la Clínica Mayo experimentaron un descenso notable y significativo en su puntuación (tabla 2) (figura 4).

Para identificar posibles factores predictores de respuesta, se compararon varios parámetros entre el grupo de pacientes que requirieron alguna terapia de rescate y aquellos que no, tal como se muestra en la tabla 3. Los pacientes que no precisaron tratamiento de rescate presentaban menor edad (35.67 ± 13.37 vs 46.91 ± 10.36 ; $p=0.014$), menor tiempo en tratamiento con corticoides (23.8 ± 23.16 vs 46.7 ± 31.86 ; $p=0.03$), niveles menores de PCR antes del tratamiento con IFX (3.75 ± 3.41 vs 7.39 ± 5.34 ; $p=0.04$), y menor puntuación basal en el índice de la Clínica Mayo (5.71 ± 1.97 vs 8.25 ± 0.96 ; $p=0.02$).

La tolerancia al tratamiento fue buena, apareciendo efectos secundarios en 7/25 (28%) pacientes, si bien sólo uno de los enfermos (1/25; 4%) hubo de abandonar la terapia por esta causa. El principal efecto adverso fue el síndrome febril sin foco (3/25; 12%), seguido de la aparición en la piel del virus herpes zoster (2/25; 8%). Un paciente (1/25; 4%) presentó cefaleas, controlables con analgésicos y en otro caso (1/25; 4%) se evidenció un cuadro de ansiedad seguida de somnolencia, que fue causa para abandonar la terapia en este caso.

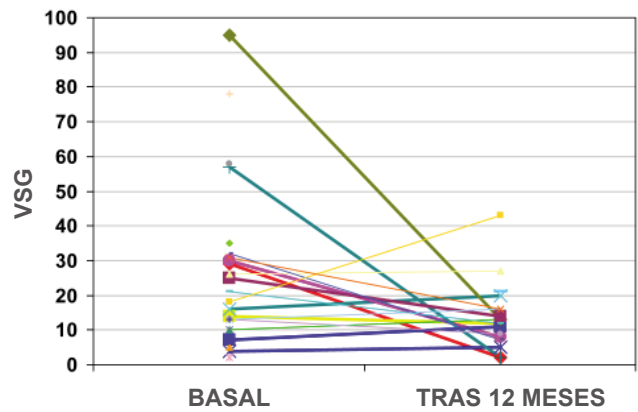


Figura 2

Valores de VSG antes y 12 meses después del tratamiento con IFX en lo pacientes analizados.

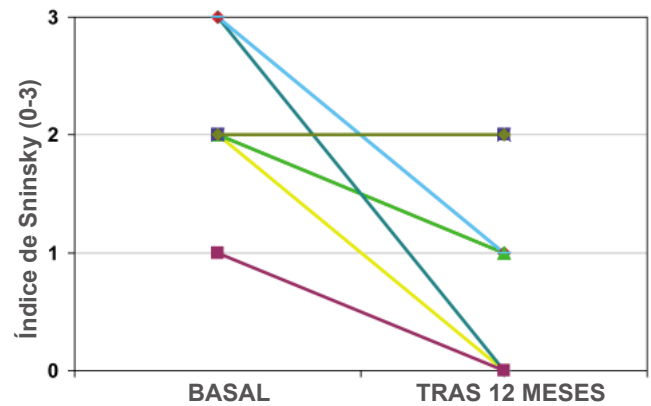


Figura 3

Valores del índice de Sninsky antes y 12 meses después del tratamiento con IFX en lo pacientes analizados.

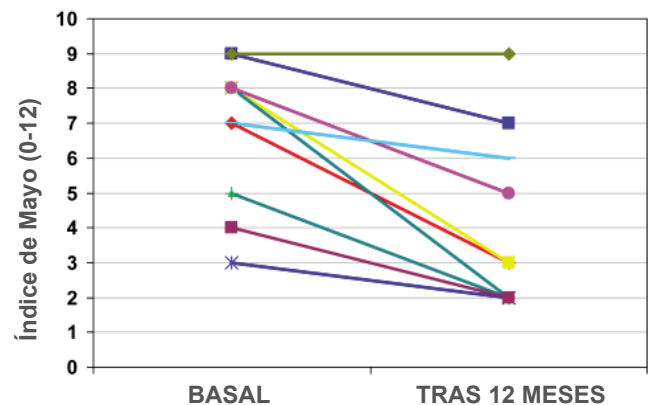


Figura 4

Valores del índice de Mayo antes y 12 meses después del tratamiento con IFX en lo pacientes analizados.

Tabla 3. Parámetros analizados para la identificación de factores predictivos de respuesta a IFX.

FACTOR	RESCATE	NO RESCATE	P
Edad (años)	46.91 ±10.36	35.67 ±13.37	0.014
Sexo (hombre vs mujer)	7/13 vs 3/12	6/13 vs 9/12	0.14
Tabaco (fumador vs no fumador)	3/6 vs 7/19	3/6 vs 12/19	0.45
Duración de la CU (años)	8.40 ±4.32	8.61 ±6.30	0.46
Tiempo con corticoides (meses)	46.7 ±31.86	23.8 ±23.16	0.03
Afectación extensa pre-Tto (colitis extensa-pancolitis vs proctosigmoiditis-colitis izquierda)	3/8 vs 7/17	5/8 vs 10/17	0.6
Hemoglobina pre-Tto (g/dl)	11 ±2.32	11.99 ±1.37	0.13
Leucocitos pre-Tto (x1000/mcl)	8.66 ±3.60	8.77 ±3.52	0.47
PCR pre-Tto (mg/l)	7.39 ±5.34	3.75 ±3.41	0.04
VSG pre-Tto (mm/h)	35.6 ±22.82	20.43 ±22.85	0.06
Índice de Truelove pre-tto (leve vs moderado-severo)	3/10 vs 7/15	7/10 vs 8/15	0.34
Índice de Sninsky pre-Tto (quiescente-leve vs moderado-severo)	1/3 vs 9/21	2/3 vs 12/21	0.63
Índice de la Clínica Mayo	8.25 ±0.96	5.71 ±1.97	0.02

Discusión

Los corticoides han sido durante mucho tiempo el principal tratamiento para la inducción de la remisión en la CU grave, siendo los inmunomoduladores eficaces en el mantenimiento¹. Sin embargo, más del 30% de los pacientes no responden a dicho manejo o pierden la respuesta, requiriendo cirugía¹⁹. La Ciclosporina se ha utilizado como rescate, pero aproximadamente el 30% necesitará una colectomía en los siguientes 12 meses¹⁹.

A diferencia de la enfermedad de Crohn (EC), la CU ha sido considerada históricamente una patología mediada por el perfil de respuesta inmunológica Th2 (respuesta humoral), con un menor papel por parte del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Sin embargo, dos líneas de evidencia demostraron un importante papel de TNF en la patogenia de la CU. Por una parte, varios autores han encontrado niveles elevados de TNF en suero, orina, heces, dializado rectal y mucosa colónica en pacientes con CU activa, niveles que se correlacionaban con la severidad del brote²⁰⁻²³. En segundo lugar, CD571, un anticuerpo monoclonal anti-TNF α , mejoró significativamente el modelo de CU inducida en animales de experimentación²⁴.

Estas evidencias movieron a varios grupos de investigadores a estudiar la eficacia de los anticuerpos anti-TNF α (concretamente del IFX) en los pacientes con brotes modera-

dos o severos de CU, pudiéndose cifrar la tasa de remisión inducida por este fármaco en un 35-40% a las 8 semanas, según los datos disponibles hasta la fecha²⁵. Estos datos se basan principalmente en cuatro estudios randomizados, dobleciego, que comparan IFX frente a placebo^{9, 12, 13, 24}, así como otros dos que lo hacen frente a corticoides^{26, 27}. A pesar de la heterogeneidad significativa en las poblaciones estudiadas y en los diseños utilizados por cada estudio, en todos ellos se demostró una mejoría de la enfermedad en el grupo tratado con IFX¹². Sin embargo, todos los estudios citados realizaban un seguimiento igual o menor a 3 meses, y no llevaron a cabo tratamiento de mantenimiento con IFX.

Los estudios iniciales que evaluaron la eficacia del IFX en la CU se centraron, tal como se ha expuesto en los pacientes con brotes severos de la enfermedad, en muchos de los casos, resistentes al tratamiento con corticoides. Otro posible contexto de aplicación es la colitis corticodependiente, escenario éste en el que disponemos de evidencia más escasa y heterogénea, ya que las cifras de eficacia comunicada van desde el 0%²⁸ hasta el 80-90%^{10, 26, 29}. En nuestra serie, el 60% de los pacientes permanecían sin tratamiento con corticoides ni ninguna otra terapia de rescate tras 12 meses de tratamiento de mantenimiento con IFX. Esta cifra ha de ser considerada como relevante ya que las opciones terapéuticas en este grupo de pacientes corticodependientes son

limitadas, requiriendo un gran porcentaje de ellos una procto-colectomía con el manejo tradicional. En cualquier caso, son precisos estudios amplios, controlados y sobretodo de mayor tiempo de seguimiento, para poder valorar adecuadamente la idoneidad de la terapia en este tipo de pacientes.

Otro de los objetivos de nuestro estudio fue intentar identificar posibles factores predictivos de respuesta al tratamiento con IFX en estos pacientes. Este aspecto podría ayudar a seleccionar cuidadosamente los enfermos que se beneficiarían más de una terapia costosa y no exenta de efectos adversos significativos como ésta. En la enfermedad de Crohn (EC) se han identificado hasta la fecha algunos factores clínicos, serológicos y genéticos predictores de respuesta precoz³⁰, si bien en el caso de la CU los datos publicados en la literatura son escasos. Ferrante et al³¹, en una población de 100 pacientes con CU en brote moderado-severo tratados con IFX, identificaron una asociación independiente entre un perfil serológico distinto a pANCA+ / ASCA – y una mayor tasa de respuesta precoz al tratamiento. El análisis univariado, detectó también una asociación significativa entre la edad más temprana en la primera infusión y la respuesta precoz a IFX, tal como sucede con nuestra serie. Esta misma variable de la edad ha sido también analizada como factor de respuesta al IFX en pacientes con EC, aunque con resultados discordantes³²⁻³⁴.

En conclusión, el IFX parece ser un tratamiento eficaz en el manejo de la CU corticodependiente, con un perfil riesgo/beneficio favorable. Los pacientes jóvenes, con menos tiempo de tratamiento con corticoides, cifras poco elevadas de PCR y menor severidad según el índice de la clínica Mayo parecen ser los mejores candidatos a esta terapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60
2. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444-51
3. Bondeson J, Maini RN. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: the clinical experience with infliximab (REMICADE). *Int J Clin Pract*. 2001; 55:211-69
4. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun; 6(6):644-53
5. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429
6. Murch SH, Lamkin VA, Savage MO, et al. Serum concentrations of tumour necrosis factor alpha in childhood chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1991;32:913-7
7. Murch SH, Braegger CP, Walker-Smith JA, et al. Location of tumour necrosis factor alpha by immunohistochemistry in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1993; 34:1705-9;
8. Reinecker, HC, Steffen, M, Witthoef, T, et al. Enhanced secretion of tumour necrosis factor-alpha, IL-6, and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94:174
9. Sands, BE, Tremaine, WJ, Sandborn, WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:83.
10. Su, C, Salzberg, BA, Lewis, JD, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2577.
11. Gornet, JM, Couve, S, Hassani, Z, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis or indeterminate colitis: an open-label multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:175.
12. Probert, CS, Hearing, SD, Schreiber, S, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gut* 2003; 52:998.
13. Rutgeerts, P, Sandborn, WJ, Feagan, BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353:2462.
14. Jarnerot, G, Hertervig, E, Friis-Liby, I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128:1805.
15. Obrador A, López San Román A, Muñoz P, et al. Guía de consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 29-33.
16. Sninsky CA, Cort DH, Shanahan F, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderate ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-5
17. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041-8.
18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderate active ulcerative colitis. A randomised study. *N Engl J Med* 1987; 317:1625-9
19. Kornbluth, A, Sachar, DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1371.
20. Hadziselimovic F, Emmons LR, Gallati H. Soluble tumour necrosis factor receptors p55 and p75 in the urine monitor disease activity and the efficacy of treatment of inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995; 37:260-263.
21. Guimbaud R, Bertrand V, Chauvelot-Moachon L, et al. Network of inflammatory cytokines and correlation with disease activity in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93:2397-2404.
22. Nielsen OH, Gionchetti P, Ainsworth M, et al. Rectal dialysate and fecal concentrations of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, interleukin-8, and tumor necrosis factor-alpha in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94:2923-2928.
23. Tsukada Y, Nakamura T, Iimura M, et al. Cytokine profile in colonic mucosa of ulcerative colitis correlates with disease activity and response to granulocytapheresis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2820 -2828.
24. Watkins PE, Warren BF, Stephens S, et al. Treatment of ulcerative colitis in the cottontop tamarin using antibody to tumour necrosis factor alpha. *Gut*. 1997; 40:628-633.
25. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 19-37
26. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, et al. Infliximab in the

- treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:231-233
27. Ochsenkuhn T, Sackmann M, Goke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1167-1171
 28. Kugathasan S, Prajapati DN, Kim JP, et al. Infliximab outcome in children and adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2002; 122: A-615.
 29. Bermejo F, López-Sanromán A, Hinojosa J, et al. Infliximab induces clinical, endoscopic and histological responses in refractory ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 94-101
 30. Su C, Lichtenstein GR. Are there predictors of Remicade treatment success or failure? *Adv Drug Deliv Rev.* 2005; 57:237-245.
 31. Ferrante m, Vermeire S, Katsanos K, et al. Predictors of Early Response to Infliximab in Patients With Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:123-128.
 32. Arnott ID, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influencing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17:1451-1457.
 33. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2357-2363.
 34. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 707-713.

ENTEROSCOPIA DE DOBLE BALÓN EN 2009

P. Esteban-Delgado¹, E. Pérez-Cuadrado Martínez²

Médico Adjunto de la Unidad Asistencial de Aparato Digestivo¹. Coordinador de la Unidad Asistencial de Aparato Digestivo². Unidad de Intestino Delgado. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia.

Introducción

El Intestino delgado (ID), por su longitud y localización, ha sido el órgano gastrointestinal más difícil de explorar endoscópicamente. En la era de accesibilidad completa al ID mediante la cápsula endoscópica (CE), consolidada como método de imagen de primera línea en ID, precisábamos también de accesibilidad completa a este órgano sobre todo para terapéutica y toma de muestras.

La posibilidad de explorar totalmente el ID estudiando tramos inexplorados por la endoscopia flexible "tradicional" y llevando allí la capacidad de toma de muestras y terapéutica, abre nuevas ventanas de diagnóstico y tratamiento endoscópicos de la mano de la enteroscopia flexible¹. La enteroscopia de pulsión fue un avance inicial pero sólo exploraba eficazmente el yeyuno² y esta limitación no fue salvada por el uso del sobretubo, ya que aunque alcanzaba mayor longitud, no aumentaba significativamente los diagnósticos y añadía mayor número de complicaciones.

Yamamoto y cols.³ desarrollaron en 2001 un nuevo enteroscopio de calibre fino, con un sobretubo especial flexible y un innovador diseño con dos balones acoplados en el extremo distal de ambos instrumentos (endoscopio y sobretubo: enteroscopia de doble balón, EDB) (figura 1), que se inflan y desinflan secuencialmente con control manométrico continuo. Este método de exploración mediante el avance



Figura 1

Aspecto externo del enteroscopio de doble balón acoplado al sobretubo.

alternativo de ambos instrumentos (empuje: "push") y retirada simultánea con los dos balones inflados (tracción: "pull") (figuras 2 y 3) conseguía que el ID fuese telescopándose, acercándose al estómago en caso de introducción oral, siendo posible la exploración total del ID por vía oral (hasta ciego)⁴ (figura 4), con la ventaja de ser un acceso endoscópico similar al convencional, por tanto dotado de canal suficiente para biopsia y la mayoría de terapéuticas endoscópicas. Modelos posteriores incluyeron mayor canal de trabajo (enteroscopios "terapéuticos"), que permitieron la posibilidad de introducir accesorios de mayor calibre como balones de dilatación.

La EDB surgió así para complementar y no sustituir a la CE, entrando en expansión el conocimiento de las enfermedades del ID con la interacción de ambas técnicas, que constituyen en el presente el manejo de primera línea en las enfermedades del ID.

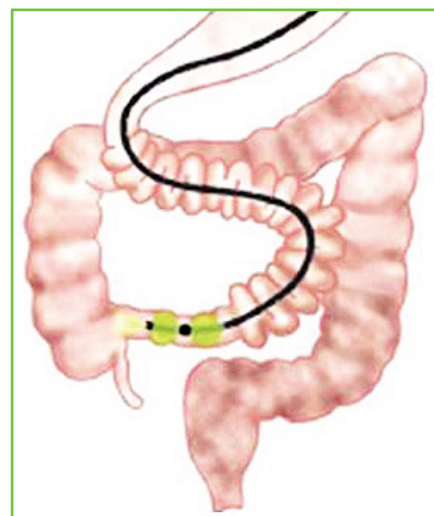


Figura 2

Tras varias maniobras de pulsión y tracción inflando y desinflando los dos balones de sobretubo y enteroscopio, se ha rectificando el ID y se puede llegar hasta la válvula de Bauhin completando el procedimiento total de exploración del ID.

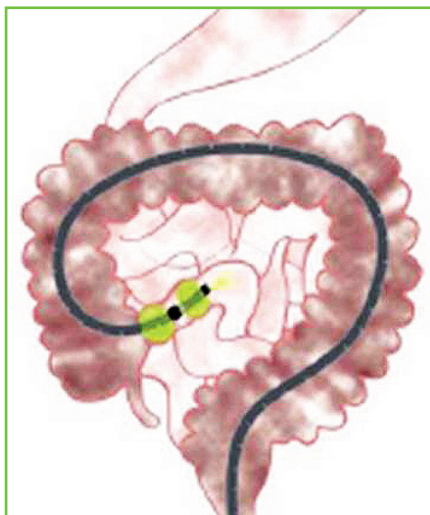


Figura 3

En la vía anal, usando técnica similar, vemos sobretubo y enteroscopio introducidos por Bahuin. El balón de sobretubo está inflado, permitiendo el avance del enteroscopio en sentido retrógrado, pudiendo llegar a yeyuno medio-distal.



Figura 4

Endoscopia vía oral hasta ciego (contraste instilado por el canal de trabajo) mediante EDB.

El presente artículo pretende realizar una revisión actual de las indicaciones y posibilidades terapéuticas de esta técnica.

Indicaciones

En términos generales, las indicaciones de la EDB se muestran en la [tabla 1](#).

La Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro (HDOO) es la principal indicación de la EDB, oscilando su incidencia aproximadamente entre un 45% y un 60% según las distintas series publicadas⁵⁻⁷. Previo a la realización de una EDB es preciso realizar una CE para tener un diagnóstico inicial (angiodisplasia, úlcera, pólipos, tumor...) y para tener una orientación topográfica de cara a planificar la vía de abordaje

Tabla 1. Indicaciones de la EDB.

DIAGNÓSTICAS

1. HDOO
2. Sospecha de Enfermedad de Crohn
3. Sospecha de complicación sobre enfermedad celiaca
4. Clínica de malabsorción no diagnosticada con estudios convencionales
5. Hallazgos de técnicas de imagen de ID
6. Despistaje de patología infecciosa con afectación de ID (pacientes inmunodeprimidos)
7. Pólipos y poliposis de ID
8. Técnicas especiales (cromoendoscopia, magnificación)
9. Exploración del estomago excluido en pacientes con cirugía bariátrica
10. Colonoscopias difíciles

TERAPÉUTICA

1. Hemostasia
 - Inyección de adrenalina y esclerosantes.
 - Electrocoagulación con Argón plasma
 - Colocación de hemoclips
2. Resección
 - Polipectomía
 - Resección mucosa asistida
3. Dilatación de estenosis con balón neumático
4. Colocación de prótesis enterales autoexpandibles
5. Extracción de cuerpos extraños
6. CPRE en pacientes con Y de Roux
7. Yeyunostomía endoscópica percutánea

(vía oral o anal). Aunque la CE es la técnica de elección de primera línea para la indicación de HDOO, en caso de estenosis conocida de ID y por tanto contraindicación de CE, la EDB pasa a ser la técnica de primera línea. También en caso de sangrado activo con repercusión hemodinámica, se debe comenzar por EDB tras estabilización del paciente.

En los últimos años se han publicado varias estrategias de manejo de la HDOO. Con la adquisición de técnicas más recientes, la combinación de la CE y EDB se puede convertir en la mejor estrategia de diagnóstico y terapéutica de la HDOO⁸.

En los casos de sangrado activo con origen en ID y repercusión hemodinámica, se puede valorar comenzar por la realización de una EDB, sobre todo si no disponemos de la realización de una CE en tiempo real con inmediata lectura de la misma, que aunque carezca de posibilidades terapéuticas

si nos orientaría acerca de la vía de abordaje previa a la realización de la EDB.

En las series occidentales, la angiodisplasia es la alteración vascular más frecuente en todo el tracto gastrointestinal y la etiología más común de la HDOO, en contraposición con las series orientales en las cuales son más frecuentes las úlceras. Las angiodisplasias suelen ser múltiples, de un tamaño inferior a 10 mm y se pueden asociar a lesiones similares en el estómago y colon. El tratamiento mediante EDB es eficaz, pero a largo plazo a menudo hay resangrado por lesiones metacrónicas o sincrónicas.

Otras posibilidades diagnósticas más frecuentes de la HDOO en pacientes menores de 40 años serían un divertículo de Meckel, lesión de Dieulafoy, enfermedad de Crohn y pólipos en el contexto de un síndrome polipósico hereditario. En pacientes mayores de 40 años suelen sangrar de lesiones vasculares, tumores de ID (figura 5) o úlceras secundarias a AINES. En todos los casos, es conveniente tatuar las lesiones de alto riesgo de resangrado por si hiciese falta su localización para tratamiento mediante nueva EDB, Enteroscopia intraoperatoria (EIO) o cirugía.

La sospecha de Enfermedad Inflamatoria Intestinal no diagnosticada con las técnicas endoscópicas habituales es otra indicación para EDB (figura 6). En la Colitis Ulcerosa, la EDB puede realizar un diagnóstico "negativo" ya que la presencia de lesiones típicas en ID excluye este diagnóstico. Por otra parte, la EDB puede ofrecer un diagnóstico positivo para Enfermedad de Crohn (EC) tras pruebas endoscópicas convencionales previas negativas.

La reciente guía de enteroscopia flexible de la ESGE⁹, basada en el consenso mundial de EDB de Berlín 2007¹⁰, establece unas recomendaciones para la EC:

No hay una única modalidad para diagnosticar o excluir EC de ID.

En la sospecha de EC de ID no estenosante, en la que la ileoscopia y colonoscopia son negativas, la CE debe ser el primer paso diagnóstico, pero en caso de estenosis conocida o sospechada, se prioriza la EDB^{11, 12} (figura 7).

En la EC establecida, si se sospecha actividad en pacientes sin estenosis, que no se confirma con otros métodos diagnósticos, la CE debe ser considerada como el primer paso diagnóstico, priorizando a la EDB como primer paso en la sospecha de estenosis^{13, 14}.

El papel de la EDB en el manejo diagnóstico y terapéutico de la Enfermedad Celíaca ha sido objeto de estudio en recientes publicaciones. Así, Heine y cols¹⁵ en una serie de 275 pacientes a los que realiza EDB incluye 25 casos de enfermedad celíaca conocida, encontrando yeyunitis ulcerativa en 7 (28%), tanto lesiones continuas como parcheadas. La Enfermedad celíaca refractaria se puede presentar en el contexto de una yeyunitis ulcerativa que puede ser una manifestación temprana de un linfoma intraepitelial de bajo grado. Se trata de linfomas no-Hodgkin B y T de afectación tanto intestinal como extraintestinal (figura 8), pero es el linfoma T asociado a enteropatía el más frecuente. Concretamente el riesgo de linfoma es hasta 6 veces mayor que en la población general, igualándose con esta tras 5 años de dieta exenta de gluten.



Figura 5

EDB en tumor GIST ulcerado. Falso negativo de la CE (diagnóstico por CE: úlcera).

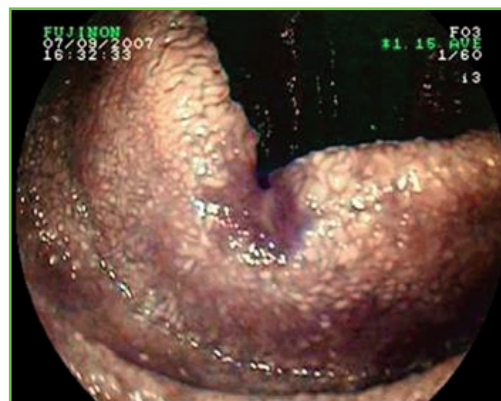


Figura 6

Visión de úlcera longitudinal y patrón vellositario yeyunal en un paciente con EC, mediante aplicación de FICE y magnificación por EDB.

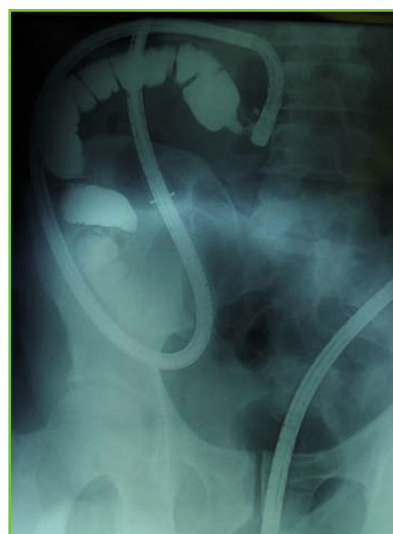


Figura 7

Estenosis en paciente con Enfermedad de Crohn, vista por EDB vía anal.

Igualmente la Enfermedad celiaca predispone a la aparición de otro tipo de tumores, como tumores de cabeza y cuello, orofaríngeos y adenocarcinoma de ID. La EDB con toma de biopsias garantiza, a este grupo de pacientes, un óptimo manejo diagnóstico y enfoque terapéutico¹⁶.

Las enfermedades que causan malabsorción son múltiples y ocasionalmente difíciles de diagnosticar, ya que requieren datos analíticos poco rutinarios y exploraciones de función intestinal. Ocasionalmente, desarrollan alteraciones morfológicas intestinales que pueden ser diagnosticadas mediante técnicas endoscópicas adecuadas, siendo la toma de biopsias una herramienta imprescindible para asentar un adecuado diagnóstico diferencial. La EDB debería indicarse en aquellos casos de malabsorción intestinal no diagnosticada mediante técnicas habituales. En recientes estudios, se publica que la EDB tuvo un valor diagnóstico del 42% en una serie corta de 12 pacientes con clínica de malabsorción no aclarada¹⁷ (figura 9). En los casos en que se sospeche patología de ID y los estudios radiológicos sean no concluyentes y esté contraindicada la realización de una CE, la EDB pasa a ser la técnica indicada para confirmación diagnóstica, estudio histológico y descartar posibles falsos positivos^{18, 19} (figura 10). No existen estudios controlados que valoren la rentabilidad de la EDB en el despistaje de patología infecciosa con afectación ID, aunque a la vista de múltiples series publicadas, la Enteroscopia por pulsión y la EDB han permitido el diagnóstico etiológico en pacientes no filiados mediante otras técnicas²⁰. En la patología del ID en pacientes con VIH, la EDB puede aportar diagnósticos de linfomas, infecciones por citomegalovirus, etc. (figuras 11 y 12). En la enfermedad de Whipple



Figura 8

EDB: linfoma B sobre enfermedad celiaca (tumor multicéntrico).

sin afectación duodenal, la EDB puede obtener histología convencional, diagnóstico mediante microscopía electrónica y medición de PCR, lo que tiene implicaciones pronósticas y utilidad en el seguimiento, dadas las frecuentes recaídas de estos pacientes tras el tratamiento antibiótico (figura 13).

Los pólipos de ID tienen una frecuencia mucho menor que en el colon, así como su riesgo de malignización. De todas maneras, pueden ser la causa de HDOO y en algunos casos, como los fibroides, de invaginaciones. En un estudio sobre 109 pacientes a los que se les realizó una EDB,

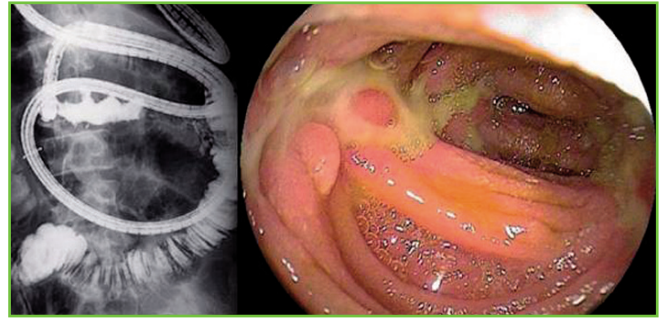


Figura 9

Diagnóstico diferencial. Úlceras y pseudopólipos con exudado fibrinoso en un caso de amiloidosis. En la izquierda, destaca imagen con contraste radiológico, instilado por el canal de trabajo durante una EDB.

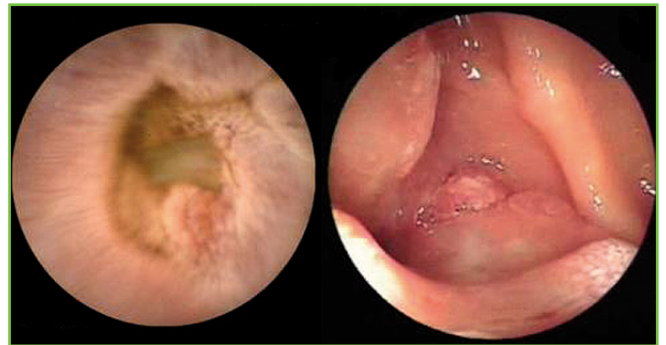


Figura 10

Adenocarcinoma esporádico de yeyuno (izda: CE; dcha: EDB con estenosis que detuvo la CE).

hasta un 25% (27 pacientes) presentaban diferentes tipos de pólipos, tanto benignos como malignos y en otro estudio fueron extirpados 22 pólipos a un total de 62 pacientes sometidos a EDB^{21, 22}. Incluso, la EDB ha resultado ser superior en el diagnóstico de los pólipos de ID a la CE, encontrando mayor número de pólipos en 2 de cada 3 pacientes²³.

En los estudios histopatológicos postpolipectomías los tres tipos hallados con más frecuencia son los hiperplásicos, los adenomatosos y los fibroides. En un estudio multicéntrico europeo, las poliposis fueron la segunda causa de indicación de DBE después de las HDOO²⁴. Esta técnica tiene un gran impacto sobre estas patologías ya que nos permite realizar un estudio de extensión de las mismas.

En el Síndrome de Peutz-Jeghers, la indicación principal de la EB es la extirpación de pólipos > de 1 cm (figura 14) (que pueden presentar complicaciones como invaginaciones, hemorragias e incluso riesgo de malignización) (figura 15) y el seguimiento de pólipos metacrónicos que puedan aparecer tras la terapéutica inicial. Los pólipos se presentan con mayor frecuencia en yeyuno e íleon, siendo en ocasiones muy numerosos²⁵. El seguimiento de lesiones metacrónicas no está bien definido, pero la CE tendría papel de "guía" como técnica no invasiva inicial y para elegir la vía de abordaje para la EDB²⁶.

La EDB es una indicación fundamental en aquellos pacientes diagnosticados de Poliposis Adenomatosa Familiar

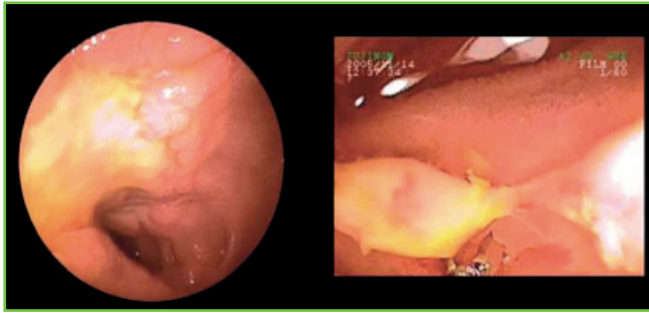


Figura 11

Diagnóstico diferencial: úlceras por Citomegalovirus durante una EDB. En la imagen de la derecha destaca la magnificación por EDB. Detalle de la toma de muestra con pinza de biopsia.



Figura 12

Diagnóstico diferencial. EDB. Linfoma ulcerado.

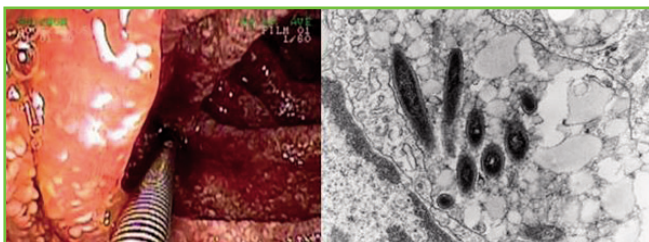


Figura 13

Toma de biopsia en paciente con enfermedad de Whipple. Magnificación x2. Microscopía electrónica en enfermedad de Whipple, se observan algunos bacilos en el corte trasversal.

(PAF) que presentan pólipos en estómago y duodeno, ya que la probabilidad de que existan pólipos en áreas más distales es mayor, sobretodo suelen ser pólipos de pequeño tamaño y de localización yeyunal (figuras 16 y 17). Aunque se desconoce su potencial de malignización, si parece que pueda existir un patrón fenotípico de adenomas yeyunales en pacientes que presenten la 3ª mutación al estudiar el gen APC, con lo cual, aunque faltan estudios concluyentes en este sentido, será probablemente en este subgrupo de pacientes donde esté más indicada la realización de una EDB²⁷.

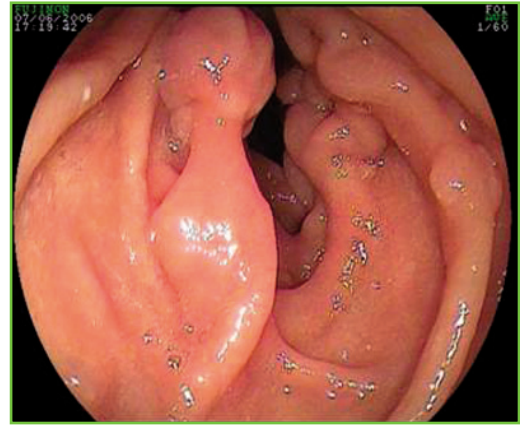


Figura 14

Pólipo hamartomatoso en Síndrome de Peutz-Jeghers.

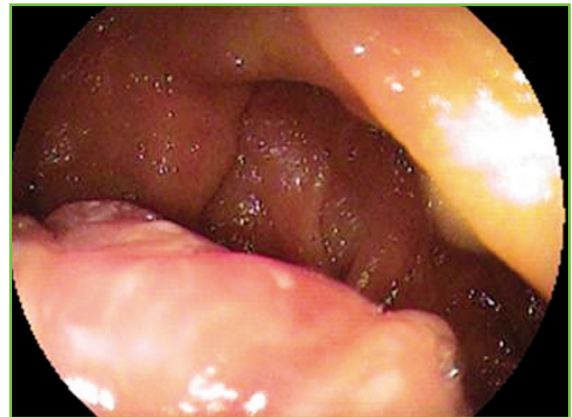


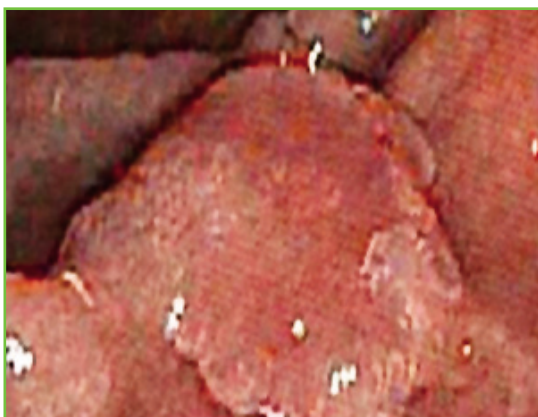
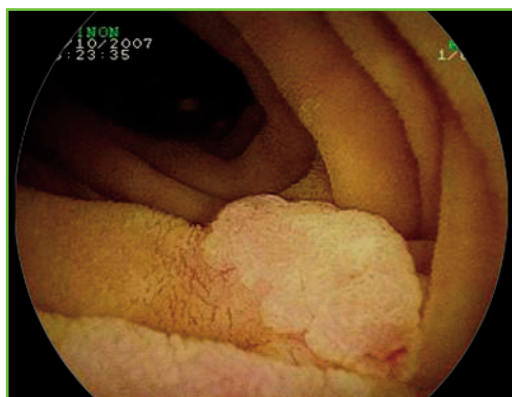
Figura 15

Pólipo adenomatoso con displasia severa en Síndrome de Peutz-Jeghers.

LA EDB se ha mostrado como una técnica útil para el estudio de ID en pacientes con variantes anatómicas como anastomosis en Y-Roux y pacientes operados de cirugía bariátrica²⁸; en estos últimos, consiguiendo valorar el estómago excluido, lo cual abre las puertas hacia otras técnicas complementarias, como realización de CPRE (figura 18), la realización de una gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), desarrollándose la técnica retrógrada (RPEG), que también permitiría, tras maduración de la fístula, un fácil acceso a la papila para realizar CPRE²⁹.

En los pacientes en los que no se haya podido realizar una colonoscopia completa con llegada a ciego (adherencias, dolico colon, carcinomatosis peritoneal...) con un colonoscopio estándar, la EDB vía anal permite la realización de la misma, esto ha dado lugar al desarrollo de nuevos instrumentos, como el colonoscopio de doble balón, el cual tiene la misma filosofía que el EDB y permite realizar la colonoscopia completa en prácticamente el 100% de los casos³⁰.

En cuanto a las posibilidades terapéuticas de la EDB, no difieren mucho a las realizadas por la endoscopia estándar, permitiendo así realizar todas las técnicas hemostáticas conocidas (inyección de esclerosantes, argón plasma,



Figuras 16 y 17

Pólipo adenomatoso en Síndrome de Gardner. Efecto de magnificación y FICE.

colocación de clips...), polipectomías, resecciones mucosas, colocación de prótesis enterales expandibles, dilataciones de estenosis, extracciones de cuerpos extraños (figuras 19 y 20) e incluso ha ido más allá permitiendo la realización de CPRE en pacientes con reconstrucciones postquirúrgicas en las que no esté accesible la papila, permitiendo el acceso a



Figura 18

CPRE realizada mediante EDB en un paciente con hepático-yeyunostomía y obstrucción biliar.

vía biliar y pancreática y posibilitando la realización de la terapéutica habitual de esta técnica. En esta sentido, una reciente revisión sistemática concluye que la CPRE realizada por EDB es factible y segura que verá mejorado su rendimiento en tanto se desarrollen en un futuro material fungible adaptado a esta nueva técnica³¹.

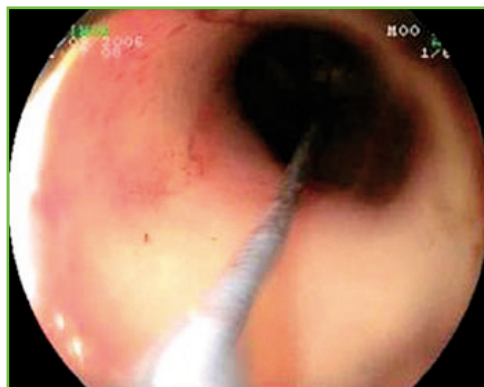
La dilatación de estenosis de ID mediante EDB (figuras 21 y 22) ha mostrado complicaciones en otras series por lo que se ha de tener precaución en caso de trayecto



Figuras 19 y 20

Extracción de cápsulas endoscópicas impactadas por estenosis de ID mediante cesta de Roth y utilizando un enteroscopio de doble balón terapéutico (EN-450T5) de 2000 mm de longitud y 9,4 mm de diámetro externo y canal de biopsia mayor de 2,8 mm.

largo o tortuoso, borde mesentérico, multiplicidad o presencia de edema u otros signos inflamatorios de actividad, por lo cual es necesario seleccionar bien a los pacientes previo a la realización de la técnica³². Los criterios para indicar la dilatación serían: estenosis clínicamente sintomáticas, únicas (valorar multiplicidad caso a caso), de características fibrosas y trayecto inferior a 3 cm. En caso de edema, úlceras longitudinales en borde mesentérico o lesiones excavadas, puede haber aumento de complicaciones (perforación). Centrándonos en las estenosis por Enfermedad de Crohn, no hay estudios clínicos aleatorizados que comparen los diferentes métodos de dilatación endoscópica entre sí, ni con la cirugía, si bien se acepta para casos seleccionados la dilatación



Figuras 21 y 22

Estenosis: introducción del dilatador neumático con hilo guía por el canal de trabajo del enteroscopio terapéutico. Dilatación neumática, apertura de la estenosis del caso anterior.

mediante EDB de estenosis de ID en la EC, con un grado de recomendación 4 C^{33, 34}.

Otra de las posibilidades terapéuticas en la realización de Yeyunostomía endoscópicas percutáneas en pacientes con variantes anatómicas o gastrectomizados e incluso en el estomago excluido de pacientes intervenidos de cirugía bariátrica para facilitar el acceso al mismo a través de la fístula gastro-cutánea³⁵.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones son las de la endoscopia digestiva alta o baja según la vía elegida para EDB, y las de la sedación o anestesia que dicha técnica precise (tabla 2). La EDB es una técnica compleja y la duración del procedimiento oscila entre 60 y 190 minutos, con una media en torno a los 70 minutos, por lo que se realiza siempre bajo sedación profunda, por lo que habrá que tener en cuenta también las contraindicaciones de la misma.

Hay que tener en cuenta que un perfil muy frecuente de pacientes (HDOO, edad avanzada, pluripatología...), están

anticoagulados por lo que habrá de valorarse individualmente el riesgo de sangrado en estos casos frente al riesgo tromboembólico si suprimimos la anticoagulación.

Complicaciones

En un estudio multicéntrico de Mensink PB y cols.³⁶ en el que participamos diez centros europeos con 2.362 EDB se detectaron 0,8% de complicaciones para la EDB diagnóstica y 4,3% para la EDB terapéutica, concluyendo que la tasa de complicaciones en la EDB diagnóstica era similar a la colonoscopia, pero la EDB terapéutica mostraba una tasa ligeramente más elevada, hipotetizando que ello era debido a la pared más fina del ID. En este estudio, la complicación más frecuente fue la pancreatitis y no hubo mortalidad (tabla 2). La pancreatitis aguda como complicación de la EDB diagnóstica ha sido comunicada por diversos autores, discutiéndose el mecanismo patogénico^{37, 38}. En nuestra experiencia, actualmente estamos desarrollando un trabajo de investigación con experimentación animal³⁹ en el que pensamos que la yatrogenia pancreática es secundaria a alteraciones de la vascularización mesentérica debido a la tracción mecánica de los plexos vasculares por el enteroscopio.

Tabla 2. Complicaciones de la EDB diagnóstica y terapéutica.

EDB	Número	Complicaciones	Pancreatitis	Hemorragia	Perforación
Total	2362	40 (1.7%)	7 (0.3%)	19 (0.8%)	6 (0.3%)
EDB diagnóstica	1728	13 (0.8%)	5 (0.3%)	1 (0.06%)	1 (0.06%)
EDB terapéutica	634	27 (4.3%)	2 (0.3%)	18 (3%)	5 (0.8%)

Entrenamiento EDB

Aunque la curva de aprendizaje es favorable a la EDB respecto de otras técnicas endoscópicas en las que se usa terapéutica especial, es conveniente iniciar el aprendizaje con modelos animales, siendo especialmente útil para esta técnica el modelo en fresco (intestino de cerdo fresco)^{40, 41} (figuras 23-25), ya que permite ensayar movimientos de avance-retroceso del enteroscopio y sobretubo con control visual externo del inflado de ambos balones, lo que ha influido en el perfeccionamiento de la técnica en humanos con tutorización.

Es importante resaltar que no es una técnica convencional, por lo que es necesario que el personal implicado tenga una sólida experiencia previa en endoscopia digestiva, lo que repercute directamente en una disminución de la curva de aprendizaje y de las posibles iatrogenias.

El modelo de formación propuesto está basado en una pirámide con cuatro niveles bien diferenciados. El primer nivel pretende familiarizar al endoscopista con este enteroscopio ya que presenta una serie de diferencias relevantes con los gastroscopios y colonoscopios habitualmente empleados. Es necesario conocer el montaje y comprobación del sobretubo y de los balones situados uno en el sobretubo y otro en el extremo distal del enteroscopio. También se precisa un conocimiento del dispositivo que permite la insuflación de estos balones y que por lo tanto es responsable del avance del enteroscopio. Conviene además que el endoscopista se familiarice con el empleo del sistema de lubricación del enteroscopio de doble balón. Posteriormente, se inician las prácticas en modelo plastinado, circunstancia que nos va a permitir poner en práctica todo lo aprendido en un simulador. El segundo nivel inicia ya el entrenamiento en modelo animal. El tercer nivel emplea la videoconferencia con demostraciones en directo donde los alumnos pueden interactuar cruzando preguntas a la vez que ven una EDB por parte de un experto. Finalmente, el nivel cuarto pretende un entrenamiento tutorizado en un centro de referencia, ya que la formación experimental permite asentar una serie de conocimientos y destrezas pero es necesario estar tutorizado para una correcta aplicación en la especie humana, donde se completan los conocimientos adquiridos en modelo animal de la mano de un experto en esta técnica. La curva de aprendizaje de la EDB no es actualmente conocida, pero estudios preliminares señalan que después de efectuar 10 exploraciones tutorizadas se disminuye significativamente el tiempo en su ejecución, aunque este no es un parámetro de calidad.

Resumen

La emergencia de nuevas posibilidades técnicas en ID debe ir en paralelo a la evaluación de su utilidad. La EDB está ampliando su espectro diagnóstico y terapéutico en ID y también hacia algunas técnicas endoscópicas convencionales en las que no hay acceso.

La EDB se muestra como una técnica diagnóstica y terapéutica muy útil y abre a la endoscopia flexible nuevas ventanas hasta ahora inexploradas, pero opinamos que debe realizarse en un escenario donde haya una interacción con la CE, mediante la selección adecuada de pacientes en una consulta monográfica de ID. Esto se puede llevar a cabo idealmente en una Unidad de Delgado, pero los recur-



Figuras 23, 24 y 25

Replegamiento del intestino delgado del cerdo "ex vivo" usado para entrenamiento de EDB con un instrumento dedicado a uso animal.

sos humanos y materiales que exige esta técnica deben someterse a la protocolización de guías clínicas ajustadas a las disponibilidades de cada centro. Sólo así, la rentabilidad de la técnica será óptima y estaremos más cerca de un nuevo patrón oro para el estudio del ID y este instrumento llegará a formar parte de la armamentística del parque endoscópico de las Unidades de nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Cuadrado E. Acceso oral al intestino delgado. *Rev Esp Enferm Digest* 2002; 94 (7): 423-6.
- Pérez Cuadrado E. y cols. Manual de enteroscopia oral. Entheos, Madrid 2002)
- Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method *Gastrointest Endosc* 2001; 53(2):216-20.
- Pérez-Cuadrado E, Esteban P, Shanabo J. Enteroscopia de doble balón hasta ciego. *Rev. Esp. Enf. Digest.* 2007; 99(6): 351.
- Kaffes AJ, Koo JH, Meredith C. Double-balloon enteroscopy in the diagnosis and the management of small-bowel diseases: an initial experience in 40 patients. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(1):81-6.
- Monkemuller K, Weigt J, Treiber G, y cols. Diagnostic and therapeutic impact of double-balloon enteroscopy. *Endoscopy*, 2006; 38(1):67-72.
- Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, y cols. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy*. 2006; 38(1):42-8.)
- Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N, et al Preliminary comparison of capsule endoscopy and double balloon enteroscopy in patients with suspected small bowel bleeding. *Endoscopy* 2006; 38:59-66.
- Pohl J, Delvaux M, Ell C, Gay G, May A, Mudler C, Penazio M, Pérez-Cuadrado E, Vilmann P and the ESGE Clinical Guidelines Committee. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines: flexible enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel diseases. *Endoscopy* 2008; 40 (87):609-18.)
- Pohl J, Blancas JM, Cave D et al. Consensus report of the 2nd International Conference on double balloon endoscopy. *Endoscopy* 2008; 40(2): 156-60.
- Yamamoto H, Kita H, Sunada K, et al. Clinical outcomes of double-balloon endoscopy for the diagnosis and treatment of small-intestinal diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 1010-1016.
- Sunada K, Yamamoto H, Kita H, et al. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1087-1089
- Voderholzer WA. The role of PillCam endoscopy in Crohn's disease: the European experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2006; 16: 287-97
- Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 954-964.
- Heine GDN et al. Double balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small bowel disease. *Endoscopy* 2006; 38:42-48.
- Hadithi M, Al-toma A, Oudejans J, van Bodegraven AA, Mulder CJ, Jacobs M. The value of double-balloon enteroscopy in patients with refractory celiac disease. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(5):987-96.
- Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Monkemuller K. Utility of double-balloon enteroscopy for the evaluation of malabsorption. *Dig Dis.* 2008; 26(2):134-9.
- Kunihiro K, Manabe N, Hata J, Kamino D, Nakao M, Mitsuoaka Y, Tanaka S, Chayama K Gastrointestinal stromal tumor in jejunum: diagnosis using contrast-enhanced ultrasonography and double-balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci.* 2006 Jul; 51(7):1236-40.
- Sharma BC, Bhasin DK, Bhatti HS, Das G, Singh K Gastrointestinal bleeding due to worm infestation, with negative upper gastrointestinal endoscopy findings: impact of enteroscopy. *Endoscopy.* 2000 Apr; 32(4):314-6.
- Artru P, Lavergne-Slove A, Joly F, Bitoun A, Rambaud JC, Bouhnik Y Isolated jejunal tuberculosis mimicking Crohn disease. Diagnosis by push video-enteroscopy *Gastroenterol Clin Biol.* 1999(10):1086-9.
- May A, Nachbar L, Ell C. Double-balloon enteroscopy (push-and-pull enteroscopy) of the small bowel: feasibility and diagnostic and therapeutic yield in patients with suspected small bowel disease. *Gastrointest Endosc.* 2005; 62(1):62-70.
- Di Caro S, May A, Heine DG, y cols. The European experience with double-balloon enteroscopy: indications, methodology, safety, and clinical impact. *Gastrointest Endosc.* 2005 Oct; 62(4):545-50.
- Matsumoto T, Esaki M, Moriyama T, y cols. Comparison of capsule endoscopy and enteroscopy with the double-balloon method in patients with obscure bleeding and polyposis. *Endoscopy.* 2005 Sep; 37(9):827-32.
- Ell C, May A, Nachbar L, y cols. Push-and-pull enteroscopy in the small bowel using the double-balloon technique: results of a prospective European multicenter study. *Endoscopy.* 2005 Jul; 37(7):613-6
- Ohmiya N, Taguchi A, Shirai K, y cols. Endoscopic resection of Peutz-Jeghers polyps throughout the small intestine at double-balloon enteroscopy without laparotomy. *Gastrointest Endosc.* 2005; 61(1):140-7.)
- Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for Push-and-pull Enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38(1):49-58.
- Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, Moriyama T, Yada S, Nakamura S, Yao T, Iida M. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intraoperative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 68(5):911-9.
- Abordaje endoscópico de la cirugía bariátrica mediante enteroscopia de doble balón. *Rev Esp Enf Dig* 2008, 100; 6:365-366.
- Ross AS, Dye C Double-balloon enteroscopy to facilitate retrograde PEG placement as access for therapeutic

- ERCP in patients with long-limb gastric bypass. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66(2):419
30. Gay G, Delvaux M. Double-balloon colonoscopy after failed conventional colonoscopy: a pilot series with a new instrument. *Endoscopy* 2007; 39(9):788-92.
 31. Koornstra JJ, Fry L, Mönkemüller K ERCP with the balloon-assisted enteroscopy technique: a systematic review. *Dig Dis.* 2008; 26(4):324-9. Epub 2009 Jan 30
 32. Sunada K, Yamamoto H, Kita H y cols. Successful treatment with balloon dilatation in combination with double-balloon enteroscopy of a stricture in the small bowel of a patient with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: 237-240
 33. Pohl J, Delvaux M, Ell C, Gay G, May A, Mudler C, Pennazio M, Pérez-Cuadrado E, Vilmann P and the ESGE Clinical Guidelines Committee. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guidelines: flexible enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel diseases. *Endoscopy* 2008; 40 (87):609-18.
 34. Pohl J, Blancas JM, Cave D, Choi KY, Delvaux M, Ell C, Gay G, Jacobs MA, Marcon N, Matsui T, May A, Mudler C, Pennazio M, Pérez-Cuadrado E et al. Consensus report of the 2nd International conference on double balloon enteroscopy. *Endoscopy* 2008; 40(2): 150-60.
 35. Ross AS, Semrad C, Alverdy J, Waxman I, Dye C. Use of double-balloon enteroscopy to perform PEG in the excluded stomach after Roux-en-Y gastric bypass. *Gastrointest Endosc.* 2006; 64(5):797-800
 36. Mensink PB, Haringsma J, Kucharzik T, Cellier C, Pérez-Cuadrado E, Monkemuller K, Gasbarrini A, Kaffes A, Nakamura K, Yen HH, Yamamoto H. Complications of double balloon enteroscopy: a multi-centre survey. *Endoscopy.* 2007; 39(7):613-5.
 37. Honda K, Itaba S, Mizutani T, Sumida Y, Kanayama K, Higuchi N, Yoshinaga S, Akiho H, Kawabe K, Arita Y, Ito T, Nakamura K, Takayanagi R. An increase in the serum amylase level in patients after peroral double-balloon enteroscopy: an association with the development of pancreatitis. *Endoscopy* 2006 Oct; 38(10):1040-3.
 38. Honda K, Mizutani T, et al. Acute pancreatitis associated with peroral double-balloon enteroscopy: a case report. *World J Gastroenterology* 2006; 21:1802-4.
 39. Enteroscopia de doble balón: estudio de la pancreatitis aguda como lesión iatrogénica. Ref: BIO-MED 07/08-0019. Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS). Consejería de Educación, Ciencia e Investigación de la Región de Murcia. Entidades participantes: Hospital G. U. Morales Meseguer. Universidad de Murcia. Hospital G. U. Virgen de la Arrixaca. Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón. Empresa colaboradora: Sistemas técnicos endoscópicos S.A. Duración: Enero 2008-Diciembre 2010.
 40. La Torre R, Ayala I, Soria F, Carballo F, Ayala M, Pérez-Cuadrado E. Double balloon enteroscopy in dogs: a preliminary study. *Veterinary Record* 2007 Oct 27; 161(17):587-90.
 41. Pérez-Cuadrado E y cols. Training and new indications for double balloon endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2007; (66); 3: S 39.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

L. Grande, E. Hoyas, D. García, M. Jover, A. Pérez, M. Romero-Gómez

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y ciberhd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Resumen

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática, considerándose un signo de enfermedad hepática avanzada y una indicación clínica para la evaluación de trasplante hepático. Los factores que regulan la extracción cerebral de amonio, el desarrollo de edema cerebral de bajo grado, así como las alteraciones hemodinámicas del síndrome de la hipertensión portal y la respuesta inflamatoria sistémica se consideran eventos fundamentales en la fisiopatología de la EH. Dadas las implicaciones pronósticas de la EH, su diagnóstico temprano se hace necesario en el manejo del paciente con cirrosis hepática. El tratamiento de la EH debe ir encaminado a disminuir la producción de amonio, aumentar su eliminación, mejorar la situación hemodinámica sistémica y evitar el desarrollo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Introducción

La encefalopatía hepática (EH) es una de las complicaciones mayores de la cirrosis hepática, tanto por las serias manifestaciones clínicas, como por las necesidades terapéuticas e implicaciones pronósticas. A pesar de ello, la ausencia de métodos diagnósticos que permitan su prevención y una importante implicación de la disfunción hepática, han hecho que sea la complicación mayor de la cirrosis hepática menos estudiada.

La EH puede definirse como un complejo síndrome neuro-psiquiátrico que acontece en pacientes con disfunción hepática después de la exclusión de otras enfermedades cerebrales. Recientemente, la EH en el cirrótico se ha clasificado, atendiendo a su nomenclatura¹, en: Tipo A asociada a insuficiencia hepática aguda; tipo B asociada a la existencia de comunicaciones porto-sistémicas sin enfermedad hepática intrínseca y; tipo C asociada a cirrosis e hipertensión portal/comunicaciones porto-sistémicas. Respecto a su presentación se diferencia en EH episódica, en relación con factores precipitantes o espontánea, EH persistente, subdividida a su vez en leve (EH grado I), grave (EH II-IV) o dependiente del tratamiento (se desarrolla precozmente tras la supresión del

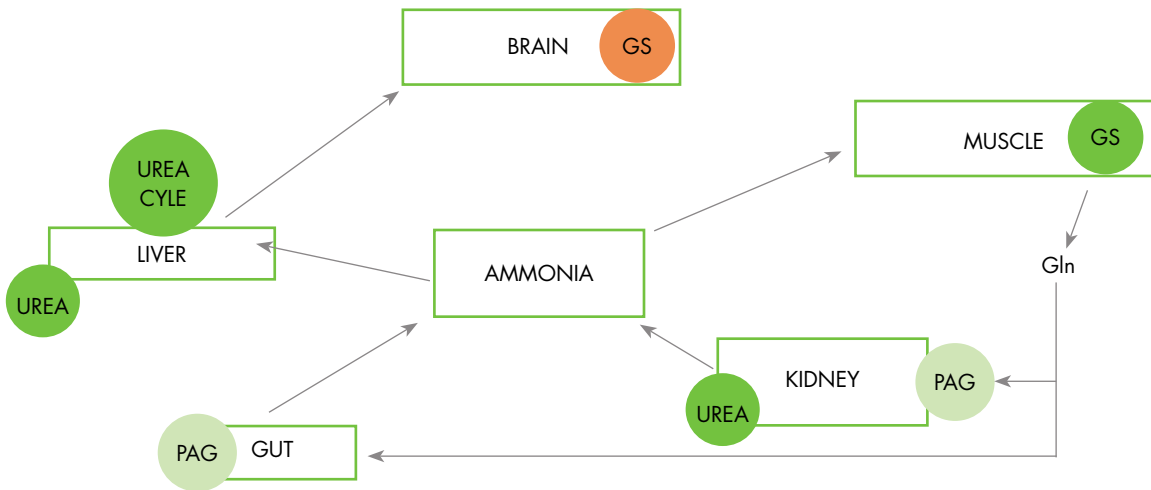
mismo) y en EH mínima como primera manifestación de la EH.

Etiopatogenia de la encefalopatía hepática

Papel del amonio en la patogénesis de la encefalopatía hepática

La hiperamonemia sistémica se encuentra normalmente en pacientes con cirrosis y encefalopatía hepática. Además, un incremento de amonio en el cerebro se ha asociado a edema astrocitario, llevando a una alteración en la neurotransmisión asociada a la EH. A pesar del papel central del amonio en la EH existe controversia, ya que algunos aspectos no se pueden explicar. El amonio procedente del intestino y riñón debe ser detoxificado en el hígado y músculo. En pacientes cirróticos con una capacidad detoxificadora mermada la glutamina sintasa periférica (principalmente del músculo) es la principal vía alternativa de detoxificación. Los puntos de máxima controversia son: a) la fuente de producción de amonio, cambiando el foco desde el intestino grueso al intestino delgado y riñón. La deaminación de la Glutamina parece ser la principal fuente de amonio en cirróticos y la actividad glutaminasa regula este proceso; b) correlación entre los niveles de amonio plasmáticos y el daño neurofisiológico². La implicación de la inflamación sistémica en la modulación de la neurotoxicidad del amonio podría explicar este hueco³; c) edema astrocitario y glutamina. La hiperamonemia es responsable del hinchamiento de los astrocitos. Además, si la acumulación de glutamina es la causa del edema o actúa como un caballo de Troya promoviendo la síntesis de radicales libres y la permeabilidad de transición de poro en el metabolismo de la glutamina por la glutaminasa activada por fosfato^{4, 5}.

Se han desarrollado nuevos conceptos en producción de amonio. Durante la segunda mitad del siglo XX, la hiperamonemia se consideraba como producto de descomposición de la urea por las bacterias intestinales y la mayoría de dianas terapéuticas eran las bacterias del colon. Así se ha

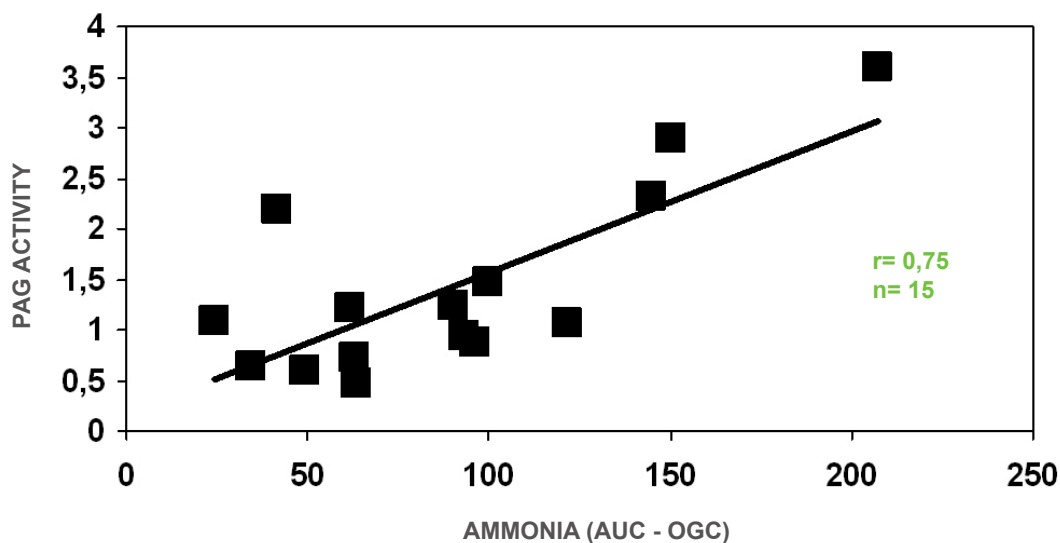

Figura 1

Tráfico de amonio entre órganos: el amonio procedente del intestino y riñón, principalmente debido a la actividad glutaminasa debe ser detoxificado en el músculo debido a la disfunción hepática. La hiperamonemia sistémica alcanza el cerebro e induce edema cerebral de bajo grado y la alteración de la neurotransmisión.

aceptado el origen bacteriano del amonio portal⁶. Sin embargo, se ha encontrado similar hiperamonemia tanto en ratas con derivación porto-cava libre de gérmenes como no libre de ellos, sustentando la teoría de que la hiperamonemia o encefalopatía pueden desarrollarse sin la participación de las bacterias⁷⁻⁹. En pacientes cirróticos la mayor hiperamonemia se ha encontrado en vísceras drenadas por la porta derivada principalmente de la deamidación de la Glutamina¹⁰. En pacientes con TIPS se vio una mayor producción de amonio en las vísceras drenadas por la porta donde había más glutamina. Por otro lado, la glutaminasa activada por fosfato (phosphate-activated glutaminase-PAG) cataliza la hidrólisis de la glutamina (Gln) para dar glutamato (Glu), energía, síntesis de nucleótidos y amonio. Se han descrito dos isoformas principales: tipo renal (K-PAG) y tipo hepática (L-PAG). La K-PAG se encuentra en riñón, cerebro y vellosidad del enterocito, mientras que la L-PAG está en el hígado. En personas sanas, la mayor actividad PAG (> 80%) se encuentra en el

intestino delgado (53 nmol glutamato min⁻¹ mg⁻¹ de proteína y una menor actividad (un 15% de la total actividad PAG) tiene el intestino grueso (20 nmol glutamato min⁻¹ mg⁻¹ de proteína)¹¹. En ratas, la distribución de la actividad PAG se encontró similar que en humanos¹². En un modelo de hiperamonemia crónico, la actividad PAG se encontró aumentada en duodeno e ileon en comparación con ratas control¹³. La actividad PAG duodenal medida en biopsias procedentes de intestino delgado se encontró casi cuatro veces elevada en pacientes cirróticos respecto a controles sanos¹⁴. Además, la actividad PAG está relacionada con la encefalopatía mínima, encontrándose mayor actividad en los pacientes con EHM y prueba de la sobrecarga oral de glutamina alterada (Figura 1).

Otro factor a tener en cuenta es la relación de la inflamación y el amonio. El papel de la inflamación en la patogénesis de la EH ha sido sustentado por diferentes vías como


Figura 2

Área bajo la curva de amonio tras la sobrecarga oral de glutamina se relaciona con la actividad glutaminasa duodenal en cirróticos. Así, podría ésta podría ser un marcador indirecto de la actividad del encima.

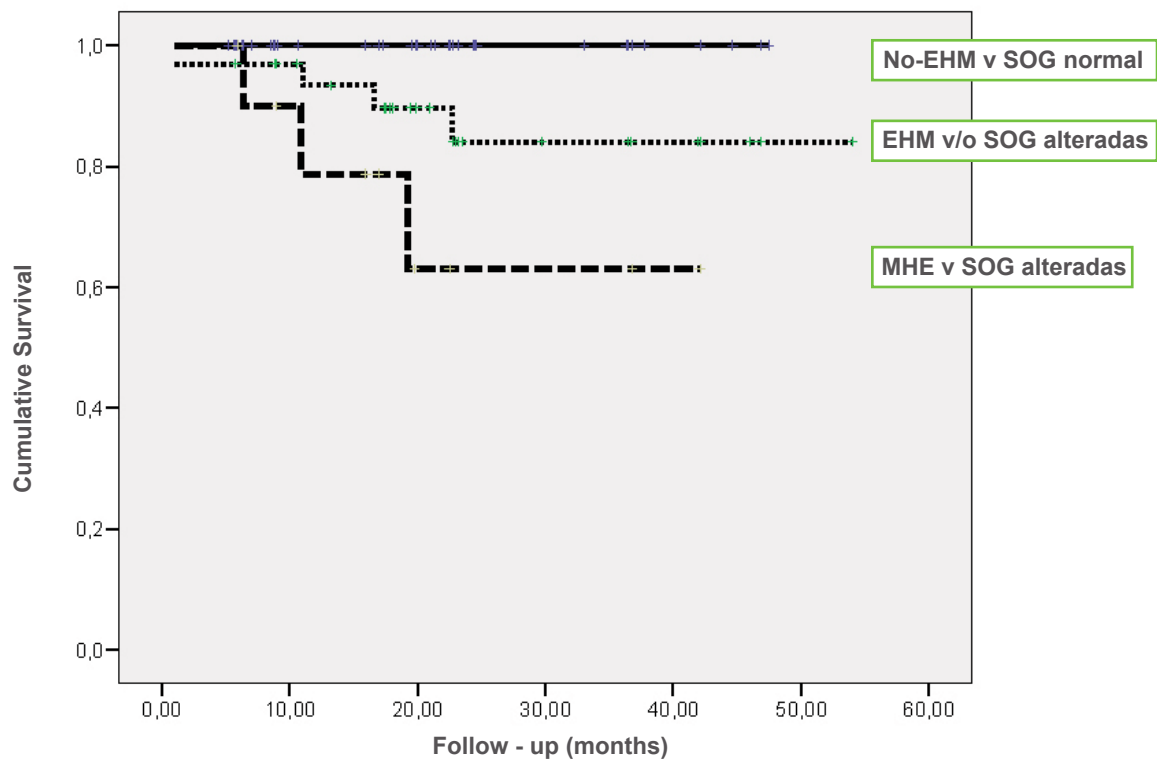


Figura 3

Una sobrecarga oral de glutamina alterada predice la supervivencia en pacientes con encefalopatía hepática mínima. EHM fue detectada mediante la medición de la frecuencia crítica de parpadeo.

el uso de antibióticos o agentes antiinflamatorios no esteroideos en la prevención de la disfunción cerebral. En pacientes cirróticos con hiperamonemia inducida mediante una solución de aminoácidos mimetizando hemorragia digestiva se ha visto que la aparición de EH depende de la existencia de inflamación sistémica¹⁵.

La inflamación en cirróticos sin infección parece derivar de la translocación bacteriana en el intestino.

No está claro si el amonio promueve la inflamación o son eventos diferenciados. Los astrocitos podrían ser un factor crítico en la interacción entre la hiperamonemia y la inflamación. El amonio es detoxicado en los astrocitos y producen el edema cerebral debido al efecto osmótico de la Glutamina. La hiperamonemia podría incrementar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica a las citoquinas sistémicas¹⁶.

Uno de los aspectos con mayor controversia acerca del papel del amonio ha sido la falta de relación entre sus niveles y el grado de coma hepático. Recientemente se han publicados estudios que correlacionan el amonio venoso y el grado de EH¹⁷. Varios factores incluyendo la respuesta inflamatoria sistémica y la función de la barrera hematoencefálica podrían modular el daño cerebral inducido por la hiperamonemia y podrían explicar el hueco entre los niveles de amonio y daño cerebral en algunos casos.

La sobrecarga oral de Glutamina es una medida indirecta de la actividad glutaminasa intestinal. La actividad glutaminasa en cirróticos se relaciona fuertemente con la producción intestinal de amonio (Figura 2). El amonio venoso se mide antes y tras una hora después de haber tomado 10 gramos de L-glutamina en 100 ml de agua. Tomando la línea

base de amonio y el amonio a la hora, se calcula el área bajo la curva y los pacientes se clasifican en sobrecarga oral de glutamina normal o alterada usando como límite 104 microgramos/ml/hora. El área bajo la curva de la sobrecarga oral de glutamina se relaciona con la disfunción hepática y una menor supervivencia en pacientes con EHM y una sobrecarga oral de glutamina alterada (Figura 3)¹⁸. La medida del metabolismo del amonio en pacientes con EH mínima podría ser útil en el manejo del paciente cirrótico porque permitiría seleccionar a los pacientes con riesgo de encefalopatía hepática y seleccionar candidatos para el trasplante hepático.

Papel del gen de la glutaminasa en el riesgo de encefalopatía hepática

El abordaje de la vertiente genética de la EH nace de la necesidad de explicar por qué cirróticos con similar función hepática y el mismo tipo de complicaciones no desarrollan EH en la misma proporción. También el hecho de que, aunque la EH mínima predispone a la aparición de EH hepática clínica, no todos los cirróticos la desarrollan¹⁹. Dada la importancia de la glutaminasa intestinal de tipo renal en la nueva patogenia de la encefalopatía hepática, ésta se eligió como diana para un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo.

En primer lugar se identificaron marcadores genéticos del gen de la glutaminasa, describiendo un ARNm original constituido por 18 exones y 17 intrones y que por maduración alternativa produce las tres isoformas de la glutaminasa intestinal^{20, 21}. Posteriormente, se seleccionaron marcadores de un solo nucleótido Snp en el Gen. La selección de dichos marcadores se hizo en base a su informatividad. Tras dicho análisis se seleccionaron 16 haplotipos, de los que 5 tienen una frecuencia mayor al 1% en caucásicos. A continuación,

Tabla 1. Evaluación del estado mental.

ESTADO MENTAL		ALTERACIÓN NEURO-MUSCULAR
Grado I	Inversión del ritmo del sueño Bradipsiquia	Incoordinación
Grado II	Desorientación en el tiempo	Asterixis
Grado III	Desorientación en el espacio	Hiperreflexia
Grado IV	Coma	Ausencia de reflejos

se diseñaron oligonucleótidos para la amplificación por PCR de las regiones de interés. En el estudio de 81 pacientes con cirrosis hepática y 81 controles sanos, no se encontraron diferencias en la distribución haplotípica ni genotípica. Entre los pacientes cirróticos el haplotipo TACG se asoció a menor producción intestinal de amonio (SOG) y a una mejor función hepática (índice MELD).

En una cohorte de extensión de 131 sujetos con cirrosis hepática y 107 controles sanos, no se encontraron diferencias en la distribución genotípica entre ambas cohortes, analizado de forma global. En el polimorfismo 2, el genotipo GG se encontró sobreexpresado en pacientes con EH clínica con respecto al grupo control (71,4% vs 38,3%; $p < 0,0001$). Además, este genotipo estaba infraexpresado en los pacientes clasificados en el grupo de bajo riesgo de EHM. Por otro lado, el genotipo CC estaba sobreexpresado en los pacientes con EH respecto a los cirróticos sin riesgo (25% vs 6,4%; $p = 0,0027$). El haplotipo TACG se encontró infraexpresado en pacientes con EH clínica frente a controles y cirróticos sin riesgo de EH (2,6% vs 14,45% vs 26,6%; $p < 0,05$). La diferencia en la expresión del haplotipo TACG fue diferente también comparando al grupo de cirróticos sin riesgo de EH frente a los cirróticos con riesgo de EH (26% vs 9,3%; OR: 0,28, IC 95%:0,09-0,83). Dicho haplotipo también se encontró estrechamente relacionado con la función hepática, el riesgo de encefalopatía hepática y la producción intestinal de amonio.

Por tanto, y dados los diferentes datos comunicados en la literatura, el gen de la glutaminasa parece el apropiado para el estudio de la influencia genética en el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática²². Se ha identificado un haplotipo, el TACG, que parece proporcionar protección frente al riesgo de desarrollar encefalopatía hepática, probablemente

por su relación con una mejor función hepática y una menor producción intestinal de amonio. En futuros estudios se deberá dilucidar cuál de estos dos factores es el predominante, así como si este haplotipo también está relacionado con una menor tasa de otras complicaciones. Actualmente no existen datos en la literatura con los que contrastar nuestros resultados, pero éstos nos revelan la necesidad de investigar a la glutaminasa como una futura diana terapéutica en el manejo del paciente cirrótico.

Diagnóstico de la encefalopatía hepática

La alteración del nivel de conciencia o la aparición de manifestaciones neurológicas en un paciente con cirrosis hepática suelen deberse a un episodio de EH episódica. No existe ninguna alteración patognomónica de esta entidad y por tanto debe realizarse un diagnóstico de exclusión. Debe realizarse una evaluación del estado mental, pues el estadiaje incluye cambios en el nivel de conciencia, función intelectual y comportamiento, siendo útil la escala de Glasgow del coma en pacientes con EH grado III-IV. Aunque las manifestaciones clínicas típicas de la encefalopatía hepática son las alteraciones de la conducta, bradipsiquia y somnolencia, junto a la asterixis, tremor y bradiquinesia (Tabla 1), se han descrito movimientos anormales, ataxia y disartria (signos parkinsonianos) que se relacionan con las alteraciones detectadas en la RM espectroscópica a nivel de los ganglios basales.

En caso de focalidad neurológica se deben excluir otras causas de encefalopatía, entre las que se encuentran las alteraciones hidroelectrolíticas, infecciones del sistema nervioso o accidentes cerebro-vasculares. No debemos olvidar la meningoencefalitis por virus C que, aunque infrecuente, se ha descrito en el contexto de la crioglobulinemia mixta esencial, asociada o no al síndrome de Sjögren o en casos de hepatitis aguda por virus C (Figura 4).

En el diagnóstico de la EH persistente es utilizado clásicamente el índice de encefalopatía porto-sistémica (EPS), escala introducida por Conn en 1977²³, que combina el estado mental, con niveles arteriales de amonio, grado de asterixis, electroencefalograma (EEG) y el test conexión numérica (TCN) (Tabla 2). En la EH episódica, el índice de EPS no ha demostrado ser superior a la exploración clínica limitándose más su uso a la EH persistente, teniendo en cuenta que el uso de unidades para el EEG, el estado mental y el TCN son arbitrarios, no se valora la edad ni el nivel educacional en el TCN y por último la pobre correlación existente entre el amonio arterial y la EH clínica. A pesar de las diferentes pruebas, el diagnóstico de EH puede ser difícil en algunos casos, especialmente en aquellos sin signos claros de cirrosis o asociado a comunicaciones porto-sistémicas. En esta situación la RM espectroscópica puede ser de ayuda ante la presencia de un patrón de alteraciones característico.

Una vez que aparecen los signos y síntomas típicos de la EH como la desorientación temporoespacial, la asterixis o alteraciones de la conducta el diagnóstico no suele ser complicado y el tratamiento, si se elimina el factor precipitante, suele condicionar la reversión de las alteraciones²⁴. Sin embargo, hay que tener presente que el desarrollo de EH condiciona un mal pronóstico a la enfermedad, de forma que se estima que la supervivencia se sitúa en torno al 25% a los 3 años de sufrir un episodio de EH clínica²⁵. Por tanto, un reconocimiento precoz de alteraciones neuropsicológicas que

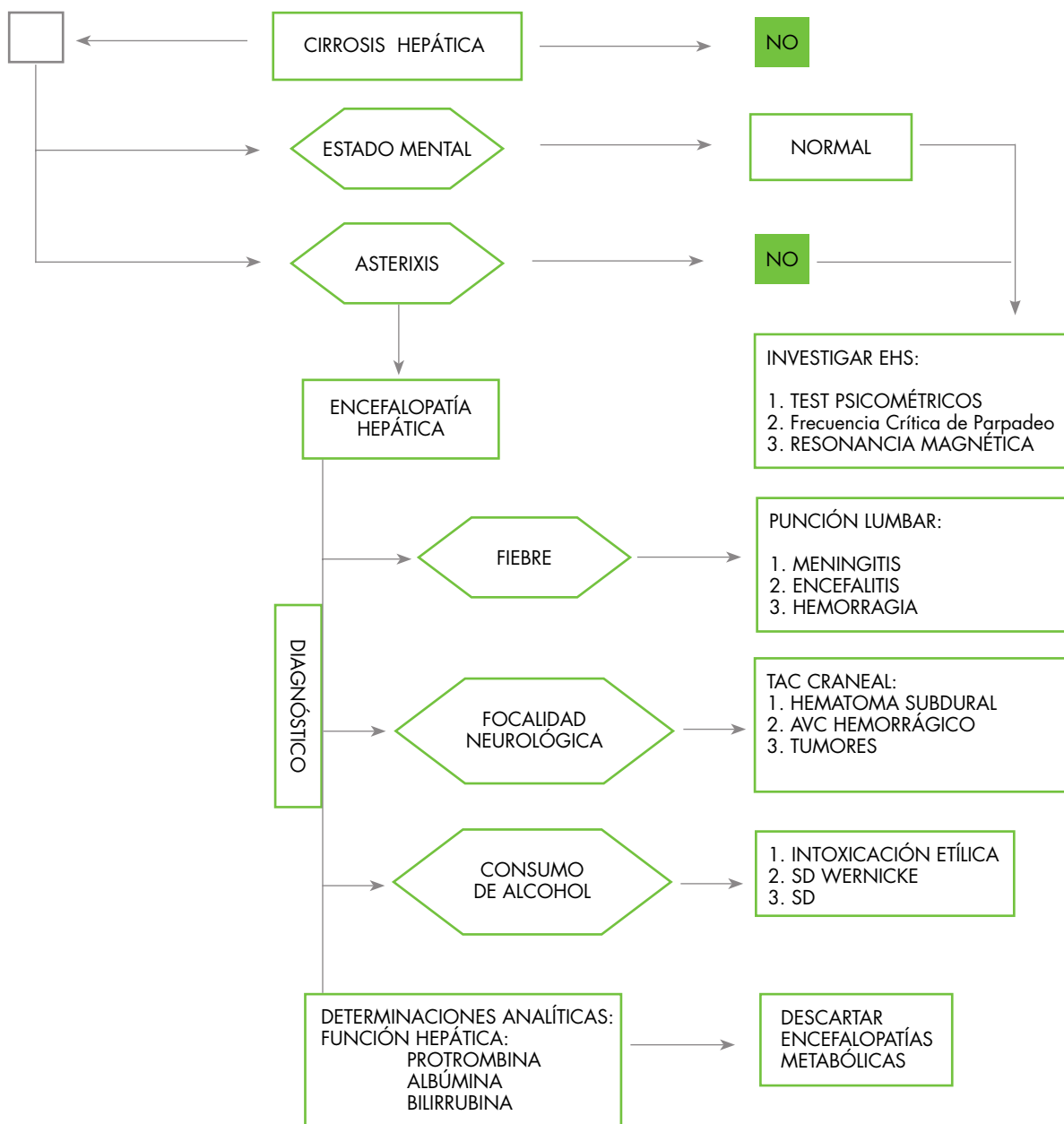


Figura 4

Protocolo diagnóstico de encefalopatía hepática.

Tabla 2. Índice de encefalopatía porto-sistémica.

		Puntos
Estado mental (x3)	normal	0
	bradipsiquia	1
	desorientación tiempo	2
	desorientación espacio	3
	Coma	4
Asterixis	ausente	0
	aislado	1
	irregular	2
	frecuente	3
	continuo	4
EEG	normal	0
	8,5-12	1
	7-8,5	2
	3-7	3
	<3	4
TCN	<30	0
	31-50	1
	51-80	2
	81-120	3
	>120	4
Amoniemia	<150	0
	151-200	1
	201-250	2
	251-300	3
	>300	4
Total		

Índice de encefalopatía: 0% - 100%.

puedan predecir el desarrollo de esta complicación es fundamental en el manejo del paciente cirrótico, para lo que es preciso investigar la presencia de EH mínima.

La encefalopatía hepática mínima (EHM) se sitúa entre el grado 0 y 1 de encefalopatía, se define como una situación en la que los pacientes con cirrosis hepática compensada muestran un número cuantificable de defectos neurofisiológicos, a pesar de un estado mental y neurológico normal en la exploración clínica rutinaria²⁶.

La importancia diagnóstica de la EHM radica en cuatro aspectos: A) Una alta prevalencia que afecta aproximadamente entre un 25-33% de los pacientes con cirrosis hepática compensada. B) La EHM se ha relacionado con un elevado riesgo de desarrollar EH clínica, por lo que se considera la primera manifestación en el espectro de alteraciones clínicas que tienen lugar en el síndrome de la EH^{27, 28}. El desarrollo de EH condiciona un mal pronóstico a la enfermedad, de forma que se estima que la supervivencia se sitúa en torno al 15-23% a los 3 años de sufrir un episodio de EH clínica²⁹. C) La EHM deteriora la capacidad de conducción³⁰. D) Por último, la EHM condiciona alteraciones en la calidad de vida, valoradas mediante un cuestionario de Perfil de Impacto de la Enfermedad (SIP)³¹, con mayor alteración en las categorías de tiempo libre, alerta, sueño/descanso, interacción social, gestión del hogar, comportamiento emocional y trabajo, donde el deterioro en la actitud laboral se puede considerar como el mayor impacto en la calidad de vida, siendo especialmente importante la afectación en profesiones que requieren destreza manual^{32, 33}.

Desafortunadamente, los test diagnósticos en la EH mínima no son uniformes, lo que da lugar a un debate respecto al diagnóstico de esta entidad, sin un consenso, por lo cual es difícil definir su prevalencia real. Los métodos más utilizados son combinaciones de test psicométricos asociado o no a test neuropsicológicos, como el EEG o potenciales evocados, no existiendo una prueba "oro".

Recientemente, en el diagnóstico de la EHM se ha diseñado una batería de test (el TCN-A, TCN-B, CN, test de la línea quebrada y la serie de puntos) que permite diagnosticar correctamente la existencia de encefalopatía hepática mínima, denominado "Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES), que parece confirmarse como referencia para el diagnóstico de la EHM³⁴. La Red Temática de Encefalopatía ha realizado una validación de estos test en la población española, con la publicación de las tablas de normalidad, que están disponibles de forma gratuita en <http://www.redeh.org>³⁵.

El uso de técnicas neurofisiológicas aporta una cierta objetividad, aunque se presentan problemas metodológicos, son poco accesibles, requieren aparataje sofisticado y análisis especializado, presentando además menor sensibilidad diagnóstica que los tests psicométricos.

El estudio de la frecuencia crítica de parpadeo (una técnica diagnóstica utilizada en la valoración neuropsicológica de diferentes enfermedades como la esclerosis múltiple, o el Alzheimer), permite diagnosticar correctamente la presencia de EHM comparado con los test psicométricos, y es también capaz de predecir el riesgo de EH en el seguimiento en relación con la función hepática^{36, 37}.

Los potenciales evocados (PE) son señales eléctricas registradas por electrodos extracelulares generadas tras la estimulación adecuada de tejidos excitables. En los últimos 20 años se han desarrollado tres modos de estimulación exógena, potenciales evocados visuales (PEV), potenciales evocados auditivos de tronco (BAEP) y potenciales evocados somato-sensitivos (PES), además de un modo endógeno que permite la detección de potenciales retardados (onda P300) auditivos y visuales. De los diferentes trabajos publicados se puede concluir que los potenciales evocados somato-sensoriales y potenciales endógenos (P300) parecen ser las pruebas más objetivas para el diagnóstico de EHM³⁸. La gran desventaja de los test electrofisiológicos comparado con los test psicométricos es la necesidad de un equipo sofisticado y de personal cualificado, lo que implica un mayor coste y dificultad para su realización.

Las técnicas de neuroimagen pueden tener una significativa contribución en el diagnóstico, evaluación y manejo de pacientes con EH. Modalidades como la resonancia magnética (RM), resonancia magnética espectroscópica (RMs) y la tomografía con emisión de protones (SPECT) permiten una evaluación rápida y no invasiva de la estructura, fisiología y características bioquímicas del cerebro. La RM en pacientes con cirrosis hepática sin evidencia clínica de EH, muestra una señal hiperintensa bilateral y simétrica a nivel de los ganglios basales en las imágenes potenciadas en T1, oscilando su prevalencia entre el 52 –100%. Se ha llegado a considerar que este aumento de la intensidad en los ganglios basales en pacientes con cirrosis hepática, podría ser un marcador morfológico de la EH, siendo su explicación más probable el depósito anormal de manganeso, y que su detección en ausencia de otros trastornos indicaría la existencia de EH mínima³⁹. La Resonancia magnética espectroscópica (RMs) permite detectar la concentración cerebral de ciertos metabolitos que pueden estar implicados en la alteración de la neurotransmisión que acontece en la EH. Su detección, en ausencia de trastornos neuropsicológicos, indicaría la existencia de EH mínima. En la modalidad protónica (RMs-1H) las alteraciones más frecuentemente detectadas en pacientes con EHM o EH, son niveles elevados de Glutamina (o cociente glutamina/glutamato (Glx)) y niveles descendidos de mioinositol (ml) y colina. La tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT) es un buen método para medir el flujo sanguíneo a nivel de las diferentes áreas cerebrales. Son muy pocos los estudios realizados hasta la fecha utilizando esta técnica, debido sobre todo a su escasa accesibilidad y alto costo.

En los pacientes con cirrosis hepática compensada debemos controlar periódicamente la evolución de la función hepática y comprobar el desarrollo o no de comunicaciones porto-sistémicas mediante endoscopia oral o ecografía hepato-portal. En pacientes con disfunción hepática (≥ 6 puntos en el estadiaje de Child-Pugh) y con varices esófago-gástricas de mediano o gran tamaño, se debe investigar la existencia de encefalopatía hepática mínima mediante el empleo de tests psicométricos, así como el metabolismo del amonio.

Tratamiento de la encefalopatía hepática

El tratamiento de la EH debe ir encaminado a disminuir la producción de amonio, aumentar su eliminación, mejorar la situación hemodinámica sistémica y evitar el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica (RIS). Cuando se evalúan los efectos de la intervención para la EH se han encontrado

tasas de mejoría en el grupo placebo entre el 40-70%. En este cambio de enfoque, el origen de la hiperamoniemia es diferente según el factor que desencadene la aparición de la EH (Tabla 3). En casos de hemorragia digestiva, disfunción renal por diuréticos o hipopotasemia, la amoniogénesis renal sería la diana terapéutica, mientras que en pacientes con estreñimiento, comunicaciones porto-sistémicas o antecedentes de ingesta proteica excesiva, sería la hiperamoniemia de origen intestinal la que habría que reducir. La identificación y tratamiento de los factores desencadenantes es probablemente más efectivo que ningún tratamiento farmacológico.

Tabla 3. Factores precipitantes de la EH.

- Deshidratación
- Hemorragia digestiva
- Infección (peritonitis bacteriana espontánea, infección urinaria o pulmonar)
- Estreñimiento
- Excesiva ingesta proteica
- Utilización de fármacos psicoactivos
- Hipopotasemia
- Fracaso renal
- Obstrucción urinaria
- Hiponatremia
- Cirugía
- Comunicación transyugular intrahepática porto-sistémica
- Deterioro agudo de la enfermedad de base (hepatitis aguda, hepatotoxicidad por fármacos)
- Carcinoma hepatocelular
- Enfermedad hepática terminal

Tratamiento farmacológico

Los disacáridos no absorbibles junto a la restricción proteica, se consideran el tratamiento de elección de la encefalopatía hepática desde los años 80.

Tradicionalmente, la Lactulosa/Lactitol son el pilar de la terapia de la EH, centradas en reducir los niveles de amonio, con la hipótesis de que el colon es el órgano principal que lo genera. Se acepta que el mecanismo de acción de los disacáridos no absorbibles es a través de la modificación del pH y la flora bacteriana del colon, pero existen datos que sugieren que el lactitol podría afectar la generación de amonio a nivel del intestino delgado mediante un acortamiento del tiempo del tránsito intestinal⁴⁰. Recientemente un meta-análisis ha evaluado los efectos beneficiosos y perjudiciales de los disacáridos no absorbibles en pacientes con EH. En la revisión sistemática se concluye que no existe evidencia suficiente para recomendar o refutar su uso⁴¹. Al comparar los disacáridos no absorbibles con placebo o no intervención, los autores encuentran beneficios ((RR 0,62; IC 95%:0,46-

0,84). Efecto que no se observó cuando se incluyeron los estudios de calidad alta (RR 0,92; IC 95%:0,42-2,04). El efecto beneficioso sólo se observa en los estudios de calidad baja, realizado en pacientes con EH mínima, mal definida, sin dar resultados post tratamiento, lo que refleja un sesgo de mala calidad metodológica de los ensayos.

En comparación con los antibióticos, los análisis demuestran que los antibióticos aparentemente son estadísticamente superiores a los disacáridos no absorbibles para la mejoría de la EH, disminución del amoniaco en sangre y mejoría de los test psicométricos, con un riesgo mayor de ninguna mejoría (RR 0,124; IC 95%:1,02-1,50). No se encontraron diferencias para la mortalidad y efectos adversos. Por último, la revisión realiza un análisis adicional para los enemas de lactulosa/lactitol, cuyo uso en la clínica diaria está basado en un análisis intermedio de un único ensayo pequeño, de tres brazos que compara enemas de lactitol, lactulosa y de agua corriente. El ensayo se detuvo tras un análisis intermedio, que indicó un beneficio significativo de los enemas de lactitol en comparación con los de agua corriente, con un nivel de significación de $p=0,004$, superior a 0,001 nivel de significación aceptado para evitar resultados falsos positivos, por lo tanto la interrupción del estudio es discutible, además no se hallaron diferencias entre los enemas de lactulosa y los de agua corriente.

A raíz de estos resultados, los disacáridos no absorbibles no deberían servir de comparador en los ensayos aleatorizados en la EH. Se requieren ensayos, que comparen los disacáridos no absorbibles frente a placebo sin efecto catártico y otros laxantes. Y con esta finalidad, Prasad y cols han demostrado que la lactulosa mejora significativamente tanto las alteraciones cognitivas como el test de calidad de vida en pacientes con EHM, comparado con un grupo placebo⁴². Otro de los pilares clásicos en el tratamiento de la EH es la restricción proteica, los estudios incluidos en el metaanálisis están basados en una dieta hipoproteica, cuya eficacia ha sido cuestionada en un estudio reciente⁴³. Se observó que la restricción proteica no mejoró la evolución de la EH aguda y se asoció a alteraciones del metabolismo nitrogenado. Por lo tanto, nuestra actitud en no restringir la ingestión de proteínas, se considera necesario un aporte proteico de 1,2 gr/kg/día para conseguir un balance nitrogenado estable, pues en pacientes cirróticos la mayor parte del amonio se extrae del músculo, de ahí la importancia de mantener un buen estado nutricional.

Respecto a los antibióticos, se cree que el mecanismo de acción es a través de la disminución de amoniaco generado por la flora intestinal, sin embargo existen datos para pensar que el mecanismo de acción de la Neomicina es sobre el metabolismo de la mucosa intestinal, mediante la inhibición de la actividad glutaminasa intestinal en ratas sometidas a derivación porto-cava⁴⁴. El tratamiento prolongado con Neomicina puede resultar tóxico. Existe un antibiótico, la Rifaximina, sin absorción a nivel intestinal y que surge como una alternativa a los aminoglucósidos. En los diferentes estudios realizados, la Rifaximina es comparable o superior a otros antibióticos y disacáridos no absorbibles, obteniendo una mejoría clínica más precoz en comparación con los disacáridos no absorbibles con una mejor tolerancia⁴⁵. Finalmente, los pacientes en tratamiento con Rifaximina requieren un menor número de hospitalizaciones, con una estancia hospitalaria más corta respecto a los pacientes en tratamiento con disacáridos⁴⁶. Rifaximina fue probablemente significativamente más efectiva

que la lactulosa, quizás en parte por una mejor tolerancia y menos efectos secundarios. Sin embargo, estos estudios son retrospectivos, y serían necesarios realizar estudios prospectivos para confirmar el coste-efectividad de este tratamiento.

Uno de los mayores riesgos asociados con el uso prolongado de antibióticos es la creación de resistencia a los mismos. Una solución podría ser el uso de Rifaximina de forma intermitente alternando con otros tratamientos como probióticos o disacáridos.

Por otro lado, la vía más importante de eliminación de amonio y que no requiere consumo de energía es el ciclo de la urea y, en pacientes cirróticos la mayor parte del amonio se extrae del músculo. La L-ornitina-L-aspartato (LOLA) es un complejo aminoacídico que estimula tanto el ciclo de la urea, al tiempo que aumenta la síntesis proteica muscular. En dos estudios randomizados y doble ciego para el tratamiento de la EH tipo C, LOLA fue superior a placebo en la mejoría del estado mental, el descenso de la hiperamoniemia y mejoría de los test psicométricos, tanto administrado vía oral como intravenosa^{47, 48}. De los datos se deduce que la LOLA es más efectiva por vía intravenosa que oral, probablemente porque en la administración oral parte del aspartato sufre transaminación en la mucosa intestinal de forma que la eficacia de la LOLA viene más determinada por la molécula L-ornitina.

Entre las medidas terapéuticas encaminadas a modular la neurotransmisión, el Flumazenilo, un antagonista de los receptores benzodiazepínicos del complejo receptor GABA-A, aunque no influye en la supervivencia ni en la tasa de recuperación final, podría ser beneficioso en un tercio de pacientes ya que mejoraría el estado mental a corto plazo⁴⁹. El Flumazenilo podría utilizarse como fármaco de elección en pacientes con EH desencadenada por el uso de benzodiazepinas y sería un fármaco de segunda línea en pacientes con EH no respondedores a medidas habituales, basándose en su efecto beneficioso en la capacidad de disminuir el tono GABAérgico, aumentado por la síntesis de neuroesteroides provocada por la hiperamoniemia.

El uso de probióticos en el tratamiento de la EH ha obtenido efectos beneficiosos, como descenso de niveles de citoquinas. Aunque su papel podría ser más en asociación con otras terapias como antibióticos⁵⁰.

Aunque el amoniaco es crítico en la patogénica de la EH, existen otros factores importantes en modular el efecto de la hiperamoniemia, entre ellos el papel de la RIS para favorecer la neurotoxicidad del amonio, como se pone de manifiesto en pacientes sometidos a hiperamoniemia donde sólo se detectan manifestaciones de EH en pacientes con RIS.

Por último, dado que el desarrollo de un episodio de EH se acompaña de una baja tasa de supervivencia al año, estimada entre el 42% y el 58%, el trasplante hepático debe ser el tratamiento definitivo de esta complicación mayor de la cirrosis hepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT et al. Hepatic encephalopathy- Definition, Nomenclature, Diagnosis, and Quantification: Final report of the working party

- at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35(3): 716-721.
2. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2004; 19:345-9.
 3. Wright G, Jalan R. Ammonia and inflammation in the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Pandora's box? *Hepatology* 2007; 46:291-4.
 4. Häussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, Ernst T, Bayer S, Langer M, Gerok W, Hennig J. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 1994; 107:1475-80.
 5. Albrecht J, Norenberg MD. Glutamine: a Trojan horse in ammonia neurotoxicity. *Hepatology* 2006; 44:788-94.
 6. Sherlock S. Chronic portal-systemic encephalopathy: update 1987. *Gut* 1987; 28:1043-1048.
 7. Nance FC, Kline DG. Eck's fistula encephalopathy in germ-free dogs. *Ann Surg* 1971; 174:856-861.
 8. Warren KS, Newton WL. Portal and peripheral blood Ammonia concentrations in germ-free and conventional guinea pigs. *Am J Physiol* 1959; 197:717-720.
 9. Weber FJL, Veach GL. The importance of the small intestine in gut ammonium production in the fasting dog. *Gastroenterology* 1979; 77:235-240.
 10. Olde Damink SW, Jalan R, Redhead DN, Hayes PC, Deutz NE, Soeters PB. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology* 2002; 36:1163-71
 11. James LA, Lunn PG, Middleton S, Elia M. Distribution of glutaminase and glutamine synthase activities in the human gastrointestinal tract. *Clin Sci* 1998; 94:313319.
 12. James LA, Lunn PG, Elia M. Glutamine metabolism in the gastrointestinal tract of the rat assessed by the relative activity of glutaminase (EC 3.5.1.2) and glutamine synthetase (EC 6.3.1.2). *Br J Nutrition* 1988; 79:365372.
 13. Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Adv Exp Med Biol* 1994; 368:125-34.
 14. Romero-Gomez M, Ramos-Guerrero R, Grande L, de Teran LC, Corpas R, Camacho I, Bautista JD. Intestinal glutaminase activity is increased in liver cirrhosis and correlates with minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2004; 41:49-54.
 15. Shawcross DL, Davies NA, Williams R, Jalan R. Systemic inflammatory response exacerbates the neuropsychological effects of induced hyperammonemia in cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40:247-54.
 16. Wong D, Dorovini-Zis K, Vincent SR. Cytokines, nitric oxide, and cGMP modulate the permeability of an in vitro model of the human blood-brain barrier. *Exp Neurol* 2004; 190:446-55.
 17. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, Van Lente F, Arroliga AC, Mullen KD. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med.* 2003 Feb 15; 114(3):188-93.
 18. Romero-Gomez M, Grande L, Camacho I. Prognostic value of altered oral glutamine challenge in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2004; 39:939-43.
 19. Romero-Gómez M, Boza F, García Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. Subclinical Hepatic Encephalopathy Predicts The Development Of Overt Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2718-23.
 20. Modi WS, Pollock DD, Mock BA, Banner C, Renauld JC, Van Snick J. Regional localization of the human glutaminase (GLS) and interleukin-9 (IL9) genes by in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet* 1991; 57:114-16.
 21. Elgadi KM, Meguid RA, Qian M, Souba WW, Abcouwer SF. Cloning and analysis of unique human glutaminase isoforms generated by tissue-specific alternative splicing. *Physiol Genomics* 1999; 1: 51-62
 22. Romero-Gómez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2005; 20:319-25.
 23. Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, Levy LL. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72:573-583.
 24. Blei AT, Cordoba J. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001; 196(7):1968-1976.
 25. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30(5):890-895
 26. Gitlin N, Lewis DC, Hinkley L. The diagnosis and prevalence of subclinical hepatic encephalopathy in apparently healthy, ambulant, non-shunted patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1986; 3: 75-82.
 27. Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(5):531-535.
 28. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(8):2029-2034.
 29. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999; 30(5):890-895
 30. Wein C, Koch H, Popp B, Oehler G, Schauder P: Minimal Hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology* 2004; 39: 739-745.
 31. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998; 28: 45-49.
 32. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WCJ, Krabbe PF, Shalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2000;32:748-753.
 33. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease* 2001; 16:37-41.
 34. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34(5):768-773.
 35. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, del Olmo J, Fernández A, Flavia M, Company L, Poveda MJ, Felipe V: En nombre de la Red Nacional de investigación de Encefalopatía Hepática. Normality tables in the Spanish population for phycometric test used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Med Clin(Barc)* 2006; 127:246-9.
 36. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2002; 35:357-366.
 37. Romero Gómez M, Córdoba J, Jover R, Del Olmo JA, Ramírez M, Rey Ramón et al. Value of the critical Flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007 en prensa.
 38. Kullmann F, Hollerbach S, Holstege A, Schölmerich J. Subclinical hepatic encephalopathy: The diagnostic value of evoked potentials. *J Hepatol* 1.995; 22: 101-110.

39. Kulisevsky J, Pujol J, Balanzo J, Junqué C, Deus J, Capdevilla A, Villanueva C. Pallidal hyperintensity on magnetic resonance imaging in cirrhotic patients: clinical correlation. *Hepatology* 1992; 16:1382-1388.
40. Masini A, Efrati C, Merli M, et al. Effect of lactitol on Blood Ammonia response to oral glutamine challenge in cirrhotic patients: Evidence for an effect of Nonabsorbable disaccharides on small intestine ammonia generation. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3323-3327.
41. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Disacáridos no absorbibles para la encefalopatía hepática (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
42. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive function and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007; 45:549-559.
43. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic Hepatic Encephalopathy, *J Hepatol* 2004; 41:38-43.
44. Hawkins R, Jessy J, Mans A.M, Chedid A, DeJoseph M.R. Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. *Hepatic encephalopathy. Hyperammonemia, and ammonia toxicity*. Edited by V. Felipe and S. Grisola, Plenum, New York, 1994.
45. Kenneth R. Lawrence, Pharm.D, and Jacqueline A.Klee, Pharm D. Rifaximin for the treatment of Hepatic Encephalopathy. *Pharmacology* 2008; 28(8):1019-1032.
46. Leevy B, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of Hepatic Encephalopathy. *Dig Dis Schi* 2007; 52:737-741
47. Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Gortelmeyer R, Hendricks R, Heurser B, Kukliniski B, Meister H, et al. Oral L-ornithine-L.aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol* 1998; 28:856-64
48. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: result of a placebo-controlled, double blind study. *Hepatology* 1997; 25:1351-60
49. Als-Nielsen B, Kjaengard LL, Gluud C. Benzodiazepine receptor antagonists for acute and chronic hepatic encephalopathy. (Revisión Cochrane). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2003 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2003 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
50. Loguercio C, Federico A, Tuccillo C, Terracciano F, D Auria MV, De Simone C et al. Beneficial effects of a probiotic VSL 3 on parameters of liver dysfunction in chronic liver diseases. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:39-46

LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMOR: SU IMPLICACIÓN EN EL CÁNCER COLORRECTAL

L. De la Cruz-Merino, F. Henao-Carrasco, T. García-Manrique

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

El término inmunidad proviene de la palabra latina "inmunitas", referido a la protección de los senadores romanos frente a los procesamientos legales mientras ocupasen su cargo público. Este término ha ido ganando acepciones con el transcurso del tiempo, empleándose en Medicina para definir la reacción que el propio organismo genera para vencer la agresión por patógenos exógenos, inicialmente de índole infecciosa. Más reciente es el reconocimiento de la generación de respuestas inmunes por antígenos derivados de los procesos neoplásicos.

La mayoría de tumores sólidos inducen una reacción inmune en el huésped que es objetivable en los estudios histopatológicos. En este sentido, los tejidos del cáncer colorrectal están infestados de células que forman parte de nuestro sistema inmunológico, sugiriéndose que el número de linfocitos presentes puede jugar un papel pronóstico con potencial impacto en la supervivencia de los enfermos.

En Europa, se diagnostican cada año 376.000 casos nuevos de cáncer colorrectal, con una mortalidad de 203.700 pacientes. Es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo, siendo una de las neoplasias más comunes en ambos sexos^{1,2}. En la mayoría de los países desarrollados, gracias a las técnicas de screening y diagnóstico y a los avances en el campo de la cirugía y la radio-quimioterapia, se ha logrado una notable mejoría de la supervivencia en las últimas décadas.

La mayoría de los tumores que afectan el área colorrectal son de tipo adenocarcinoma que, en un gran porcentaje de los casos, es de tipo bien o moderadamente diferenciado. Cuando una neoformación colorrectal sobrepasa la barrera de la muscular de la mucosa para llegar a la submucosa, se producen reacciones locales en el tejido del huésped y varias células proinflamatorias se acumulan en los bordes de invasión tumoral, creándose un microambiente inmunitario y una respuesta inmune frente al tumor.

Microambiente inmune tumoral

El sistema inmune, en condiciones normales, es un guardián eficaz contra el cáncer. La actividad antitumoral del sistema inmune se encuentra mediada inicialmente por la inmunidad innata, que se sirve de células efectoras circulantes como las células Natural Killer (NK), neutrófilos y macrófagos. Posteriormente, entra en escena la inmunidad adaptativa, más tardía, específica y con capacidad de generar células de memoria, constituida fundamentalmente por linfocitos B y T (inmunidad humoral y celular).

El desarrollo del cáncer puede explicarse, al menos en gran parte, por el triunfo de los mecanismos de escape inmunosupresores del tumor frente a los eventos inmunológicos que el huésped genera contra el tumor. Este escenario supone un área de gran interés para los investigadores del microambiente tumoral, con evidencias que apoyan la teoría de que una potente reacción inmune efectiva contra determinados antígenos (epítomos) tumorales puede ocasionar la superación de los mecanismos de escape y, finalmente, la destrucción y el control del cáncer.

Los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) son linfocitos localizados en los infiltrados inflamatorios presentes en los islotes tumorales y en el estroma peritumoral de los tumores sólidos y están compuestos de linfocitos T citotóxicos (TCD8), células NK y linfocitos T colaboradores o helper (TCD4). Entre éstos últimos se encuentran los linfocitos T reguladores (Tregs) anteriormente denominados linfocitos supresores, actores fundamentales en la limitación y el control de la respuesta inmune. Si bien estos Tregs cumplen una función netamente fisiológica de prevención de fenómenos autoinmunes en el huésped, con objeto de evitar una respuesta excesiva a antígenos propios, en el caso de las neoplasias malignas su presencia parece cumplir una función inmunosupresora que impide la destrucción tumoral inmunomediada. La relación entre TCD8/NK y Tregs en el microambiente tumoral-peritumoral parece explicar en última instancia el efecto final de la reacción inmune generada, respuesta inmune efectiva o efecto inmunosupresor y tolerancia-energía^{3,4}.

El sistema inmune es un sistema homeostático que dispone de mecanismos de autorregulación para prevenir una respuesta excesiva y lesiva para el organismo con destrucción de células normales. Uno de los puntos de control clave en esta respuesta inmune acontece cuando el receptor de los linfocitos T (LT) reconoce el complejo antígeno-HLA. En este momento se puede inducir, no sólo la activación y diferenciación de las células T sino también la apoptosis de las mismas. La interacción es muy compleja e involucra a una serie de ligandos, uno de los cuales es CD 40, molécula de superficie que hace una aparición temprana en los LT activados. Este ligando es esencial para la formación de anticuerpos por linfocitos B inducidos por LT y para la activación de las células presentadoras de antígeno (APC) que desencadenan la respuesta inmune celular. La interacción del ligando CD 40 con su receptor en las células B y APC ocasiona la regulación al alza de 2 proteínas de superficie en las mismas, CD 80 y CD 86. Cuando CD 80 y CD 86 interactúan con CD 28 en los LT (sinapsis inmune) el resultado es la activación de los LT. Sin embargo, la interacción con el Antígeno 4 asociado a Linfocitos T Citotóxicos (CTLA-4) en los linfocitos T ocasiona anergia o tolerancia inmune. CTLA-4 (CD 152) se produce y moviliza a la sinapsis inmune después de 2-3 días de la activación de las células T, uniéndose a los receptores de células T (RCT) CD 80 y CD 86 (5) (Figura 1).

La unión preferente de CD 80 y CD 86 con CTLA-4 resulta en la reducción en la producción de IL-2 y, por ende, de LT activados. Un retraso temporal en la aparición de CTLA-4 en la superficie de las células T en la sinapsis inmune podría ocasionar la activación de los LT inducidos por RCT y CD 28, de manera que se induciría su activación y expansión, potenciándose la respuesta inmune⁶.

Valor pronóstico de los linfocitos Infiltrantes de tumor (TIL) en cáncer colorrectal

Los linfocitos son reconocidos al microscopio como pequeñas células que responden a la tinción clásica de hematoxilina-eosina, diferenciándose de forma clara de otras

células de la serie blanca sanguínea como las células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, macrófagos y mastocitos. En un trabajo publicado en Jass JR y cols⁷, se apuntaba la posibilidad de que la infiltración por linfocitos a lo largo del margen invasor del cáncer rectal fuera un factor pronóstico independiente para la supervivencia.

Ropponen KL y col⁸ confirmaron el impacto pronóstico de los TIL en el cáncer colorrectal, cuantificando su número en el estroma tumoral y a lo largo del margen invasivo y subdividiendo en cuatro grupos en función del grado histológico, demostrando que son un factor que predice la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. Se observó también que hay una correlación inversa entre la presencia de TIL y el estadio tumoral, así en fases avanzadas de la enfermedad (estadios C y D de Dukes) hay menor número de TIL que en etapas tempranas (estadios A y B de Dukes).

El concepto de TIL fue ampliado para incluir los agregados linfocitarios que se forman alrededor del margen de invasión tumoral (conocidos como "reacciones linfoides similares a la enfermedad de Crohn"). Estos acúmulos de linfocitos parecen ser un factor independiente para aumentar la supervivencia en el cáncer colorrectal derecho⁹.

La hiperplasia folicular y paracortical en los ganglios linfáticos regionales también supone un factor pronóstico importante en el cáncer colorrectal. Phil E y cols¹⁰, demuestran en su estudio que la respuesta inmune que se lleva a cabo en el tejido linfático regional puede influir en la supervivencia. Este estudio es de una importancia particular ya que correlaciona la respuesta inmune que se produce en el lecho tumoral y la que se forma en el primer asentamiento linfático. Ambas respuestas están en relación directa, así las células dendríticas inmaduras migran desde la localización primaria tumoral hasta el ganglio linfático regional para madurar y convertirse en células presentadoras de antígeno para los linfocitos T.

En la mayor parte de los tumores colorrectales, los tejidos tumorales están infiltrados por un escaso número de linfocitos y solamente el área que corresponde al margen tu-

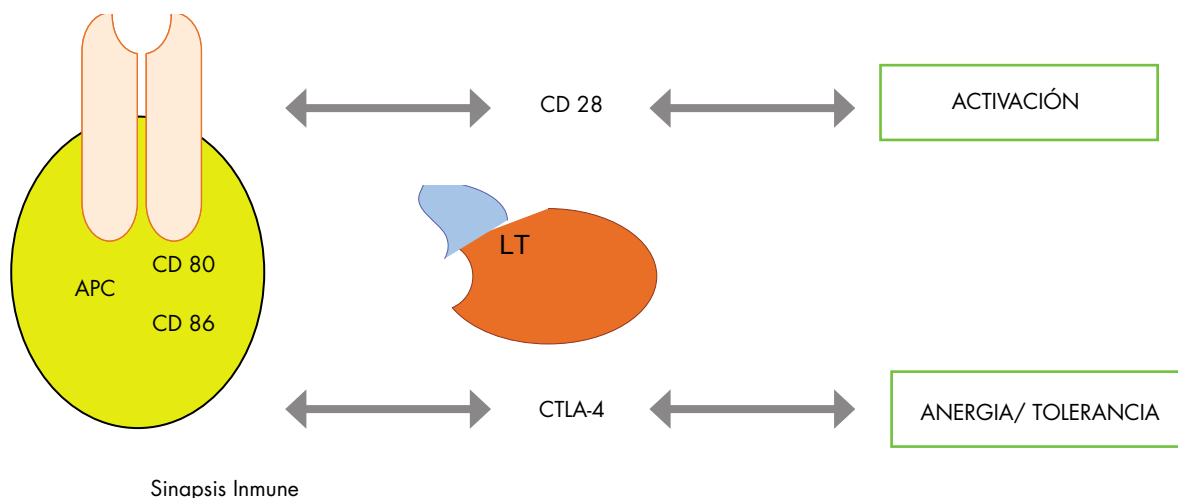


Figura 1

Interacción molecular en la sinapsis inmune. Fuente: elaboración propia.

moral es la que contiene una mayor densidad de linfocitos y otras células inflamatorias. Normalmente, acompañando a los linfocitos, suele haber otro tipo de células proinflamatorias como los neutrófilos y macrófagos. Los linfocitos suelen ser células T CD4 o CD8, mientras que las células B se observan generalmente en los folículos linfoides que raramente se encuentran presentes. Los linfocitos intraepiteliales son, por regla general, del tipo CD8. El número de estos CD8 se correlaciona con una mayor supervivencia libre de enfermedad, tal y como han demostrado distintos estudios¹¹⁻¹². Estos resultados sugieren la importancia de los TIL, particularmente aquellos del subtipo T CD8+, los cuales poseen un efecto antitumoral constatado por el efecto positivo que producen en la supervivencia de los pacientes.

Diederichsen AC y cols¹³ demostraron mediante un análisis de citometría de flujo que una bajo ratio de CD4/CD8 es un factor pronóstico independiente para una mayor supervivencia. También dejan claro el papel inmunosupresor que pueden ejercer los linfocitos T reguladores CD4+, CD25+ y FOXP3+.

En el año 2006, Galon JC y cols publicaron en Science¹⁴ un estudio de enorme relevancia y trascendencia clínico-patológica. Se analizaron genómicamente 75 casos de carcinoma colorrectal operados en estadios I a III, y 415 casos con tissue microarrays, observándose cómo los tumores que no recaían tenían mayor densidad de células inmunes (TCD3, TCD8, TCD45RO-memoria y granzima B) en las regiones tumorales analizadas, frente a los que recidivaban. En este estudio se demuestra que la expresión de la inmunidad adaptativa con Th1 es inversamente proporcional a la recurrencia tumoral, así los pacientes con un incremento de la expresión de genes para Th1 tenían mejor pronóstico. Se analizó tanto el centro tumoral como los márgenes de invasión y aquellos pacientes que no presentaron recurrencia tenían mayor densidad de células inmunes, tanto en el centro tumoral como en los márgenes. Los enfermos con baja densidad de linfocitos totales TCD3 y linfocitos de memoria (CD45RO+) tenían muy mal pronóstico, similar al de los enfermos con metástasis a distancia (estadios IV). Los enfermos fueron estratificados de acuerdo a la clasificación UICC-TNM, objetivándose que una intensa respuesta inmune in situ se relacionaba con un pronóstico favorable independientemente de la extensión local del tumor y la afectación ganglionar locoregional. Las conclusiones de este estudio deberían llevar a un replanteamiento del abordaje diagnóstico e histopatológico de esta neoplasia y de sus consecuencias pronósticas e inclusive terapéuticas, toda vez que se demuestra que el tipo, densidad y localización de las células del sistema inmune en carcinoma colorrectal tiene un valor pronóstico superior e independiente de los factores pronósticos clásicos en esta neoplasia (estadio según clasificación UICC-TNM y afectación ganglionar).

Múltiples análisis dejan claramente indicado que el impacto en la supervivencia de los linfocitos CD8+ en el cáncer de colon es más evidente cuando el período de seguimiento es mayor. De hecho, en un seguimiento entre los pacientes que presentan niveles altos y bajos de CD8+, las curvas de supervivencia en los dos primeros años de seguimiento se encuentran muy unidas y empiezan a separarse a medida que van pasando los meses. Los pacientes que se estudiaron durante más tiempo, presentaron una menor incidencia de recidiva local y de metástasis a distancia; esto podría estar condicionado porque la respuesta inmune en el tejido dañado inhiba la producción de metástasis o microme-

tástasis, tanto en los ganglios linfáticos regionales como en localizaciones a distancia.

Chiba T y cols¹⁵ propugnaron en su trabajo la hipótesis de que la presencia de linfocitos T CD8+ en el tejido tumoral podría generar un estado de inmunovigilancia en el organismo que impidiera la producción de metástasis a distancia del tejido tumoral. Asimismo, Pages F y cols¹⁶, demostraron que una invasión metastática temprana se asociaba a una pobre respuesta inmune en el tejido tumoral. Un hecho similar se observa en el seguimiento de los pacientes que presentan una hiperplasia de la zona paracortical de los ganglios linfáticos regionales, pues las curvas de supervivencia en los primeros años de seguimiento se presentan muy unidas, separándose a lo largo del tiempo, a favor de aquellos pacientes que presentan un grado de hiperplasia paracortical mayor.

Células natural killer: su función en el cáncer de colon

Las células "natural killer" destruyen in vitro algunos tipos de células tumorales, especialmente células que han reducido la expresión de HLA-1 pero expresan ligandos para activar los receptores de las células NK. Las moléculas HLA-1 (presentes en la mayoría de las células sanas del organismo) producen señales inhibitorias sobre las células NK, por ello los tumores sin HLA-1 (que escapan más fácilmente al control por parte de los linfocitos T) son susceptibles a NK¹⁷.

La mayoría de las células NK expresan el marcador CD69 activado cuando se produce enfermedad en el intestino grueso. Por el contrario, hay muy poca expresión de CD69 en las células NK en la mucosa colónica normal. Cuando hay una mayor infiltración por células "asesinas" NK, se produce un descenso en el número de ganglios linfáticos regionales metastatizados por la enfermedad tumoral.

El número de células NK juega un papel independiente como factor pronóstico para una mayor supervivencia global y libre de enfermedad. Estas células generalmente se encuentran localizadas a lo largo de los márgenes invasivos del tumor. Estos hallazgos sugieren que las células NK conviven en un microambiente inflamatorio con otro tipo de células de nuestro sistema inmune para hacer frente a la enfermedad neoplásica^{18, 19}.

Inestabilidad de microsatélites e infiltración por TIL

El alto nivel de inestabilidad en los microsatélites de DNA se produce en el cáncer colorrectal hereditario no polipósico y en algunos casos de tumores colorrectales. En ellos, suele haber una infiltración del epitelio tumoral por linfocitos CD3+ y CD8+ que puede ser el resultado de un reconocimiento inmunológico anómalo de proteínas mutadas en la superficie epitelial. Se postula que la inestabilidad de los microsatélites pueda estar asociada con una mayor infiltración de linfocitos T en los tejidos tumorales^{20, 21}.

Células dendríticas y su interrelación con TILs

Las células dendríticas son las células presentadoras de antígeno más potentes. Numerosos estudios en la actualidad intentan indagar en su función para poder utilizarlas en el campo de la inmunoterapia activa (vacunas).

En el cáncer colorrectal, las células dendríticas se distribuyen a lo largo de todo el margen invasivo tumoral, una vez que ya han alcanzado la maduración en los folículos linfoides²². El valor pronóstico de estas células es muy importante. Dadabayev AR y cols²³ publicaron que células con HLA II están distribuidas por el estroma tumoral y los casos con mayor concentración de células con HLA II se asocian a una supervivencia menor; esto puede ser debido a que las células presentes con HLA II sean todavía inmaduras, ya que las células maduras escasean en la zona tumoral. También, una sobreexpresión de la molécula de adhesión intercelular ICAM-1 por los fibroblastos del estroma tumoral podría interferir en la función de las células dendríticas²⁴.

Conclusiones

Cada vez se tienen mayores y mejores evidencias científicas de la importancia de la respuesta inmune anti-neoplásica en tumores sólidos. En carcinoma colorrectal, numerosos trabajos avalan el valor pronóstico de la densidad de infiltración por TIL, dependiendo del subtipo específico de linfocitos que los componen. Así, la mayor frecuencia de células efectoras TCD8 y NK en los islotes tumorales y en el tejido peritumoral parecen asociarse a una mejor supervivencia a largo plazo.

Pese a que la investigación en este campo prosigue y son muchas las incógnitas por despejar, los datos disponibles avalan la universalización del estudio histopatológico sistemático del microambiente tumoral en relación con la respuesta inmune del huésped en todos los casos de carcinoma colorrectal.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyle P, Ferlay J. Cancer Incidence and Mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3):481-488.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55(2):74-108.
- Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(4):295-307
- Salama P, Phillips M, Grieu F, Morris M, Zeps N, Joseph D, Platell C, Iacopetta B Tumor-infiltrating FOXP3+ T regulatory cells show strong prognostic significance in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10; 27(2):168-9.
- Jiang H, Chess L. Regulation of immune responses by T cells. *N Engl J Med* 2006; 354: 1166-1176
- Langer LF, M Clay TM, Morse MA. Update on anti-CTLA-4 antibodies in clinical trials. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7: 1245-1256
- Jass JR, Love SB, Northover JMA. A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 1987; 1: 1303-1306
- Ropponen KM, Eskelinen MJ, Lipponen PK, Alhava E, Kosma VM. Prognostic value of tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Pathol* 1997; 182: 318-324.
- Harrison JC, Dean PJ, El-Zeky F, Vander Zwaag R. Impact of the Crohn's-like lymphoid reaction on staging of right-sided colon cancer: results of multivariate analysis. *Hum Pathol* 1995; 26: 31-38.
- Pihl E, Nairn RC, Milne BJ, Cuthbertson AM, Hughes ESR, Rollo A. Lymphoid hyperplasia: a major prognostic feature in 519 cases of colorectal carcinoma. *Am J Pathol* 1980; 100: 469-80.
- Menon AG, Janssen-van Rhijn CM, Morreau H, Putter H, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Fleuren GJ, Kuppen PJ. Immune system and prognosis in colorectal cancer: a detailed immunohistochemical analysis. *Lab Invest* 2004; 84: 493-501.
- Naito Y, Saito K, Shiiba K, Ohuchi A, Saigenji K, Nagura H, Ohtani H. CD8+ T-cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 3491-4.
- Diederichsen AC, Hjelmberg JB, Christensen PB, Zeuthen J, Fenner C. Prognostic value of the CD4+/CD8+ ratio of tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expression on tumour cells. *Cancer Immunol Immunother* 2003; 52: 423-8.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Page C, Tosolini M, Camus M, Berger A, Wind P, Zinzindohoue F, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Pages F. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-4.
- Chiba T, Ohtani H, Mizoi T, Naito Y, Sato E, Nagura H, Ohuchi A, Ohuchi K, Shiiba K, Kurokawa Y, Satomi S. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis. *Br J Cancer* 2004; 91: 1711-7.
- Pages F, Berger A, Camus M, Sanchez-Cabo F, Costes A, Molidor R, Mlecnik B, Kirilovsky A, Nilsson M, Damotte D, Meatchi T, Bruneval P, Cugnenc PH, Trajanoski Z, Fridman WH, Galon J. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2654-66.
- Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, et al. Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumors. *Immunol Today* 1997; 18:89-95
- Aptsiauri N, Carretero R, García-Lora A, et al. Regressing and progressing metastatic lesions: resistance to immunotherapy is predetermined by irreversible HLA class I antigen alterations. *Cancer Immunol Immunother* 2008; 57:1727-1733
- Tsuruyama T et al. NKT cell infiltration in human colorectal cancer as a prognostic factor. 95th General Meeting of the Japanese Society of Pathology 2006.
- Ishikawa T, Fujita T, Suzuki Y, Okabe S, Yuasa Y, Iwai T, Kawakami Y. Tumor-specific immunological recognition of frameshift-mutated peptides in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res* 2003; 63: 5564-72.
- Michel S, Benner A, Tariverdian M, Wentzensen N, Hoefler P, Pommerenke T, Grabe N, von Knebel Doeberitz M, Kloor M. High density of FOXP3-positive T cells infiltrating colorectal cancers with microsatellite instability. *Br J Cancer.* 2008; 99(11):1867-73.
- Suzuki A, Masuda A, Nagata H, Kameoka S, Kikawada Y, Yamakawa M, Kasajima T. Mature dendritic cells make clusters with T cells in the invasive margin of colorectal carcinoma. *J Pathol* 2002; 196: 37-43.
- Dadabayev AR, Sandel MH, Menon AG, Morreau H, Melief CJ, Offringa R, van der Burg SH, Janssen-van Rhijn C, Ensink NG, Tollenaar RA, van de Velde CJ, Kuppen PJ. Dendritic cells in colorectal cancer correlate with other tumor-infiltrating immune cells. *Cancer Immunol Immunother* 2004; 53: 978-986.
- Mizoi T, Ohtani H, Suzuki Y, Shiiba K, Matsuno S, Nagura H. Inter-cellular adhesion molecule-1 expression by macrophages in human gastrointestinal carcinoma: possible roles as host immune/inflammatory reaction. *Pathol Int* 1995; 45: 565-572.

CAPÍTULO 3: SOPORTE NUTRICIONAL EN PACIENTES QUIRÚRGICOS

A. Pérez-Sánchez, M. Díaz-Rodríguez, R. Pérez-Huertas, F. Oliva-Mompeán

Unidad de Cirugía de Urgencias. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

El estado nutricional de un paciente quirúrgico puede verse afectado por diversas causas:

- Físicas: por ejemplo una obstrucción digestiva alta que impide la ingesta normal de alimento.
- Funcionales: vómitos, diarrea, anorexia, etc.
- Alteraciones en la digestión y/o absorción de los alimentos.

En definitiva, los efectos metabólicos derivados tanto de las características propias de la enfermedad como del tratamiento que se instaura pueden desembocar en el desarrollo de diversos grados de desnutrición en el paciente quirúrgico. Su frecuencia oscila entre un 30 y un 50%.

La malnutrición es responsable de un aumento en la morbimortalidad postoperatoria. Favorece la aparición de complicaciones sépticas por una alteración en los mecanismos inmunológicos de defensa, empeora la cicatrización tisular y produce un retraso en la rehabilitación del enfermo.

Las consecuencias derivadas de un estado de desnutrición van a depender de la edad del paciente, de su situación fisiopatológica previa, del grado y duración del estado de desnutrición, así como de la intensidad de la agresión a la que sea sometido.

Pacientes en situación hipercatabólica cursan con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, tienen una desnutrición proteica acelerada, deterioro del sistema inmune y riesgo de fracaso multiorgánico.

El tratamiento nutricional del paciente quirúrgico comenzó a instaurarse hace casi 30 años. En la actualidad la evaluación y el manejo nutricional deben formar parte del tratamiento integral del enfermo. El empleo de dietas enriquecidas con determinados nutrientes tanto en el preoperatorio como en el postoperatorio permite reducir la frecuencia de aparición de complicaciones postquirúrgicas. El uso, cada vez mejor conocido, de inmunonutrientes fortalece la respuesta inmunológica y protege frente a una reacción inflamatoria postoperatoria excesiva.

Valoración del estado nutricional

La terapia nutricional perioperatoria tiene como finalidad preservar, mantener o recuperar la masa magra o masa celular metabólica activa con objeto de reducir la morbimortalidad. Para determinar qué pacientes serán tributarios de dicho tratamiento es preciso llevar a cabo una evaluación de su estado nutricional.

Valoración preoperatoria

La valoración del estado nutricional debe realizarse en todo paciente quirúrgico e incluye una evaluación clínica (Evaluación Subjetiva del Estado Nutricional-ESEN) y, en ocasiones, una evaluación objetiva mediante parámetros antropométricos y de laboratorio.

Evaluación subjetiva del estado nutricional (ESEN):

Se ha demostrado una alta correlación con los resultados que se obtienen en la evaluación objetiva por lo que se considera una herramienta útil y de bajo costo en el manejo del enfermo. Consta de tres partes:

A. Anámnesis: historia clínica dirigida a las modificaciones de los hábitos alimenticios:

- Modificaciones en el peso corporal en las 2 últimas semanas: un descenso superior al 5-10% puede ser significativo. La pérdida de peso involuntaria puede ser predictiva de complicaciones en el postoperatorio. Un adelgazamiento superior al 20% sugiere la posibilidad de un postoperatorio tórpido. La velocidad de la pérdida también tiene un valor predictivo: un adelgazamiento mayor o igual al 10% en 6 meses o del 5% en tres meses aumenta la incidencia de complicaciones postquirúrgicas.

- Cambios en la dieta: ¿cómo ha sido la ingesta en las últimas dos semanas?

- Síntomas gastrointestinales: ¿ha presentado vómitos, diarreas o dolor abdominal que limiten la ingesta de alimentos?

- Capacidad funcional del paciente: ¿se trata de un paciente activo o postrado?

- Grado de agresión de la enfermedad: ¿presenta un

proceso hipercatabólico que implique mayores requerimientos nutricionales?

B. Examen físico:

- Peso: se puede comparar con el peso ideal en función de la edad, talla y sexo del individuo o con el peso habitual de la persona en estudio.

Se debe determinar el Índice de Masa Corporal (IMC): $\text{Peso (kg)}/\text{Talla (m}^2\text{)}$.

Un IMC inferior a 20 es indicativo de algún grado de desnutrición. Entre 16 y 18 se trata de una desnutrición moderada mientras que por debajo de 16 estamos ante una desnutrición grave.

- Tejido adiposo en el pliegue tricipital.
- Atrofia muscular: estimación de la masa muscular en el deltoides y el cuádriceps femoral.
- Valoración de la presencia de hipoproteïnemia: edemas y/o ascitis.
- Determinación de la existencia de alteraciones en la piel, cabellos y mucosas.

C. Diagnóstico o calificación nutricional: La ESEN nos permite un primer acercamiento al estado nutricional del enfermo. Podemos clasificarlo como:

- 1. Bien nutrido.
- 2. Moderadamente desnutrido o con riesgo de desnutrición.
- 3. Desnutrido.

Evaluación Objetiva

La evaluación objetiva se reserva para los pacientes incluidos en las categorías 2 y 3. Comprende:

A. Determinaciones antropométricas:

- De la masa grasa por pliegues cutáneos: se mide con calibrador tomando un pellizco en la piel y tejido celular subcutáneo. Las zonas tricipital y subescapular son las más usadas.

- Perímetro braquial: mide la circunferencia del brazo no dominante en el punto medio entre el acromion y el olécranon.
- Circunferencia muscular del brazo: se consigue restando al perímetro braquial el valor del pliegue cutáneo tricipital.
 - Área muscular del brazo: se obtiene restando a la circunferencia muscular del brazo el área correspondiente al hueso.
 - Área grasa del brazo: perímetro braquial – área muscular.
 - Función muscular: se valora mediante dinamometría de la mano.

Los resultados obtenidos se comparan con tablas estándar para obtener una valoración objetiva del estado nutricional del paciente.

B. Exámenes de laboratorio:

- Índice creatinina/talla.

- Proteínas viscerales circulantes:

Albúmina sérica: es el parámetro más usado. Su valor normal es de 3'5 g/dl. Tiene una vida media de 20 días, por lo que resulta útil en la determinación de la desnutrición crónica.

- Desnutrición leve: 3'5g/dl – 3g/dl.
- Desnutrición moderada: 3g/dl – 2'5g/dl.
- Desnutrición grave: por debajo de 2'5g/dl.

Transferrina: su nivel normal es de 200mg/dl. Tiene una vida media de 8 días y se emplea fundamentalmente en la valoración de la desnutrición aguda.

Prealbúmina: (10mg/dl). Se utiliza también en la sospecha de malnutrición aguda debido a su vida media corta (2 días).

Proteína ligada a retinol.

Excreción urinaria de nitrógeno.

- Parámetros inmunológicos: puede ser de utilidad el recuento leucocitario, que nos da una idea de la posible existencia de alteraciones en la inmunidad celular. Se pueden encontrar trastornos tanto en la inmunidad celular como humoral y en el sistema de complemento.

Índice de Riesgo Nutricional

Tiene como finalidad valorar de forma objetiva el grado de desnutrición del paciente quirúrgico y predecir el riesgo de complicaciones postoperatorias.

INR= $(1'519 \times \text{nivel de albúmina sérica en g/l}) + 0'417(\text{Peso actual} : \text{Peso habitual}) \times 100$

Este índice nos permite clasificar a los pacientes de la siguiente forma:

- Por encima de 100: Buen estado nutricional.
- Entre 100 y 97'5: Desnutrición leve.
- Entre 97'4 y 83'5: Desnutrición moderada.
- Por debajo de 83'5: Desnutrición severa.

Índice Pronóstico Nutricional

Valora el riesgo de desarrollo de complicaciones postquirúrgicas y orienta sobre cuáles serán los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento nutricional preoperatorio.

IPN= $158 - 16'6 (\text{albúmina sérica en g/l}) - 0'78 (\text{pliegue tricipital en mm.}) - 0'2 (\text{transferrina sérica en mg/dl}) - 5'8 (\text{respuesta cutánea retardada})$

Respuesta cutánea retardada: 0 = no reacción, 1 = induración menor de 5mm., 2 = induración mayor de 5mm.

Clasificación: Por debajo de 40%: bajo riesgo
Entre 40% y 49%: riesgo intermedio
Por encima de 50%: riesgo elevado.

La incidencia de complicaciones en estos pacientes es:

- 8% en enfermos de bajo riesgo.
- 30% en enfermos de riesgo intermedio.

pacientes desnutridos deben continuar con soporte nutricional y los bien nutridos si el periodo de ayuno que se prevee supera los 7 días.

Requerimientos nutricionales

El cálculo de los requerimientos nutricionales se basa en los Requerimientos Energéticos y los requerimientos proteicos.

Requerimientos Energéticos: el Gasto Energético Basal de una persona es aproximadamente de 25 Kcal/Kg/día.

Puede realizarse de tres formas este cálculo:

1. **Calorimetría indirecta:** calcula el Gasto Energético según el consumo de O₂ y la producción de CO₂. Muy fiable pero requiere medios que pocas veces están disponibles

2. **Fórmula de Harris- Benedict del Gasto Energético Basal,** teniendo en cuenta sexo, peso, talla y edad, y corregida por los factores de agresión y de actividad de Long. Así, el Gasto Energético Basal (GEB):

GEB mujer= 65,1 + (peso Kg x 9,56) + (altura cm x 1,85) – (edad x 4,68)

GEB hombre= 66'47 + (peso Kg x 13,57) + (altura cm x 5) – (edad 6,8).

Para el cálculo del Gasto Energético Total (GET) en pacientes, se corrige con la Ecuación de Long:

GET = GEB x Factor de Actividad x Factor de agresión x Factor térmico.

Considerándose:

- Factor de actividad:

Encamado = 1,1
Sentado = 1,2
Deambulando = 1,3

- Factor de Agresión :

Sin complicaciones = 1
Cirugía menor = 1,1
Cirugía mayor = 1,2
Infección leve = 1 – 1,2
Infección moderada = 1,2 – 1,4
Peritonitis = 1,4
TEC = 1,6
Quemados < 20% = 1 – 1,5
Quemados 20-40% = 1,5 – 1,8
Quemados >40% = 1,8 - 2

- Factor térmico: 1,1 por cada grado de T^a > 38°.

Esta forma, sobreestima los requerimientos calóricos del paciente en 20 – 30%.

3. **Calorimetría Indirecta:** Se basa en que la energía liberada en la glucólisis aerobia y anaerobia se transforma en trabajo o calor. Se puede medir el cociente respiratorio y conocer la utilización de grasas (que da un cociente cercano a 0.7) y de glucosa (cociente cercano a 1). Cocientes supe-

riores a estos, indican un aporte energético excesivo. Método muy complejo.

Requerimientos Proteicos: es necesario conseguir un balance nitrogenado positivo. Hay que tener en cuenta, el grado de agresión, el estado nutricional y la relación de Kcal no proteicas por gramo de N₂.

Para que las proteínas puedan ser utilizadas es necesario un aporte calórico adecuado. Se necesitan de 120 a 200 calorías por cada gramo de N₂.

	gr/N2/ Kg./día	Kcal no protéi- cas/ gr.N2
Agresión leve Bien nutrido	0.15	150:1
Agresión leve Mal nutrido	0.20	130:1
Agresión moderada	0.25	110:1
Agresión grave	0.30	80 - 100:1

Requerimientos de agua y electrolitos.

- Recomendaciones diarias de Agua y macronutrientes por Kg de peso corporal:

AGUA	30 - 50 ml./Kg
PROTEINAS	1 - 2 gr./Kg
CARBOHIDRATOS	2 - 7 gr./Kg
GRASAS	0,6 - 1,3 gr./Kg

Los requerimientos de líquidos pueden variar según el Balance Hídrico del paciente.

- Recomendaciones de Electrolitos por Kg de peso corporal:

Na+	1 - 4 mEq./Kg
K+	1 - 4 mEq./Kg
Mg++	0,10 - 0,40 mEq./Kg
Ca++	0,15 - 0,20 mEq./Kg
P+	0,20 - 0,30 mmol/Kg
Cl-	1 - 4 mEq./Kg
Zn++	0,15 - 0,30 mg./Kg

- Recomendaciones de Oligoelementos:

Zinc	2,5 - 4 mg
Cobre	0,15 - 1,5 mg
Cromo	0,01 - 0,02 mg
Manganeso	0,15 - 0,80 mg
Selenio	0,20 - 0,30 mmol/Kg
Yodo	0,120 mg
Hierro	Hombre:1 / Mujer: 2
Cobalto (Vit. B12)	0,002 - 0,005 mg

- Recomendaciones de Vitaminas

A	3300 UI
D	200 UI
E	10 UI
K	0,5 mg
B1	3 mg
B2	3,6 mg
Niacina	40 mg
B6	4 mg
B12	5 µg
Ac. Pantoténico	15 mg
C	100 mg
Ac. Fólico	0,4 mg
Biotina	60 mg

- Recomendaciones Calóricas Generales

1. Cálculo en función del grado de estrés metabólico.
2. Evitar la sobrecarga calórica – no más de 30 – 35 Kcal./Kg./ día. Administrar de forma balanceada:
 - Proteínas – 10 – 20%
 - Carbohidratos – 50 – 70%
 - Grasas – 20 – 30%
3. Evitar sobrecarga de Glucosa – no más de 5 gr./ Kg./ día. Especial cuidado en diabéticos
4. Evitar sobrecarga de Grasas – no más de 1,5 gr./Kg./ día.
5. Administrar la NTP en no menos de 10 h.

- Recomendaciones de Proteínas

1. Calcular en función al grado de estrés metabólico.
2. No más de 2 gr. de proteínas o aminoácidos/Kg./día.
3. No administrar en la NTP en menos de 10 h.
4. Especial cuidado en pacientes con insuficiencia hepática o renal, ya que podrían ocasionarse Encefalopatías o aumentos de Creatinina.

- Recomendaciones de Lípidos

1. Evitar el déficit de Ácidos grasos esenciales, necesarios para mantener la integridad de la membrana celular, síntesis de colesterol y Prostaglandinas, la piel y el pelo: Son el Ácido Linoleico, Linolénico y Araquidónico.
2. Especial cuidado en pacientes dislipémicos.

Vías de acceso para la nutrición artificial

El intestino delgado tiene una doble función fisiológica: absorbente e inmunomoduladora. La secreción ácida gástrica, la peristalsis y la secreción de Inmunoglobulina A mantienen una auténtica barrera de protección contra las bacterias y las toxinas que se ve seriamente alterada con el reposo digestivo. Éste reduce la secreción de hormonas y el flujo sanguíneo esplácnico. Por ello es importante tener claro que la vía ideal de nutrición del paciente es la Enteral, reservando la vía Parenteral para cuando exista una contraindicación a las anteriores.

El paciente quirúrgico puede precisar una Nutrición Artificial a lo largo de todo su proceso, bien de forma total o como suplementos a su alimentación. Según las características de la enfermedad de base, del estado nutricional y de la técnica quirúrgica a la que se va a someter, la nutrición artificial se llevará a cabo preoperatoria y/o postoperatoriamente, y las vías de acceso variarán.

La Nutrición Enteral (NE). Es una técnica de soporte nutricional por la cual se aportan nutrientes directamente al aparato digestivo mediante una sonda implantada por vía nasal o percutánea. Es más fisiológica, más segura, menos cara, previene la traslocación bacteriana, mejora la morfología de las vellosidades intestinales y mantiene la función hepática permitiendo que el hígado almacene, procese y libere los nutrientes de forma normal. La NE precoz en las primeras 48h postoperatorias reduce las estancias hospitalarias y los costes de la intervención ya que mejora la evolución de los pacientes críticos. Si además se añaden fórmulas enriquecidas con inmunonutrientes se reducen las complicaciones infecciosas¹.

La Nutrición Parenteral (NP). Es el aporte de nutrientes por vía extradigestiva, ya sea por una vena periférica (NPP) o central (NPC). Induce atrofia y desorganización de las vellosidades intestinales provocando así una disminución de la superficie de absorción. Debe reservarse para aquellos casos en los que se necesite un aporte nutricional y no se pueda utilizar la vía entérica y para aquellos casos en los que el reposo digestivo forme parte indispensable para el tratamiento de la enfermedad a tratar: (Fístulas Gastrointestinales-cutáneas, Insuficiencia Renal Aguda, Intestino Corto, Insuficiencia Hepática).

Cronología de la nutrición artificial

Nutrición preoperatoria: Pacientes desnutridos que permitan demorar la intervención hasta corregir aunque sea parcialmente su déficit nutricional.

Nutrición postoperatoria:

- Pacientes bien nutridos que no vayan a alimentarse normalmente durante más de una semana.
- Pacientes mal nutridos que no vayan a alimentarse normalmente en los primeros días del postoperatorio.
- Pacientes sometidos a un alto grado de estrés postoperatorio.

Nutrición Oral: Preoperatorio y Postoperatorio Tardío. En función de la recuperación de la peristalsis y de la tolerancia a la ingesta, se elegirá la dieta más adecuada.

Nutrición Enteral: Postoperatorio precoz e inmediato o siempre que sea imposible la Nutrición Oral. Se utilizará siempre que exista un buen funcionamiento del aparato digestivo en pacientes que no puedan ingerir por sí mismos, que estén desnutridos, en postoperatorios graves o cuando existan anastomosis del tracto digestivo superior.

Indicaciones:

1. Malnutrición calórico-proteica con ingesta oral de nutrientes inadecuada.
2. Estado nutricional normal con ingesta inferior al 50% de los requerimientos.
3. Disfagia severa.
4. Fístulas enterocutáneas de bajo débito.
5. Resecciones masivas de intestino delgado inferiores al 70%.

Contraindicaciones:

1. Fístulas intestinales altas
2. Fístulas de alto débito
3. Diarreas
4. Íleo Parético
5. Pancreatitis Aguda Grave
6. Obstrucción Intestinal
7. Hemorragias Digestivas

Nutrición Parenteral. Siempre que sea imposible la Nutrición Enteral. Realizada a través de un acceso venoso central o periférico.

* Central, para aportar todas las necesidades calóricas diarias.

* Periférico. La NPP es la administración de nutrientes por vía intravenosa, utilizando el sistema venoso periférico. Precisa preparados menos irritantes, por lo que generalmente tienen un poder calórico inferior a las necesidades diarias y se utiliza de forma suplementaria a otro tipo de alimentación o para periodos cortos en pacientes no desnutridos.

Ventajas:

1. Sencillez para cateterizar la vía
2. Manejo de las fórmulas, que al ser de menor osmolaridad requieren un control más sencillo del enfermo.

3. Menor número de complicaciones y menor gravedad de éstas.

Inconvenientes:

1. Aparición de flebitis. Las mezclas no deben sobrepasar los 900 mOsm/l, lo cual limita mucho la carga calórico-nitrogenada que se puede aportar.
2. La duración de la NPP es limitada no debiendo superar los 8-10 días.

Indicaciones:

1. Al comienzo y final de la NPC.
2. Ante dificultades técnicas para acceder al sistema venoso central.
3. Como complemento de la NE u Oral.
4. A la retirada de un catéter central por sepsis.
5. Trombosis de la Vena Cava Superior.
6. Postoperatorio de Cirugía Mayor no complicada en normo-nutridos o desnutridos leves.
7. Postoperatorios que requieran dieta absoluta cuatro o más días.
8. Situaciones de íleo prolongado.

Vías de acceso en NE: sondas nasogástricas, sondas nasoyeyunales, ostomías

SONDA NASOGÁSTRICA

1. Es el tipo de sonda más utilizada.
2. Mide entre 75 y 90 cm de largo y su grosor oscila entre 8 y 18 French (1 Frch = 1/3 de mm).
3. Permite descomprimir el estómago.
4. Permite que la comida llegue al intestino de manera más fisiológica.
5. Menos diarreas.
6. Se puede administrar la nutrición en bolos.

Problema: la SNG utilizada habitualmente con fines mecánicos (descompresión gástrica) precisa un calibre demasiado grueso como para mantenerla posteriormente con fines nutritivos durante largos periodos de tiempo ya que:

- Provoca erosiones nasales e incluso sinusitis.
- Predisponen al reflujo gastroesofágico, a la microaspiración y por tanto a la neumonía.

SONDAS NASOYEYUNALES

1. Llevan el alimento directamente al intestino delgado.
2. Útil en pacientes con trastornos del vaciado gástrico o con riesgo alto de broncoaspiración.
3. Existen Sondas de doble luz que combinan aspiración gástrica y acceso intestinal permitiendo así iniciar la NE precozmente en el postoperatorio.
4. Colocación:
 - En el acto quirúrgico
 - Con control endoscópico
 - Con control fluoroscópico
 - A ciegas, utilizando procinéticos
5. Son de pequeño calibre, máximo 9-10 Frch, por lo que son más confortables que las SNG.
6. Favorecen el reflujo duodeno-gástrico, pero ello no suele tener repercusión clínica.

OSTOMÍAS

Se deben plantear siempre la nutrición enteral se prevea para más de 4 semanas.

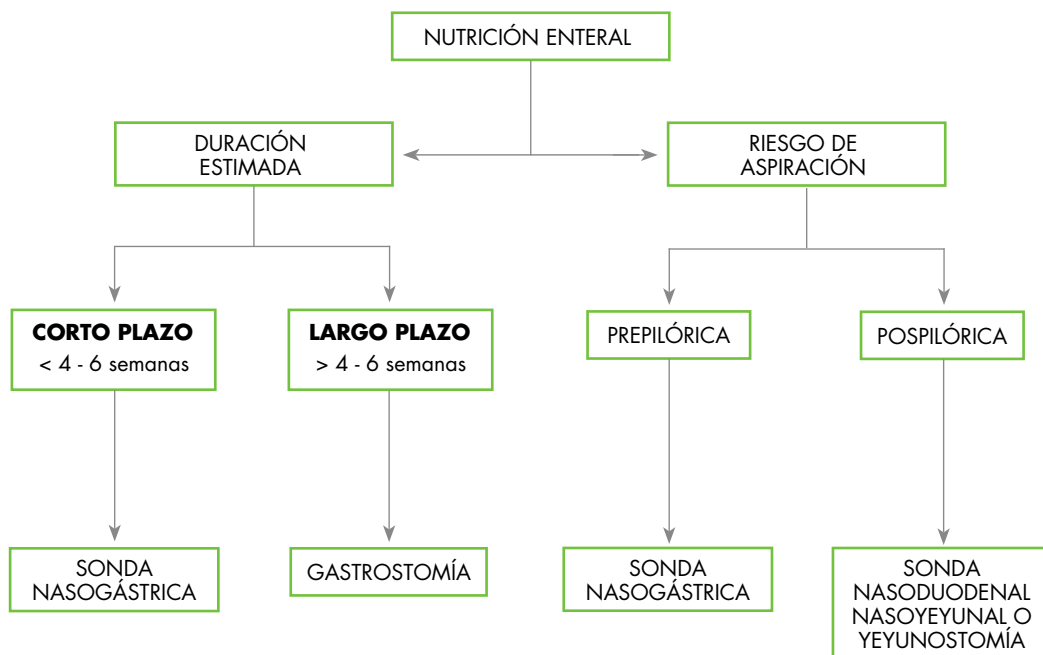
Gastrostomías

- Colocación de un tubo en el estómago, para descompresión o para alimentación, abocado al exterior a través de la pared abdominal.
- De elección para nutriciones de larga evolución (más de 6 meses) o cuando existe una imposibilidad de colocar una SNG.
- La colocación de elección es vía percutánea mediante endoscopia o por control radiológico.
- La colocación quirúrgica se reserva para aquellos casos en los que es imposible la vía percutánea o si se le va a practicar una laparotomía. Se utilizan las Técnicas de Stamm, de Janeway o a lo Witzel.

Yeyunostomías

- Colocación de un tubo en Yeyuno para alimentación abocado al exterior a través de la pared abdominal.
- De elección para nutriciones transitorias en pacientes con cirugía del tracto gastrointestinal superior o cuando existe una imposibilidad de colocar una SNG.
- Para pacientes que precisen nutriciones de larga evolución (más de 6 meses) y además en pacientes con resecciones esofágicas con plastias gástricas intratorácicas, gastrectomías totales, úlceras gástricas complicadas, estenosis pilórica o RGE severos.
- La colocación puede ser quirúrgica a lo Witzel o percutánea mediante endoscopia.

Elección de la vía de administración



Parámetros - monitorización

PROTEÍNAS VISCERALES:

Retinol Ligado a Proteínas: 6-6 mg/dl; 12 horas de vida media.

Prealbúmina: 10-40 mg/dl; 2 días de vida media.

Transferrina: 150-355 mg/dl; 8-9 días de vida media.

Albumina: 3,2-5 mg/dl; 20 días de vida media.

BALANCE NITROGENADO:

Aporte proteico (gr/día)/6.25-(nitrógeno urinario gr/dl+2).

RECOMENDACIONES:

- Cada 6 horas la glucemia capilar en el paciente diabético o en los primeros días de inicio
- Diariamente: Hemograma, Glucemia, Electrolitos séricos, Electrolitos, Urea en y Creatinina
- Semanalmente: Test de función Hepática. Calcio, Magnesio, Hierro, Zinc, Fósforo, Triglicéridos y Proteinograma.

Complicaciones

MECÁNICAS

VIA ENTERAL	VIA PARENTAL
Colocación del tubo en vía respiratoria Aspiración de la Nutrición Enteral Obstrucción de la luz de la sonda Irritación Faringea Erosiones Esofágicas Estenosis Esofágicas Esofagitis Erosiones Nasaes Sinusitis	Neumotórax Hemotórax Hidrotórax Hemorragia Arterial Hematoma Embolismo Trombosis de la Vena Subclavia Punción Traqueal Arritmia Cardíaca Perforación y Taponamiento Cardíaco Hidro-Hemomediastino Lesión del Plexo Braquial Malposición del Catéter

INFECCIOSAS

VIA ENTERAL	VIA PARENTAL
<p>NEUMONÍA</p> <p>La principal complicación infecciosa en este tipo de nutrición es la neumonía y puede poner en peligro la vida del paciente. Se deben tomar medidas para prevenirla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevación de la cabecera de la cama - Control del contenido residual en el estómago 	<ul style="list-style-type: none"> - Entre un 2-15%. - Clínica, bacteriemia - Cultivo + de la punta del catéter - Staph. Aureus, Staph. Coagulasa negativo y Cándida - La aparición de fiebre en un paciente portador de un catéter obliga a sustituir el catéter, cultivar la punta y realizar hemocultivos seriados.

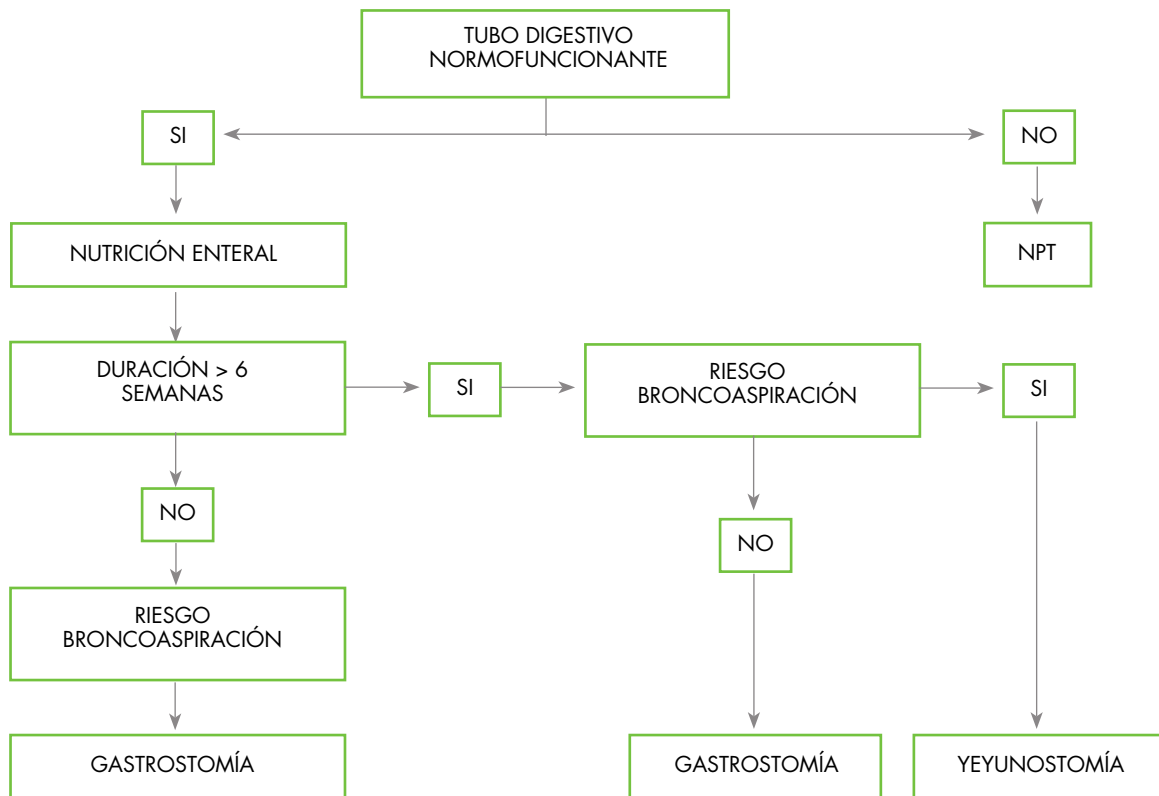
METABÓLICAS

Si existe una buena monitorización de los parámetros metabólicos, este tipo de complicaciones son infrecuentes.

VIA ENTERAL	VIA PARENTAL
Hiperglucemias Deshidratación Hiperosmolar Alteraciones Hidroelectrolíticas Déficit Vitamínicos	Hiperglucemias Hiperuricemia Alteraciones Hidroelectrolíticas Alteraciones Hematológicas Déficit Vitamínicos Alteraciones del Metabolismo Ácido-Base

COMPLICACIONES ESPECÍFICAS

VIA ENTERAL	VIA PARENTAL
Náuseas Vómitos Dolor cólico Diarrea (26%): hiperosmolaridad de la fórmula, velocidad de la infusión demasiado rápida, medicación añadida, colitis por Clostridium Difficile, malabsorción, estreñimiento	Esteatohepatitis: se produce una alteración del metabolismo lipídico que se traduce en una elevación de las transaminasas y de la bilirrubina Cede al detener la nutrición Colecistitis Alitiásica Alteración de la Eritropoyesis que provoca anemia



Soporte nutricional en el paciente quirúrgico

En la práctica quirúrgica habitual encontramos diversas patologías que van a requerir algún tipo de apoyo nutricional perioperatorio de forma rutinaria. Se trata de procesos en los que las características propias de la enfermedad conllevan un importante riesgo de desnutrición en el paciente. Describiremos las más comunes en Cirugía General.

Pancreatitis aguda severa

Se considera que va a requerir apoyo nutricional todo paciente con pancreatitis aguda cuando:

- Presenta tres o más criterios de Ranson en las primeras 48h de evolución.
- Si con menos de tres criterios sufre insuficiencia hepática, renal, pulmonar etc.
- Si manifiesta signos de sepsis, hemorragia o shock.

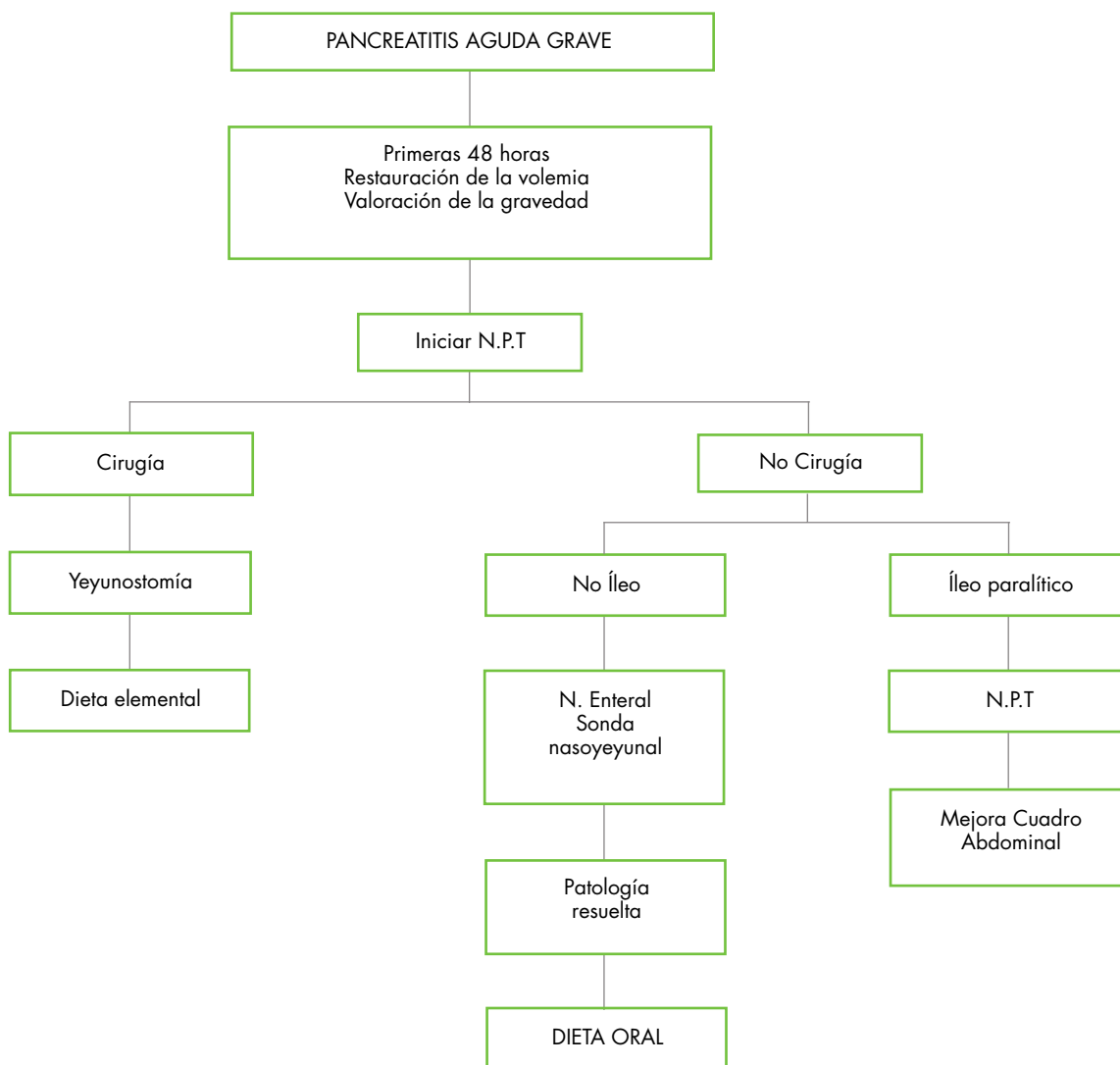
Los pacientes con pancreatitis aguda grave tienen un alto riesgo de desnutrición debido por una parte, a la imposibilidad de alimentarse adecuadamente y por otra, al desarrollo de un estado hipercatabólico que deriva en pérdidas proteicas importantes.

Someter a estos pacientes a un soporte nutricional adecuado persigue reducir la elevada tasa de mortalidad de los mismos. Se pueden conseguir dos objetivos fundamentales:

- Reducir las complicaciones del ayuno prolongado.
- Colocar el páncreas exocrino en una situación de reposo. Es necesario evitar el aporte de nutrientes al estómago, ya que esto estimula la función pancreática, por lo tanto debe emplearse el yeyuno como vía de acceso.

Como principios básicos de actuación en cuanto al soporte nutricional podemos destacar los siguientes:

- El apoyo nutricional debe instaurarse de forma precoz.
- Inicialmente debe utilizarse la vía parenteral.
- Cuando el paciente requiere cirugía es aconsejable la colocación de una sonda de yeyunostomía para alimentación enteral.
- Se recomienda en la nutrición enteral el uso de dietas elementales, pobres en grasas y con predominio de MCT.



Enfermedad inflamatoria intestinal

El reposo digestivo prolongado no es imprescindible en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Existen estudios que sugieren la implicación de la malnutrición acompañante a la EII en el desarrollo de los mecanismos fisiopatológicos de la inflamación.

Se ha visto que un aporte nutricional adecuado en estos pacientes puede ejercer efectos beneficiosos en algunas de las alteraciones metabólicas existentes y, por tanto, tener por sí mismo efecto terapéutico. Algunos autores han descrito la inducción de remisiones de la enfermedad en relación con la administración de soporte nutricional al paciente.

En definitiva, el apoyo nutricional en el paciente con EII no solo persigue mejorar su estado nutricional con el aporte de N y calorías, sino que puede ser utilizado como trata-

miento primario del cuadro con buenos resultados.

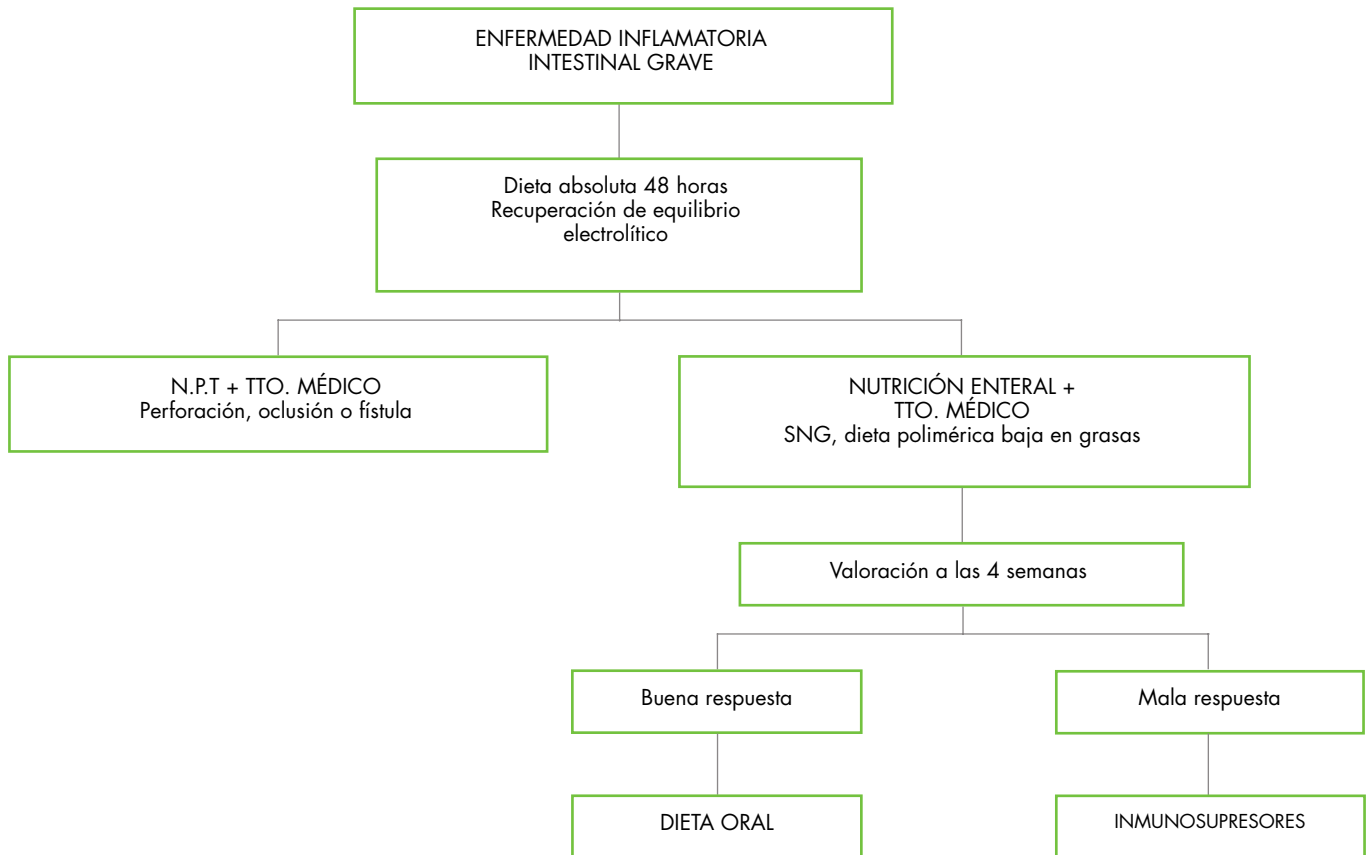
Pautas básicas de actuación:

- La nutrición enteral es preferible a la parenteral excepto en los casos en los que exista oclusión, fistula o perforación, en los que está contraindicada. Se debe recurrir en estos casos a la NPT.

- Se deben emplear dietas poliméricas bajas en grasas, especialmente de ácidos grasos esenciales.

- La administración de la nutrición enteral puede realizarse por vía oral o mediante sonda nasogástrica. Debe emplearse bomba, de forma que permita un aumento progresivo en la dosificación: 25ml/h las primeras 8h, 50ml/h de las 8 a las 16h y 75ml/h de las 16 a las 24h siguientes hasta alcanzar la dosificación final.

- Es aconsejable el aporte de Fe, ácido fólico, vit C, vit B12, vit D y betacarotenos.



Fístulas intestinales

La fístula enterocutánea puede tener diversas etiologías, entre las más frecuentes se encuentra la yarogenia o complicación quirúrgica de una anastomosis intestinal.

Es preciso realizar un diagnóstico precoz tanto de su existencia como de la localización de la misma. Cuanto más alta es la fístula mayor débito suele tener el drenaje y mayor riesgo de desnutrición presenta el paciente.

La existencia de procesos obstructivos distales, abscesos intraabdominales asociados o restos tumorales, hacen aconsejable recurrir a una intervención quirúrgica temprana.

El soporte nutricional en estos pacientes persigue:

- Aumentar la supervivencia del enfermo.
- Mejorar la cicatrización de los tejidos.
- Reducir la incidencia de infecciones asociadas.

La elección de la vía de administración va a depen-

der de la altura a la que se encuentre la fístula en el tubo digestivo, así como del débito de la misma.

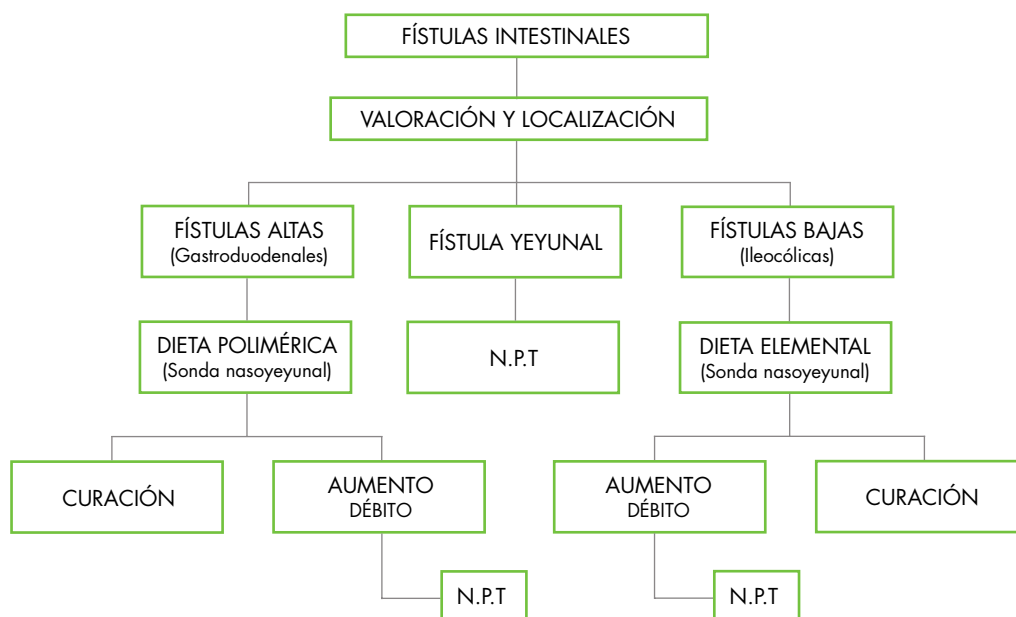
Fístulas gastroduodenales: se puede administrar nutrición enteral si el resto del intestino se mantiene funcionando. Se emplea una sonda nasoyeyunal o una sonda de yeyunostomía y se pueden utilizar dietas poliméricas.

Fístulas yeyunales: requieren nutrición parenteral total.

Fístulas ileales: si son de bajo débito se pueden utilizar dietas enterales elementales enriquecidas con glutamina y pobres en grasa a través de SNG.

Fístulas cólicas: pueden emplearse dietas similares a las de las fístulas ileales o dieta oral baja en residuos.

El cierre espontáneo de una fístula con la ayuda de nutrición artificial suele requerir como mínimo cuatro semanas.



Síndrome de intestino corto

Se caracteriza por la pérdida anatómica o funcional de gran parte del intestino delgado. Conlleva la incapacidad para absorber numerosos nutrientes, así como importantes trastornos hidroelectrolíticos y una diarrea de difícil control.

Es preciso iniciar la NPT de forma precoz tras la reposición de los desequilibrios electrolíticos. El uso prolongado de la nutrición parenteral ocasiona una hipoplasia en la mucosa intestinal. Se debe comenzar a las tres semanas del postoperatorio una adaptación de las vellosidades intestinales mediante nutrición enteral. Se iniciará a bajo débito (15ml/h) con sonda nasogástrica colocada en fundus.

La alimentación debe contener:

- Hidratos de Carbono: especialmente disacáridos que po-

seen un importante efecto trófico. La lactosa debe estar excluida de la dieta.

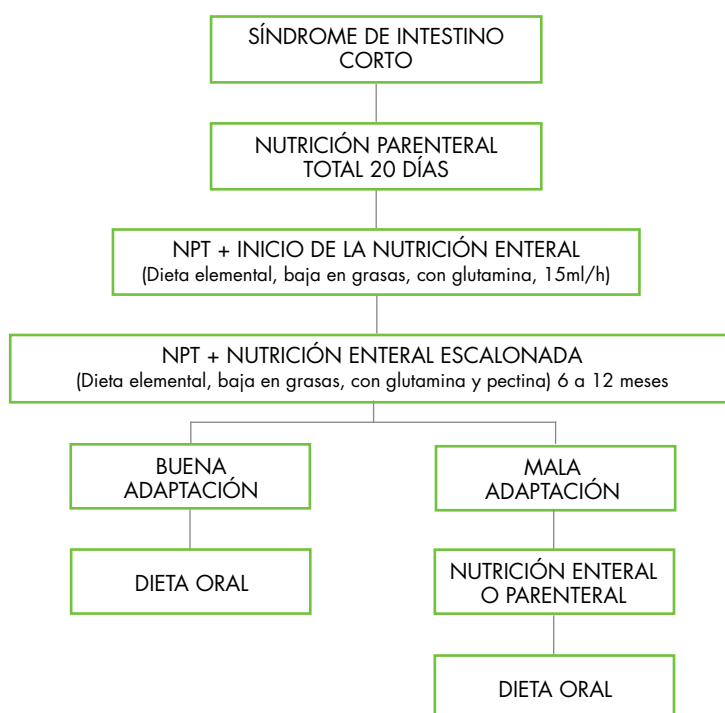
- Proteínas: se debe comenzar con dietas peptídicas debido a la limitación en la capacidad de absorción de N que tienen estos pacientes. Posteriormente se puede pasar a la administración de proteínas completas.

- Grasas: el aporte debe ser muy reducido especialmente de triglicéridos de cadena larga. Se pueden administrar triglicéridos de cadena corta, que se absorben con mayor facilidad y favorecen el crecimiento de la mucosa intestinal.

- Pectina: favorece un crecimiento en longitud del intestino así como una profundización de las criptas permitiendo de esta forma un enlentecimiento en el tránsito intestinal.

- Glutamina: reduce la atrofia intestinal.

La nutrición oral es factible cuando queda una longitud intestinal de entre 90 y 120 cm de longitud.



Patología neoplásica digestiva

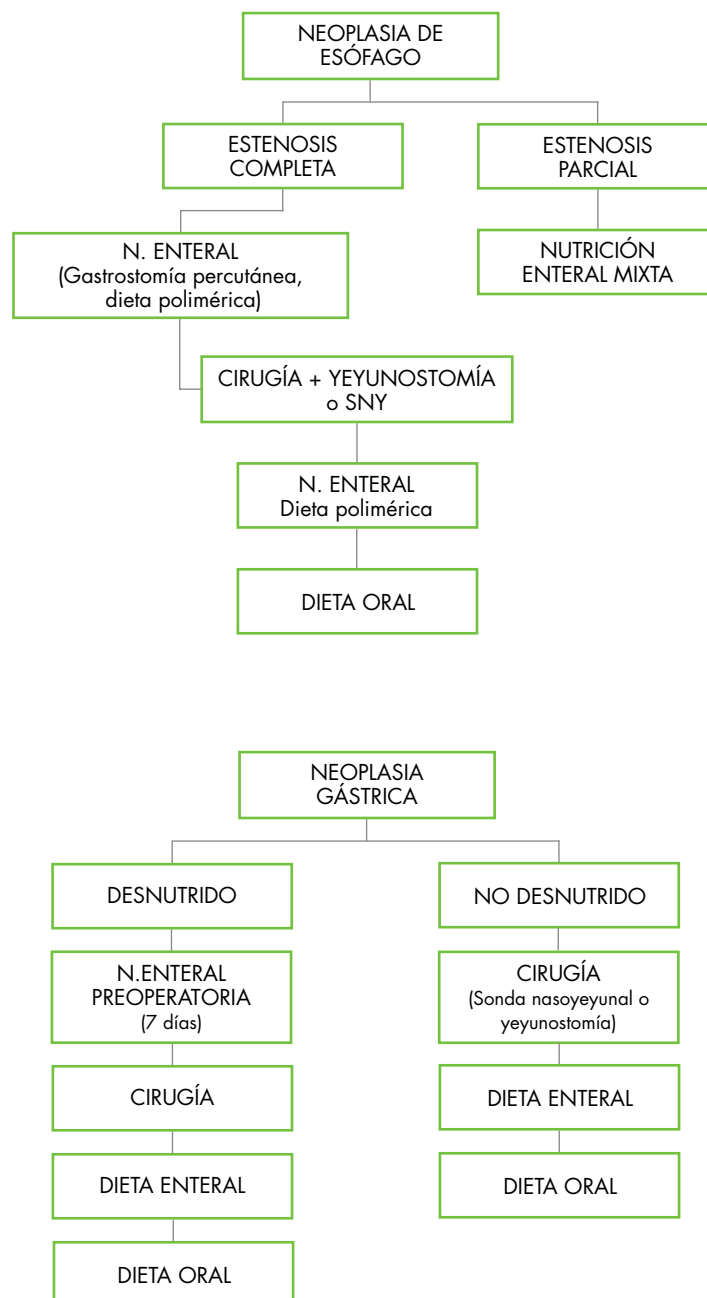
Existen una serie de principios básicos comunes aplicables a las distintas patologías oncológicas más frecuentes (esofágica, gástrica y colónica):

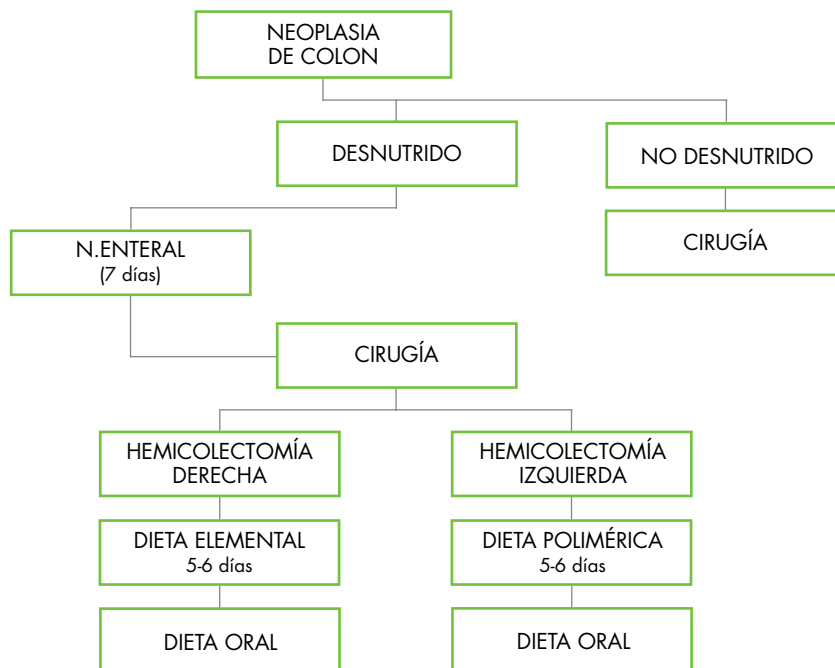
- Se manifiestan con pérdida progresiva de peso y caquexia.
- Sólo los pacientes con desnutrición severa se benefician del apoyo nutricional preoperatorio.
- La nutrición artificial preoperatoria, cuando se considera indicada, debe tener una duración de, al menos, 7 días.
- En los pacientes oncológicos se obtiene con más facilidad una mejora en su estado inmunológico con la nutrición artificial, que una mejoría en su situación nutricional.
- Es aconsejable reducir el aporte de glucosa y aumentar el de grasas, con ello se consigue mejorar el estado nutricional sin favorecer el crecimiento del tumor.

- Las dietas con aminoácidos enriquecidos con arginina inhiben el crecimiento tumoral y estimulan la respuesta inmunitaria del paciente.

Normas generales de actuación:

- En los pacientes con posibilidad de alimentarse por boca se empleará la vía oral con una alimentación mixta, dieta de cocina más suplementos dietéticos.
- Durante la intervención quirúrgica es aconsejable la colocación de una sonda nasoyeyunal o un catéter de yeyunostomía que permita la nutrición enteral precoz desde las primeras 24h del postoperatorio.
- La dosificación de la alimentación debe tener un incremento progresivo. En las primeras 8h, 25 ml/h, entre las 8 y 16h, 50 ml/h y entre las 16 y las 24h, 75 ml/h. El incremento puede seguir posteriormente hasta alcanzar un aporte calórico de 35 kcal x peso ideal.





BIBLIOGRAFÍA

- Ramón Coronas Alonso. Manual Práctico de Dietética y Nutrición. Editorial Médica JIMS S.L. 1998. 2ª Edición.
- Tratado de Patología Quirúrgica. David C. Sabiston. Editorial McGraw-Hill, Vol I. 1995. 14ª Edición. 127-142
- Manual Electrónico de Patología Quirúrgica: Fundamentos. Dr. García Ureña. Cátedra de Cirugía de la Universidad de Cádiz
- Importancia de la Nutrición en la Persona de Edad Avanzada. Dra. Merce Capo Pallas. Editorial Novartis Consumer Health S. A. 2.002. Pag 15-19., Pag 23-24.
- Importancia de la Nutrición en el Perioperatorio. Dra. Mercé Planas Vila. Editorial Novartis Consumer Health S. A. 2.002. Pag 6-11, 15-17
- Importancia de la Nutrición en el Paciente Oncológico. Dra. Mercé Planas Vila. Editorial Novartis Consumer Health S. A. 2.002. Pag 6-33.
- Detección Precoz y Control de la Desnutrición Hospitalaria. J.I. de Ulibarri Pérez. Nutrición Hospitalaria 2.002, 17: 139-146
- La practica de la Nutrición Artificial en Europa. J.M. Moreno Villares- Nutrición Hospitalaria 2.004, 19: 59-67.
- Manual de Actuación. Evidencia Científica en Soporte Nutricional Especializado. Dr. Francisco Torquero de la Torre. OMC y Ministerio de Sanidad y Consumo. IM&C, S.A., 2.005.65-89
- Villalba, C.R; Jiménez, S.A; Martín, E.FC. "Nutrición en Cirugía Digestiva"
- Rafecas, R.A; Jaumeta, M.E; Pita, M.AM. "Nutrición en el paciente quirúrgico". Cirugía AEC 2005.

CAPÍTULO 4: NUTRICIÓN PARENTERAL EN EL PACIENTE CRÍTICO: SEPSIS Y SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA (SRIS)

T. Guzmán-Valencia

Jefe de Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

La Nutrición Parenteral Total (NPT) es una técnica para el soporte nutricional de aquellos enfermos que no deban, no puedan o no quieran comer o bien que la ingesta a través del tubo digestivo sea insuficiente.

La NPT hay que administrarla a través de una vía venosa central y podemos administrar una mezcla nutricionalmente completa así como productos con propiedades ads-critas a los medicamentos y que con el término “farmacología nutricional”, “farmaconutrientes” y otras acepciones, pretenden no solamente nutrir, sino también influir e interferir favorablemente en la evolución de las enfermedades.

La NPT, manejada por manos expertas debe considerarse una técnica segura.

Definición

La NPT consiste en el aporte de nutrientes por vía venosa sin proceso digestivo ni paso por el filtro hepático. Se administran todos los macro y micronutrientes necesarios a la situación clínica, garantizando el reposo digestivo y el mantenimiento de un adecuado estado nutricional.

La unidad nutriente está compuesta por una mezcla que contiene agua como vehículo, junto con proteínas, hidratos de carbono, grasas, vitaminas, minerales y oligoelementos y en algunos casos medicamentos adicionados. Todo ello mezclado bajo unas estrictas normas de esterilidad y control de compatibilidad, supervisado por un farmacéutico experto.

Tipos de nutrición parenteral total

Consideramos varias formas de nutrición parenteral según su composición y vía de administración.

- En primer lugar la ya descrita NPT, que por su alta

osmolaridad debe administrarse a través de una vena central, cuyo extremo distal esté localizado en la vena cava superior.

Según la forma de administración podemos dividirla en dos categorías: continua que se administra durante todas las horas del día (lo habitual en el ámbito hospitalario) y discontinua o cíclica que solamente se da en una parte del día o de la noche (preferente en la NPT domiciliaria).

- En segundo lugar hemos de considerar la nutrición parenteral periférica que es aquella que tiene una osmolaridad menor de 800 mOs/l y que se puede administrar a través de una vía periférica. Esta nutrición a su vez, puede ser hipocalórica que en su composición lleva proteínas, hidratos de carbono y minerales y que obviamente es incompleta, no pudiendo utilizarse más de 5 días. Hay una nutrición periférica normocalórica, que tiene en su composición todos los sus-tratos, pero que no es nutricionalmente suficiente por lo que su utilización no debe de pasar más allá de 7-10 días.

Indicaciones

Es muy difícil establecer unas indicaciones claras, basadas en evidencia suficiente. Hay tres indicaciones que parecen indiscutibles:

- Función intestinal severamente comprometida
- Vía oral-enteral contraindicada
- Cuando la vía oral-enteral es insuficiente para cubrir las necesidades nutricionales.

Ninguna enfermedad se ve favorecida en su evolución/curación por la desnutrición, por lo que si no se puede dar aporte nutricional oral o enteral, tendremos que hacerlo parenteral.

Debemos iniciar la NPT siempre que pensemos que

el enfermo no estará en condiciones de comer a los 10-14 días de ingreso o después de una intervención quirúrgica y siempre que esté indicado el soporte nutricional.

La NPT administrada de forma indiscriminada y sin indicaciones puede aumentar la morbi-mortalidad. La ausencia de soporte nutricional sobre todo en enfermos más graves, empeora el pronóstico. El tiempo de inicio de la NPT se acorta en el caso de desnutriciones severas previas, situaciones de enfermedades graves, sobre todo en enfermos críticos en situación de hipermetabolismo e hipercatabolismo, así como en patologías específicas. La eficacia y el riesgo de complicaciones de la NPT, condiciona su indicación.

La nutrición enteral se aconseja siempre que sea posible y con preferencia a la NPT ya que es más barata, más fisiológica, mantiene la integridad de la mucosa intestinal, dificulta la traslocación bacteriana, reduce las complicaciones infecciosas y disminuye la estancia hospitalaria.

Contraindicaciones

Enfermos que se puedan alimentar adecuadamente por vía oral o enteral, aun cuando tengan una desnutrición severa.

Enfermos bien nutridos cuyo periodo de ayuno no va a pasar de 10 días y sin un grado de agresión metabólica elevado.

La presencia de íleo intestinal o ausencia de ruidos, sobre todo en enfermos postoperados cuando se comprueba que el íleo es gástrico y de colon en ausencia de oclusión. Enfermos con inestabilidad hemodinámica importante. Enfermos terminales con expectativa de vida menor de tres meses.

Vías de acceso

Ha de ser necesariamente por un acceso venoso central a través de yugular interna, subclavia o femoral, a las que se puede acceder a través de punción percutánea, tunelización, implantación o a través de punción periférica en basilica o cefálica. Lo más habitual en la práctica hospitalaria es el uso de una vía central a través de punción percutánea o periférica. El resto de los procedimientos se utilizan para NPT de larga evolución o domiciliarias.

Complicaciones de la NPT

Es una técnica con abundantes complicaciones e inconvenientes, aunque en la actualidad y manejada por equipos especializados, se puede considerar relativamente segura.

Las complicaciones las podemos clasificar en mecánicas, ligadas al catéter tanto en su inserción como en su mantenimiento; infecciosas que son posiblemente las más graves y frecuentes, de adecuación de la prescripción a las necesidades del enfermo, tanto por defecto como por exceso y metabólicas.

Mecánicas o del catéter

- Imposibilidad de punción venosa (5,60%)
- Malposición del catéter (5,50%)
- Neumotórax (1,00 %)
- Lesión de plexos
- Punción arterial (0,39%)
- Embolia gaseosa (0,03%)
- Oclusión del catéter
- Trombosis venosa (0,24%)

Infecciosas

Son las complicaciones más frecuentes y más graves. Habitualmente la infección es del catéter, pero pueden ser también de la propia NPT. Son una de las principales causas de infección nosocomial y de interrupción de la NPT.

Para el diagnóstico de infección por catéter o del líquido de infusión se siguen criterios estrictos del Center for Disease Control and Prevention (CDC).

El origen de las infecciones asociadas a catéteres centrales pueden ser por colonización, intraluminal o de las conexiones, secundaria a otro foco (sepsis) o bien contaminación de la unidad nutriente que es extraordinariamente rara.

La principal causa de infección es la manipulación inadecuada de las conexiones entre el catéter y la línea de administración de la NPT. Es por lo que se recomienda la utilización exclusiva de un catéter central para la administración de NPT. La segunda causa de infección es la propia piel por lo que los cuidados del catéter y del lugar de inserción son de una importancia capital para evitar la infección.

El diagnóstico de infección ha de hacerse mediante cultivos de punta de catéter, así como de hemocultivos.

Los catéteres implantados y tunelizados tienen menos infecciones que los de punción percutánea.

El tratamiento de estas infecciones ha de hacerse de acuerdo a protocolos validados en los que se establecen el modo de diagnóstico, la retirada precoz o no del catéter y el tratamiento antibiótico.

Metabólicas

Constituyen otro grupo importante de complicaciones de la NPT. Pueden ser debidas a la indicación, al cálculo de composición y las ligadas a los macronutrientes y micronutrientes.

- NPT no indicada o mal indicada
- Mal cálculo de necesidades, bien sea de volumen o de aporte de principios nutricionales.
- Síndrome de realimentación: Cada vez es más raro ya que el cálculo calórico se hace a la baja. Consiste en la expresión de las consecuencias metabólicas y fisiológicas de la depleción, repleción, transporte e interrelación de fósforo, potasio, magnesio, metabolismo de la glucosa, déficit vitamínico y reposición hídrica. Aparece en enfermos con grave desnutrición calórico-proteica y prolongada a los que se les hace un aporte brusco y levado de nutrientes y de agua. Puede tener consecuencias graves e incluso mortales como insuficiencia cardiaca, arritmias, trastornos hematológicos, disfunción he-

pática, insuficiencia respiratoria, muerte súbita, etc. El tratamiento consiste en dar soporte a los órganos que fallan y lo más fácil es prevenirlo iniciando la NPT con poco volumen y poca glucosa y reponiendo adecuadamente magnesio, fósforo, potasio, etc.

- Alteraciones hidroelectrolíticas: La NPT se indica en situaciones de enfermedad grave, en las que puede haber pérdidas extraordinarias, que han de reponerse en cantidad y calidad. Se ha de hacer un control electrolítico diario.

- Alteraciones en la glucemia: La hiperglucemia es una complicación muy frecuente en los enfermos con NPT. Hay que tener en cuenta que a los enfermos se les aporta una gran cantidad de glucosa, en presencia de una agresión metabólica con frecuentes fenómenos de resistencia a la insulina y con niveles elevados de hormonas contrainsulares, como glucagón, cortisol o catecolaminas. Además la hiperglucemia suele aparecer como signo precoz de infecciones ligadas al catéter o de otro origen. Podemos además estar administrando fármacos que favorecen la hiperglucemia, como los corticoides o la somatostatina. Para detectar la hiperglucemia debemos hacer frecuentes controles de glucemia y tratarla con insulina, bien en pauta convencional o administrándola por vía venosa introducida en la mezcla de NPT. Se debe acompañar de una pauta de rescate con insulina subcutánea. Se debe emplear insulina rápida, por las posibles variaciones de glucemia, en cortos periodos de tiempo. El control estricto de los niveles de glucemia ha alcanzado en estos últimos años una gran relevancia después de los trabajos de Van den Berghe, quien relaciona los niveles de glucemia con la mortalidad.

La hiperglucemia con glucosuria provoca pérdida de agua y sodio lo que puede dar lugar a una deshidratación hipertónica con aumento de la osmolaridad plasmática, hiperglucemia y ausencia de cetosis.

La hipoglucemia es más escasa en su presentación, aunque más grave en sus consecuencias. Puede aparecer tras la interrupción brusca de la NPT que aporta gran cantidad de glucosa, o puede que aparezca por administración excesiva de insulina.

- Hipertrigliceridemia: Los lípidos son muy bien tolerados, aunque su aporte excesivo dificulta su aclaramiento, debiendo limitar su aporte.

- Alteraciones hepáticas: Las elevaciones de enzimas hepáticas ocurren con frecuencia en la NPT de larga duración. No se conoce bien la causa y parecen estar implicados un aporte excesivo de glucosa y lípidos, junto con un déficit de nutrientes como la carnitina, colina, taurina, etc. En fases precoces desaparece la alteración hepática con la retirada de la NPT.

- Alteraciones óseas: En la NPT prolongada aparece enfermedad ósea metabólica de origen poco conocido y caracterizado por osteoporosis y osteomalacia. Se ha atribuido a enfermedad previa que causa malabsorción y déficit de calcio, calciuria elevada, alumino de la NPT (impide liberación de PTH), alteraciones del metabolismo de la vitamina D y otros. Hay que ajustar los aporte diarios de calcio y vitamina D a las necesidades recomendadas, evitando los aportes excesivos y valorando la administración de otros fármacos concomitantes, como los esteroides, heparinas y otros que pueden

favorecer su aparición.

- Déficit de micronutrientes: Puede haber déficit de vitaminas minerales y oligoelementos, de difícil diagnóstico y que debemos vigilar mediante las oportunas determinaciones y cubrir las recomendaciones diarias de estos micronutrientes.

Preparación de la nutrición parenteral

La nutrición parenteral total ha de tener todos los sustratos nutritivos necesarios para proporcionar una nutrición completa a la persona enferma.

Hay suficiente variedad de preparados comerciales, conteniendo todos los sustratos de macro y micronutrientes, para lograr nutrir de forma completa a cualquier enfermo.

La mezcla ha de realizarse en el Servicio e Farmacia para garantizar las condiciones y controles de asepsia total (preparación en cámaras de flujo laminar), la estabilidad de la mezcla, la compatibilidad de sus componentes, la idoneidad de la bolsa, la garantía de conservación y que la fórmula cumpla las necesidades nutricionales individuales para el enfermo que han sido prescritas.

Hay preparados comerciales con mezclas elaboradas que cada vez son más utilizados, teniendo la gran ventaja de evitar trabajo y manipulación y el pequeño inconveniente de que no son fórmulas individualizadas.

Otro aspecto a destacar y que debe controlar el Servicio de Farmacia es la posible incorporación de fármacos a la mezcla o bien los que pueden ser administrados por la misma vía que la NPT. Es una práctica que debe evitarse, pero si no hay nada más que una vía venosa, debe existir un protocolo con los medicamentos compatibles y que no produzcan precipitados ni rotura de la emulsión.

Cálculo de necesidades

Es enormemente difícil conocer con exactitud las necesidades nutricionales, es por ello que a veces hablamos de recomendaciones.

Para establecer de una manera precisa el cálculo calórico, sería preciso realizar una calorimetría indirecta, técnica de la que se dispone en escasas ocasiones, que además no se puede realizar en todos los enfermos ni en todos los momentos.

Debido a estas dificultades empleamos métodos de estimación con fórmulas derivadas de cálculos realizados previamente con la calorimetría. Esto sirve para determinar tanto el aporte calórico total como el reparto de este aporte entre los diferentes sustratos. En cuanto a los micronutrientes, no se sabe con exactitud la cantidad diaria que se consume por lo que hablamos de recomendaciones, aunque conocemos situaciones específicas de incremento de necesidades por aumento de consumo o pérdidas.

Las necesidades calóricas vienen determinadas por una suma de varios factores:

- Gasto metabólico basal o gasto energético en reposo (GER) que cubre las necesidades para mantener la actividad fisiológica básica durante las 24 horas.

- Termogénesis inducida por los alimentos, que se deriva de la energía necesaria para su consumo y metabolismo. Suele representar un \pm un 10% del gasto diario.

- Actividad física que representa el gasto que ocasiona la realización de cualquier tipo de acción. En los enfermos es mínima o nula.

- Actividad psíquica: Las emociones y el estrés aumentan instantáneamente el consumo de O₂.

- Crecimiento. Cada gramo de aumento consume 5 Kcal.

- Termorregulación: Consumimos energía para mantener la temperatura, sobre todo cuando el ambiente está por debajo de 24 ° C. La fiebre aumenta el consumo de energía.

- Enfermedad: Es la causa más importante de aumento del gasto energético. El aumento del gasto está ligado a la respuesta metabólica a la agresión.

Gasto energético basal

Es calculado mediante diversas fórmulas, la más ex-

tendida es la Harris-Benedict, basada en sexo, peso, talla y edad.

Hombres: $66,47 + (13,75 \times \text{Peso}) + (5 \times \text{Altura}) - (6,8 \times \text{Edad})$
 Mujeres: $65,1 + (9,56 \times \text{Peso}) + (1,85 \times \text{Altura}) - (4,68 \times \text{Edad})$
 A este gasto energético hemos de añadirle el resto de los factores que componen el gasto energético en reposo, fundamentalmente el ligado a la agresión metabólica y al grado de actividad.

Reparto del gasto total estimado

En un individuo sano las calorías se reparten: un 15% en proteínas, un 55% para los hidratos de carbono y un 30% para las grasas. En los enfermos damos habitualmente más proteínas, incrementando el porcentaje en función de la gravedad. Lo mínimo como aporte proteico a un enfermo es el 18% del valor calórico total, el resto de las calorías se reparten un 60% de hidratos de carbono y un 40% para las grasas, siendo también correctas proporciones de 70-30% o 50-50%, en determinadas situaciones clínicas.

Una forma práctica de calcular el aporte calórico es mediante el cálculo del grado del estrés metabólico que se calcula en función de una serie de parámetros, clasificándolo desde 0 a 3.

Grado de estrés	0	1	2	3
Situación clínica	Ayuno	Cirugía normal infección leve	Cirugía mayor infección grave	Enfermo crítico
Nitrógeno U	< 5	5 - 10	10 - 15	15 - 20
Glucemia	100 \pm 20	150 \pm 25	200 \pm 25	250 \pm 50
Indice VO ₂	90 \pm 10	130 \pm 10	140 \pm 10	160 \pm 10
Resistencia I	No	No	No / Sí	Sí
RQ	0,7	0,85	0,85	0,85 - 1

Aporte de nitrógeno y calorías en función del estrés

Grado de estrés	Proteínas g/Kg./día	Kcal. no protéicas/g N
0	< 1	150
1	1,1 - 1,3	130:1
2	1,3 - 1,5	110 - 120:1
3	> 1,5	80 - 110:1

Podemos hacer en la práctica cálculos de necesidades calóricas y proteicas de manera más simple. Podemos calcular de 0,20 a 0,30 g de N por Kg. de peso y día, teniendo en cuenta que un g de N equivale a 6,25 g de proteínas, posteriormente decidimos que relación calorías no proteicas/gr. de N, teniendo en cuenta el grado de estrés del enfermo y como norma recordar que a mayor grado de estrés menor aporte de calorías no proteicas por gr. de N.

También se hace en la práctica un cálculo de calorías de 25 a 35 Kcal./Kg./día, tratando de evitar la sobrecarga de glucosa y grasa.

Hidratos de carbono

Es la principal fuente calórica de la dieta y ocupa en general el 50-60% del valor calórico total. Se utiliza como fuente de H de C la glucosa que es el sustrato que menos energía consume en su oxidación, el que más rápidamente se utiliza y es indispensable para el cerebro, hematíes, médula ósea y corteza renal. Aporta 4 Kcal/g. Si no se aporta, la glucosa, se extrae de las proteínas, con un importante gasto metabólico, y de los lípidos. La glucosa que no puede ser oxidada, se desvía hacia la lipogénesis, con depósito hepático de grasa y otros tejidos, consumiendo energía y aumentando la producción de carbónico y agua. El aporte de glucosa debe ser limitado, por el límite de oxidación que tiene el organismo, establecido en unos 4-5 mg/Kg/min. La administración de glucosa, eleva sus niveles en sangre, que si superan los niveles normales, es necesario la adición de insulina exógena para normalizarla.

Se han empleado otros H de C como fructosa, glicerol, sorbitol y xilitol. Actualmente en la práctica no se emplean.

Proteínas

Son componentes fundamentales e imprescindibles estando constantemente en situación de recambio, consumiéndose una mayor cantidad cuanto más grave sea la enfermedad ya que ésta se acompaña de aumento del gasto energético y de un catabolismo proteico aumentado.

Si no son administradas en cantidad y calidad suficientes, el balance nitrogenado se negativizará paulatinamente. Si además no administramos H de C, el organismo utilizará las proteínas para obtener glucosa.

En NPT se utilizan soluciones de aminoácidos libres que contienen todos los aminoácidos esenciales y no esenciales. Los esenciales son los que el organismo no es capaz de producir. La forma metabólicamente activa de los aminoácidos es la levógira.

Distinguimos dos grupos de formulaciones proteicas, una que tiene una cantidad y proporción de aminoácidos con fines esencialmente nutritivos para mantener el balance nitrogenado y cubrir las necesidades proteicas y otras en las que se modifican la proporción de determinados aminoácidos para influir en la evolución de la enfermedad o emplearlas en determinadas enfermedades (farmaconutrición).

No hay una formulación de aminoácidos ideal, pero las que hay sirven. Hay específicas de prematuros, para encefalopatía hepática, para sépticos, para insuficiencia renal.

Algunas de ellas están justificadas y sancionadas con la práctica, pero otras difícilmente pueden demostrar sus utilidades.

Las necesidades proteicas pueden ir desde un 10% a un 25% del cálculo calórico total.

En NPT no debemos administrar nunca, menos de 1gr/k/día de proteínas, sin sobrepasar nunca un aporte mayor de 2gr/k/día (Tabla). Recordemos por último que 6,25 g de proteínas equivalen a 1g de nitrógeno.

Lípidos

Aportan energía y ácidos grasos esenciales. Debe darse entre un 30-50% de las calorías totales en forma de lípidos. Es el macronutriente con mayor densidad calórica (9 kcal/g). Son semejantes a los quilomicrones fisiológicos en tamaño pero de composición diferente ya que contienen más fosfolípidos, menos colesterol y carecen de apoproteínas. Para estabilizar la emulsión se utilizan emulgentes como la lecitina de huevo, isotonzantes como el glicerol y estabilizantes como el oleato sódico.

Su gran ventaja en NPT es la isotonicidad con el plasma, que permite su empleo por vía periférica. Prácticamente carece de complicaciones (hiperlipemia, alteraciones de la coagulación, trastornos de oxigenación y función inmune, etc) todas ellas podemos reducirlas al mínimo utilizando una perfusión prolongada y no superando aportes de 2g/k/día y suspendiendo la infusión si se rebasan niveles plasmáticos de 400 mg/dl.

Existen diversos tipos de lípidos para la NPT:

- Triglicéridos de cadena larga (LCT)

Tienen 16-18 átomos de carbono, fueron los primeros utilizados y se obtiene del aceite de soja, cártamo o girasol. Tienen un alto contenido en ácidos grasos esenciales (AGE) y existen en concentraciones de 10-20-30% lo que tiene importancia en la relación fosfolípidos/triglicéridos, más baja y mejor cuanto mayor sea la concentración, al alterar menos el lípidoograma plasmático.

- Triglicéridos de cadena larga-triglicéridos de cadena media (LCT-MCT)

Los triglicéridos de cadena media (MCT) tiene de 6 a 10 átomos de carbono y se oxidan más rápidamente no necesitando carnitina para su entrada en la mitocondria. Su desventaja es que no aportan AGE por lo que su uso único es imposible, además su rápida oxidación daría un exceso de cuerpos cetónicos, por lo tanto en la práctica se utilizan mezcla de ambos al 50%.

- Lípidos estructurados

Son emulsiones obtenidas mediante procedimientos físico-químicos de mezclas de LCT-MCT, mediante hidrólisis y posterior reesterificación obteniéndose una mezcla de un 65% de LCT y un 35% de MCT. Estas mezclas son de utilización creciente, sobre todo en el enfermo crítico.

- Lípidos enriquecidos en ácido oleico

Son emulsiones que contienen un 15% de ácidos grasos saturados, un 65% de monoinsaturados en forma de ácido oleico y un 20% de PUFA. Con esta estructura aportan AGE, parecen presentar mayor estabilidad, menor peroxidación y alteración de la inmunidad. Tienen un alto contenido en α -tocoferol, reconocido antioxidante.

- Lípidos enriquecidos en ω -3

Tienen propiedades antiinflamatorias que contrarrestan las inflamatorias de la serie del araquidónico (ω -6). Son de rápida oxidación y llevan añadidos antioxidantes. Aún no están comercializados en España.

Micronutrientes

Dentro de este apartado incluimos los electrolitos y los oligoelementos, así como vitaminas hidrosolubles y liposolubles.

Son imprescindibles en las mezclas de NPT y no conocemos sus necesidades exactas, hablando de recomendaciones y siguiendo las recomendaciones de la FDA o las más recientes publicadas por la ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition).

Disponemos de preparados comerciales con dosis suficientes para cubrir las recomendaciones, que debemos adicionar diariamente o en días alternos a la mezcla de NPT. Si existe algún déficit concreto de electrolitos, vitaminas u oligoelementos, debemos corregirlo aparte.

Recomendaciones prácticas y utilización en el ámbito hospitalario

Disponemos de dos formas de hacer la NPT, una valiéndonos de las fórmulas binarias y ternarias de que disponemos en nuestro Centro y que se especifican en tabla aparte y además podemos hacer una NPT, con fórmulas individualizadas para cada enfermo, para ello, debemos solicitar nuestra fórmula, al Servicio de Farmacia, mediante formulario que aparece como Anexo.

Cuando vayamos a indicar una NPT, recordar siempre su indicación, hacer un cálculo calórico adecuado, establecer una dosis de proteínas adecuada, tener muy en cuenta el grado de estrés metabólico del enfermo y que probablemente la tolerancia a la NPT ha de ser paulatina.

Debemos establecer controles diarios de tensión arterial, temperatura, diuresis, estado de consciencia, balance hídrico, glucosa, urea, creatinina, Na, K, hematocrito, hemoglobina, coagulación.

Semanalmente debemos hacer determinaciones de lípidos, perfil nutricional y balance nitrogenado.

Recordar que el enfermo sometido a NPT tiene riesgos de infección mayores que otro enfermo no sometido a NPT y que es portador de un catéter venoso central, susceptible de ser un posible foco séptico para estos enfermos.

Fuente calórica principal la glucosa, teniendo en cuenta que

no se debe rebasar el límite de 5g/k/día y deben suponer un 50-70% de las kilocalorías totales. Las grasas son imprescindibles sin rebasar un aporte máximo de 1,5-2g/k/día, dándola en forma de LCT o bien como mezcla LCT-MCT o LCT con oleico.

El aporte proteico debe ser de 1-2g/k/día, necesitando mayor cantidad el enfermo más grave o con mayor grado de estrés metabólico. En el séptico y posquirúrgico debemos dar fórmulas enriquecidas con aminoácidos de cadena ramificada o bien suplementar con glutamina y arginina.

La relación kilocaloría no proteica por cada gramo de nitrógeno, debe ser menor, cuanto mayor sea el grado de estrés metabólico.

No olvidar la adición de vitaminas, electrolitos y oligoelementos, diariamente.

Controles en nutrición parenteral

- Constantes vitales del paciente
- Balance hídrico
- Control glucémico:
 - Glucemia capilar cada 6 h. las primeras 48 h.
 - Glucemia <180 mg/dl: glucemia una vez al día
 - Glucemia >180 mg/dl: Pauta de insulina rápida/6h

Antes de iniciar la NP y una vez a la semana:

- Hemograma
- Estudio de coagulación
- Gasometría venosa

Bioquímica:

- Glucosa, urea, creatinina
- Sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio
- GOT, GPT, FA, Bb, LDH
- Ácido úrico
- Colesterol total, HDL, LDL, TG

Perfil proteico nutricional:

- Proteínas totales
- Albúmina
- Transferrina
- Prealbúmina
- Proteína fijadora del retinol

A las 48 horas de iniciada la NP:

- Hemograma
- Urea, creatinina, calcio, fósforo, magnesio, FA, GOT, GPT, Bb, albúmina, prealbúmina, TG
- Estudio de coagulación

Una vez por semana: Balance nitrogenado (Fórmula de LEE).

Balance $N^2 = N^2$ aportado - N^2 eliminado \pm N^2 retenido o liberado (cambio de urea en plasma).

Nitrógeno eliminado:

N^2 ureico excretado por orina = Urea en orina 24 h. $\times 28/60$

N^2 eliminado en heces y sudor = 1-1,5 g/24 h

N^2 no ureico eliminado por orina = 2g/24 h

Nitrógeno retenido o liberado:

$N^2 =$ Variación U plasmática (g/l) \times peso (Kg) $\times 0,6 \times 28/60$

BIBLIOGRAFÍA

1. Ramón Coronas Alonso. Manual Práctico de Dietética y Nutrición. Editorial Médica JIMS S.L.1998. 2ª Edición.
2. Tratado de Patología Quirúrgica. David C. Sabiston. Editorial McGraw-Hill, Vol I. 1995. 14ª Edición. 127-142.
3. Manual Electrónico de Patología Quirúrgica: Fundamentos. Dr. García Ureña. Cátedra de Cirugía de la Universidad de Cádiz.
4. Importancia de la Nutrición en la Persona de Edad Avanzada. Dra. Merce Capo Pallas. Editorial Novartis Consumer Health S. A. 2.002. Pag 15-19., Pag 23-24.
5. Importancia de la Nutrición en el Perioperatorio. Dra. Mercé Planas Vila. Editorial Novartis Consumer Health S. A. 2.002. Pag 6-11, 15-17
6. Importancia de la Nutrición en el Paciente Oncológico. Dra. Mercé Planas Vila. Editorial Novartis Consumer Health S. A. 2.002. Pag 6-33.
7. Detección Precoz y Control de la Desnutrición Hospitalaria. J.I. de Ulibarri Pérez. Nutrición Hospitalaria 2.002, 17: 139-146
8. La practica de la Nutrición Artificial en Europa. J.M. Moreno Villares- Nutrición Hospitalaria 2.004, 19: 59-67.
9. Manual de Actuación. Evidencia Científica en Soporte Nutricional Especializado. Dr. Francisco Torquero de la Torre. OMC y Ministerio de Sanidad y Consumo. IM&C, S.A., 2.005.65-89.
10. Villalba, C.R; Jiménez, S.A; Martín, E.FC. "Nutrición en Cirugía Digestiva".
11. Rafecas, R.A; Jaumeta, M.E; Pita, M.AM. "Nutrición en el paciente quirúrgico". Cirugía AEC 2005.

VARÓN DE 74 AÑOS CON LESIÓN PULMONAR Y HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

M.M. Rey-Rodríguez¹, A. Domínguez-Castellano², M. Mora-Cabezas³, V. Morales-Caballero de León¹, F.J. Venero-Gómez¹, A. Mesa⁴

Servicio de Medicina Interna "A"¹.
Servicio de Enfermedades Infecciosas².
Servicio de Anatomía Patológica³.
Servicio de Radiología⁴.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Exposición del caso clínico

Varón de 74 años con antecedentes personales de:

- Hipertensión arterial.
- Tuberculosis en la infancia.
- Cardiopatía isquémica con IAM en 1999 y trombo mural en ventrículo izquierdo.
- Esfinterotomía y colecistectomía con sangrado digestivo y evento cardio-isquémico posterior en 2003.
- Anemia crónica tratada con hierro, no estudiada.

El paciente acude a urgencias por astenia, anorexia, pérdida de 10 Kgs. de peso, sudoración nocturna profusa y tos con expectoración blanquecina de unos 2 meses de evolución. Refiere, asimismo, dolor abdominal difuso, febrícula (37,8° C) y estreñimiento (con hábito intestinal previo normal). Heces de características normales sin signos de sangrado.

Ingresa para estudio y evolución, presentando a la exploración un regular estado general con caquexia. Palidez de mucosas. Funciones superiores conservadas. Eupneico en reposo. Cifras tensionales bajas (100/70 mmHg.) No palpamos adenomegalias. Corazón rítmico a 88 latidos por minuto. Crepitantes diseminados más acentuados en campos superiores sin roncus ni sibilantes. Abdomen blando, doloroso a la palpación en meso e hipogastrio. Resto sin hallazgos destacables.

Analíticamente, hemograma con discreta anemia: Hemoglobina de 11.7 gr/dl, hematocrito 34% y VCM de 108 fl. Leucocitos 7.100/mc con monocitosis (N-54%; L-13.5%; M-31.6%; Eo-0.3%). Plaquetopenia de 85.000/mc. Coagulación normal. GOT 54 U/L, GGT 257 U/L, FA 733 y LDH 482 U/L con Bilirrubina normal. Hipoalbuminemia (2.8gr/dl). Hipo-colesterolemia (106 mg/dl). Gasometría arterial a su ingreso mostrando insuficiencia respiratoria parcial: pH 7.44/ pCO₂ 33mmHg/ pO₂ 58 mmHg/ Saturación del 91%. Marcadores tumorales normales (CEA, alfa-fetoproteína, CA15.3, CA19.9 y PSA) a excepción de CA 125 de 67.2 U/ml. TSH normal.

AgHBs y AcVHC negativos. ECG en ritmo sinusal a 100 lpm. Onda Q en DIII, onda R que no progresa en V1-V4.

Se realiza Rx de tórax que muestra infiltrado intersticial en ambos campos superiores, de predominio en vértice derecho; e imagen mixta infiltrativa que afecta al área parahiliar. Duda imagen nodular en lóbulo superior derecho y elongación aórtica (Figura 1).

Posteriormente, se practica Endoscopia Digestiva Alta para estudio de anemia, objetivando una hernia de hiato no complicada, gastritis crónica atrófica y píloro y duodeno sin lesiones aparentes; y Colonoscopia, alcanzando ciego, sin apreciarse lesiones mucosas en los tramos explorados. Por inspección anal, hemorroides internas grado II y una papila anal lateral hipertrófica.

Se amplía el estudio con TAC de tórax y abdomen. En el estudio de tórax se observa una imagen pseudonodular suprahiliar derecha con bordes espiculados. No derrame



Figura 1

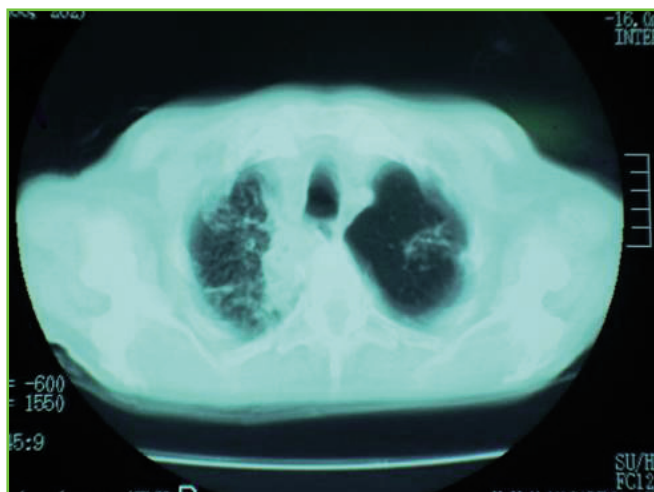


Figura 2

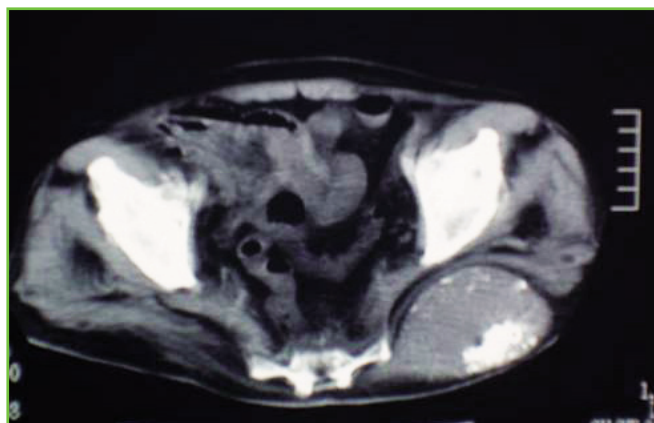


Figura 3

pleural ni pericárdico. Con la ventana de pulmón observamos infiltrados intersticiales difusos que afectan a ambos segmentos anteriores y al posterior del lóbulo derecho. Asimismo, se observa en el pulmón izquierdo una imagen mixta nodular e infiltrativa difusa que afecta al área parahiliar izquierda y parte de la llingula, presentando el nódulo una posición subpleural (Figura 2). Hígado, bazo, estómago y páncreas dentro de la normalidad. Riñones seniles. No adenopatías retroperitoneales. Colon y asas de intestino delgado dentro de la normalidad. Imagen sospechosa de absceso en el glúteo izquierdo parcialmente calcificado (Figura 3).

Durante su estancia hospitalaria padece fiebre, anorexia y molestias abdominales difusas. El 10º día de su ingreso (el día después de realizarse la Colonoscopia) presentó, de forma súbita, una rectorragia masiva, con coágulos, entrando en shock hipovolémico y precisando restauración volumétrica con expansores plasmáticos. Se practicó una arteriografía de los 3 troncos digestivos, no apreciándose sangrado activo.

Finalmente, presentó taquicardia con descenso del ST en V4-V5 y parada cardiorrespiratoria, falleciendo sin responder a las maniobras de resucitación. En las 24 h previas del exitus se envió una muestra de esputo, cuyo resultado llegó post-mortem.

En resumen, tenemos un varón de 74 años, con tuberculosis en la infancia, cardiopatía isquémica y anemia crónica; que ingresa con un síndrome general con caquexia, febrícula, sudoración nocturna y dolor abdominal de 2 meses de evolución. Analíticamente destaca una anemia macrocítica, monocitosis, hipocolesterolemia, colestasis disociada y aumento del CA 125. En la radiografía de tórax se observan infiltrados intersticiales difusos y un nódulo parahiliar izquierdo. En la gastroscopia se evidencia gastritis atrófica y en la colonoscopia, tan sólo hemorroides. Arteriosclerosis en la arteriografía abdominal. Fallece finalmente tras rectorragia masiva, sin haberse evidenciado punto de sangrado activo en la arteriografía.

Diagnósticos clínicos hasta el momento

- INFILTRADOS INTERSTICIALES DIFUSOS E IMAGEN MIXTA INFILTRATIVA que afecta al área parahiliar.
- A descartar una TBC ACTIVA.
- COLOSTASIS DISOCIADA (¿en relación con la litiasis biliar anterior?).
- HEMORRAGIA DIGESTIVA NO ACLARADA.
- GASTRITIS ATROFICA (pendiente de confirmación histológica).

Discusión del caso clínico

En primer lugar, señalar que la discusión del caso clínico versará sobre los siguientes puntos clave:

1. Infiltrado intersticio-alveolar pulmonar.
2. Tuberculosis en la infancia.
3. Anemia crónica.
4. Monocitosis.
5. Aumento de CA 125.
6. Hipocolesterolemia.
7. Colestasis disociada.
8. Dolor abdominal.
9. Rectorragia masiva y éxitus.

Teniendo en cuenta los síntomas clave de la TBC pulmonar según el CDC (tos productiva de más de 3 semanas de duración, dolor torácico y hemoptisis), los síntomas sistémicos que produce (fiebre, escalofríos, sudoración nocturna, anorexia, pérdida de peso y astenia), con una radiografía de tórax compatible con una reactivación tuberculosa, y tras obtener la tinción de esputo donde se observan abundantes BAAR (pendiente de cultivo de micobacterias); es de recibo pensar que estamos ante una reactivación tuberculosa¹.

Y siguiendo el principio de economía o Navaja de Ockham (principio atribuido al fraile franciscano inglés del siglo XIV, Guillermo de Ockham) "la explicación más simple y suficiente es la más probable", es decir, que en igualdad de condiciones la solución más sencilla es probablemente la correcta; pues intentamos explicar el resto de la clínica del paciente atribuyéndose a la tuberculosis como explicación más simple y sencilla.

Tabla 1. Causas de monocitosis

- Trastornos hematológicos: leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, síndromes mieloproliferativos crónicos.
- Infecciones: endocarditis bacteriana subaguda, tuberculosis, brucelosis, leishmaniasis visceral, CMV, herpes zoster, recuperación de infección aguda.
- Tumores malignos no hematológicos: cáncer gástrico, cáncer de ovario.
- Enfermedades autoinmunes e inflamación crónica: artritis reumatoide, LES, poliarteritis nodosa, colitis ulcerosa, enteritis regional, sarcoidosis, púrpura trombocipénica idiopática, anemia hemolítica.
- Monocitosis fisiológica del recién nacido.
- Postesplenectomía.
- Hipotiroidismo.
- Otras causas: fármacos, infarto de miocardio, by-pass cardiaco, correr una maratón, depresión, postparto.

En segundo lugar, al analizar las causas más frecuentes de monocitosis, definida como aquella con recuento mayor de $0,9 \times 10^9$ monocitos/l, nos encontramos como no, con la tuberculosis como una de sus causas dentro de la etiología infecciosa (Tabla 1).

Para justificar la elevación del Ca-125 en este caso, buscamos en la bibliografía y nos encontramos con diferentes artículos, incluso desde el año 1995, donde plantean la determinación de este marcador tumoral como indicador de tuberculosis extrapulmonar²⁻⁴.

Es también bien conocida la asociación entre la TBC y la hipocolesterolemia⁽⁵⁻⁶⁾.

Nuestro paciente presentaba analítica compatible con colestasis disociada, teniendo previamente antecedentes de colecistectomía. ¿Podría tener relación con episodios previos de litiasis biliares anteriores? ¿Se trata de otra entidad distinta? Sin embargo, la tuberculosis debe considerarse en el diagnóstico diferencial de las causas de colestasis disociada o colestasis anictérica (Tabla 2).

De esta manera, al pensar que estamos ante una tuberculosis hepática, tenemos que diferenciar entre las distintas formas clínicas de presentación:

1. Formas localizadas
2. Tuberculosis nodular o focal (absceso o tuberculoma)
3. Tuberculosis canalicular por afectación de los conductos biliares intrahepáticos.
4. Como parte de una enfermedad generalizada, presente hasta en el 80% de los pacientes con tuberculosis pulmonar avanzada.

Muy probablemente se trata de este último punto con el que estemos tratando, ya que tenemos la sospecha

Tabla 2. Causas de colestasis disociada o colestasis anictérica

- Infecciones (como la causa más frecuente): incluyendo neumonías, infección urinaria, brucelosis, tuberculosis, fiebre tifoidea, infecciones biliares y hepáticas (abscesos hepáticos) y granulomatosis hepática.
- Neoplasias: metástasis (cáncer de pulmón), linfomas, neoplasias de vías biliares y páncreas.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Hepatopatías crónicas, sobretudo alcohólica y cirrosis biliar primaria.
- Enfermedades biliares: colelitiasis, coledocolitiasis, colangitis esclerosante, ampuloma.
- Miscelánea: insuficiencia renal crónica, sarcoidosis.

clínica de que sea una enfermedad muy avanzada con repercusión sistémica.

Y si, finalmente, intentamos explicar también el dolor abdominal y la hemorragia masiva también bajo la misma idea, nos encontramos con que la tuberculosis es una posible causa de rectorragia masiva⁷. La tuberculosis intestinal supone entre el 0,4%-5% del total de casos. Es una afectación secundaria a la existencia de un foco pulmonar. La localización más frecuente se da en íleon terminal, yeyuno-ileal, ileocecal y/o peritoneo. Suele acompañarse de linfadenopatía intraabdominal.

Se produce por distintos mecanismos de infección: Ingestión de material infectado, extensión directa de órganos vecinos comprometidos o diseminación hematogena o linfática.

Las formas de presentación son fundamentalmente dos: a) Forma hiperplásica: Tiene preferencia por el ciego. Existe inflamación granulomatosa difusa con engrosamiento de la pared intestinal, que puede causar obstrucción y; b) Forma ulcerosa: Existe una producción de tubérculos miliares que se fusionan y caseifican dando necrosis de la mucosa con ulceraciones. Suele acompañarse de linfadenopatía en el mesenterio.

Las complicaciones de la tuberculosis intestinal son fundamentalmente:

- 1) Obstrucción intestinal.
- 2) Perforación libre.
- 3) Perforación cerrada con absceso.
- 4) Hemorragia.
- 5) Fístulas.

Señalar que estas complicaciones deben manejarse quirúrgicamente, además del tratamiento farmacológico anti-tuberculoso.

Juicio diagnóstico clínico

Aunando todos estos puntos clave, pensamos como posibilidad más plausible el diagnóstico clínico final que nues-



Figura 4



Figura 5

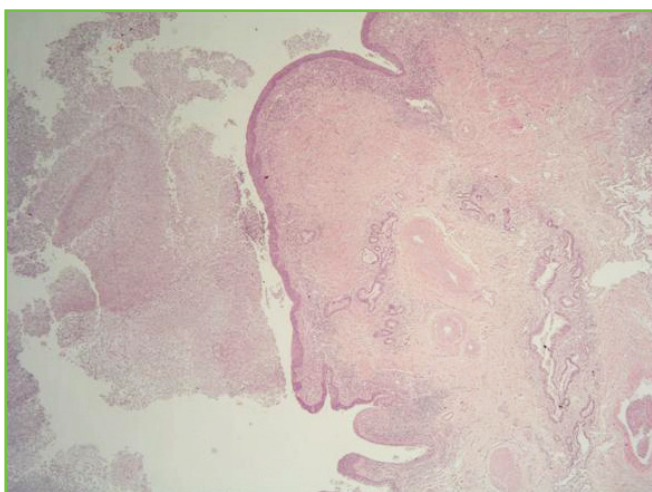


Figura 6

tro paciente padeciese una tuberculosis diseminada con afectación pulmonar, hepática e intestinal, siendo ésta la causa del éxitus por shock hipovolémico tras rectorragia masiva.

Diagnóstico anatomopatológico

El aspecto externo del cadáver se corresponde con el de un varón que aparenta su edad cronológica, de hábito asténico, que presenta signos de venopuntura y en el que se identifica en el ano pólipo fibroepitelial pediculado, de 2 cm. de dimensión máxima, apreciándose material hemático oscuro en la mucosa anal (Figura 4).

A la apertura de la cavidad torácica se aprecia un escaso derrame pleural seroso, existiendo adherencias pleuroparietales y pleuropericárdicas fibrosas antiguas. Los pulmones presentan un aspecto congestivo y edematoso, exudando líquido espumoso blanquecino en árbol bronquial. En el pulmón izquierdo, lóbulo superior, suprahiliar y subpleuralmente, se identifica una lesión nodular cavitada, de 2.2 cm de diámetro máximo, de contenido pardusco, grumoso y friable (Figura 5), cuyo estudio microscópico determinó que se trataba de una zona de bronquiectasia con aspergilomas (Figuras 6 y 7). En el lóbulo superior derecho, apicalmente se identifica área nodular de consolidación, de coloración más pálida, de 3.6 cm de diámetro máximo. El resto del parénquima pulmonar muestra ligero incremento difuso de su consistencia, con ocasional punteado blanquecino de dudoso aspecto miliar, siendo compatible el estudio histopatológico con proceso inflamatorio granulomatoso necrotizante de tipo tuberculoide (Figura 8). En localización hilar y subcarinal se identifican ocasionales adenomegalias de aspecto necrótico, con áreas blanquecinas, de hasta 2.7 cm de diámetro máximo. El estudio histológico de estos ganglios linfáticos, y al igual que los obtenidos posteriormente a nivel peripancreático y mesentérico, demostró una linfadenitis granulomatosa necrotizante de tipo tuberculoide con presencia de BAAR.

El corazón pesa 350 gr y, a nivel de cara antero-septal y apical, se identifica un área de 3.5 cm de diámetro máximo de adelgazamiento parietal (0.4 cm de espesor), con miocardio de aspecto fibroso (infarto antiguo) y elastosis endocárdica que se acompaña de trombo fibrinohemático mural

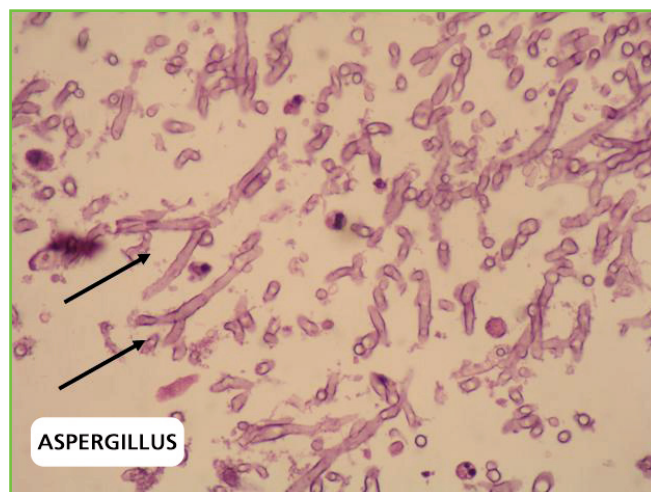


Figura 7

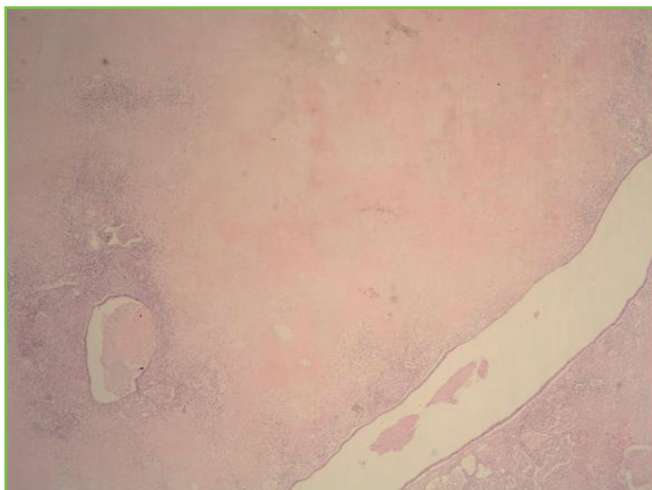


Figura 8

de 3 cm (Figura 9). El resto del corazón no muestra particularidades macroscópicas.

Se advierte una arterioesclerosis coronaria con variable reducción luminal, del 30% en coronaria derecha y superior al 80% en descendente anterior y circunfleja izquierda. La aorta muestra una moderada arterioesclerosis no complicada, particularmente en los ostium de salida de las ramas viscerales abdominales, sobre todo renal derecha.

Restantes estructuras cérvico-torácicas (esófago, digestivo superior, grandes vasos, tiroides) sin alteraciones macroscópicas significativas.

A nivel abdominal, existe un escaso derrame ascítico seroso. En intestino delgado, principalmente yeyuno, se identifican segmentariamente, en superficie serosa, áreas de hasta 10 cm, granulares, blanquecinas o rojizas, con adherencias entre asas, que se acompañan de engrosamiento y edema parietal con discreta reducción luminal y mucosa granular con pérdida de pliegues (Figuras 10 y 11). En la luz intestinal, en intestino delgado (Figura 12) y, sobre todo en colon, se identifica abundante contenido hemático oscuro con



Figura 9

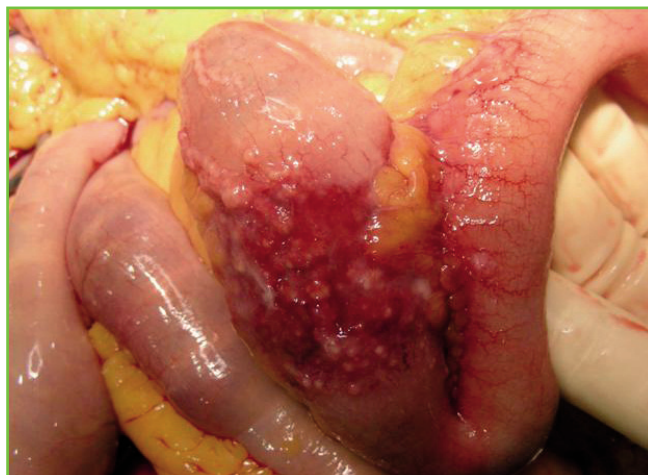


Figura 11

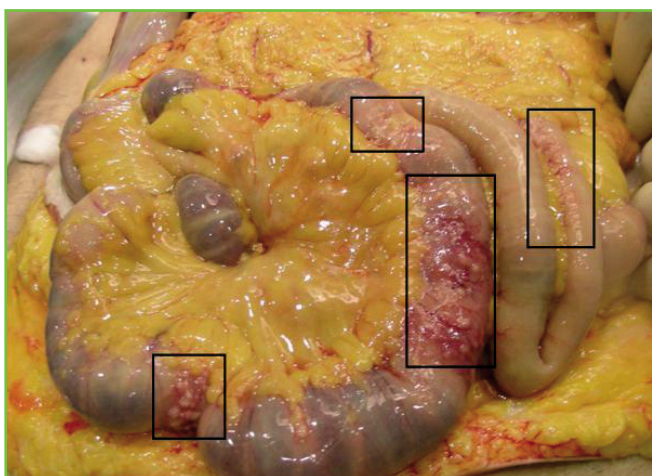


Figura 10



Figura 12

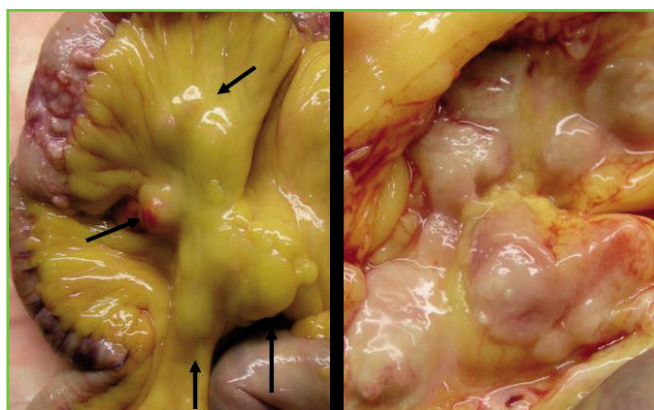


Figura 13



Figura 15

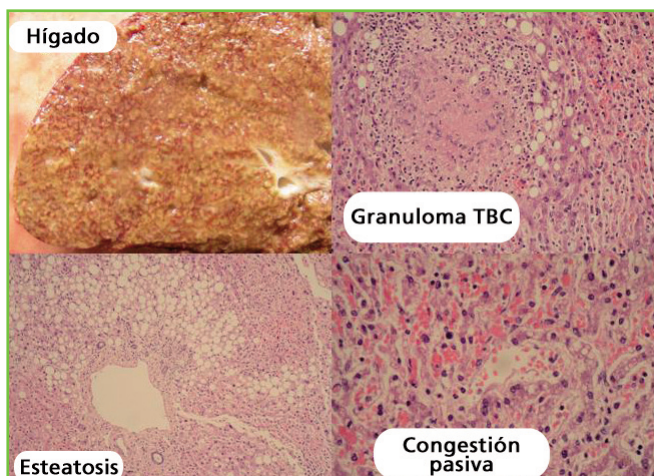


Figura 14

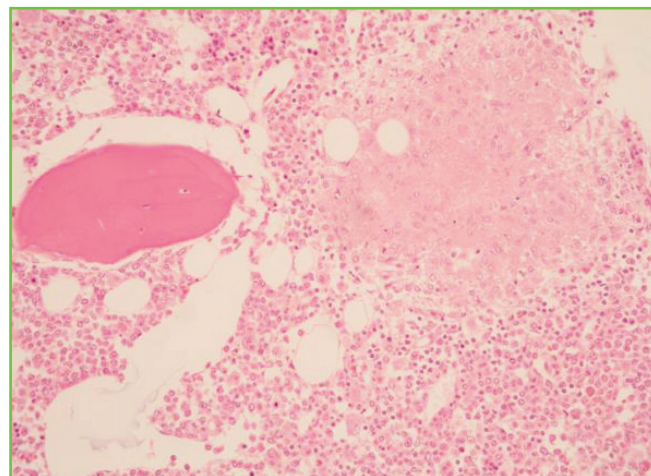


Figura 16

coágulos. El estudio microscópico mostró un proceso inflamatorio crónico transmural con abundantes polimorfonucleares, ulceración y denudación mucosa y presencia de granulomas tuberculoides. En el mesenterio se identifican numerosas adenopatías grisáceas y de aspecto necrótico, de hasta 2 cm de diámetro máximo (Figura 13). El intestino grueso no presenta otras alteraciones macroscópicas. El duodeno y el estómago, salvo cierta palidez mucosa, no presentan alteraciones macroscópicas significativas.

El hígado pesa 1350 gr y muestra un aspecto en “nuez moscada” (Figura 14). El examen histopatológico puso de manifiesto una esteatosis macrovesicular de predominio periportal y ocasionales granulomas tuberculoides. En el lecho vesicular se observan adherencias con tejido adiposo, siendo la vía biliar permeable en todo su recorrido, estando libre de cálculos y advirtiéndose una leve dilatación del colédoco.

El páncreas muestra un leve aumento de su consistencia, con escasos focos de pancreatitis crónica leve, y apreciándose escasas adenopatías de características similares a las mesentéricas, de hasta 1 cm de diámetro máximo.

El bazo pesa 350 gr, muestra aspecto congestivo,

existiendo ocasionales adherencias de cápsula a peritoneo parietal. Mostró también granulomas tuberculoides.

Los riñones pesan 120 gr el derecho y 220 gr el izquierdo, y presentan una superficie externa abollonada, con múltiples depresiones corticales de profundidad variable y con aspecto atrófico el derecho, en los que también se evidenciaron ocasionales granulomas tuberculoides (Figura 15).

Las restantes vísceras abdominales (suprarrenales, genitourinario inferior) no muestran alteraciones macroscópicas significativas.

El estudio microscópico puso de manifiesto:

Médula ósea: Ocasiones granulomas tuberculoides. Hiper celularidad reactiva (Figura 16).

Estudios microbiológicos: Se toman los siguientes cultivos: Ganglios linfáticos y pulmón: Se aíslan Mycobacterium tuberculosis complex en dos de los cuatro ganglios y en cuatro de las muestras de tejido pulmonar.

Diagnóstico anatómopatológico final

I. Tuberculosis diseminada con afectación de ganglios linfáticos (paratraqueal, subcarinal, hiliares, peripancreáticos y mesentéricos), pulmón, hígado, bazo, riñones, médula ósea e intestino delgado.

II. Hemorragia digestiva baja (causa de la muerte).

III. Infarto de miocardio antiguo anteroseptal y apical. Trombo mural fibrinohemático. Arterioesclerosis coronaria hialina con reducción luminal de la arteria descendente anterior y circunfleja izquierda (>80%).

IV. Bronquiectasias con Aspergilosis colonizante (Aspergilo-ma).

V. Hígado: Esteatosis macrovesicular de predominio periportal. Congestión pasiva.

VI. Otras alteraciones:

- Pielonefritis crónica. Nefroangioesclerosis.
- Pancreatitis crónica leve.
- Gastritis crónica atrófica con metaplasia intestinal focal.
- Pólipo fibroepitelial anal.

Discusión final

El aspecto particular del caso reside principalmente en la secuencia de los hechos que condujeron al paciente finalmente hacia la muerte. Cómo después de una colonoscopia, pruebas de imagen, e incluso una arteriografía que no objetivaron afectación alguna, el curso clínico fue tan agresivo y repentino, provocando una rectorragia masiva y finalmente la muerte.

Otro punto a discutir sería la conveniencia o no de haber iniciado tratamiento empírico antituberculoso desde el principio, con la sospecha de reactivación tuberculosa y la radiografía de tórax compatible, previa espera de resultados microbiológicos. Hubiese sido una opción, atrás vista, bastante acertada. No obstante, dada la progresión de los hechos, ni el tratamiento antituberculoso esos diez días podría haber mejorado el pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saluja SS. Hepatobiliary and pancreatic tuberculosis: a two decade experience. *BMC Surg.* 2007 Jun 24;7:10.
2. Guardiola H, J. Bonet J, Serra A, Romero R. Utilidad del Ca-125 como marcador de tuberculosis extrapulmonar; *Nefrología.* Vol XXII. Número 6. 2002.
3. O'Riordan DK, Deeru A, Dorman A, Epstein OE. Increased Ca-125 in patient with tuberculous peritonitis: case report and review of published works. *Gut* 36: 303-305, 1995.
4. Sevinc A, Adli M, Kalender ME, Camci C. Benign causes of increased serum CA-125 concentration. *Lancet Oncol* 2007; 8(12):1054-5.
5. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Torres-Cruz A, Villarreal-Velarde H. La hipocolesterolemia: un hallazgo frecuente que se asocia a la tuberculosis. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* Volumen 15, número 1. Enero-Marzo 2002. Págs. 07-11.
6. Pérez-Guzmán C, Vargas MH, Quiñonez F, Bazavilvazo N, Aguilar A. A cholesterol-rich diet accelerates bacteriologic sterilization in pulmonary tuberculosis. *Chest* 2005; 127: 643-651.
7. Benjamin D.Gold, M. D., Sjik J Westra, M. D., Fiona m. Graeme-Cook, MD. Case 40-2033: a 14-month-old boy with recurrent abdominal distention and diarrhea. *N Engl J Med* 394; 26

HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA EN LA EDAD ADULTA

L. Vida-Pérez¹, A. González-Galilea², C. Gálvez-Calderón², A. Luque-Molina³, J. F. De Dios-Vega⁴

Médico Interno Residente de Aparato Digestivo¹.

Facultativos Especialistas de Área en Aparato Digestivo².

Facultativo Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo³.

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo⁴.

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción

La hernia diafrágica fue descrita por vez primera por Ambroise Paré en 1575. En 1848, Bochdaleck describió la embriología de la malformación y del defecto anatómico que hoy lleva su nombre¹. Se conoce como hernia de Bochdaleck al defecto congénito localizado en la región posterolateral del diafragma, fundamentalmente en el lado izquierdo (80-90%). Es una enfermedad típica del recién nacido manifestada como insuficiencia respiratoria grave². En la edad adulta, esta enfermedad es poco frecuente encontrándose tan sólo unos 100 casos en la literatura³.

El diagnóstico puede hacerse de forma casual por una radiografía de tórax o por aparición de las complicaciones que producen el paso de las vísceras abdominales a la cavidad torácica.



Figura 1

Radiografía AP de Tórax donde se aprecia una elevación del hemidiafragma izquierdo por una cámara gástrica prominente en situación intratorácica.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de 28 años que acudió al Servicio de Urgencias por epigastralgia y síndrome emético rebelde a tratamiento.

El dolor le apareció de forma brusca, realizando ejercicio físico y comentando ingesta unas tres horas antes. No refería ninguna enfermedad ni realizaba tratamientos de forma habitual. Presentaba regular estado general estaba eupneico y afebril. En la auscultación cardiorrespiratoria el murmullo vesicular estaba conservado y no se escuchaban ruidos sobreañadidos. El abdomen era doloroso en epigastrio, sin signos de irritación peritoneal. No se palpaban masas ni visceromegalias y el peristaltismo estaba abolido.

En la analítica se apreciaba: Leucocitos 12000/ μ L, Hb 16,1 g/dl, Amilasa 129 U/L, AST 47 U/L, CK 689 U/L. El resto de parámetros eran normales.

Se realizó una radiografía de tórax en la que se apreciaba una cámara gástrica aumentada de tamaño que asciende el hemidiafragma izquierdo (Figura 1). Ante los hallazgos, se colocó al paciente una sonda nasogástrica de aspiración suave mejorando clínicamente y procediendo a la retirada de la misma. Ésta coincide con la reaparición de la sintomatología por lo que realizó Endoscopia Digestiva Alta, en la que se evidenció un esófago sin lesiones hasta la transición esófago-gástrica, donde se objetivó úlcera de aspecto agudo en probable relación con sonda nasogástrica. Estómago con contenido alimentario que no fue posible aspirar, torsionado, sin que se identificase antro gástrico e impidiendo el paso del endoscopio (Figura 2).

Ante los hallazgos, se realizó estudio baritado alto en el que se apreció buen paso del contraste por esófago. Unión esófago-gástrica en posición normal. Relajación del hemidiafragma izquierdo. Estómago distendido con morfología volvulada, con fundus y cuerpo gástrico en situación intratorácica. No se observó paso distal de la papilla.

Se consultó con el equipo de Cirugía de guardia, que indicó la intervención quirúrgica urgente, evidenciándose hernia diafrágica izquierda de Bochdaleck. Se redujo el



Figura 2

Imagen endoscópica a nivel gástrico donde se aprecia una torsión de los pliegues con abundante contenido alimenticio. No se puede identificar el antro gástrico.

contenido herniario (estómago, colon y bazo), cerrando el defecto con punto de sutura directa de material no reabsorbible. El paciente evolucionó de forma favorable dándose de alta a los 7 días tras la intervención quirúrgica, estando hasta el momento actual asintomático.

Discusión

Las hernias diafragmáticas congénitas son un defecto en el cierre del diafragma que condiciona el paso de vísceras abdominales hacia el tórax desde en el período prenatal, siendo raras en la edad adulta. Se definen dos tipos según la localización del defecto. Las hernias de Bochdaleck se localizan posterolateralmente y las de Morgagni son de localización anterior. La incidencia es de 1 de cada 5000 nacidos vivos. El 98% de las hernias diafragmáticas congénitas son de Bochdaleck⁴.

El 95% de los casos de hernia diafragmática congénita se presentan en el período neonatal², produciendo hipodesarrollo, hipoplasia e incluso agenesia pulmonar, presentando el recién nacido un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que requiere intervención quirúrgica urgente. El resto puede pasar inadvertido y diagnosticarse con posterioridad⁵. En el adulto, la persistencia del orificio es muy rara y el pulmón se desarrolla normalmente por lo que los síntomas son totalmente distintos⁶. En estos pacientes hay dos formas de presentación, la primera como hallazgo casual en un sujeto asintomático al que se le realiza una placa de tórax que evidencia de forma incidental, órganos abdominales dentro del tórax, en ocasiones incluso es la autopsia realizada por otra causa de muerte no relacionada la que revela la malformación; y la segunda es la de los pacientes, como el caso que nos ocupa, que presentan síntomas secundarios a incarceration, estrangulación y/o ruptura visceral dentro de la cavidad torácica⁷. El vólvulo gástrico resultante puede causar obstrucción completa o parcial, estrangulación o ulceración con sangrado o perforación. En nuestro caso, la sintomatología del paciente fue en forma de obstrucción por volvulación gástrica. El órgano que más frecuentemente pasa al tórax es, como en nuestro paciente, el estómago⁸.

Las hernias diafragmáticas traumáticas no son raras que pasen inadvertidas en el momento del traumatismo, debido a la gravedad de las lesiones asociadas y a que pueden no dar síntomas en el período inmediato que sigue al trauma. Pueden manifestarse después de un intervalo libre de síntomas de hasta 15 ó 20 años por lo que, en estos casos, resulta difícil incluso la demostración del accidente causante de la rotura.

Sin embargo, en ausencia de traumatismo, las hernias diafragmáticas congénitas sintomáticas en adultos se expresan como una urgencia quirúrgica por la estrangulación de un órgano abdominal.

Debido al riesgo de complicaciones graves, está generalmente aceptado que incluso los casos asintomáticos deben repararse quirúrgicamente. La elección de la vía de abordaje depende de la presencia de complicaciones viscerales. En la cirugía electiva se prefiere la vía transtorácica, mientras que cuando existen complicaciones sépticas se prefiere la vía abdominal⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nieto ZJ et al. Hernia diafragmática congénita posterolateral bilateral. Informe de un caso clínico y revisión de la literatura. Bol. Med. Hosp. Infant Méx. 1994;15(1): 39-42
2. Sabinston S et al. Surgery of the Chest. 5th Ed. Vol. 2. Cap 29, 1990: 957-960.
3. Salacin S et al. Bochdaleck hernia in adulthood: a review and an autopsy case report. J Forensic Sci. 1994;39(4): 1112-1116
4. Hartman GE et al. Diaphragmatic hernia. Nelson textbook of Pediatrics. 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996: 1161-1165.
5. Newman BM, Afshani EA, Karp MP, Jewett TC, Coney DR. Presentation of congenital diaphragmatic hernia past the neonatal period. Arch Surg 1986; 212: 816-9.
6. Miller BJ. Bochdaleck hernia with hemorrhage in an adult. Can J Surg. 1993; 36(5): 476-478.
7. Soria-Aledo V, González-Martínez P, Fernández-Alconeroa FJ et al. Obstrucción intestinal por una hernia de Bochdaleck en el adulto. Cir Esp 2002;72(1):53-4
8. Ghanem AN. Total gastric gangrena complicating adult Bochdaleck hernia. Br J Surg .1987; 74(9): 779.
9. Silen ML et al. Video-assisted thoracic surgical repair of a foramen of Bochdaleck hernia. Ann Thorac Surg. 1995; 60 (2): 448-450.

Casos clínicos

CAUSA INFRECUENTE DE DOLOR ABDOMINAL: APENDAGITIS EPIPLOICA

L. Castaño-Sánchez, Á. Caunedo-Álvarez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

La apendagitis epiploica, también conocida como apendicitis epiploica, epiploitis hemorrágica o epiplopericolititis, es una afectación benigna y autolimitada del apéndice epiploico, secundaria a torsión o trombosis venosa espontánea del drenaje venoso. Es más frecuente entre la 2ª y 5ª década de la vida con una incidencia similar en hombres y mujeres. Se presenta como dolor abdominal agudo que puede simular apendicitis o diverticulitis¹.

Caso clínico

Varón de 32 años de edad sin antecedentes personales de interés salvo herniorrafia, inguinal izquierda. Acude al servicio de urgencias por cuadro de dolor abdominal localizado en fosa ilíaca izquierda de unos cuatro días de evolución, acompañado de sensación febril no termometrada y sin

otra sintomatología asociada. A la exploración presenta buen estado general y dolor leve a la palpación en fosa ilíaca izquierda, siendo el resto del examen físico anodino.

Análiticamente presenta ligera neutrofilia sin leucocitosis, siendo normales el resto de estudios de laboratorio (bioquímica, inmunoglobulinas, inmunoproteínas, hormonas tiroideas, estudio hepático y orina). La radiografía de tórax es normal y la de abdomen muestra niveles hidroaéreos cortos en fosa ilíaca izquierda (Figura 1).

El TAC abdominal demuestra un aumento de la densidad de la grasa mesentérica adyacente al colon descendente con aumento en el grosor de la fascia lateroconal, sin poder descartarse la existencia de algún pequeño divertículo (Figuras 2-4). Se plantea el diagnóstico diferencial entre apen-



Figura 1

Radiografía simple de abdomen.

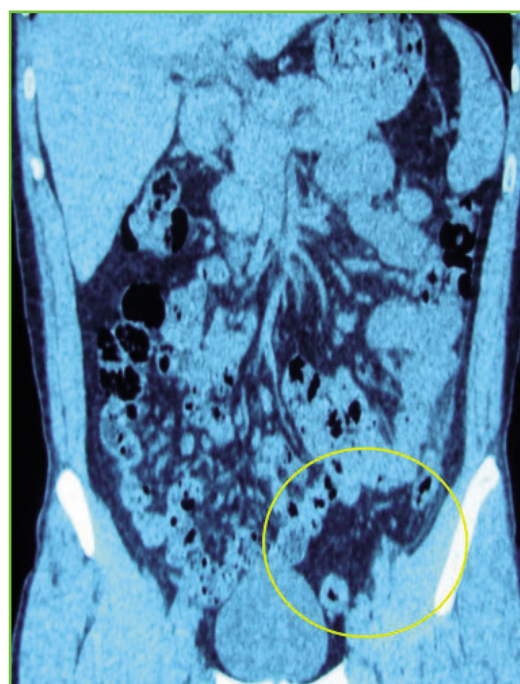


Figura 2

TAC abdominal.



Figura 3

TAC abdominal.

dagitis epiploica y diverticulitis aguda, por lo que se instaura tratamiento con anti-inflamatorios y antibióticos (piperacilina-tazobactán), presentando el paciente una evolución clínica favorable.

Se realiza posteriormente una colonoscopia hasta ciego donde se aprecia mínimo edema en pliegues de sigma, sin visualizar divertículos ni otras alteraciones mucosas. Se solicita un TAC abdominal de control 5 días más tarde que es normal, por lo que se procede al alta hospitalaria.

Discusión

Los apéndices epiploicos son estructuras pedunculadas que protruyen desde la superficie serosa del colon hacia la cavidad peritoneal. Consisten en masas de aspecto digitiforme conformadas por tejido adiposo subseroso. En promedio, miden de 2 a 5 cm de longitud y 1 a 2 cm de grosor, aunque se han reportado casos de hasta 15 cm de longitud. Se extienden desde el ciego hasta la unión recto-sigmoidea en un número de 100 a 150, siendo más numerosos y de mayor volumen los localizados en colon descendente y sigmoides². Son más largos y prominentes en personas obesas y aquellas con reciente pérdida de peso³. Cada apéndice epiploico es irrigado por una o dos pequeñas arteriolas, ramas de los vasos rectos del colon y drenan por venas únicas que pasan a través de un pedículo estrecho. Esta conformación anatómica, pediculada, con gran movilidad e irrigación terminal, los hace propensos a la torsión y trombosis con el consecuente infarto hemorrágico⁴.

Clínicamente, la apendagitis epiploica se manifiesta con dolor abdominal agudo que puede simular apendicitis o diverticulitis. Al examen físico destaca dolor localizado y preciso a la palpación, de tal modo que el paciente lo indica a punta de dedo. Ocasionalmente existe signo del rebote. A veces es posible palpar una pequeña masa o zona empastada en el flanco o fosa ilíaca⁵. Los exámenes de laboratorio en general son normales pero puede haber leve elevación de los leucocitos y de la proteína C reactiva⁶.

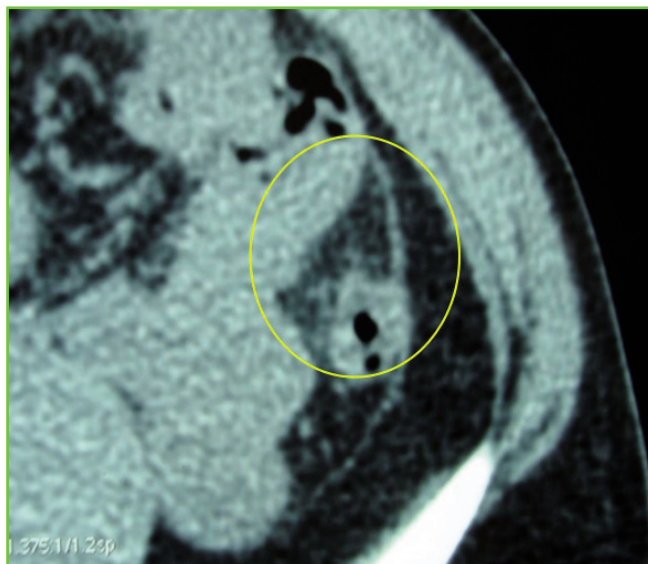


Figura 4

TAC abdominal a mayor aumento.

El TAC abdominal es el examen de elección permitiendo el diagnóstico específico y definitivo demostrando que el proceso se origina en uno o en un grupo de apéndices epiploicos e indicando su exacta localización, extensión y presencia de complicaciones^{1,7}. El hallazgo más importante es la presencia de una imagen redondeada u ovoidea de densidad grasa dependiente de la serosa de algún segmento del colon. El apéndice epiploico afectado se encuentra marginado por una fina imagen lineal de aproximadamente 1 a 2 mm de grosor que representa la serosa engrosada. En las vecindades existe un halo de tejido adiposo denso en forma de estrías o bandas y también se puede observar engrosamiento del peritoneo parietal adyacente e incluso de la pared abdominal anterior. Un signo clave es la demostración de la dependencia del proceso de la pared del colon que muchas veces aparecerá engrosada en el sitio de implantación del apéndice epiploico^{8,9}.

También puede diagnosticarse con ecografía y ecografía Doppler que revela ausencia de flujo de sangre en el apéndice¹⁰.

Los pacientes pueden tratarse de forma conservadora con anti-inflamatorios orales y ocasionalmente opiáceos. Los anti-inflamatorios proporcionan analgesia pero probablemente no modifican la enfermedad. La mayoría de los pacientes responden a estas medidas en 4-7 días. En general no requieren hospitalización ni antibióticos^{1,11}, aunque éstos últimos suelen añadirse en una gran proporción de los casos al ser indistinguible clínicamente de una diverticulitis aguda. En el caso que nos ocupa se decidió ingreso hospitalario y antibioterapia ante dicho diagnóstico diferencial inicial.

Las complicaciones no son comunes. Los apéndices inflamados pueden adherirse a la pared abdominal o a otras vísceras predisponiendo obstrucción intestinal o invaginación. Los apéndices inflamados o necróticos pueden también raramente formar abscesos.

El riesgo de recurrencia no ha sido descrito pero probablemente es muy bajo. El tratamiento quirúrgico está reservado para el fracaso del manejo médico o frente a las complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Desai, HP, Tripodi, J, Gold, BM, Burakoff, R. Infarction of an epiploic appendage. Review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16:323.
2. Legome, EL, Belton, AL, Murray, RE, et al. Epiploic appendagitis: the emergency department presentation. *J Emerg Med* 2002; 22:9.
3. Ghahremani, GG, White, EM, Hoff, FL, et al. Appendices epiploicae of the colon: Radiologic and pathologic features. *Radiographics* 1992; 12:59.
4. Rao, PM, Wittenberg, J, Lawrason, JN. Primary epiploic appendagitis: Evolutionary changes in CT appearance. *Radiology* 1997; 204:713-717.
5. Shehan, JJ, Organ, C, Sullivan, JF. Infarction of the appendices epiploicae. *Am J Gastroenterol* 1966; 46:469.
6. Rioux, M, Langis, P. Primary EA: Clinical, US, and CT findings in 14 cases. *Radiology* 1994; 191:523.
7. Singh, AK, Gervais, DA, Hahn, PF, et al. CT appearance of acute appendagitis. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1303.
8. Ng, KS, Tan, AG, Chen, KK, et al. CT features of primary epiploic appendagitis. *Eur J Radiol* 2006; 89:225.
9. Subramanian, R. Acute appendagitis: emergency presentation and computed tomographic appearances. *Emerg Med J* 2006; 23:53.
10. Lee, YC, Wang, HP, Huang, SP, et al. Gray-scale color Doppler sonographic diagnosis of epiploic appendagitis. *J Clin Ultrasound* 2001; 29:197.
11. Vinson, DR. EA: A new diagnosis for the emergency physician. Two case reports and a review. *J Emerg Med* 1999; 17:827.

Casos clínicos

PLAQUETOPENIA GRAVE EN UN PACIENTE CON CIRROSIS POR VIRUS C TRATADO CON INTERFERÓN PEGILADO

E. García-Pelayo¹, M. Jiménez-Sáenz².

Servicio de Medicina Interna¹. Servicio de Aparato Digestivo². Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

El tratamiento con interferón alfa (IFN α) se asocia a un cierto grado de trombopenia, relacionado con el efecto supresor del fármaco sobre la médula ósea, de modo independiente del contexto terapéutico en que se emplee. Cuando el IFN se utiliza en pacientes con enfermedades hepáticas, la plaquetopenia se puede ver obviamente agravada por la coexistencia de otros factores patogénicos¹. La cosa se complica aún más en los pacientes con hepatitis crónica C (HCC), ya que la propia enfermedad puede asociarse a plaquetopenia inducida por diversos factores, entre los que no son ajenos los mecanismos inmunológicos²⁻⁵.

Menos frecuentemente, se ha descrito el desarrollo de trombopenias graves, desproporcionadas a lo esperable durante el tratamiento con IFN, en pacientes con HCC, como en el caso aquí comentado. Esta complicación parece deberse a una sinergia del efecto del IFN con la propia infección viral, tan predispuesta a generar enfermedades autoinmunes^{6,7}, pero su patogenia y por tanto el tratamiento más idóneo, están por establecer.

Caso clínico

Varón de 43 años, ex-adicto a la heroína, diagnosticado de hepatitis crónica C (genotipo 1b) en 1997. En 2006 se detectan varices esofágicas y se decide iniciar tratamiento con Peg-IFN α y ribavirina, con negativización de la viremia al tercer mes. Durante el tratamiento las plaquetas oscilaron entre 120.000/cc al inicio, hasta 60.000/cc al octavo mes de tratamiento (Figura 1); sin embargo al noveno mes, Julio de 2007, el paciente ingresa por equimosis, epistaxis, hematuria y rectorragias. A la exploración el paciente presenta palidez de piel y mucosas, equimosis y esplenomegalia. No había ascitis, ni signos de encefalopatía hepática. En los exámenes complementarios se constató una severa plaquetopenia ($2 \times 10^3/\mu\text{l}$) plaquetas/cc), leucopenia ($1200/\mu\text{l}$) y anemia (Hb 9.6 g/dl). El TP y el TPTa eran normales. Las transaminasas, la fosfatasa alcalina, la bilirrubina total y la LDH eran normales; la GGT era de 188 U/L (<49 U/L). La serología de VIH era negativa y el RNA del virus C negativo. La Rx de tórax normal. En el frotis de sangre periférica se apreciaba anisocitosis y poiquilocitosis, células en raqueta y en lágrima, algunos es-

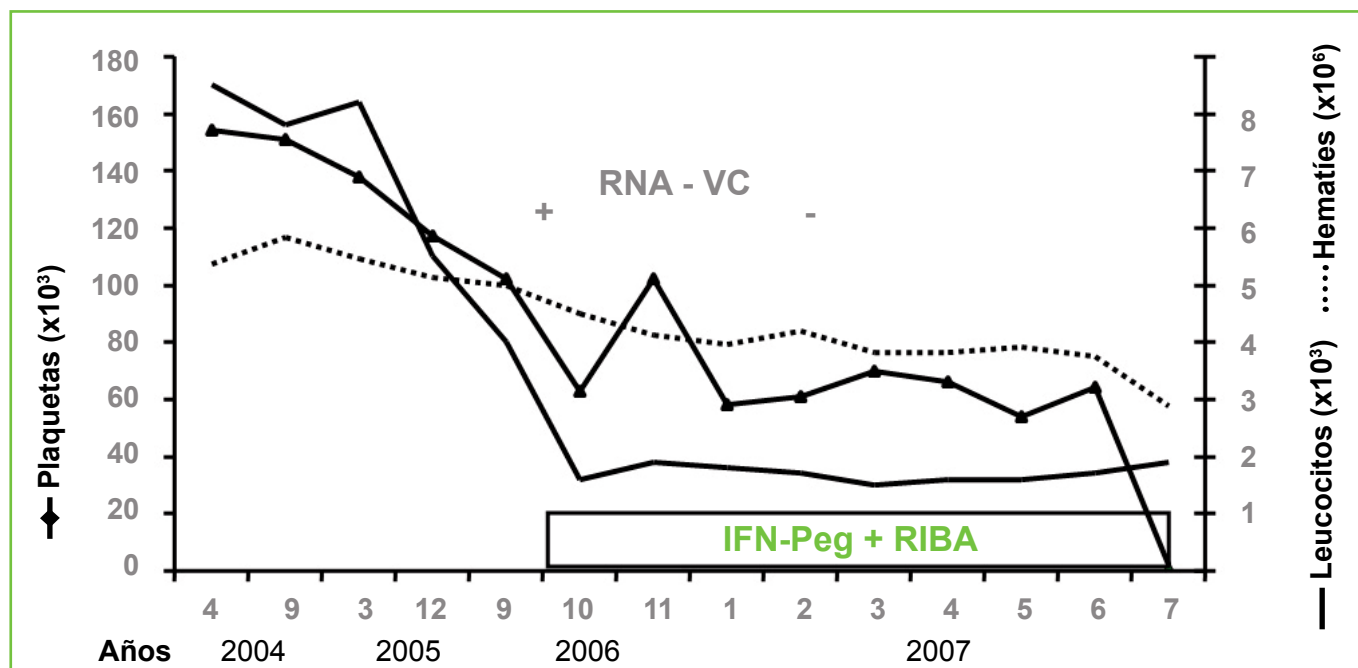


Figura 1

Evolución de los recuentos celulares en sangre periférica durante el tratamiento con IFN α y ribavirina. Obsérvese el descenso brusco del número de plaquetas al noveno mes de tratamiento.

ferocitos y esquistocitos. En la serie blanca había neutrofilia y linfopenia. La serie plaquetaria estaba muy reducida. Los reticulocitos eran 4.92%. El test de Coombs directo era positivo (+2). La médula ósea era hipercelular, con conservación de tejido adiposo. Existía representación de todas las series hematopoyéticas, con megacariocitos numerosos, a veces de núcleo hipobulbado y leves rasgos megaloblásticos de la serie roja. Se observaba una leve fibrosis reticulínica (grado I) y muy escasos depósitos de hierro. La ecografía Doppler abdominal, demostraba hepatoesplenomegalia sin lesiones ocupantes de espacio, dilatación de la vena porta y de las venas esplénica y ascitis moderada. El flujo de la vena porta era hepatópeto.

El paciente comenzó tratamiento con metilprednisolona IV en dosis crecientes (Figura 2), pero requirió tres transfusiones de 6 concentrados de plaquetas durante los 4 primeros días de ingreso, que no consiguieron mantener estable el número de plaquetas. Se asoció tratamiento con gammaglobulina antiinmunoglobulinas (Endobulin®), 500 mg/kg/día, durante 5 días, sin mejoría en el recuento plaquetario, por lo que fue necesario transfundir 6 concentrados de plaquetas en tres ocasiones más. La prolongación del tratamiento con metilprednisolona, se siguió de un ascenso progresivo de las plaquetas a lo 20 días de haber iniciado el tratamiento y el paciente fue dado de alta con prednisona 30 mg/día. Una semana después el paciente reingresa por un cuadro de astenia, mialgias y desorientación, signos de encefalopatía hepática y ascitis. El hemograma mostraba una anemia con $3.210 \times 10^3/\mu\text{l}$ hematíes, $7.8 \times 10^3/\mu\text{l}$ leucocitos, $142 \times 10^3/\mu\text{l}$ plaquetas, el TP era de 14" (10"-14"). Existía hiponatremia (Na 123 mEq/L), la urea estaba en 236 mg/dl (<50 mg/dl) y la creatinina en 2.2 mg/dl (<1.4 mg/dl). En una gasometría el pH era de 7.46, la pCO₂ 39.5 mmHg, la pO₂ 69.8 mmHg, el HCO₃a 28.0 mEq/L y la O₂sat 95.0 %. La Rx de tórax era normal. En una ecografía abdominal había ascitis moderada y dilatación de las venas porta y esplénica, con hepatomegalia sin lesiones ocupantes de espacio. La TAC abdominal confirmaba la exis-

tencia de una esplenomegalia de 18 cm y la ausencia de lesiones ocupantes de espacio y de dilatación de vías biliares. Durante los siguientes 4 días el paciente fue tratado con albúmina y terlipresina IV, observándose una mejoría bioquímica (creatinina 0.8 mg/dl, Na 140 mEq/L), pero apareció fiebre, deterioro neurológico con obnubilación y agitación, cianosis, crepitantes basales, hipoxia, moderada desaturación e hiper-capnia. Una segunda Rx de tórax, realizada a las 48 horas del ingreso, demostró una neumonía derecha (Figura 3). El paciente recibió tratamiento de soporte y tratamiento antibiótico. La evolución fue mala, con empeoramiento de las lesiones pulmonares (Figura 4) y necesidad de respiración asistida. En un hemocultivo se aisló *Staphylococcus aureus*, tras lo cual se inicia tratamiento con cloxacilina y linezolid. Un ecocardiograma descartó la presencia de endocarditis. Finalmente el paciente desarrolló un shock séptico y falleció.

Discusión

Hasta la actualidad se han descrito 39 casos de trombopenia severa en pacientes tratados con IFN α , que, por su forma de presentación, se diferencian de la trombopenia que usualmente observamos y que se han considerado de tipo autoinmune. Esta complicación se ha visto tanto en pacientes con neoplasias⁸⁻¹⁴, como con hepatitis crónica viral, especialmente por virus C⁽¹⁵⁻³⁹⁾. Esto hace pensar que el IFN α tiene la capacidad, por sí mismo, de generar esta complicación en más de un ámbito predisponente. De hecho muchas de las manifestaciones extrahepáticas de tipo autoinmune, que se han descrito en los pacientes con HCC, se han descrito también, aunque menos frecuentemente, en los pacientes con neoplasias tratados con IFN α . Por otra parte en algunos casos previamente publicados³⁶ y en el paciente aquí comentado, la complicación se produjo cuando el RNA viral era ya negativo. Esto no invalida el concepto de que la infección por virus C tenga un papel patogénico, pero pone de relieve la participación del IFN α .

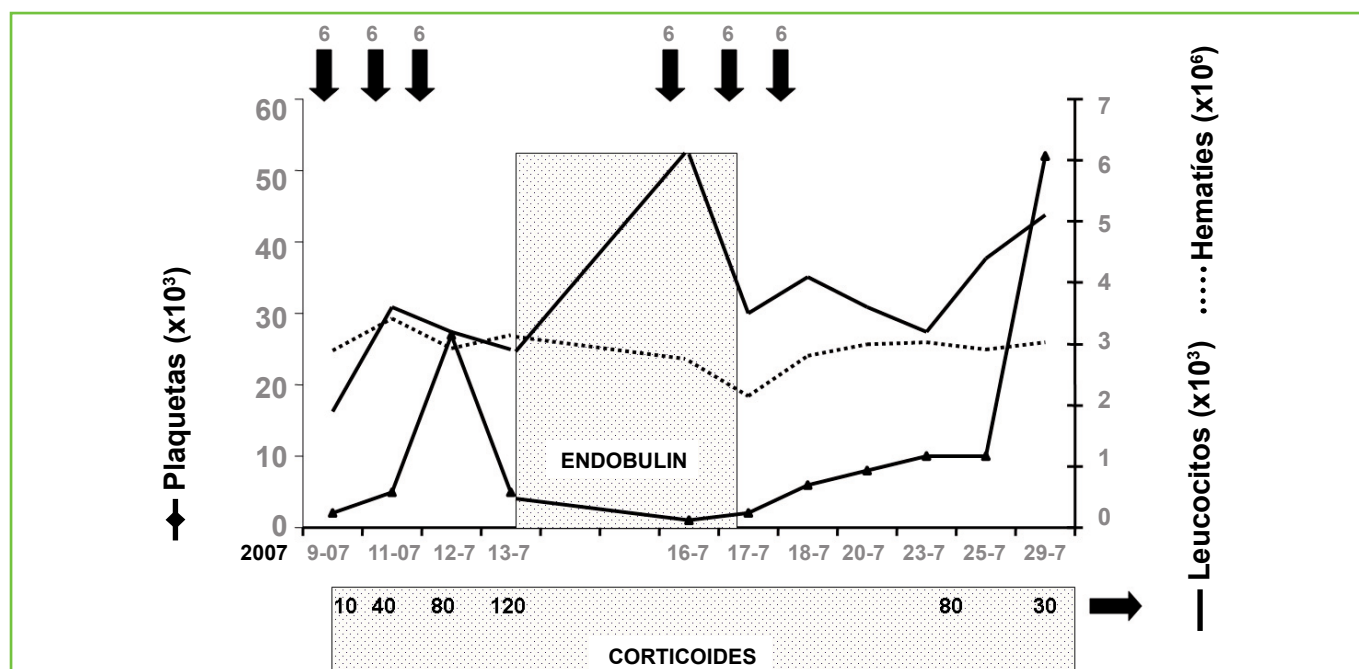


Figura 2

Cambios observados en el recuento de plaquetas durante el tratamiento con corticoides y gammaglobulinas antiinmunoglobulinas.



Figura 3

Lesión inflamatoria en pulmón derecho, con predominio en el lóbulo superior.

Pero lo infrecuente de la complicación hace pensar que tiene que existir un ámbito predisponente para que se desarrolle. Recientemente se ha sugerido que las personas con el polimorfismo 789-G/A en el gen IRF7, involucrado en la vía de señalización del IFN, estarían más predispuestos a desarrollar plaquetopenia durante el tratamiento antiviral. El mecanismo que explicaría este fenómeno, podría ser que los pacientes con estas características genéticas, tendrían un predominio de los fenómenos pro-apoptóticos, en el equilibrio apoptosis/antiapoptosis, que determina la muerte plaquetaria programada⁴⁰. Sin embargo, este hallazgo explicaría que la plaquetopenia que habitualmente se ve durante el primer mes de tratamiento antiviral, sea más marcada, pero no necesariamente explica el desarrollo de este otro tipo de trombopenia excepcional que estamos aquí comentando. De hecho, en una revisión de los casos de trombopenia severa relacionada con el IFN α , hemos constatado que solo el 17.5% de los casos se producen en las primeras 4 semanas de tratamiento, el 41.6% entre el segundo y el sexto mes, el 21% entre los 6 y 12 meses de tratamiento y el 20% restante después de un año de tratamiento. Hay además observaciones curiosas, como el hecho de que algunos pacientes han desarrollado trombopenia durante un segundo ciclo de tratamiento con IFN α , después de haber tolerado un primer ciclo de tratamiento con el mismo IFN α ^{10, 21, 38}, o bien la han desarrollado al cambiar IFN α recombinante por el mismo IFN α pegilado³⁰. En sentido contrario, en un caso publicado la trombopenia se produjo solo después de 4 años de tratamiento con IFN α ²⁶ y se acompañó de un aumento importante de IgG. El paciente fue tratado con gammaglobulinas antiinmunoglobulinas y corticoides, resolviéndose el problema; tres años después recibió el mismo IFN y ribavirina, durante un año, con respuesta viral sostenida y sin complicaciones hematológicas. Todos estos datos sugieren que, además de una predisposición individual, es necesario un tiempo mínimo de tratamiento con IFN α , variable en cada sujeto, para que se produzca la complicación hematológica, por mediación de un mecanismo autoinmune, asociado, o no, a otros factores patogénicos. Esta cuestión es importante, saber cual es la patogenia de esta entidad, porque solo entonces podremos plantear el mejor tratamiento.

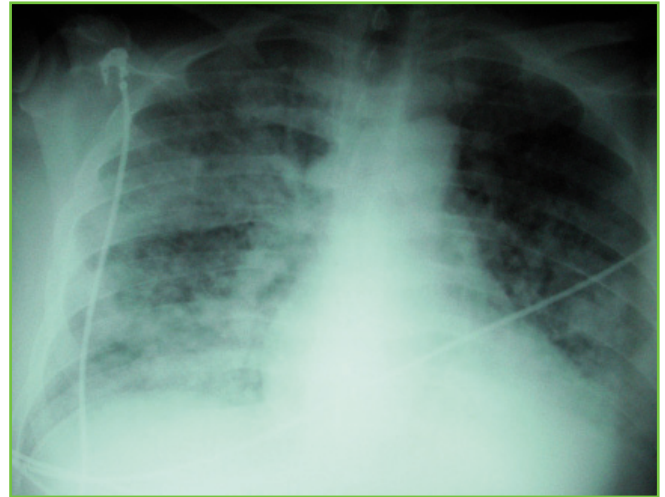


Figura 4

En los controles radiológicos posteriores las lesiones pulmonares eran bilaterales, sugiriendo la mala evolución de la lesión inflamatoria pulmonar y probablemente la presencia de distress respiratorio.

Clásicamente se ha aceptado que el IFN α actuaría en estos casos a través de fenómenos autoinmunes. A favor de ello irían varios factores, entre ellos el hecho de que algunos de estos pacientes desarrollan de modo coetáneo, además de trombopenia, otras complicaciones de tipo autoinmune. Otro dato a tener en cuenta es la mayor prevalencia de esta complicación en pacientes con infección por virus C, el cual no solo tiene un efecto de por sí inhibitorio sobre la médula ósea², sino que se asocia frecuentemente a la presencia de anticuerpos antiplaquetarios. Este último hecho no se traduce necesariamente en un fenómeno de destrucción plaquetaria, pero puede tener importancia patogénica cuando se asocia a un tratamiento con IFN α ⁴¹.

El tipo de tratamiento empleado en estos pacientes también apoya la hipótesis de un fondo patogénico inmune. En este sentido, de los pacientes con trombopenia autoinmune por IFN de los que se tiene información, en algunos casos aislados se ha utilizado danazol, o rituximab y en un 56% de los casos gammaglobulinas antiinmunoglobulinas, que en la mayoría de las ocasiones tiene un efecto transitorio, o como ocurrió en nuestro caso son ineficaces. Pero el 94% de los pacientes, han sido tratados con corticoides con buenos resultados, de forma similar a como clásicamente se hace en los pacientes con púrpura trombopénica inmune. Este aspecto, hay que tener presente que el IFN α tienen un amplio espectro de acciones sobre el sistema inmune: induce la activación de macrófagos, estimula la citotoxicidad de células T y NK, induce la expresión de los antígenos de histocompatibilidad clase I y II, favorece la producción de inmunoglobulinas, IL1 y TNF. Un dato básico es que el IFN α promueve la diferenciación de la respuesta inmune tipo TH1, que se ha relacionado con una mejor respuesta antiviral y que reproduce el sustrato inmunológico que se ha descrito también en la púrpura trombopénica idiopática (PTI)⁴². Un estudio reciente ha confirmado que la hepatitis crónica por virus C se asocia a un riesgo aumentado de PTI⁵. En este estudio el riesgo era mayor en los pacientes que habían recibido IFN α , pero estaba aumentado también en los pacientes sin tratar. Ello sugiere la posibilidad de que, en el futuro, podamos establecer estrategias terapéu-

ticas similares a la PTI, basadas en el empleo de agonistas del receptor de la trombopoyetina, no solo en los pacientes con trombopenia asociada a enfermedad hepática⁴³, sino en concreto en los de trombopenia autoinmune en pacientes tratados con IFN α . Ciertamente que puede extrañar el empleo de un estimulante de la trombopoyesis en un problema que se piensa que está provocado por una destrucción plaquetaria mediada inmunológicamente, pero esta misma paradoja aparente podría argumentarse en el caso de la PTI. Además, en los pacientes con trombopenia durante el tratamiento con IFN α , no podemos olvidar el hecho demostrado de que esta citoquina inhibe la producción de trombopoyetina⁴⁴. Este efecto puede ser aún más significativo en pacientes con cirrosis, en los que la disminución de la masa tisular funcionante disminuye aún más la producción hepática de trombopoyetina⁴⁵, mientras que el empleo de inmunosupresores puede aumentar el riesgo de infecciones graves en estos pacientes, como ocurrió en nuestro caso. Es lógico por tanto plantearse el empleo de agonistas de los receptores de la trombopoyetina en estos pacientes, reservando el empleo de corticoides para un periodo corto inicial, mientras se produce la respuesta a estos nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weksler BB. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1:13-19.
2. Bordin G, Ballaré M, Zigrossi P, Bertocelli MC, Paccagnino L, Baroli A, et al. A laboratory and thrombokinetik study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:Suppl 13:S39-S43.
3. Doi T, Homma H, Mezawa S, Kato J, Kogawa K, Sakamaki S, et al. Mechanisms for increment of platelet associated IgG and platelet surface IgG and their implications in immune thrombocytopenia associated with chronic viral liver disease. *Hepato Res* 2002; 24:23-33.
4. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, López-Medrano F, Trejo O, Forns X, López-Guillermo A, et al. Severe autoimmune cytopenias in treatment-naive hepatitis C virus infection: clinical description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:87-96.
5. Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120908 US veterans with hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 2009; 169:357-363.
6. García-Buey L, García-Monzón C, Rodríguez S, Borque MJ, García-Sánchez A, Iglesias R, et al. Latent autoimmune hepatitis triggered during interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1995; 108:1770-1777.
7. Medina J, García-Buey L, Moreno-Otero R. Hepatitis C virus-related extra-hepatic disease-aetiopathogenesis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:129-141.
8. McLaughlin P, Talpaz M, Quesada JR, Saleem A, Barlogie B, Gutterman JU. Immune thrombocytopenia following alpha-interferon therapy in patients with cancer. *JAMA* 1985; 254:1353-1354.
9. Abdi EA, Brien W, Venner PM. Auto-immune thrombocytopenia related to interferon therapy. *Scand J Haematol* 1986; 36:515-519.
10. Zuffa E, Vianelli N, Martinelli G, Tazzari P, Cavo M, Tura S. Autoimmune mediated thrombocytopenia associated with the use of interferon-alpha in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 1996; 81:533-535.
11. Herishanu Y, Trestman S, Kirgner I, Rachmani R, Naparshtek E. Autoimmune thrombocytopenia in chronic myeloid leukemia treated with interferon-alpha: differential diagnosis and possible pathogenesis. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:2103-2108.
12. Arimura K, Arima N, Ohtsubo H, Matsushita K, Kukita T, Ayukawa T, et al. Severe autoimmune thrombocytopenic purpura during interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2004; 112:217-218.
13. Akamatsu S, Asazuma A, Kanamaru S, Takenawa J, Soeda A. Immune thrombocytopenia during interferon-alfa therapy for renal cell carcinoma. *Hinyokika Kyo* 2006; 52:789-792.
14. Gesundheit B, Zelig O, Shapira MY, Ackerstein A, Avgil M, Or R. Complete remission of multiple myeloma after autoimmune hemolytic anemia: possible association with interferon-alpha. *Am J Hematol* 2007; 82:489-492.
15. Hoofnagle JH. Thrombocytopenia during interferon alfa therapy. *JAMA* 1991; 266:849.
16. López Morante AJ, Sáez-Royuela F, Casanova Valero F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Giménez C. Immune thrombocytopenia after alpha-interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1992;87:809-810.
17. Murakami CS, Zeller K, Bodenheimer HC Jr, Lee WM. Idiopathic thrombocytopenic purpura during interferon-alpha 2B treatment for chronic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:2244-2245.
18. Hirayama Y, Kohda K, Matsumoto S, Nakazawa O, Takayanagi N, Ezoe A, et al. Interferon induced severe idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with chronic hepatitis C. *Nippon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1995; 92:251-254.
19. Maiga MY, Oberti F, Foussard C, Calès P. Autoimmune thrombocytopenic purpura after treatment of chronic viral hepatitis C with interferon. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; 19:739-740.
20. Shrestha R, McKinley C, Bilir BM, Everson GT. Possible idiopathic thrombocytopenic purpura associated with natural alpha interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1146-1147.
21. Dourakis SP, Deutsch M, Hadziyannis SJ. Immune thrombocytopenia and alpha-interferon therapy. *J Hepatol* 1996; 25:972-975.
22. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-291.
23. Khan HA, Khawaja FI, Mahrous AR. Re: life-threatening severe immune thrombocytopenia after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:821-822.
24. Tanaka Y, Hayashida K, Ikematsu W, Umeno M, Ishibas-

- hi H, Niho Y. Anti-platelet antibody and severe thrombocytopenia during interferon-alpha therapy for chronic active hepatitis C. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 1996;19:150-156.
25. Joseph-Reinette C, Causse X, Schoenwald M, Lagasse JP, Doumerc S, Labarière D, et al. Severe mixed thrombopenia during interferon treatment for chronic viral hepatitis C. *Presse Med* 1999;28:1572-1574.
 26. Jiménez-Sáenz M, Rojas M, Piñar A, Salas E, Rebollo J, Carmona I, et al. Sustained response to combination therapy in a patient with chronic hepatitis C and thrombocytopenia secondary to alpha-interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15:567-569.
 27. Sagir A, Wettstein M, Heintges T, Häussinger D. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha2b plus ribavirin in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47:562-563.
 28. Sevastianos VA, Deutsch M, Dourakis SP, Manesis EK. Pegylated interferon-2b-associated autoimmune thrombocytopenia in a patient with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:706-707.
 29. Fujii H, Kitada T, Yamada T, Sakaguchi H, Seki S, Hino M. Life-threatening severe immune thrombocytopenia during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *Hepato-gastroenterology* 2003;50:841-842.
 30. Medeiros BC, Seligman PA, Everson GT, Forman LM. Possible autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin treatment for hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:84-86.
 31. Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepat* 2004; 11:477-478.
 32. Lambotte O, Gelu-Simeon M, Maigne G, Kotb R, Buffet C, Delfraissy JF, et al. Pegylated interferon alpha-2a-associated life-threatening Evans' syndrome in a patient with chronic hepatitis C. *J Infect* 2005;51:e113-115.
 33. Weitz IC. Treatment of immune thrombocytopenia associated with interferon therapy of hepatitis C with the anti-CD20 monoclonal antibody, rituximab. *Am J Hematol* 2005; 78:138-1341.
 34. Carnero-Fernández M, Pineda JR, Lite-Alvarez JM. Severe thrombocytopenia with probable autoimmune mechanism associated with interferon therapy in a patient with chronic hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:297-298.
 35. Elefsiniotis IS, Pantazis KD, Fotos NV, Moulakakis A, Mavrogiannis C. Late onset autoimmune thrombocytopenia associated with pegylated interferon-alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:622-623.
 36. Demirturk N, Cevik F, Demirdal T, Aykin N, Aslan V. Autoimmune thrombocytopenia induced by PEG-IFN-alpha plus ribavirin in hepatitis C. *Platelets* 2006;17:340-343.
 37. Alves Couto C, Costa Faria L, Dias Ribeiro D, de Paula Farah K, de Melo Couto OF, de Abreu Ferrari TC. Life-threatening thrombocytopenia and nephrotic syndrome due to focal segmental glomerulosclerosis associated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment for hepatitis C. *Liver Int* 2006; 26:1294-1297.
 38. Rodríguez-García G, Jiménez-Macías F, Fernández-Jurado A, Domínguez-Macías A. Pegylated interferon treatment and severe thrombocytopenia *Med Clin (Barc)* 2006;127:316-317.
 39. Enomoto M, Yamane T, Hino M, Ohnishi M, Tamori A, Kawada N. Platelet-associated IgG for the diagnosis of immune thrombocytopenic purpura during peginterferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2008;28:1314-1315.
 40. Wada M, Marusawa H, Yamada R, Nasu A, Osaki Y, Kudo M, et al. Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. *J Viral Hepat* 2009, doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01095.x
 41. Panzer S, Seel E, Brunner M, Körmöczí GF, Schmid M, Ferenci P, et al. Platelet autoantibodies are common in hepatitis C infection, irrespective of the presence of thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2006; 77:513-517.
 42. Chang-Lin WU, Jian-Cheng XU, Fang LI, Hong XI, Xue-Min ZH, Qun CH, et al. Polarization and apoptosis of T cell subsets in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:177-184.
 43. McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, Rodriguez-Torres M, Sigal S, Bourliere M, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007;357:2227-2236.
 44. Peck-Radosavljevic M, Wichlas M, Pidlich J, Sims P, Meng G, Zacherl J, et al. Blunted thrombopoietin response to interferon alfa-induced thrombocytopenia during treatment for hepatitis C. *Hepatology* 1998;28:1424-1429.
 45. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001; 113:590-595.

METÁSTASIS HEPÁTICA NECROSADA

C. Salvia-López Ramos, P. Rendón-Unceta

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Descripción del caso clínico

Mujer de 73 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus insulín-dependiente y cardiopatía isquémica. Consulta por dolor abdominal y se constata una anemia ferropénica. Se inicia estudio ambulatorio y en una colonoscopia se demuestra una neoplasia no obstructiva en sigma con histología de adenocarcinoma infiltrante y en la TAC abdominal realizada para estudio de extensión se objetivan múltiples lesiones ocupante de espacio en hígado sugestivas de metástasis. Durante el estudio de extensión la paciente experimenta un deterioro del estado general, con aumento del dolor abdominal y desarrollo de ictericia, procediéndose a su ingreso.

A la exploración existía mal estado general, con ictericia de piel y escleras y dolor a la palpación abdominal, sin datos de irritación peritoneal, palpándose una hepatomegalia. En la analítica presentaba: 7.9 g/dl de hemoglobina, 500.000 plaquetas, 30.600 leucocitos con 80% de neutrofilos, GOT 636 U/l, GPT 271 U/l, LDH 2855 U/l, bilirrubina total 20.4 mg/dl, conjugada 20.3, Proteína C reactiva 48, fibrinógeno 757 mg/dl.

En una ecografía abdominal se observaba un hígado aumentado de tamaño, con múltiples lesiones isoecogénicas con halo hipoeicoico, de diferentes tamaños, distribuidas por ambos lóbulos (Figura 1). En el segmento 5 del lóbulo derecho destacaba una lesión de mayor tamaño (10 cm), de aspecto líquido y con focos ecogénicos con reverberación sugestivo de gas (Figura 2). Con la sospecha de metástasis necrosada y sobreinfectada se realizó, con un catéter del 5 F, una punción aspiración de 150 cc de material líquido achocolatado, cuyo cultivo fue negativo, con desaparición del componente líquido (Figura 3). Se asoció tratamiento antibiótico, mejorando el estado general de la paciente, manteniéndose afebril y con descenso de los reactantes de fase aguda, procediéndose al alta. A los 45 días, la paciente falleció como consecuencia de su proceso neoplásico de base.

Comentarios a la imagen

Las metástasis hepáticas hipovascularizadas pueden experimentar necrosis y, en el curso de bacteriemias, desarrollar una sobreinfección de las mismas. La imagen ecográfica de una de las metástasis que presentaba esta paciente, con un predominio del componente líquido y presencia de gas, junto al rápido deterioro del estado clínico con elevación de los reactantes de fase aguda, hacen sospechar la necrosis y sobreinfección por probable bacteriemia de origen intestinal.

El drenaje percutáneo guiado por ecografía, asociado a tratamiento antibiótico sistémico, se presenta hoy día como la opción terapéutica de elección para el tratamiento de los abscesos hepáticos mayores de 3 cm, simples o com-

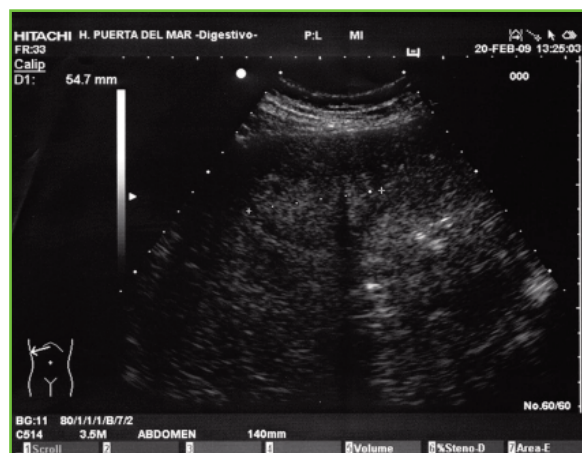


Figura 1

Corte del lóbulo hepático derecho con lesión focal de 54 mm isoecogénica con un halo hipoeicoico que la delimita del resto del parénquima, en el contexto de la paciente, sugestiva de metástasis hepática.



Figura 2

Corte transversal del lóbulo derecho con lesión focal en el segmento 5, de 10 cm, anecoica con focos ecogénicos con reverberación en su periferia. El aspecto líquido de la lesión con gas en su interior sugiere sobreinfección de metástasis necrosada.

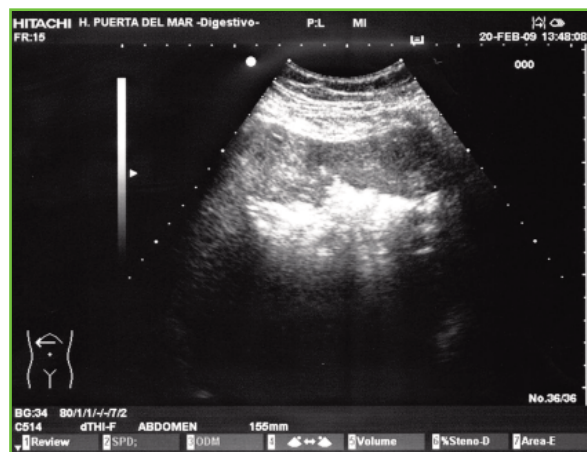


Figura 3

Corte transversal del lóbulo derecho hepático, donde se aprecia la lesión de la figura 2 tras realizar una punción aspiración de su contenido líquido.

plejos, con una eficacia entre el 60 y el 95%¹. Requiere una adecuada visualización sin interposición de estructuras que contraindiquen la punción (vasos de grueso calibre, vías biliares o vesícula biliar). El drenaje puede realizarse mediante la colocación de un catéter o, como se propone en los últimos años, mediante aspiración. La existencia de un tumor subyacente resta eficacia al tratamiento percutáneo y condiciona que este sea realizado con fines paliativos, como en nuestro caso². Se comunica mejoría clínica y biológica en el 75% de los casos³, pero con frecuencia son drenajes que precisan de catéteres de permanencia prolongada, incluso hasta el fallecimiento del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rendón P, Macías M. Drenaje de colecciones abdominales. Indicaciones, técnica y resultados. RAPD Online 2008-vol31-n2p124-9. En: www.sapd.es/revista.
2. Lang EK, Springer RM, Glorioso LW, Cammarata CA. Abdominal abscess drainage under radiologic guidance: causes of failure. Radiology 1986; 159: 329-36.
3. Mueller PR, White EM, Glass-Royal M, Zemon RK, Saini S et al. Infected abdominal tumors: Percutaneous catéter drainage. Radiology 1989; 173: 627-9.

LESIONES PULMONARES Y CEREBRALES EN UNA PACIENTE CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA AGUDA GRAVE

M. Jiménez-Sáenz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Descripción del caso clínico

Una paciente de 51 años, ingresa en nuestro hospital por un cuadro de diarreas, rectorragias y pérdida de peso de dos meses de duración. A la exploración la paciente estaba febril, desnutrida, anémica y presentaba un abdomen ligeramente distendido y doloroso de forma difusa, sin signos de irritación peritoneal. El hemograma presentaba una anemia normocítica, las series plaquetaria y blanca eran normales, pero existía una linfopenia marcada (272 lymphocytes/cc, 4%, normal:1000-3500/cc, 16-45%). La albúmina sérica estaba en 1.6 g/dl y los parámetros de función hepática y renal eran normales. La Rx de tórax y abdomen eran normales y una colonoscopia con biopsia sugería el diagnóstico de colitis ulcerosa; la inmunoperoxidasa para CMV fue negativa en la biopsia colónica. Se inició tratamiento con nutrición parenteral, metilprednisolona intravenosa (60 mg/día), metronidazol y cefalosporinas. La fiebre desapareció y la diarrea mejoró, pero persistieron los dolores abdominales y la anemia. Quince días más tarde la paciente presentaba mal estado general, la distensión abdominal había aumentado y una Rx de abdomen revelaba una moderada distensión del colon. La paciente ingresó en la UCIG, pero una colectomía total fue pospuesta dada la condición clínica de la paciente. Se inició un tratamiento con ciclosporina IV (4 mg/kg), asociado a la metilprednisolona (30 mg/día). Siete días después, el estado general había mejorado y se comenzó una dieta oral, que fue tolerada, disminuyó la distensión colónica y la ciclosporina se pasó a vía oral. Sin embargo, 48 horas más tarde la paciente desarrolló un cuadro de fiebre, tos, disnea, hipoxia e hipotensión arterial. Una Rx de tórax mostraba una imagen de condensación en la base pulmonar derecha y en el lóbulo superior izquierdo. Una TAC de tórax revelaba imágenes bilaterales con broncograma aéreo (Figura 1) y opacidades difusas con aspecto de vidrio deslustrado. Un pequeño foco aéreo en la lesión del lóbulo superior izquierdo sugería cavitación. El cultivo del lavado broncoalveolar fue positivo para *Aspergillus fumigatus*. Se inició un tratamiento con anfoteri-

cina B liposomal, sin mejoría, requiriendo la paciente ventilación mecánica y tratamiento con drogas vasoactivas. Diez días después la paciente tuvo convulsiones generalizadas y una TAC craneal mostraba una lesión parietal hipodensa, con áreas hiperdensa en su interior y edema focal y difuso (Figura 2). La anfotericina B liposomal se substituyó por acetato de caspofungina. La evolución fue mala, se desarrolló un síndrome de Bolton y la paciente falleció en un cuadro final de fallo multiorgánico.

Comentarios a la imagen

Nuestra paciente presentó una aspergillosis invasiva en una situación en la que concurrían diversos factores de riesgo para infecciones oportunistas: enfermedad general grave con desnutrición y linfopenia marcada, estancia en una unidad de cuidados intensivos y doble tratamiento inmunosupresor con corticoides y ciclosporina.

La ciclosporina sigue siendo ciertamente una de las alternativas terapéuticas tras el fracaso de los corticoides en la colitis ulcerosa, aunque el debate que la enfrenta a los anti-TNF es cada vez más vivo^{1,2}. De cualquier modo, el riesgo de infecciones graves, oportunistas, en este caso fúngicas, es común a los cuatro fármacos que utilizamos en la enfermedad inflamatoria intestinal complicada, esto es, corticoides, azatioprina, ciclosporina y anti-TNF. Por tanto siempre es difícil atribuir de modo incontrovertible una infección oportunista a un fármaco en concreto, que suele ser además el último que se ha introducido porque la enfermedad subyacente no evoluciona bien, con lo que eso supone de afectación del estado general y que muy frecuentemente se administra en un paciente que está recibiendo corticoides u otros inmunosupresores, especialmente en el grupo de enfermedades inflamatorias y hematológicas. De hecho, son pocos los casos publicados en los que se relacionan, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la infección por *Aspergillus Fumigatus* y el tratamiento con ciclosporina. Concretamente, se han comuni-



Figura 1

En la TAC de tórax se apreciaban imágenes con broncograma aéreo, bilaterales, y opacidades difusas con aspecto de vidrio deslustrado.

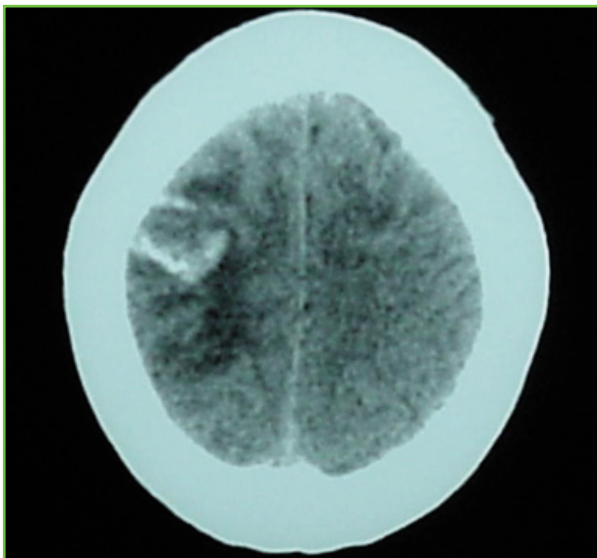


Figura 2

La TAC craneal confirmó la existencia de una lesión parietal hipodensa, con áreas hiperdensas en su interior y edema focal y difuso.

cado dos casos y el que aquí comentamos. Un caso de neumonía por *aspergillus fumigatus* está descrito en un paciente con enfermedad de Crohn³, cuando el rol de este fármaco no estaba definido en este subgrupo de pacientes; aunque no hubo evidencia de diseminación de la enfermedad, como en nuestra paciente, la evolución fue mala. El segundo se desarrolló en un paciente con colitis ulcerosa⁴ y se atribuyó la complicación a una dosis excesiva de ciclosporina; la evolución fue buena.

Los fármacos que más se han asociado a infección por *aspergillus fumigatus* son los anti-TNF. Evidentemente en muchas ocasiones la responsabilidad parece evidente, en especial en el ámbito de las enfermedades reumáticas hoy día, en los que la asociación a otros inmunosupresores probablemente sea menos frecuente. Pero en general, la información

no es totalmente fiable y se estima que existe una clara baja tasa de comunicación de casos. De otra parte la información de las revisiones bibliográficas, los estudios controlados y la vigilancia post-marketing no son siempre congruentes.

Una reciente investigación de los casos publicados hasta 2007⁵ recoge 64 casos de aspergillosis en pacientes tratados con anti-TNF, especialmente infliximab, pero llama la atención que solo de 24 de estos 64 casos se tenía información sobre la indicación de estos tratamientos. En la mayoría de los pacientes (75%) esta terapia había sido empleada en pacientes con enfermedad contra injerto tras trasplante de médula, lo que tiene ciertas implicaciones. En esta revisión los autores solo mencionan 2 casos de aspergillosis registrados en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab^{6,7}. Pero en realidad, además de los 2 casos mencionados, se han descrito 10 casos más de enfermedad inflamatoria con infección por *aspergillus fumigatus*, no asociados específicamente al tratamiento con ciclosporina^{8,9-10}, seis de cuales han ocurrido en pacientes tratados con infliximab y no están incluidos en la mencionada revisión. Más recientemente se ha observado también un caso en asociación con adalimumab¹¹. Con arreglo a los estudios de vigilancia post-marketing, hay que considerar que la prevalencia de infección por *aspergillus fumigatus* en los pacientes tratados con infliximab es baja (6/115.000), probablemente además este fármaco actúe finalmente como factor determinante, pero en un contexto general predisponente más complejo. Lo que si hay que tener en cuenta es la gravedad de esta infección fúngica, asociada a una alta mortalidad que puede llegar al 65% en casos de aspergillosis invasiva¹². Todo ello nos impone la necesidad de conocer esta complicación, sus características clínicas y radiológicas y el empeño en un diagnóstico precoz, con métodos de PCR para la detección de DNA del *aspergillus* en el lavado broncoalveolar, que se ha asociado recientemente a una mejoría en la supervivencia de los pacientes¹³.

Bibliografía

1. Lichtiger S. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15:141-142.
2. Halfvarson J, Järnerot G. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is remicade. *Inflamm Bowel Dis* 2009, 15:143-145.
3. Scalzini A, Barni C, Stellini R, Sueri L. Fatal invasive aspergillosis during cyclosporine and steroids treatment for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1995, 40:528.
4. Caroli A, Fregonese D, Di Falco G, D'Inca R. *Aspergillus fumigatus* pneumonia during cyclosporine treatment for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3016-3017.
5. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008,83:181-194.
6. Warris A, Bjornekleit A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001, 344:1099-1100.
7. Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis carinii* pneumonia with oral candidiasis after infliximab therapy for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2004, 49:1458-1460.
8. Kujath P, Klempien I, Muhl E, Kammerer R. Invasive aspergillosis

- on a surgical intensive care unit. *Mycoses* 2000, 43 Suppl 2:23-27.
9. Evans JP, Steinhart AH, Cohen Z, McLeod RS. Home total parenteral nutrition: an alternative to early surgery for complicated inflammatory bowel disease. *J Gastrointest Surg* 2003, 7:562-566.
 10. Alderson JW, Van Dinter TG Jr, Opatowsky MJ, Burton EC. Disseminated aspergillosis following infliximab therapy in an immunosuppressed patient with Crohn's disease and chronic hepatitis C: a case study and review of the literature. *MedGenMed* 2005, 7:7.
 11. Manz M, Beglinger C, Vavricka SR. Fatal invasive pulmonary aspergillosis associated with adalimumab therapy. *Gut* 2009, 58:149.
 12. Mylonakis E, Paliou M, Sax PE, Skolnik PR, Baron MJ, Rich JD. Central nervous system aspergillosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 6 cases and review. *Medicine (Baltimore)* 2000 Jul, 79:269-280
 13. Hardak E, Yigla M, Avivi I, Fruchter O, Sprecher H, Oren I. Impact of PCR-based diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis on clinical outcome. *Bone Marrow Transplant* (2009), doi:10.1038/bmt.2009.65.

Imagen del mes

SÍNDROME DE ENTERRAMIENTO DEL BOTÓN GÁSTRICO DE LA SONDA DE GASTROSTOMÍA (BURIED SYNDROME)

P. Cordero-Ruiz¹, P. Hergueta-Delgado¹, E. Domínguez-Adame²

Servicio de Aparato Digestivo¹. Servicio de Cirugía General². Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Descripción del caso clínico

Varón de 65 años, con antecedentes de accidente cerebro vascular previo con hemiparesia derecha residual, así como disfagia orofaríngea de origen neurológico. Se coloca sonda de gastrostomía con tope gástrico de tipo trébol para nutrición enteral. Seis meses después, la hemiparesia tiene una evolución favorable, permitiendo la deambulación con ayuda de andador.

Sin embargo, la disfagia no mejora, decidiéndose sustituir la sonda de gastrostomía. Al intentar movilizar la sonda, se observa que no es posible girarla ni introducirla, estando fijada a planos profundos. Se decide realizar endoscopia digestiva alta con la intención de valorar el estado del botón interno gástrico de la sonda y su permeabilidad. Se evidencia entonces todo el tope gástrico de la sonda enterrado en mucosa gástrica, de tal manera que no se visualiza parte alguna de silicona del mismo (Figuras 1 y 2). Existía una mínima apertura en el centro recubierta también de mucosa, por la que pasa agua, pudiéndose introducir una guía. Se intenta por varios procedimientos (pinza de biopsia, pinza de ratón y asa de Polipectomía) liberar el tope gástrico de la mucosa, no siendo posible. Con los movimientos de la sonda desde el exterior se observa que la misma está fijada firmemente a la pared gástrica.

Se consulta con Cirugía decidiéndose retirar la sonda por cirugía laparoscópica (Figura 3) y en el mismo acto realizar una nueva gastrostomía (Figura 4).

Comentarios a la imagen

La gastrostomía endoscópica percutánea en un método fácil y seguro para la nutrición enteral a largo plazo de los enfermos incapaces de alimentarse vía oral. Se han descrito distintas complicaciones relacionadas con esta técnica, entre ellas el síndrome de enterramiento o "buried bumper".



Figura 1

Sonda de gastrostomía fijada a la pared gástrica, con imposibilidad para introducirla o girarla.



Figura 2

Sonda de gastrostomía recubierta por mucosa gástrica en las proximidades del botón interno, tras ser retirada por cirugía laparoscópica.



Figura 3

Sonda de gastrostomía fijada a la pared gástrica. Introducción de pinza de biopsias a través del orificio de la PEG.

El síndrome de enterramiento en gastrostomía, es una complicación poco frecuente en la gastrostomía endoscópica percutánea, con una prevalencia del 0.3 – 2.4%. Se caracteriza por una migración del botón interno de la sonda de gastrostomía, en la pared gástrica, ocasionada por un aumento de presión entre tope interno y externo. Esto origina una necrosis isquémica y ulceración de la mucosa gástrica, con epitelización progresiva del tope gástrico. Las causas habituales de esta lesión son el excesivo ajuste de los topes, un cuidado inadecuado de la sonda (la sonda debe ser empujada aproximadamente 1 cm y suavemente girada, antes de reposicionar el tope externo durante la limpieza de la ostomía, para evitar adherencias), tiempo de sustitución prolongado (habitualmente se precisan cuatro meses para su aparición), y aumento de peso (aumenta la presión entre el botón interno y externo).

Además también influyen las características físicas del botón interno, como es la disposición en palas del mismo (como en el caso que presentamos), a diferencia de las sondas actuales tipo hongo, en las que disminuye la superficie de contacto con la mucosa gástrica y por tanto la posibilidad de aparición de esta complicación. La extravasación periostomal de la alimentación es la manifestación más común, otras son dificultad para el flujo, infección de la piel periostomal, presencia de dolor abdominal a la manipulación de la sonda^{1,2}.

Se han descrito distintas técnicas para resolver esta complicación, sin embargo no existe un protocolo clínico estandarizado para su manejo. Su abordaje puede realizarse por tracción externa, métodos endoscópicos o vía quirúrgica, dependiendo de la profundidad de la migración del tope interno y del tipo de sonda de gastrostomía.

Cuando la sonda no sea removible por tracción, se describen varias modalidades para retirarla. Algunos autores buscan el tope interno a través de varias incisiones radiales sobre la mucosa que recubre el tope, utilizando un esfinterotomo de punta y al encontrar el tope interno, este es retirado con un asa de polipectomía (técnica de Needle-Knife). Otra alternativa es realizar una incisión cutánea periostomal, bajo anestesia local e introducir dilatadores a través de una guía por la sonda de gastrostomía. Una vez dilatada, se retira la sonda y se cambia. Otro método utiliza un asa de polipecto-



Figura 4

Elaboración de una nueva gastrostomía, vía quirúrgica.

mía que se pasa a través del orificio gástrico de la gastrostomía. Cuando el asa está por fuera, se captura el extremo proximal de la gastrostomía y se retrae hacia el estómago (técnica de T).

El problema de estos métodos es que la profundidad de la migración del tope interno se valora endoscópicamente, por lo que no es exacta, pudiendo ocasionar errores y complicaciones (hemorragia, perforación y peritonitis). Para solventar este problema algunos autores han propuesto la utilización de la Ecoendoscopia para determinar la localización del botón gástrico. Cuando sea extramural (entre pared abdominal y la gástrica) se recomienda un abordaje quirúrgico mediante laparoscopia. Mientras que si se localiza dentro de capa muscular, mucosa o submucosa sería por vía endoscópica³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee TH, Lin JT. Clinical manifestations and management of buried bumper syndrome in patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *Gastrointest Endosc.* 2008 Sep; 68(3):580-4.
2. Kejarawal D, Aravinthan A, Bromley D, Miao Y. Buried bumper syndrome: cut and leave it alone! *Nutr Clin Pract.* 2008 Jun-Jul; 23(3):322-4.
3. Moreno N, Otero W, Gómez M, Bula R, Otero E. "Buried bumper" syndrome (internal button buried of the gastrostomy): "unearthing the solution". *Rev Col Gastroenterol / 22 (1) 2007.*

TROMBOPENIA EN LAS ENFERMEDADES HEPÁTICAS: ¿NUEVOS CONCEPTOS, NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS?

J.G. McHutchison, G. Dusheiko, M.L. Shiffman, M. Rodriguez-Torres, S. Sigal, M. Bourliere, et al.
Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C.

Autor del comentario: M. Jiménez-Sáenz.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

Introducción: Eltrombopag es un nuevo agonista del receptor de la trombopoyetina (TPO), activo por vía oral, que estimula la trombopoyesis. En este estudio evaluamos su capacidad para aumentar el recuento plaquetario y facilitar el tratamiento de la hepatitis crónica por virus C (VCH) en pacientes con trombocitopenia asociada a cirrosis por dicho virus.

Métodos: Setenta y cuatro pacientes con cirrosis por VCH y recuentos plaquetarios de entre 20.000 y 70.000/mm³ fueron randomizados para recibir eltrombopag (30, 50, o 75 mg/día) o placebo durante 4 semanas. El objetivo primario del estudio era alcanzar un recuento plaquetario de 100.000/mm³ o más en la semana 4. En ese momento se iniciaba el tratamiento con PEG-Interferón y Ribavirina, mientras se continuaba el eltrombopag o el placebo durante 12 semanas adicionales.

Resultados: En la semana 4, el recuento plaquetario aumentó a 100.000 / mm³ o más de un modo dosis-dependiente en los pacientes para los que estos datos estaban disponibles: en 0 de los 17 pacientes que recibían placebo, en 9 de 12 (75%) de los que recibían 30 mg de eltrombopag, en 15 de 19 (79%) de los que recibían 50 mg de eltrombopag, y en 20 de 21 (95%) de los que recibían 75 mg de eltrombopag (P<0.001). El tratamiento antiviral se inició en 49 pacientes (en 4 de 18 pacientes que recibían placebo, 10 de los 14 tratados con 30 mg de eltrombopag, 14 de los 19 tratados con 50 mg de eltrombopag, y en 21 de los 23 tratados con 75 mg de eltrombopag). Se pudo completar 12 semanas de tratamiento antiviral, asociado a eltrombopag o placebo en 36%, 53%, y 65% de los pacientes que recibían 30 mg, 50 mg, y 75 mg de eltrombopag, respectivamente, y en 6% de los pacientes del grupo placebo. El efecto adverso más frecuente durante las 4 semanas iniciales fue la cefalea; a partir de ese momento, los efectos adversos eran los esperados durante el tratamiento con interferón.

Conclusiones: El tratamiento con eltrombopag aumenta el recuento plaquetario en pacientes con trombocitopenia en los pacientes con cirrosis por HCV, permitiendo el inicio de la terapia antiviral. (ClinicalTrials.gov number, NCT00110799).

Comentarios al artículo

Hasta ahora, las posibilidades terapéuticas en la trombopenia asociada a enfermedades hepáticas son las transfusiones plaquetarias, la embolización esplénica, la esplenectomía, o el shunt portosistémico transyugular y, en casos en los que hay indicios de una patogenia autoinmune, los inmunosupresores. Los procedimientos invasivos, angiográficos y quirúrgicos no son de uso general por sus limitaciones y las transfusiones de plaquetas están asociadas a riesgo de infecciones, reacciones alérgicas y, especialmente, de refractariedad, mediada por aloinmunización HLA, o por hiperconsumo. Un primer intento de tratamiento médico con dos formas recombinantes de TPO fracasó, porque muchos de los pacientes desarrollaron pancitopenia debido a la formación de anticuerpos neutralizantes frente a la TPO.

Los resultados del estudio aquí comentado constituyen el primer paso firme hacia un tratamiento médico de la trombopenia asociada a enfermedad hepática crónica con eltrombopag, un agonista del receptor de la TPO. Su publicación es coetánea con otro estudio, cuyos resultados sugieren que eltrombopag es útil en los pacientes con púrpura trombopénica inmune (PTI)¹. Estudios posteriores confirman la eficacia de esta molécula en un porcentaje importante de pacientes con PTI². Por lo que se refiere a la cirrosis por VCH, en el trabajo publicado por McHutchison y cols hay un hallazgo indiscutible, eltrombopag se asocia a un ascenso dosis-dependiente del número de plaquetas en estos pacientes, hasta alcanzar una media normal. El objetivo fundamental del estudio era conseguir 100.000 plaquetas/mm³ o más, al mes de tratamiento, lo que se consiguió en el 95% de los casos con la dosis de 75 mg/día, que parece la más eficaz. Con esta dosis, el 91% de los pacientes pudo iniciar un tratamiento antiviral combinado, cumpliendo el mínimo exigido de niveles de plaquetas en los protocolos habituales. Cuando se analizó, sobre las bases de intención de tratar, el 65% de los pacientes tratados con la mencionada dosis, pudieron completar 12 semanas de tratamiento antiviral, porcentaje superior al 53% en el grupo tratado con 50 mg y muy superior a los porcentajes observados en el grupo tratado con 30 mg (36%), o con placebo (6%). Todo ello a pesar de que durante el periodo

de tratamiento antiviral y eltrombopag, las plaquetas volvieron a bajar, aunque sin descender por debajo de los límites aceptados. Estos resultados sugieren que un subgrupo de pacientes con cirrosis por virus C, que no podían ser tratados hasta ahora, es posible que puedan serlo en el futuro, tema de mucho interés en los pacientes candidatos a trasplante hepático y en todo caso, por la mejoría de la función hepática que puede suponer para estos enfermos una respuesta viral sostenida.

Sin embargo, de los datos del estudio de McHutchison y cols no se puede deducir que la posibilidad de tratar se traduzca en un porcentaje de éxitos terapéuticos valorable, en este subgrupo de pacientes que tienen por definición una fibrosis avanzada y que en la mayoría de los casos tienen una infección viral de larga data. Los autores ni siquiera proporcionan el número de pacientes que estaban en respuesta viral a las 12 semanas de tratamiento, que podía ser un dato, no definitivo, pero sí orientador. Tampoco tenemos datos para deducir si el efecto de eltrombopag sobre las plaquetas es específico para la cirrosis por virus C, lo que parece poco probable, ni podemos deducir que sea útil para los pacientes cirróticos que deban sufrir un procedimiento invasivo, aunque el alto porcentaje de pacientes que alcanzan un recuento mínimo de 100.000 plaquetas/mm³ o más así lo sugiere. En la actualidad, hay 4 ensayos clínicos en marcha para investigar la utilidad de un agonista del receptor de la TPO, Eltrombopag, en el tratamiento de las plaquetopenias en el ámbito de las enfermedades hepáticas. Uno de ellos (fase II, TPL111913, fecha prevista de finalización Septiembre de 2009) está centrado en el estudio de la eficacia, seguridad y características farmacocinéticas de dicho agonista en pacientes con hepatopatía crónica. Otro de los estudios (fase III, TPL104054, fecha prevista de finalización Julio de 2009) está evaluando la utilidad para disminuir las necesidades de transfusiones de plaquetas en cirróticos que sufren procedimientos invasivos. Finalmente, dos estudios en fase III (TPL108390 y TPL103922, fecha prevista de finalización Agosto de 2011) están planteados para ver la utilidad de Eltrombopag, como coadyuvante del tratamiento antiviral, en pacientes con infección crónica por virus C, cuyos niveles de plaquetas contraindiquen el uso del interferón. Otras moléculas estimulantes de la trombopoyesis están en desarrollo³.

¿Qué podemos esperar de estos ensayos clínicos con eltrombopag?

Conceptualmente, la idea clásica es que la trombopenia en los pacientes con hepatopatía crónica es consecuencia del acúmulo de plaquetas en el bazo de la hipertensión portal, de un aumento de su destrucción a este nivel, e incluso de la hemodilución por la expansión del volumen plasmático. Pero es bien sabido que no siempre hay correlación entre el tamaño del bazo y el grado de plaquetopenia y lo que es más importante, la corrección de la hipertensión portal no siempre se asocia a la corrección de la plaquetopenia. El progreso en el conocimiento de la patogenia de este problema está ampliando nuestra concepción, para dejar de considerarlo un problema eminentemente mecánico y concebirlo como un problema multifactorial⁴, en el que puede tener cabida una estrategia médica de tratamiento^{5, 6}. En efecto, el problema de la trombopenia en las enfermedades hepáticas es fruto de un aumento de la destrucción de plaquetas, por hiperesplenismo, o mediada inmunológicamente, y de una respuesta deficiente de la trombopoyesis a nivel medular. La trombopoyesis es un proceso fisiológicamente complejo, sobre el cual actúan

numerosos factores de crecimiento, mediadores y citoquinas, pero evidentemente la mediación a través del receptor de la TPO y las acciones de esta última son esenciales.

Hoy día sabemos que el virus C y el alcohol, dos de las causas más frecuentes de cirrosis en nuestro medio, tienen un efecto inhibitor sobre la trombopoyesis. A su vez, el Interferón también inhibe a la médula ósea y disminuye la síntesis de TPO. Todos estos factores inciden sobre un defecto esencial en los pacientes con cirrosis avanzada, que es la disminución de síntesis de TPO, conforme disminuye el volumen de parénquima hepático funcionante. Este fenómeno revierte con el trasplante hepático, pero complica la situación de la cirrosis, porque incapacita al hígado para responder, de modo fisiológico, con un aumento de síntesis de TPO cuando hay una plaquetopenia inducida por la propia enfermedad, o por el tratamiento con Interferón. Cabe pues un margen de mejoría de la trombopenia en estos pacientes incidiendo en la trombopoyesis a través del receptor de la TPO. Pero, en algunas circunstancias la plaquetopenia está condicionada por una destrucción mediada inmunológicamente por anticuerpos, en el caso de la hepatitis C, o especialmente en estos pacientes, por un proceso inmune puesto en marcha por el Interferón, como el caso publicado en este mismo número de la revista. En estas circunstancias no parecería fisiopatológicamente lógico un tratamiento que forzara la médula con agonistas del receptor de la TPO. Sin embargo, no podemos descartar la utilidad de esta estrategia, dado que en los pacientes con hepatitis C y especialmente en los sometidos a tratamiento antiviral, se produce una situación inmunológica y patogénica similar a la PTI, sin embargo en esta enfermedad los agonistas del receptor de la TPO se están mostrando útiles. Esta nueva línea terapéutica que se abre debe esperar a los resultados de los ensayos clínicos y en caso positivo, a la racionalización de las indicaciones en que debemos emplear estos nuevos recursos terapéuticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; 357: 2237-2247.
2. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 641-648.
3. Nurden AT, Viallard JF, Nurden P. New-generation drugs that stimulate platelet production in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Lancet* 2009; DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60255-5
4. Weksler BB. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1:13-19.
5. Afdhal NH, McHutchison JG. Review article: pharmacological approaches for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease and hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 Suppl 1:29-39.
6. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48:1000-1007.

Revista: N Engl J Med 2007; 357:2227-2236.

PANCREATITIS AGUDA RECIDIVANTE

I. M. Méndez-Sánchez, F. M. Vera-Rivero, G. García-Fernández, R. Rivera-Irigoín, F. Fernández-Pérez, C. Albadea-Moreno, V. M. Aguilar-Urbano, A. Pérez-Aisa, U. Fernández-Moreno, A. M. Sánchez-Cantos

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).

Señor Director,

Presentamos el caso de un paciente joven diagnosticado de tumor mucinoso papilar intraductal del páncreas (TMPI) tras varios episodios de pancreatitis aguda catalogada de idiopática.

Varón de 32 años de edad, sin hábitos tóxicos, antecedentes familiares ni medicoquirúrgicos de interés. Estudiado previamente en ámbito privado, refería haber presentado, desde hace varios años, crisis de dolor abdominal e hiperalasemia, catalogadas de pancreatitis aguda de origen no filiado. Tras un periodo sin seguimiento por estar asintomático acude a nuestras consultas aportando, de ingresos hospitalarios anteriores, analítica completa, ecografía y tomografía axial computerizada (TAC) de abdomen y colangiografía nuclear magnética (ColangioRNM), todos ellos normales. Realizamos ecografía abdominal que puso de manifiesto una dilatación sacular de unos 2,5 cm del conducto pancreático al nivel del cuerpo. Se realizaron estudios de imagen mediante TAC de abdomen y ColangioRNM que mostraron una lesión quística de unos 3 cm. localizada en el cuerpo pancreático de naturaleza incierta (Figuras 1 y 2). Dichos estudios no detectaron otros hallazgos valorables. Se realizó Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (C.P.R.E) que demostró salida de material mucoide por la papila y los siguientes hallazgos: - Vía biliar sin alteraciones significativas. - Vía pancreática: mínima dilatación del conducto de Wirsung al nivel de la cabeza. Muy marcada dilatación del conducto pancreático principal y de las ramas secundarias en el cuerpo a cuyo nivel se aprecian varios defectos de repleción (Figura 3). Cola pancreática sin alteraciones significativas. Se tomó citología pancreática bajo control radiológico que dio el diagnóstico de tumor mucinoso papilar intraductal del páncreas. El paciente fue sometido a Pancreatectomía central, cierre de la porción cefálica pancreática y pancreatoyeyunostomía sobre la cola del páncreas tutorizada. Actualmente sigue controles periódicos y no presenta recidiva de la enfermedad.

El TMPI es una neoplasia quística del páncreas caracterizado por la proliferación de células mucinosas en forma

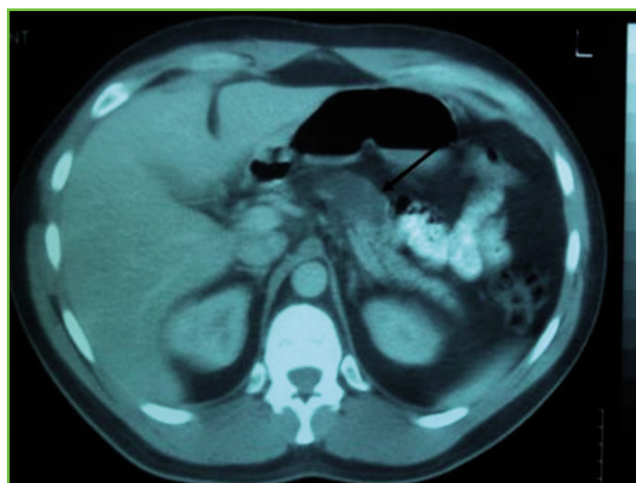


Figura 1

TAC abdomen c/c: Lesión quística de unos 3 cm. localizada en el cuerpo pancreático.

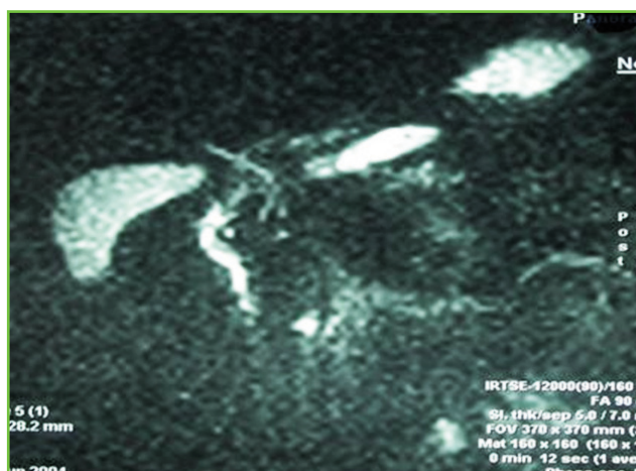


Figura 2

ColangioRNM: Lesión quística de unos 3 cm. localizada en el cuerpo pancreático.

de papilas a nivel ductal con hiperproducción de moco¹. Fue descrito por primera vez por Ohhashi en 1982, recibiendo numerosas denominaciones hasta la introducción del término TMPI². Representa el 2-7% de los tumores pancreáticos, aunque su incidencia se ha incrementado de forma exponencial en los últimos años¹. Afecta con mayor frecuencia a hombres con edad comprendida 40-80 años, presentándose con síntomas sugestivos de pancreatitis crónica con episodios repetidos de pancreatitis aguda en ausencia de factores etiológicos predisponentes para la misma³. La CPRE se considera la técnica de elección en el diagnóstico de los TMPI, ya que identifica la salida de material mucoso a través de la papila y permite visualizar la dilatación del conducto pancreático principal, así como la presencia de ramas colaterales ectásicas⁴⁻⁵. Aunque el tratamiento es un tema controvertido, el potencial de malignización de estas lesiones hace que la resección quirúrgica temprana sea el tratamiento de elección⁶.



Figura 3

Marcada dilatación del conducto pancreático principal y de las ramas secundarias en el cuerpo a cuyo nivel se aprecian varios defectos de repleción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeo CJ. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Adv Surg* 2002; 36:15-38.
2. Fernández J.A. Tumores quísticos del páncreas: revisión de la literatura. *Cir Esp* 2003; 73:297-308.
3. Azar C, Van de Stadt J, Rickaert F, Devière M, Baize M, Klöppel G et al. Intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas. Clinical and therapeutic issues in 32 patients. *Gut* 1996; 39:457-64.
4. Nickl N.J., Lawson JM, Cotton PB. Mucinous pancreatic tumors: ERCP findings. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 133-8.
5. Yamaguchi K., Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumor of the pancreas with mucin extrusion through an enlarged papilla. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:835-9.
6. Falconi M., Salvia R., Bassi C., Zamboni G., Talamini G., Pedezoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. *Br J Surg* 2001; 88: 376-81.