



Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva



01. EDITORIAL

02. GASTROENTEROLOGÍA

- Estado actual del tratamiento de la ERGE por endoscopia.
- Síndrome del Intestino Irritable.
- Síndromes de cáncer colorectal hereditario. Aspectos genéticos.

03. HEPATOLOGÍA

- Hepatitis crónica C. Tratamiento en el 2006.
- Colangiopatía autoinmune. Criterios diagnósticos actuales.
- Hepatotoxicidad en la práctica clínica.

04. ENDOSCOPIA Y ECOGRAFÍA

- Ecografía endoanal en patología tumoral de recto.
- Valor de la ecoendoscopia en la patología pancreática.
- Enteroscopia de doble balón.

05. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Bases farmacológicas de los inhibidores de la bomba de protones.

06. BOLETÍN DE LA SAPD

- Programa de Becas y Ayudas.
- Premios.



Revista Andaluza de Patología Digestiva **ONLINE**

Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE

Juan Esteban Carretero (Almería)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

VICEPRESIDENTES

Andalucía Oriental

Julio Pleguezuelo Díaz (Granada)

VOCALES A LA PRESIDENCIA

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

Juan de Dios Vega (Córdoba)

Andalucía Occidental

José Luis Márquez Galán (Sevilla)

Manuel Rodríguez-Téllez (Sevilla)

VOCALES DE PROVINCIAS

José Francisco Suárez Crespo (Almería)

M^a Carmen Martínez Sierra (Cádiz)

Antonio Reyes López (Córdoba)

Francisco Javier Casado Caballero (Granada)

Juan Díaz Oller (Jaén)

Manuel Ramos Lora (Huelva)

Juan Miguel Rodrigo López (Málaga)

Fco. Javier Romero Vázquez (Sevilla)

SECRETARIO

Manuel Fernández-Dovale Martín (Sevilla)

PRESIDENTE COMITÉ CIENTÍFICO

Andrés M. Sánchez Cantos (Marbella)

VICESECRETARIO

Federico Argüelles Arias (Sevilla)

Organizador Reunión SAPD 2007 - Málaga

Raúl Andrade Bellido

TESORERO

Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

Organizador Reunión SAPD 2008 - Huelva

Héctor Pallarés Manrique

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

Antonio Caballero Plasencia (Granada)

Nº1

Enero-Abril 2007

Periodicidad Cuatrimestral

Deposito Legal: M-26347-1978
ISSN: 1988-317X

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.
Glorieta Fernando Quiñones, s/n
Edificio Centris
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

MEDALLAS DE ORO

E. Arias Vallejo
G. Castillo Prados
T. Charlo Dupont
J. de Dios Jimena Fernández
F. Martínez Pérez
S. Morales Méndez
J. Pérez Gieb
M. Rodríguez Martínez
E. Valenzuela Casas
J. Verdejo Vivas
E. Franquelo Ramos
M. Muñoz-Ortiz

M. Fernández Dovale
J.M. Herrerías Gutiérrez
J. Huelín Benítez
M. Barranco Jiménez
G. Miño Fungarolas
A. Domínguez Macías
R. Martín-Vivaldi Martínez
F. Docobo Durántez
J. de la Cruz Esteban Carretero
L. Martín Herrera
A. Sánchez Cantos

1.º La **REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA Online** publicará todos aquellos trabajos relacionados con las enfermedades del aparato digestivo procedentes de los miembros de la RAPD Online, de la cual es órgano oficial, así como de otros autores nacionales y extranjeros.

2.º **Los trabajos** podrán pertenecer a alguna de las siguientes categorías:

a. **Originales:** Trabajos que contengan la descripción de investigaciones clínicas, de técnicas instrumentales o experimentación en laboratorio que contribuyan a ampliar el conocimiento de un problema relativo al aparato digestivo.

b. **Notas clínicas:** Presentación de uno o más casos clínicos que, por presentar ciertas peculiaridades, supongan una aportación al conocimiento del proceso analizado.

c. **Cartas al Director:** Objeciones o comentarios a artículos previamente publicados en la Revista y observaciones de interés que por sus características no requieran o merezcan su desarrollo en cualquiera de los dos tipos anteriores.

d. **Temas monográficos, editoriales y revisiones**, que serán escritos por encargo del Comité Editorial.

3.º **Los trabajos** estarán redactados en castellano, y deberán enviarse en formato de texto Microsoft Word o RTF (Rich Format Text). El tipo de letra recomendable es Arial Normal con tamaño de 12 puntos. Las tablas deben realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto). No deben incluirse macros.

4.º **En la primera página o cubierta** figurará el título del trabajo, nombre y apellidos del autor o autores y cargo o títulos de éstos; seguidamente, el nombre del departamento, servicio hospitalario o cátedra e institución y lugar donde trabaja. En la esquina inferior derecha constarán el nombre y dos apellidos y la dirección postal y de correo electrónico del autor con quien debe mantenerse la correspondencia. Al pie de esa página irán las palabras clave para la búsqueda bibliográfica. Esta cubierta deberá ser escrita en una hoja aparte y no en la primera página del texto. La primera página del texto mostrará exclusivamente el título del trabajo, sin incluir los autores ni el lugar de procedencia. Después seguirá la redacción del texto en hojas independientes a las anteriores.

5.º **Los originales** estarán claramente divididos en los apartados de Introducción, Pacientes (material) y método, Resultados, Discusión y Bibliografía, cada uno de los cuales comenzará una nueva página en el escrito.

El Resumen figurará en hojas independientes, tras la página del título; desarrollará los puntos fundamentales del artículo, no deberá tener una extensión superior a 150 palabras y se enviará redactado en castellano e inglés. La exposición del trabajo, así como la descripción de los métodos empleados, deben permitir al lector repetir las observaciones del autor y juzgar sus conclusiones.

Las **Notas clínicas** constarán de introducción, observación clínica, discusión y bibliografía, cuyo texto no superará un total de seis folios, excluyendo la bibliografía.

Las **Cartas al Director** no deben sobrepasar dos páginas ni incluir más de diez citas bibliográficas.

6.º **La Bibliografía** citada se presentará según el orden de aparición en el texto, identificándola mediante números arábigos entre paréntesis intercalados en el lugar adecuado.

La expresión de las referencias debe ajustarse a las normas universalmente admitidas:

a. **Artículo de revista:** Apellidos e iniciales de los nombres de todos los autores del artículo; título del trabajo en el idioma original; abreviatura de la revista según patrón internacional; año, volumen y página primera y última del trabajo citado.

b. **Libro:** Apellidos e inicial del nombre del autor; título del libro; página inicial y final a que se refiere la cita; editorial, ciudad y año de publicación.

c. **Capítulo de libro:** Apellidos e inicial del nombre del autor del capítulo; título del capítulo; apellidos e inicial del nombre del autor o editor del libro, precedidos de la preposición «En»; título del libro;

página inicial y final a que se refiere la cita; editorial, ciudad y año de publicación.

7.º **La iconografía**, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo el nombre genérico de figura y llevarán una sola numeración, en caracteres arábigos, según el orden de mención en el texto.

Se recomienda que no superen el número de seis en el caso de originales y tres para las notas clínicas.

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. Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM deben escanearse en escalas de grises y guardarse en formato JPG. Las imágenes de endoscopia y otras deben escanearse a color. Deberán estar identificadas incluyendo en el nombre del fichero su número y apellidos del primer firmante(ej: fig1_Herrerias.jpg). Los esquemas, dibujos, gráficos o figuras se enviarán en formato digital, como imágenes o en Powerpoint, adecuadamente identificadas; 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 pueden estar insertadas en los archivos de Word/Powerpoint para facilitar su asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse como imágenes separadas. Para las microfotografías deberá indicarse la tinción y los aumentos empleados.

8.º **Las tablas** (hasta un máximo de seis) seguirán una numeración propia en números romanos e irán confeccionadas cada una de ellas en hojas independientes, indicando al pie de las mismas el significado de las abreviaturas en caso de haberse empleado. Como ya se ha indicado, las tablas deben realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto).

9.º **Cada autor** recibirá un número de separatas impresas establecido por la Secretaría de Redacción, para lo cual se facilitará la dirección del primer firmante del trabajo. Se adjuntará una carta de certificación aclarando que se trata de una publicación electrónica, pero válida a efectos de Currículo.

10.º **Los trabajos** se pueden remitir de cualquiera de las dos siguientes formas:

a. Manuscrito en papel (texto y figuras: original más dos copias) más CD-ROM dirigido al Redactor Jefe de la REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA. Colegio Oficial de Médicos de Granada. Gran Vía de Colón 21, 3. 18001 Granada

b. Remitiendo el original (Word) más las figuras (Power Point, archivos de imagen) a la siguiente dirección de correo electrónico: RAPD-ol2007@sapd.es. En caso de que el tamaño del envío exceda la capacidad del correo electrónico, podrá contactarse con el webmaster de la sapd.es (webmaster@sapd.es) para una solución alternativa para la transferencia de ficheros.

En ambos casos, los trabajos irán acompañados de una carta de presentación, en la que se hará constar que no han sido publicados con anterioridad ni enviados simultáneamente a otro medio de difusión. En caso de utilizar material ya publicado es necesario adjuntar las correspondientes autorizaciones, siendo responsabilidad de los autores las consecuencias que de esta omisión pudieran derivarse.

11.º **A su recepción** se acusará recibo de los originales, asignándoles un número cuya referencia será obligada en toda la correspondencia que se mantenga sobre los mismos.

Su publicación seguirá el orden de recepción, si bien estará sometida a su aceptación por el Comité de Redacción, tras ser valorados por dos redactores.

12.º El incumplimiento de estas normas podrá ser motivo de devolución a los autores para su corrección, antes de entrar en consideración sobre su posible publicación.



Revista Andaluza de Patología Digestiva **ONLINE**

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

DIRECTOR

A. M.^a Caballero Plasencia

DIRECTOR ADJUNTO

J. M. Herrerías Gutiérrez

REDACTORES

J. L. Martín Ruiz (Endoscopia)
J. de Teresa Galván (Redactor Jefe)
M. Valenzuela Barranco (Ecografía)

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

R. Andrade Bellido (Hepatología)
F. Docobo Durántez (Cirugía)
A. Domínguez Martín (Asistencia Primaria)
M.^a Isabel Lucena (Farmacología Clínica)
H. Pallarés Manrique (Endoscopia)
M. A. Macías Rodríguez (Ecografía)
M. Fernández-Dovale Martín (Cirugía)
M. Rodríguez Téllez (Gastroenterología)

DIRECTORES HONORARIOS

J. de D. Jimena Fernández
S. Morales Méndez
G. Miño Fugarolas

COMITÉ DE DIRECCIÓN

J. Aguilar Reina (Sevilla)
R. Belda Poujoulet (Almería)
J. Esteban Carretero (Almería)
M. Castro Fernández (Sevilla)
M. de la Mata García (Córdoba)
J. de la Santa López (Sevilla)

A. Domínguez Macías (Huelva)
E. Franquelo Villalonga (Málaga)
J. M.^a García Gil (Granada)
J. M.^a Garijo Forcada (Jaén)
J. Huelín Benítez (Málaga)
M. Jiménez Sáez (Sevilla)

COMITÉ EDITORIAL

G. Alcaín Martínez (Málaga)
E. Baeyens Cabrera (Jaén)
A. Bonetti Munnigh (Almería)
F. Cárdenas Lafuente (Málaga)
I. Carmona Soria (Sevilla)
F. J. Casado Caballero (Granada)
M. Casado Martín (Almería)
A. Caunedo Álvarez (Sevilla)
J. de Dios Jimena Medina (Córdoba)
C. M. de Sola Earle (Málaga)
A. Domínguez Muñoz (Málaga)
J. M.^a Esteban Carretero (Cádiz)
R. Fernández Pérez (Almería)
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. Martínez Espejo (Jaén)
F. Martínez-Alcalá (Sevilla)
A. Maté Hurtado (Málaga)
F. Navarro Freire (Granada)
F. Noguerras López (Granada)
H. Pallarés Manrique (Huelva)
F. Pérez Benítez (Granada)
P. Rendón Unceta (Cádiz)
J. M. Rodríguez Láiz (Almería)
R. Romero Castro (Sevilla)
M. Romero Gómez (Sevilla)
J. Rosell Pradas (Granada)
B. Sánchez Alcalá (Jaén)
H. Sánchez Martínez (Almería)
F. Santalla Medina (Málaga)
S. Sofos Kontoyannis (Granada)
M.^a J. Soria de la Cruz (Cádiz)
F. Suárez Crespo (Almería)

COMITÉ IBEROAMERICANO

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)

Nº1

Enero-Abril 2007

Periodicidad Cuatrimestral

01 EDITORIAL

Editorial	06
-----------------	----

02 GASTROENTEROLOGÍA

Estado actual del tratamiento de la ERGE por endoscopia	09
Síndrome del Intestino Irritable	15
Síndromes de cáncer colorectal hereditario. Aspectos genéticos	27

03 HEPATOLOGÍA

Hepatitis crónica C. Tratamiento en el 2006	34
Colangiopatía autoinmune. Criterios diagnósticos actuales	41
Hepatotoxicidad en la práctica clínica	45

04 ENDOSCOPIA Y ECOGRAFÍA

Ecografía endoanal en patología tumoral de recto	55
Valor de la ecoendoscopia en la patología pancreática	61
Enteroscopia de doble balón	67

05 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Bases farmacológicas de los inhibidores de la bomba de protones	74
---	----

06 BOLETÍN DE LA SAPD

Programa de Becas y Ayudas	84
Premios	85

01 Editorial



RAPD **ONLINE** Editorial

Queridos amigos y compañeros:

Este primer número del año 2007 de nuestra **Revista Andaluza de Patología Digestiva (RAPD)** representa un trascendente hito en la historia de este órgano de expresión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD). La RAPD nació en el año **1978**, sufriendo diversos avatares y cambios a lo largo de estos casi 30 años de andadura: ha tenido varios formatos y presentaciones, distintos directores y objetivos e, incluso, estuvo a punto de desaparecer. Con la llegada de este año, tras un largo proceso de adaptación a las nuevas fórmulas de comunicación y aprovechando el desarrollo y puesta en marcha de nuestra excelente página Web, se decidió que la RAPD cambiara su edición impresa a una forma más actual, internacional y, por qué no decirlo, económica, como es su edición a través de Internet sobre el substrato de nuestra página www.sapd.es. Así nace la **RAPD Online**.

En este primer número hemos recopilado una serie de artículos publicados en anteriores ediciones - en papel - de la RAPD, como la mejor forma de presentación en este nuevo formato de nuestra Revista no solo a todos los socios de la SAPD, sino a toda la comunidad nacional e internacional; sobre todo a la **hispanoamericana**. Es por ello que desde esta tribuna invitamos, a nuestros queridos colegas al otro lado del charco, a que participen en nuestra antigua-nueva Revista con sus aportaciones en forma de estudios clínicos, investigaciones y revisiones, con el fin de comunicarnos mejor, agrupándonos todos alrededor de este eje científico. Para cumplir este fin, la Junta Directiva de la SAPD ha decidido que todos los contenidos de la RAPD Online sean **abiertos** y, por lo tanto, gratuitos para todos los profesionales de la medicina, previa identificación y registro.

Es nuestro deseo que una de las más importantes formas de expresión científica de la SAPD, la RAPD Online, represente la más directa herramienta para todos los especialistas en Aparato Digestivo y, en el menor plazo posible, el medio de comunicación y unión más ágil y dinámico entre nuestras dos grandes comunidades científicas, la europea, española y andaluza y la americana. ¡Ojalá que así sea!

Antonio M^o Caballero Plasencia

Director de la RAPD

02 Gastroenterología

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE LA ERGE POR ENDOSCOPIA

M. Rodríguez-Téllez, C. Jurado, I. Carmona, A. Caunedo, A. Sánchez-Yagüe, F.J. Pellicer, J.M. Herrerías
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Resumen

En los últimos años ha habido un gran desarrollo de técnicas endoscópicas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico (ERGE). La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado ya 4 técnicas endoscópicas antirreflujo: Endocinch (aprobada en Marzo del 2000), Stretta (aprobada en Abril 2000), Enterix (aprobada en Abril 2003) y Plicator (aprobada en Abril 2003). Todas estas técnicas tienen como objetivo común el alterar las propiedades mecánicas o anatómicas de la unión esofagogástrica para disminuir el reflujo. Es una nueva alternativa de tratamiento en la enfermedad por reflujo leve-moderada con el fin de reducir los síntomas de reflujo, el uso de medicación antisecretora, el tiempo de exposición ácida y mejorar la calidad de vida de los pacientes, evitando los riesgos de la cirugía. En este artículo se revisarán las tecnologías aprobadas, así como algunas de las tecnologías emergentes, enfatizando la evidencia disponible que apoyan su eficacia así como las circunstancias que han cuestionado el desarrollo de algunas de ellas. En el texto se exponen algunos datos de nuestra experiencia (51 casos tratados con Endocinch y 18 con Stretta hasta el momento).

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una de las patologías más frecuentes. Si se incluyen los sujetos con manifestaciones distintas a las típicas como asma, tos crónica, laringitis posterior o dolor torácico, la prevalencia de la ERGE superaría probablemente el 25% de la población general.

El tratamiento antirreflujo ideal debería ser aquel que fuese eficaz (mejoría de síntomas y signos, calidad de vida), definitivo, mínimamente invasivo y con una buena relación coste-eficacia. Hasta hace unos años las dos únicas opciones de tratamiento eran el tratamiento médico con inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la cirugía antirreflujo. El tratamiento médico con IBP, aunque efectivo, es caro y muchos pacientes no quieren la dependencia de un fármaco de por

vida. La cirugía laparoscópica antirreflujo también tiene sus inconvenientes. Requiere anestesia general, ingreso hospitalario más de 24 horas, y posteriormente un periodo de recuperación que se extiende con frecuencia a dos semanas. Se han descrito tasas de recidiva de un 20 a un 60% de los pacientes entre el primero y el décimo año después de la cirugía. Todas estas circunstancias, unido al gran desarrollo de las técnicas endoscópicas en los últimos años, hacen que nazcan nuevas terapias endoscópicas como una alternativa más al tratamiento de la ERGE.

El concepto de terapia endoluminal para el reflujo ha alcanzado un grado de interés importante en los últimos 5 años, y es en este momento cuando se pueden extraer algunas conclusiones parciales. Sus objetivos principales han sido controlar los síntomas del reflujo ofreciendo menor morbilidad en comparación con la cirugía, eliminar la necesidad de medicación antisecretora, o mejorar la respuesta de esta. Aunque en los años 80 se dieron los primeros pasos experimentales y técnicos, es los últimos 5 años cuando se ha producido un mayor interés como resultado del mayor perfeccionamiento de las diferentes técnicas existentes, con resultados a corto-medio plazo prometedores.

Una terapia antirreflujo ideal sería aquella que cumpliera estos requisitos: resultados con eficacia comparable a las terapias existentes, menor riesgo que la cirugía, capacidad de ser realizada por endoscopistas de la comunidad, retratable y que permita la cirugía antirreflujo en el futuro. Hasta la fecha, existen tres modalidades de terapias endoscópicas antirreflujo: sutura, ablación por radiofrecuencia y técnicas de inyección/implantación. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado 4 técnicas endoscópicas antirreflujo: Endocinch, Stretta, Enterix y Plicator (tabla 1). Todas estas técnicas tienen como objetivo común el alterar las propiedades mecánicas o anatómicas de la unión esofagogástrica para disminuir el reflujo. Los criterios de inclusión establecidos son similares para todas las técnicas, dirigiéndose el tratamiento de forma preferente a aquellos pacientes con ERGE dependiente a IBP y con buena respuesta. Se excluyen pacientes con refractariedad a tratamiento médico, hernia de hiato >2-3 cm, esofagitis grave y esófago de Barrett. Estos criterios uniformes permiten una mejor comparación de resultados de los distintos estudios. Algunos autores han

añadido a estas indicaciones la respuesta incompleta a IBP para lograr un mayor control de síntomas y también el tratamiento después de una respuesta parcial a la funduplicatura.

Técnicas de Sutura

Endocinch®:

Fueron Savary y Mills los primeros en describir el concepto y tecnología de la sutura endoscópica en 1986⁴, demostrando estudios posteriores en animales y cadáveres, que era factible la realización endoscópica de suturas en la zona del cardias, aumentando éstas la longitud del esfínter esofágico inferior, su presión y longitud intraabdominal, dependiendo de la configuración de estas suturas⁵⁻⁶. En el año 2001 Filipi y Cols⁷ publicaron el primer estudio piloto que aplicaba en humanos esta técnica para el tratamiento de la ERGE. La gastroplicatura endoscópica se realiza con un dispositivo que funciona como una máquina de coser, situado en el extremo distal de un endoscopio convencional. Se han desarrollado dos dispositivos de sutura que funcionan de forma similar ("como una máquina de coser"): el "Sew-Right Device" de Wilson-Cook y el "Endocinch" de Bard, aunque sólo este último ha sido aprobado por la FDA y por tanto el único utilizado en la práctica.

Los resultados de los dos primeros y grandes estudios multicéntricos apoyaron con entusiasmo la utilización de Endocinch, uno europeo con 142 pacientes⁸ y otro realizado en Estados Unidos y Canadá con 64 pacientes⁹. En el estudio europeo algunos pacientes fueron seguidos hasta los 4 años. En él se observó que a los 6 meses el 82.5 % de los pacientes habían reducido su grado de esofagitis, mientras que el 84 % no tomaban IBP o lo hacía en menor cantidad que antes del procedimiento. Se constató una mejoría significativa de los parámetros de ERGE (longitud del esfínter esofágico inferior, exposición a pH ácido durante 24 horas, escala de síntomas) cuando se comparó con los valores pretratamiento. En el estudio multicéntrico americano publicado, a los 6 meses el 62 % de los pacientes no tomaban tratamiento antsecretor o había reducido la dosis a una cada 4 o menos días al mes. La regurgitación disminuyó de un 61 a un 8 %. La puntuación del síntoma pirosis (frecuencia x intensidad) se redujo de 62.7 a 17. Hubo también una mejoría significativa en los parámetros de la pHmetría, si bien ésta no se normalizó por completo. Nuestra experiencia a ese tiempo de tratamiento era superponible a la descrita¹⁰. De forma global, los peores resultados se obtuvieron en pacientes obesos, esofagitis erosiva grave, hernias de hiato de un tamaño superior a 2 cm. y esófago sensible. Mahmood y Cols¹¹ evaluaron la respuesta en 22 pacientes a los 12 meses. Al final de este período de seguimiento la puntuación para los síntomas pirosis y regurgitación se habían reducido en cifras estadísticamente significativas. El consumo de IBP se redujo del 100 al 36 %. Como complicaciones graves se ha referido una perforación (manejada de forma conservadora) en el ensayo multicéntrico americano y dos casos de hemorragia en el ensayo Europeo. Una requirió transfusión y otra presentó un desgarro mucoso que no preci-

só intervención. La mortalidad comunicada en los diferentes estudios es del 0%.

Sin embargo los resultados esperanzadores no se confirmaron en los primeros estudios que hicieron seguimientos más amplios (de dos 2 años). Así en la reunión anual del American College of Gastroenterology del año 2001 se comunicó un trabajo norteamericano en el que 39 pacientes eran seguidos durante 2 años. Al final de ese período sólo el 25 % no tomaban IBP, el 28 % los tomaban en menor cantidad que antes de la realización de la técnica, mientras que un 41 % los tomaba en igual cantidad. Por otro lado un 6 % de los pacientes se sometieron a una funduplicatura por vía laparoscópica¹². Otro estudio Canadiense, con 25 pacientes, comunicado ese mismo año, mostró resultados muy semejantes al anterior estudio a los 2 años: un 20 % no tomaban IBP, un 28 % los tomaba en menor cantidad y un 44 % en igual cantidad que antes de someterse al procedimiento. En este caso a un 32 % de los pacientes se les realizó funduplicatura por vía laparoscópica. Como vemos, estos datos contrastan con los buenos resultados comunicados a los 6 meses de seguimiento. Por ejemplo, en la misma reunión donde se comunicó el estudio norteamericano de seguimiento a los 2 años se presentó otro trabajo donde entre 18 pacientes que eran seguidos durante 6 meses, sólo 1/3 tomaba la misma medicación que antes de la gastroplicatura. Este último estudio resume la experiencia de casi la totalidad de los llevados a cabo en el resto del mundo. Nuestra experiencia de 35 casos está en período de revisión, estando el 70% de los pacientes satisfechos con el tratamiento a los 6 meses, con una pérdida de eficacia progresiva probablemente por la pérdida de suturas (datos no publicados). En un estudio publicado recientemente se observa que en un grupo de 43 pacientes, el 90% habían perdido la sutura endoscópica al año. El porcentaje de pacientes que no requería medicación antsecretora disminuyó de un 52% a los 2 meses a tan sólo un 20% al año¹³. No existen estudios controlados que comparen la técnica con simulación. Sí se ha comparado Endocinch (47 pacientes) frente a cirugía laparoscópica (40 pacientes), siendo favorables los resultados con ambas técnicas, pero algo mejores en el grupo tratado con quirúrgicamente (32% de consumo de IBP con gastroplicatura vs 13% con laparoscopia; p: 0,03)¹⁴. En caso de respuesta insatisfactoria, el paciente tratado con Endocinch puede ser intervenido con un Nissen laparoscópico sin problemas, como así ha sido en 4 de nuestros pacientes¹⁵.

Plicator®:

En los últimos años se ha diseñado un dispositivo, el "Endoscopic Plication System" que es capaz, en un único paso, de crear una plicatura transmural 1 cm. distal a la unión gastroesofágica más duradera que el Endocinch y más parecida a la técnica realizada con la funduplicatura quirúrgica. Este dispositivo actúa traccionando la mucosa, para crear una plicatura que posteriormente es suturada con la ayuda de dos palas que "abrazan" el pliegue, atravesándolo con dos hilos de sutura. El primer estudio publicado en humanos ya mostró resultados alentadores. Se trataron 6 pacientes que

fueron seguidos durante un período de 3 meses. La pirolosis y la regurgitación disminuyeron en un 50 %, mientras que 5 de los 6 pacientes no tomaban IBP¹⁶. Recientemente, se ha publicado un estudio multicéntrico que incluye a 64 pacientes que son evaluados a los 12 meses. Al final de este período, el consumo de IBP se había eliminado en el 70 % de los pacientes. La puntuación sintomática y de calidad de vida mejoró en cifras estadísticamente significativas. También disminuyó de forma significativa la exposición ácida, normalizándose la pHmetría en el 30 % de los pacientes¹⁷. Según nuestros datos esta técnica no la está llevando ningún grupo de trabajo a cabo fuera de Estados Unidos y Canadá.

Ablación mediante radiofrecuencia

Stretta:

La ablación por radiofrecuencia ha sido ya utilizada en otras especialidades para el tratamiento de vías aberrantes de conducción cardiaca, de la hipertrofia prostática y de tumores hepáticos irresecables. El procedimiento Stretta (Curon Medical, Sunnyvale, CA), consiste en la aplicación de radiofrecuencia en la unión esofagogástrica para tratamiento de la ERGE. El mecanismo exacto de acción es desconocido, aunque se piensa que es resultado de un efecto mecánico y neurolisis en la región del EEI. Por un lado, el efecto mecánico es resultado del proceso de cicatrización y depósito de colágeno, que conduce a engrosamiento de las fibras musculares y disminución de la distensibilidad del EEI. Aunque la cicatrización y aumento de fibrosis se ha demostrado en algunos estudios en animales¹⁸, los estudios clínicos en animales y humanos no han demostrado aún un incremento en la presión del EEI^{19,20,21}. La neurolisis podría reducir la sensibilidad al reflujo por ablación de los quimiorreceptores o mecanorreceptores en el esfínter inferior. La destrucción de vías vagales aferentes podría tener un efecto en la distensibilidad y reducción de las relajaciones transitorias del EEI. Dos estudios, uno realizado en perros y otro en humanos han demostrado la disminución de las relajaciones transitorias^{6,22}. Sin embargo, no existen datos histopatológicos que demuestren evidencia micro o macroscópica de neurolisis.

El procedimiento se realiza generalmente en la unidad de endoscopia bajo sedación profunda. Inicialmente se realiza una endoscopia para localizar la línea "Z" e insertar una guía en el estómago. A continuación se introduce a través de la guía el catéter el cual presenta en su extremo distal un balón con 4 electrodos. Una vez situados a nivel de la unión esofagogástrica, se infla el balón y se despliegan las agujas. En este momento se realiza la descarga de energía eléctrica durante 90 seg., y mientras se irriga con agua destilada para prevenir la aparición de lesiones superficiales. El generador de frecuencia se para automáticamente si detecta un aumento excesivo de temperatura. A continuación se guardan las agujas y se desinfla el balón, para volver a repetir la aplicación a distintos niveles tanto por encima como por debajo de la línea "Z". Se realiza un total de 14 ablaciones. El tiempo medio de realización de la técnica es de unos 60 min.

El procedimiento Stretta fue aprobado por la FDA en Abril de 2000. Esta aprobación se basó en el estudio inicial de 47 pacientes tratados²⁰. El estudio más importante que demostró la eficacia de la técnica e impulsó su uso inicialmente sobre todo en Norte América fue un estudio prospectivo multicéntrico americano que fue presentado en la reunión de la DDW en 2001 y posteriormente publicado²³, en el que se incluyeron a 118 pacientes con un seguimiento de 12 meses. La puntuación de los síntomas de reflujo y el cuestionario de calidad de vida mejoró significativamente. También se observó mejoría significativa de los valores de la pHmetría, aunque sin llegar a normalizarse (10,2% vs 6,9%; $p < 0.0001$). A los 6 meses el 87% no precisaba medicación de forma continuada, y a los 12 meses el 62% no tomaba ningún IBP. La eficacia del procedimiento Stretta parece más duradera que con el Endocinch, así se ha observado en un estudio con periodo de seguimiento más largos (56 % sin IBP a los 27 meses)²⁴. Pohl y Cols²⁵ presentaron en la reunión de la DDW 2001 un estudio comparativo de la sutura endoscópica (13 pacientes) frente a ablación con radiofrecuencia (7 pacientes), comunicando unos resultados parecidos en cuanto al tiempo de intervención, necesidades de sedación, ausencia de complicaciones graves y eficacia clínica. A diferencia de Endocinch, Stretta tiene un estudio prospectivo controlado que compara su eficacia con procedimiento simulado (sham control study)²⁶. En este estudio se aprecia una mejoría significativa en la puntuación de síntomas, la calidad de vida y la retirada de IBP; sin embargo no se aprecian diferencias significativas en los valores de pHmetría a los 6 meses, lo cual puso en duda que la mejoría de síntomas sea debida a la reducción de la exposición ácida. Para resolver esta cuestión, un trabajo compara los grupos de pacientes respondedores y no respondedores del estudio multicéntrico americano que incluye 118 pacientes, apreciándose que el grupo de pacientes respondedores presentaron mejoría significativa en la exposición ácida, mientras que el grupo de no respondedores no. Por tanto, demuestra que la mejoría sintomática con el procedimiento Stretta es atribuible a una disminución en la exposición ácida, y no a una disminución de la sensibilidad²⁷.

En cuanto a la seguridad del procedimiento en las series publicadas, solo se han documentado complicaciones menores, ninguna de las cuales requirieron ninguna intervención terapéutica específica. En los datos recogidos por la FDA y Curon Medical, la tasa global de complicaciones después del procedimiento es menor del 0,6%. La mayoría de complicaciones graves ocurrieron en los primeros 6 meses después de la licencia por la FDA. Se han descrito casos aislados de perforación (4 casos), hemorragia (2 casos), lesión en la mucosa (2 casos) neumonía por aspiración que condujo a la muerte (1 caso) y derrame pleural (1 caso). Después de estos casos, se introdujeron modificaciones en el procedimiento Stretta, incluyendo reducción de la extensión proximal del tratamiento, uso de guía para facilitar una posición atraumática del catéter y monitorización de la presión de inflado del balón para prevenir migración del balón. Las incidencias de complicaciones durante los tres periodos de 6 meses siguientes descendieron de 0,6%, 0,1% y 0,0% respectivamente. No se han documentado casos de formación de estenosis, achalasia o disfagia. No obstante, por el momento se desconoce

el efecto de la radiofrecuencia a largo plazo en la motilidad, función e incluso epitelio esofágico. En nuestra experiencia de 18 casos es una técnica convertible a cirugía antirreflujo (1 caso)¹⁵, segura (ausencia de complicaciones), y probablemente más eficaz a largo plazo que Endocinch (datos no publicados).

Inyección de sustancias biocompatibles

El concepto de inyección de sustancias en el EEI no es nuevo. Ensayos iniciales en los años 80 incluyeron inyección de politetrafluoroetileno (Teflon[®]) y colágeno bovino. Ambos demostraron incrementar las presiones intragástricas y disminución de esofagitis, pero un problema con la permanencia más allá de 6 meses limitaron la aplicación de esta técnica. Para una buena aplicación de esta técnica, un agente inyectable ideal debería ser bioinerte, inyectable en forma líquida, y con propiedad de transformarse en un estado más sólido en el sitio de inyección. Estudios posteriores han evaluado la inyección de polimetacrilato (Pexiglas[®]) en el EEI. Aunque se ha apreciado alguna eficacia a los 6 meses, no ha habido más aportaciones al respecto. La mayoría de los datos recogidos sobre terapia de inyección para el reflujo incluyen el uso de copolímeros de etilen-vinil-alcohol (Enterix[®]), siendo la única terapia de inyección aprobada por la FDA. Posteriormente se ha desarrollado otra técnica de inyección de prótesis autoexpandibles (Gatekeeper[®]).

Enterix[®]

Enterix es una solución inyectable compuesta por un 8% de copolímero de etilen vinil-alcohol disuelto en dimetil-sulfósido y mezclado con tantalio que aporta radiopacidad. En contacto con fluido fisiológico polar, el dimetil sulfósido difunde y el copolímero hidrofóbico precipita formando una masa esponjosa sólida. Inicialmente se procede a realizar endoscopia bajo sedación para identificar la unión escamocolumnar. El procedimiento se realiza en aproximadamente 30 minutos, y consiste en inyectar esta sustancia en la capa muscular profunda de la mucosa. Se debe tener precaución en no inyectar este material en la mucosa o submucosa, ya que puede producir ulceraciones en la mucosa y pérdida de material. Las inyecciones extramucosas en general se toleran bien, no obstante se han producido complicaciones graves (absceso, neumomediastino, taponamiento pericárdico) a las que se les ha atribuido la paralización de la distribución de Enterix por el momento.

El primer estudio piloto realizado por Deviere evaluaba a 15 pacientes con ERGE, observándose que el procedimiento Enterix era seguro y que producía una mejoría de los síntomas de reflujo y un incremento en la presión del EEI a los 6 meses. En un estudio con mayor número de pacientes, multicéntrico en el que se incluían a 85 pacientes con un seguimiento de 6 meses, también se observaron buenos resultados. Este estudio demostró que un 74% de los pacientes

abandonaron el tratamiento con IBP a los 6 meses y un 10% de los pacientes disminuyeron el consumo de IBP en un 50%. No se presentaron complicaciones mayores. El efecto secundario más frecuentemente observado fue dolor y disfagia transitoria. El 22% de los pacientes requirieron retratamiento con Enterix debido a inadecuada respuesta al tratamiento inicial. Posteriormente se publicaron los resultados a los 12 meses de este mismo grupo de pacientes, observándose que un 70% de los pacientes no tomaban IBP y que en un 10% de los pacientes los requerimientos de IBP disminuyeron en más de un 50%, sin apreciarse cambios evidentes con respecto a los resultados a los 6 meses. Los valores manométricos no presentaron cambios significativos, aunque sí se observó un incremento en la longitud del EEI. Con respecto a los valores de la pHmetría, mejoraron significativamente en la mayoría de los pacientes, alcanzando valores normales en un 38% de los pacientes. Diecinueve pacientes sin respuesta requirieron reimplantación del polímero. El único factor predictivo de respuesta fue un volumen estimado de implante residual de más de 5 ml (se inyectan 1-2 ml, en 3-4 puntos de la circunferencia). En controles radiológicos periódicos se observó estabilidad del implante, sin cambios tras tres meses y sin evidencia de migración. No se observaron efectos adversos serios. Sin embargo, un 92% de los pacientes refirieron dolor torácico que se aliviaba con analgésicos habituales y un 20%, disfagia leve que se resolvía en unas 12 semanas. Recientemente se ha publicado un estudio multicéntrico en el que se observan buenos resultados a los dos años. En 144 pacientes incluidos, se apreció un mantenimiento de la respuesta (73% sin IBP a los 12 meses, 67% a los 24 meses). Existen también ya datos de un estudio control-simulado que muestra resultados a favor del Enterix sobre la simulación con una ratio 2:1. A pesar de estos resultados que demuestran su eficacia para tratar la ERGE, los acontecimientos mencionados previamente han obligado a la Boston Scientific a dejar de distribuir su producto.

Gatekeeper[®]

Es una de las técnicas más novedosas. Consiste en la implantación de una prótesis de hidrogel en la submucosa a nivel de la unión esofagogástrica. Así se consigue una auténtica barrera física al reflujo gastroesofágico. La prótesis puede retirarse si es necesario, lo cual es una ventaja sobre otras técnicas endoscópicas no reversibles. Un estudio piloto inicial en el que se incluían 10 pacientes demostró la retirada de la medicación antisecretora en las ¾ partes de los pacientes a los 6 meses. Un estudio europeo multicéntrico en el que se incluían a 67 pacientes, demostró mejoría significativa después de la implantación de la prótesis a los 6 meses, con mejoría significativa de la exposición ácida y aumento de la presión del EEI. Ocurrieron dos efectos adversos serios: 1 paciente presentó una perforación faríngea durante la colocación de la prótesis y otro paciente presentó náuseas persistentes que requirió la retirada de la prótesis. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que valoran el efecto de la prótesis en las características del reflujo, comparando los resultados con sujetos controles. En este estudio en el que se

incluyen a 9 pacientes a los que se le realiza manometría esofágica y pHmetría de doble canal, se aprecia una disminución significativa del reflujo proximal (37,3% vs. 4,5%) a los 6 meses, alcanzando valores observados en controles asintomáticos. Este efecto podría explicar la mejoría de síntomas en los pacientes. Nuestro grupo estuvo en Amsterdam adiestrándose para la técnica en esófagos de cerdo vivos anestesiados, unas semanas antes de la presentación de los primeros resultados de un estudio controlado con simulación de 6 meses de seguimiento, en la reunión de la DDW de 2005. Incluía 144 pacientes y demostraba que los parámetros de manometría y pHmetría no se modificaban. No obstante, se reducía significativamente la toma de IBP en aquellos pacientes en los que se había implantado Gatekeeper®. Sin embargo, debido a que los resultados estaban lejos de conseguir los resultados que la casa comercial pretendía, por el momento se ha detenido su desarrollo.

CONCLUSIÓN

Los ensayos clínicos publicados de cada una de estas técnicas antirreflujo han mostrado datos que prueban su eficacia a corto medio-plazo. Por tanto parece que la respuesta a la pregunta que nos hicimos hace algo más de 4 años, cuando se realizó por vez primera en España un tratamiento de la ERGE por endoscopia, ¿ha nacido en el momento oportuno?, se está contestando con el tiempo. Hasta hace muy poco, la evidencia de estos tratamientos se basaba únicamente en ensayos en animales, estudios piloto en humanos y multicéntricos abiertos prospectivos; con buenos resultados. Últimamente se han desarrollado varios estudios que comparan la técnica con placebo (simulación), aportando mayor consistencia a los buenos resultados clínicos iniciales. Los trabajos publicados han demostrado eficacia en cuanto al control de síntomas, mejoría de la calidad de vida y abandono de la medicación antisecretora. Dependiendo del tipo de técnica, se ha observado menor mejoría en parámetros objetivos del control del pH y la presión del EEI. Todos los procedimientos son relativamente rápidos (media de 30-60 min.) y se realizan bajo sedación profunda. En cuanto a las curvas de aprendizaje de estas técnicas, es un punto que no ha sido específicamente evaluado, aunque algunas técnicas son mucho más sencillas que otras. Así, las técnicas más laboriosas y que requieren mayor curva de aprendizaje son las de sutura.

No obstante, la eficacia ha sido menor que la deseada por algunos de sus fabricantes y distribuidores, y la aparición de complicaciones graves con alguna de las técnicas han tenido como consecuencia que en el momento actual sólo 2 técnicas estén en activo, Stretta y Plicator. En Europa está más desarrollada Stretta, que es la técnica disponible y protocolizada actualmente en nuestro Servicio. Actualmente se debe ser cauto a la hora de apoyar la integración de las terapias endoluminales antirreflujo en la práctica clínica diaria. Son tecnologías en desarrollo que deben realizarse por el momento en centros especializados de referencia. El paciente debe ser informado sobre los riesgos y limitaciones

de estas técnicas, y debe ser participe de que las técnicas endoscópicas están aún en desarrollo, siendo su seguimiento más prolongado de tan solo unos 4-5 años, en el tratamiento de una enfermedad crónica como es la ERGE.

BIBLIOGRAFÍA

1. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-56.
2. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis* 1976; 21:953-6.
3. Spechler SJ, Lee E, Ahnen D, Goyal RK, Hirano I, Ramirez F, et al. Long-term outcome of medical and surgical therapies for gastroesophageal reflux disease: follow up of randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2331-2338.
4. Swain CP, Mills TN. An endoscopic sewing machine. *Gastrointest Endosc* 1986; 32:36-38.
5. Swain CP, Kadiramanathan SS, Gong F, Lai KC, Ratani RS, Brown GJ, et al. Knot tying at flexible endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1994;40:722-9
6. Kadiramanathan SS, Evans DF, Gong F, Yazaki E, Scott M, Swain CP. Antireflux operations at flexible endoscopy using endoluminal stitching techniques: an experimental study. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:133-43.
7. Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI, Rajiman I, Steigman GV, Waring JP, et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:416-22.
8. Park P-O, Kjellin T, Ardirkamanathan S, Appleyard M, Swain P. Results of endoscopic gastroplasty for gastro-oesophageal reflux disease. Program and abstract of Digestive Disease Week 2001; poster # 3427.
9. Filipi CJ, Lehman GA, Rothstein RI, Rajiman I, Steigman GV, Waring JP, et al. Transoral, flexible endoscopic suturing for treatment of GERD: a multicenter trial. *Gastrointest Endosc* 2001; 53:416-22.
10. Rodriguez-Tellez M, Carmona I, Argüelles F, Caunedo A, Perez-Pozo JM, Pellicer FJ, Herrerias JM. Endoscopic gastroplication for reflux disease: results of a 6-months follow-up. *Gut* 2003; 35 (Suppl II): A 33.
11. Mahmood Z, McMahon BP, Arfin Q, Byrne PJ, Reynolds JV, Murphy EM, Weir DG. Endocinch therapy for gastro-oesophageal reflux disease: a one year prospective follow-up. *Gut* 2003; 52: 34-39.
12. Rothstein R, Pohl H, Grove M, et al. Endoscopic gastroplication for the treatment of GERD: Two year follow-up results. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: A43.
13. Abou-Rebyeh H, Hoepffner N, Rosch T, Osmanoglou E, Haneke JH, Hintze RE, et al. Long-term failure of endoscopic suturing in the treatment of gastroesophageal reflux: a prospective follow up study. *Endoscopy* 2005; 37:213-6.
14. Chadalavada R, Lin E, Swafford V, et al. Comparative results of endoluminal gastroplasty and laparoscopic antireflux surgery for the treatment of GERD. *Surg Endosc* 2004; 18:261-5.
15. Morales Conde S, Jurado C, Rodríguez-Téllez M, Cano A, Bellido J, Valdés J, Guerrero J, Nogales A, Martín M, Pellicer FJ, Herre-

- rías JM, Cantillana J. Funduplicatura de Nissen por laparoscopia tras falta de respuesta tras técnicas endoscópicas (Endocinh y Stretta). *Cir Esp* 2005; 78 (Supl 1); 1-97.
15. Chuttani R, Sud R, Sachdev G, Puri R, Kozarek R, Haber G, et al. Endoscopic full-thickness plication for GERD: final results of human pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:AB258.
 16. Pleskow D, Rothstein R, Lo S, Hawes R, Kozarek R, Haber G, et al. Endoscopic full-thickness plication for the treatment of GERD: 12-month follow-up for the North American open-label trial. *Gastrointest Endosc* 2005;61:643-9.
 17. Kim MS, Holloway RH, Dent J, Utley DS. Radiofrequency energy delivery to the gastric cardia triggering of transient lower esophageal sphincter relaxation and gastroesophageal reflux in dogs. *Gastrointestinal Endosc*. 2003; 57:17-22.
 18. Triadafilopoulos G, DiBaise JK, Nostrant TT, et al. The Stretta procedure for the treatment of GERD: 6 and 12 month follow up of the US. open label trial. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:149-156
 19. Triadafilopoulos G, Dibaise JK, Nostrant TT, Stollman NH, Anderson PK, Edmundowicz SA, et al. Radiofrequency energy delivery to the gastroesophageal junction for the treatment of GERD. *Gastrointestinal Endosc* 2001; 53:407-415.
 20. Triadafilopoulos G. Clinical experience with the Stretta procedure. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2003; 13:147-155.

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE

Antonio M^a Caballero Plasencia
Profesor Titular de Aparato Digestivo
Departamento de Medicina
Facultad de Medicina
Granada

Concepto y bases fisiopatológicas

El Síndrome de Intestino Irritable (SIR) es, junto a la dispepsia funcional, el trastorno funcional más frecuente de la patología digestiva, con una elevada prevalencia en la población general, entre el 5-30% (en España 14%)(Tabla I)¹. El SIR se diagnostica sobre la base de una serie de datos clínicos consensuados bajo el término de criterios de Roma II (Tabla II)²; aunque al no existir marcadores biológicos para su diagnóstico, la validación de dichos criterios clínicos es compleja y difícil. Recientemente, se han descrito los criterios de Roma III (Tabla II-B) ^{2bis} en un intento de solventar la rigidez de los criterios de ROMA II, así como la dificultad y complejidad de su aplicación práctica en la clínica. Los criterios de

Roma III, además de modificar la cronología de los síntomas de la definición anterior, también tratan de simplificar la compleja clasificación del SIR en subtipos basada en la frecuencia deposicional, sustituyéndola por la forma de las heces según la escala de Bristol (Tabla II-C).

El gran problema, cuando se habla de SIR, es el desconocimiento de su fisiopatología, lo cual condiciona de una forma definitiva la actitud terapéutica. Existen datos para pensar que el SIR es una consecuencia de una desregulación de las funciones motoras y sensoriales del intestino y de una disfunción del sistema nervioso central. En otra dimensión, los factores psicológicos sólo tendrían un efecto modulador en el cuadro sintomático. La mayoría de las personas sufren, a

Tabla I. Prevalencia del SIR en diferentes estudios y latitudes

Autor	nº	Año	País	%	Población
Thompson WG	301	1980	Inglaterra	14	No PG
Drossman AD	789	1982	E.E.U.U.	17	No PG
Bommelaer G	1200	1986	Francia	13	No PG
Davinat D	1077	1990	Tailandia	5	No PG
Talley NJ	835	1991	E.E.U.U.	17	PG
Jones R	1620	1992	Inglaterra	22	No PG
Heaton KW	1896	1992	Inglaterra	10	No PG
Schlemper RJ	500	1993	Holanda	9	No PG
Schlemper RJ	231	1993	Japón	25	No PG
Kay L	3608	1994	Dinamarca	12	PG
Agréus L	1290	1994	Suecia	13	PG
Olubuyide R	336	1995	Nigeria	30	No PG
Talley NJ	730	1997	Australia	13	PG
Kennedy T	3169	1998	Inglaterra	17	PG
Caballero AM	264	1999	España	14	PG
Mearin F	2000	2001	España	12	PG

PG = población general

Tabla II. Criterios de Roma II para el diagnóstico del Síndrome del Intestino Irritable

Molestia o dolor abdominal que, en el último año, se ha presentado durante ≥ 12 semanas (no necesariamente consecutivas) y que se acompaña de ≥ 2 de las siguientes características:

- Alivio con la deposición
- Cambios en la **frecuencia** de las deposiciones
- Cambios en la **consistencia** de las deposiciones

lo largo de su vida, alguno o varios de los síntomas que componen el SIR, siendo variadas sus causas (infecciones, estrés, maldigestión, malabsorción, etc.); sin embargo, sólo en un determinado número de sujetos dichos síntomas se manifiestan de forma crónica y se agrupan de una determinada forma para definir el SIR. Es decir, cualesquiera que sean las bases fisiopatológicas del SIR, parece ser que pudieran estar compartidas por otras y diferentes entidades patológicas. Los hallazgos fisiopatológicos apreciados en los pacientes con SIR han sido los siguientes:

1. Trastornos motores. Múltiples estudios han comprobado que, en el SIR, tanto el colon como el intestino delgado tienen una respuesta motora cualitativamente similar a la de los sujetos sanos sin SIR³. Aunque no hay patrones motores típicos en los pacientes que presentan diarrea y en aquellos que muestran estreñimiento, algunos pacientes en los que predomina la diarrea parecen mostrar un tránsito acelerado tanto en el intestino delgado como grueso y, por el contrario, en algunos pacientes con predominio de estreñimiento el tránsito está retardado. Sí parece más característica la incrementada/exagerada respuesta motora ante diverso tipo de estímulos (estrés, distensión mediante balones, infusión de CCK, determinados alimentos: grasas, xantinas, etc.)^{4,5}, así como el inicio de los síntomas tras una gastroenterocolitis aguda infecciosa en, aproximadamente, un 25% de los casos⁶.

2. Hipersensibilidad visceral. Fracados los intentos para demostrar una relación entre los trastornos motores y el cuadro sintomático del SIR, la investigación se orientó sobre la posibilidad de que estímulos normales fueran percibidos como anormales (dolorosos) sobre la base de la existencia de un bajo umbral de la percepción visceral (hipersensibilidad visceral). Ello se basaba en los estudios de James Ritchie a principios de los años 70, utilizando como estímulo (no fisiológico) la distensión abdominal inducida por el hinchado de balones introducidos en el intestino⁷. Sin embargo, los pacientes con SIR, al igual que sucede en los pacientes con dispepsia funcional, muestran una percepción somática normal. Los resultados de Ritchie han sido ampliamente confirmados tanto a nivel del colon e intestino delgado, como en otras partes del tubo digestivo⁸⁻¹¹. Además, también existe una hipersensibilidad antes estímulos fisiológicos como la aparición de los complejos motores mioeléctricos interdigestivos¹². El lugar en

donde se desarrolla esta hipersensibilidad puede estar en el propio receptor, en las astas posteriores de la médula espinal o en el mismo sistema nervioso central. Dentro de este apartado se ha estudiado la influencia de los fenómenos inflamatorios locales (mucosa o plexos entéricos) en la génesis de los síntomas, lo cual aún está en fase de análisis experimental¹³. Así mismo, se han comunicado alteraciones en la inervación autonómica, de tal forma que existiría una insuficiencia vagal en aquellos pacientes con SIR y estreñimiento y una insuficiencia simpática en aquellos con SIR y diarrea¹⁴. Sin embargo, se precisan más estudios para concluir este apartado fisiopatológico.

3. Disfunción del Sistema Nervioso Central. El sistema nervioso central modula la actividad sensorial y motora del intestino y se considera que los síntomas digestivos provienen de la integración de la actividad intestinal (motora y sensitiva) y del sistema nervioso (central y autonómico), todo ello mediado a través de neurotransmisores (encefalinas, sustancia P, óxido nítrico, serotonina, CCK, etc.). El problema actual, y su consecuente connotación terapéutica, es conocer el nivel en donde se produce el trastorno¹⁵.

4. Factores Psicosociales. Algunos estudios llegaron a demostrar que los pacientes con SIR presentaban más trastornos psicológicos que los controles sanos; sin embargo, posteriormente se comprobó que dichos estudios se habían realizado en pacientes referidos a centros de tercer nivel y, por lo tanto, muy seleccionados, evidenciándose que los pacientes con SIR (busquen o no ayuda médica) son psicológicamente similares a los controles sanos¹⁶. Se ha comprobado que el estrés afecta a la función intestinal induciendo síntomas en todas las personas, pero de forma más intensa en los pacientes con trastornos funcionales digestivos como el SIR¹⁷. Esta universalidad en la respuesta impide su utilidad en el diagnóstico del SIR, aunque podría tener utilidad terapéutica la identificación de situaciones estresantes psicológicas específicas como antecedentes de abuso (físico o sexual), traumas sociales (divorcio, fallecimiento, etc.), actitud de los padres ante un hijo enfermo, etc¹⁸. Todos estos traumas psicológicos conducen a una escasa aceptación del trastorno, exacerbación de los síntomas, aumento en el número de consultas médicas y mala respuesta al tratamiento. En resumen, los factores psicosociales no son factores etiológicos del SIR, sino solo moduladores del mismo.

Tabla II-B. Criterios de Roma III* para el diagnóstico del Síndrome del Intestino Irritable

Dolor o molestia abdominal** recurrente que se ha presentado ≥ 3 días al mes durante los 3 últimos meses, asociado a ≥ 2 de los siguientes criterios:

1. **Mejoría** con la deposición.
2. Su inicio se asocia con cambios en la **frecuencia** de las deposiciones.
3. Su inicio se asocia con cambios en la **forma** (aspecto) de las deposiciones .

(*). Los criterios deben cumplirse durante los últimos 3 meses, con síntomas que se iniciaron ≥ 6 meses antes del diagnóstico.

(**). Molestia significa una sensación desagradable que no es descrita como dolor. En el proceso de cribado para la selección de pacientes en los estudios de investigación fisiopatológica y en los ensayos clínicos, se precisa que exista una frecuencia de dolor o molestia de ≥ 2 días a la semana.

Tabla II-C. Escala de Bristol según la forma de las heces

1. Bolas duras y separadas, como avellanas, difíciles de evacuar (consecuencia de un tránsito lento).
2. En forma de salchicha, pero caprinas.
3. En forma de salchicha, pero con superficie cuarteada ó agrietada.
4. En forma de salchicha o serpiente, blanda y lisa.
5. Bolas blandas con bordes recortados y fáciles de evacuar.
6. Bolas blandas con bordes recortados, con forma de puré.
7. Heces acuosas, sin restos sólidos (consecuencia de un tránsito rápido).

Clínica

El diagnóstico del SIR se basa principalmente en datos clínicos y en la exclusión de patología orgánica, tras la práctica razonable de exploraciones complementarias; por ello es, en cierto modo, un diagnóstico por exclusión; aunque lo adecuado es hacer un diagnóstico positivo basado en los criterios de Roma II¹, más restrictivos que los de Manning o Roma I, que son bastante específicos aunque adolecen de la suficiente sensibilidad. Así, algún estudio epidemiológico ha comprobado que, según los criterios de Roma II, aproximadamente 2/3 de los pacientes hasta ahora diagnosticados de SIR, en base a los criterios de Roma I o Manning, dejarían de serlo. En lo sucesivo, serán los más sencillos y aplicables criterios de Roma III los que se utilizarán en la clínica.^{1bis}

La recogida de una correcta historia clínica es el punto clave para el diagnóstico de cualquier proceso morboso y, especialmente, en el SIR; dada la falta de un marcador biológico útil para el diagnóstico. Los síntomas suelen comenzar de una forma gradual a final de la adolescencia o inicio del estado adulto; sin embargo, en 2/3 partes de los casos, el SIR será una enfermedad crónica que acompañará al paciente el resto de su vida. En caso de que el inicio de los síntomas sea súbito en pacientes mayores de 40 años o un muestre un cambio en sus características habituales, se debe de considerar la posibilidad de un problema diferente al SIR. Del mismo modo, contradicen la existencia de un SIR la presencia de los llamados signos y síntomas de alarma (tabla III). La principal característica del SIR es el **dolor abdominal** de intensidad y localización muy variable. Suele ser de tipo cólico, pero a veces se presenta de forma continuada, con exacerbaciones cólicas. Puede localizarse en cualquier parte del abdomen siendo este hecho, junto con su eventual y exagerada intensidad, lo que más induce a la confusión con otros cuadros funcionales y, sobre todo, orgánicos. Es más

frecuente en los flancos y fosas iliacas, derecha e izquierda, e hipogastrio. Cuando el dolor se localiza en el hemiabdomen superior puede irradiarse hacia a espalda (simulando cólicos biliares o problemas pancreáticos) y, si es en el inferior, hacia la raíz de las piernas. No es raro que la intensidad del dolor califique al paciente como portador de un abdomen agudo que, incluso, puede conducir a una laparotomía blanca. Muchas mujeres califican su intensidad similar a la del parto. Sin embargo, esto es solamente orientativo ya que en muchos pacientes el dolor es errático y va cambiando de localización en los diversos brotes. La duración del proceso doloroso es muy variable, desde segundos cuando se califica de pinchazos a varias horas, durante pocos días, varias semanas e, incluso, meses. El SIR es un gran imitador y, prueba de ello, es su característica, que con frecuencia induce a confusión, consistente en que la estimulación de una zona del colon mediante su distensión desarrolla el dolor en puntos diferentes y alejados de ella, siendo la más sensible la zona del recto-sigma². El dolor suele aparecer tras la ingesta, aproximadamente a los 60-90 minutos, siendo raro que despierte al paciente durante el sueño; es decir, su percepción precisa del estado de vigilia (“aparece al sonar el despertador y desaparece con el sueño”). El dolor del SIR se asocia a **trastornos de la deposición** y debe cumplir con al menos dos de las siguientes condiciones: aliviarse con la deposición, acompañarse de cambios en la consistencia de la deposición o en su frecuencia. El tipo más frecuente es el alternante (diarrea-estreñimiento aprox. 50%), pero también existen variantes en donde predomina la diarrea (aprox. 30%) o el estreñimiento (aprox. 20%). Sin embargo, estudios recientes han venido a advertir sobre la falta de idoneidad de esta consideración basada en la frecuencia de la deposición, aconsejando que sería mejor una calificación basada en la consistencia de las heces; ya que los enfermos, aunque tengan dificultad para deponer, si las heces son líquidas pueden calificar sus hábito como diarreico. Aún se desconoce si existen diferencias, que pudieran ser útiles, entre los tres subgrupos de pacientes basados en los distintos tipos de hábito intestinal³. En muchas ocasiones, existe una **urgencia defecatoria**, más habitual si los pacientes presentan deposiciones frecuentes y, sobre todo, blandas o líquidas. Es un síntoma muy molesto y que hace perder calidad de vida a los pacientes con SIR. Las deposiciones suelen presentarse de madrugada, tras levantarse por la mañana, después de la ingesta o en relación con el estrés y se acompañan, en la mitad de los casos, de expulsión de **moco** con sensación de **evacuación incompleta**, motivo por el cual el paciente suele deponer 3-4 veces, de forma intermitente, en un intervalo de 20-30 minutos. Ello también suele ser más frecuente a primera hora de la mañana, recién levantado. Otro síntoma que caracteriza el SIR es la sensación de **distensión abdominal**. Ésta suele estar ausente a primeras horas de la mañana, para aumentar a lo largo del día y ser más intensa por la tarde-noche. Sin embargo, se ha comprobado que los pacientes que la refieren no siempre tienen un mayor volumen de gas dentro del abdomen que los controles sanos, de lo que se deduce que puede deberse a alteraciones en la motilidad o en el tono de la pared intestinal o bien a una excesiva percepción (bajo umbral) ante la presencia de gas intraluminal. En el SIR existen una serie de **manifestaciones o síntomas extra-intestinales** (tabla IV) que incluyen una gran variedad

Tabla III. Signos y síntomas de alarma que sugieren la presencia de una enfermedad orgánica

- Fiebre.
- Anemia.
- Rectorragia.
- Pérdida de peso.
- Diarrea persistente.
- Estreñimiento intenso.
- Síntomas nocturnos.
- Crisis suboclusivas.
- Masa abdominal.
- Brotes continuos o muy recurrentes.
- Inicio reciente de los síntomas en pacientes de > 50 años de edad.
- Historia familiar de cáncer o poliposis gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal o celiaquía.

Tabla IV. Prevalencia del SIR en diferentes estudios y latitudes

Manifestaciones y trastornos digestivos	Manifestaciones extradigestivos
<ul style="list-style-type: none"> • Dolor torácico de origen no cardíaco (esófago irritable o hipersensible). • Pirosis funcional. • Dispepsia funcional. • Trastornos motores gastroduodenales (gastroparesia). • Trastornos motores de la vía biliar y esfínter de Oddi. 	<ul style="list-style-type: none"> • Urinarias (vejiga irritable): disuria, urgencia miccional, vaciamiento incompleto. • Dispareunia. • Fibromialgia (¿músculo estriado irritable?). • Cefalea. • Dorsalgias. • Broncospasmo. • Astenia.

de órganos y aparatos⁴. Dichos síntomas no son necesarios para el diagnóstico, pero pueden ser de ayuda en la orientación del problema. La manifestación más frecuente de todas ellas es la dispepsia, la cual suele presentarse en aproximadamente la mitad de los pacientes. De forma recíproca, un tercio de los pacientes dispépticos cumple criterios de SIR⁵. Además de todo lo comentado existen una serie de datos clínicos que pueden ayudar a la presunción diagnóstica de un SIR y, de hecho, apoyan la misma y que son lo opuesto a los signos o síntomas de alarma ya comentados. La exploración física es esencial para definir al proceso como SIR, pues precisa de la ausencia de datos patológicos y, aunque no aporta datos positivos de interés, puede comprobar un estado de ansiedad, la evidencia de una cuerda cólica palpable (sobre todo sigma y descendente) e hipersensibilidad y distensión abdominales. En la mujer es preciso excluir la patología orgánica pélvica, sobre todo la tan frecuente endometriosis. En no pocas ocasiones, sobre todo mujeres, se pueden apreciar cicatrices de apendicectomía, colecistectomía e, incluso histerectomía. Suelen ser operaciones blancas; es decir, decisiones quirúrgicas ante eventuales cuadros de apendicitis aguda, colecistitis aguda y cólico biliar que no logran hacer desaparecer el cuadro doloroso localizado en fosa iliaca derecha, hipocondrio derecho o hipogastrio. La apéndice suele ser normal y la vesícula contener una litiasis asintomática.

Diagnóstico

Evidentemente, la falta de un marcador biológico preciso y exacto crea una incertidumbre ante el temor de confundir este proceso funcional, con importante morbilidad pero nula mortalidad, con alguna enfermedad orgánica. Para llegar al diagnóstico de SIR se debe de seguir un procedimiento que se puede esquematizar en 3 fases obligadas y una cuarta eventual y que, en sentido amplio, es el que utilizamos cuando queremos etiquetar a un paciente de una enfermedad funcional del colon, sea o no un SIR.

Fase 1. Síntomas a favor de un proceso funcional y excluyentes de un proceso orgánico. Los síntomas básicos en los que se basa el diagnóstico del SIR son el dolor o molestia abdominal y los cambios en el hábito intestinal, ya sea en forma de frecuencia o consistencia. Junto a ello se exige que no existan signos o síntomas de alarma; ya que éstos son propios de las enfermedades orgánicas (tabla III). No

obstante, esta última exclusión no asegura suficientemente la ausencia de un proceso orgánico subyacente, cuanto más en personas de más de 50 años de edad¹.

Fase 2. Evaluaciones analíticas excluyentes de un proceso orgánico. Ya que la sintomatología característica del SIR puede ser simulada por diversos procesos orgánicos que precisan ser adecuadamente excluidos, a los anteriores datos clínicos, es preciso añadir algunas sencillas determinaciones de laboratorio (Tabla V) que ayuden en este procedimiento controlado de exclusión.

Tabla V. Signos y síntomas de alarma que sugieren la presencia de una enfermedad orgánica

- Hemorragias gastrointestinales ocultas: Estudio de sangre oculta en heces.
- Enfermedades de otros órganos: Hemograma completo y VSG, bioquímica general y sedimento urinario.
- Diabetes mellitus: Glucemia.
- Enfermedades tiroideas: TSH, T4-libre.
- Enfermedades infecciosas y parasitarias: Coprocultivo, huevos y parásitos en heces.

Fase 3. Exploraciones que excluyen procesos orgánicos. Una vez superadas las dos fases anteriores existe una elevada probabilidad de que se trate de un proceso funcional (sensibilidad/especificidad: >80%); no obstante, aún se puede y debe de afinar más, de tal forma que debemos de excluir procesos orgánicos que pudieran haberse filtrado a las dos fases anteriores. Sin embargo, dado que la mayoría de éstos suelen incidir en pacientes mayores de 50 años, es a este grupo al que, inicialmente, se le practicarán dichas exploraciones (Figura 1). Por otra parte, también se aconseja la realización de endoscopia y/o radiología a los pacientes con cuadro clínico compatible con SIR y síntomas de alarma y aquellos pacientes con SIR que, a pesar de ser menores de 50 años y no tener síntomas de alarma, no mostraron una respuesta clínica tras 4-6 semanas de tratamiento². Las exploraciones a efectuar en esta fase son la rectosigmoidoscopia + enema opaca con doble contraste (que incluya el ileon terminal) o colonoscopia total, entendiéndose que las dos opciones son eficaces en lo referente a descartar patología

Tabla VI. Diagnóstico diferencial del Síndrome de Intestino Irritable

- Carcinoma colorrectal.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.
- Malabsorción de disacáridos (lactosa, fructosa, sacarosa).
- Diverticulosis.
- Yatrogenia por fármacos (laxantes, antidepresivos, ticlopidina, etc.).
- Colitis: infecciosas, postradiación, por antibióticos, microscópica (li ítica y colágena) e isquémica.
- *Malabsorción de ácidos biliares.*
- *Enfermedades del íleon terminal: tuberculosis, linfomas, enf. de Beçet, vasculitis sistémicas.*
- *Endometriosis.*
- *Intoxicación por plomo (saturismo) y porfiria.*
- *Enfermedades del páncreas: pancreatitis crónica y carcinoma.*
- *Síndromes de malabsorción.*

(en cursiva los procesos menos frecuentes)

orgánica que pudiera ser confundida con un SIR^{3,4} (tabla VI). Tras una adecuada anamnesis y la práctica de las anteriores determinaciones y exploraciones se pueden descartar, con suficiente fiabilidad, todos los procesos orgánicos similares al SIR.

Fase 4. Este último paso queda reservado para aquellos pacientes que, a pesar de tener un cuadro compatible con un SIR (por haber superado las tres fases anteriores) no mejoran tras 4-6 semanas de tratamiento^{2,5}. En ellos es preciso practicar un segundo nivel de exploraciones para excluir posibles enfermedades orgánicas no detectadas aún⁶⁻¹¹(tabla VII). Aunque excepcionales, pero posibles, se deben de descartar la intoxicación por plomo o las crisis de porfiria aguda intermitente. Por último, cuando el dolor es muy intenso se debe de hacer un diagnóstico diferencial con cuadros de abdomen agudo (apendicitis, colecistitis,...).

Tratamiento

Sobre las bases fisiopatológicas ya comentadas, en el tratamiento del SIR se pueden considerar varios grupos de pacientes, cuya respuesta al tratamiento será diferente según la intensidad de los síntomas^{1,2} (tabla VIII).

1. Medidas generales

a. Relación médico-enfermo y terapia de apoyo (tabla IX). Es fundamental que el médico gane la confianza del paciente, oyéndolo cuidadosamente y dándole una explicación comprensible y sencilla sobre cómo se desarrollan los síntomas que, a su vez, logre alejar cualquier duda sobre la existencia de otros procesos orgánicos o graves (tabla VI). La eficacia de este tipo de tratamiento no ha sido adecuadamente evaluada sobre las bases de la medicina basada en la evidencia, pero se ha comprobado que a mejor relación médico-enfermo menor número de visitas ambulatorias y de ingresos hospitalarios. Por otra parte, también es obligada la investigación sobre la presencia de posibles factores agravantes (dietéticos, patológicos, farmacológicos, estresantes – cancerofobia -, laborales, económicos, familiares – fallecimientos recientes -, status ansioso ó depresivo, abusos, etc.). Un aspecto que no se debe de olvidar es confirmar al paciente que sus molestias no son imaginarias sino reales, lo que eliminará sus temores y aumentará su confianza en el médico. Se debe de revisar periódicamente al paciente para reafirmar su confianza, siendo adecuados intervalos entre 3-6 meses; no debiéndose repetir exploraciones a menos que aparezcan síntomas nuevos (Figura 1).

b. Dieta. Con mucha frecuencia, debido a la existencia de un reflejo gastro-colico exaltado³, los síntomas suelen ser postprandiales; de ahí el temor a la ingesta y la continua búsqueda del factor dietético responsable de los mismos. Sin embargo, salvo en casos muy concretos y escasos, no se encuentran, ni se han demostrado factores dietéticos clara-

Figura 1

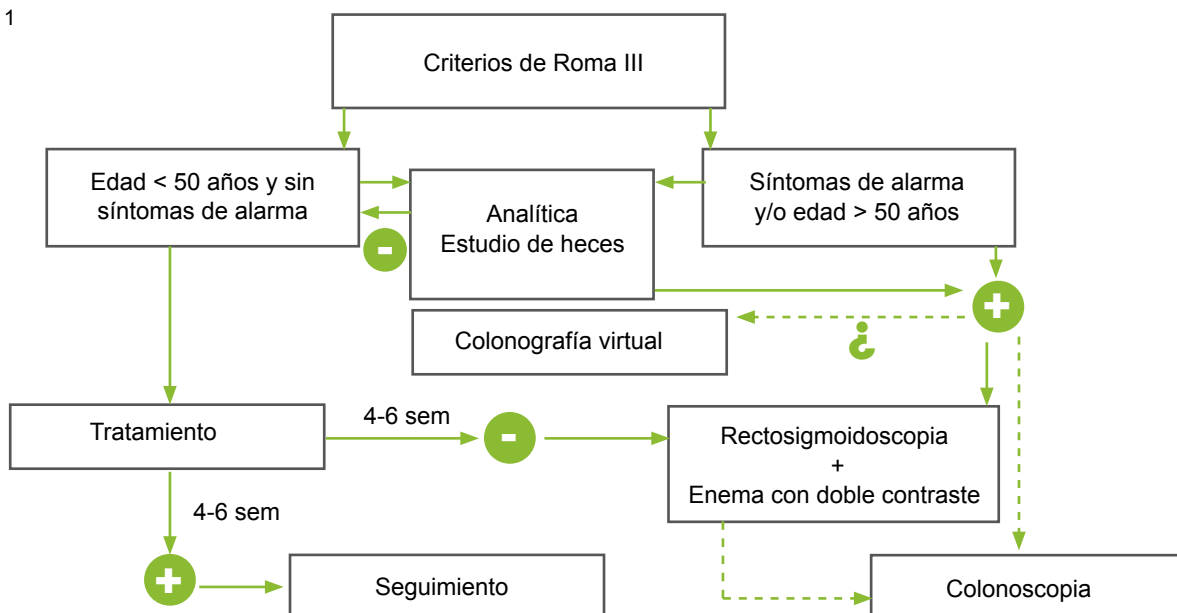


Tabla VII. Otras exploraciones a efectuar en pacientes con SIR y respuesta negativa tras 4-6 semanas de tratamiento

Trastornos motores gastrointestinales
<ul style="list-style-type: none">• Radiología de intestino delgado (papilla de bario).• Tránsito de intestino delgado.• Tránsito colónico.• Manometría gastrointestinal.
Disfunción del suelo pélvico
<ul style="list-style-type: none">• Manometría anorrectal.• Defecografía.
Trastornos de la percepción
<ul style="list-style-type: none">• Distensión con balones.
Procesos infecciosos o parasitarios intestinales
<ul style="list-style-type: none">• Estudios de huevos y parásitos en aspirado yeyunal.
Malabsorción de ácidos biliares
<ul style="list-style-type: none">• Prueba isotópica con Se75-HCAT.
Malabsorción de disacáridos
<ul style="list-style-type: none">• Medida del H2 exhalado.
Síndrome de malabsorción, maldigestión y sobrecrecimiento bacteriano
<ul style="list-style-type: none">• D-xilosa.• Medida de grasa en heces (van de Kamer ó Trioleina-C13).• Ácidos biliares-C13.• Prueba de Schilling.• Ecografía/TAC abdominal.
Colitis microscópicas, amiloidosis
<ul style="list-style-type: none">• Biopsia mucosa colorrectal.
Enfermedades psiquiátricas y trastornos de conducta
<ul style="list-style-type: none">• Estudios psiquiátricos y de personalidad

mente relacionados con la aparición de los síntomas del SIR; no obstante, y de forma general, se recomendará evitar el consumo de grasas, comidas muy calóricas, sustancias irritantes (cafeína, teofilina, alcohol, picantes, etc.), alimentos productores de gas colónico (legumbres, col, coliflor, guisantes, frutos secos, productos integrales, etc.), dada la fermentación bacteriana anómala en estos pacientes⁴, así como la ingesta excesiva de fibra (produce también gas en el colon) y de algunos medicamentos (antiácidos, laxantes, productos de herbolario, etc.). Se debe de tener en cuenta que no se ha demostrado que el consumo continuado de fibra sea beneficioso para el control del dolor abdominal en el SIR, aunque si lo puede ser para el estreñimiento que a veces le acompaña^{4,5,6}. Existen algunos datos sobre la presencia de una hipersensibilidad alimenticia en un subgrupo de pacientes con SIR y, entre los alimentos aparentemente implicados, están los huevos, cebollas, patatas, cítricos y fructosa, así como endulcorantes como el sorbitol, lo que obliga una exclusión cuidadosa de los mismos⁶. En nuestro medio, entre un 15-25% de la población muestra intolerancia, más o menos intensa, a la lactosa; aspecto que habrá que evaluar adecuadamente (sobre todo ante ingestas de >250-300 ml/día de leche), pues produce síntomas similares a los del SIR con predominio de diarrea. El resultado de dichas dietas de exclusión es muy variable (6-84%) y más llamativo en pacientes con diarrea. Dentro del apartado dietético, el aspecto más novedoso es la regulación de la flora intestinal mediante el uso de probióticos, apreciándose resultados positivos sobre el dolor y la flatulencia con el

uso de *Lactobacillus plantarum* 299v⁷.

2. Medidas farmacológicas (tablas X y XI)^{8,9}.

El análisis de cualquier medida terapéutica de tipo farmacológico se ve siempre dificultado por el elevado porcentaje del efecto placebo que oscila entre el 30-88%, similar al apreciado en otras enfermedades funcionales como la dispepsia funcional. Existen diferentes metaanálisis y revisiones que han demostrado la inadecuada metodología aplicada en los diversos estudios que analizan la eficacia de diversos fármacos utilizados en el SIR, de ahí la escasa evidencia científica en que se basan muchas medidas terapéuticas farmacológicas^{8,9}. En la actualidad, ya que no existe ningún fármaco que actúe sobre todos los síntomas, se deben de utilizar fármacos en base al síntoma predominante manifestado.

Sobre el dolor

a. Analgésicos-espasmolíticos (recomendación de grado B). Su utilidad se basa en la actividad de algunos compuestos anticolinérgicos (antimuscarínicos y antagonistas del calcio), los cuales reducen la motilidad del sigma en respuesta a la comida grasa. Estos productos, ampliamente usados para combatir el dolor abdominal, sustentan su utilidad en estudios que adolecen de importantes defectos metodológicos, por lo que sus conclusiones son de escasa o dudosa validez. Recientemente, un metaanálisis¹⁰ ha apreciado que

Tabla VIII. Características de los pacientes con síndrome de intestino irritable según la intensidad de sus síntomas

Datos clínicos	Síntomas		
	Leves	Moderados	Intensos
Prevalencia	70%	25%	5%
Nivel de estudio	Primario	Especializado	Investigación
Relación con fisiología (ingesta, deposición)	+++	++	+
Síntomas constantes	NO	Algo	Frecuente
Trastorno psicosocial	NO	Algo	Frecuente
Consulta médica	Escasa	Moderada	Frecuente

Tabla IX. Dudas, cuestiones y respuestas más frecuentes en el SIR

Se dice o se cree...pero...lo que se sabe es que...

- **Son nervios** ... los síntomas son reales, no inventados.
- **Vd. no tiene nada** ... Vd. no tiene nada importante (Intentar no minimizar la intensidad de los síntomas, pues le hacen tener mala calidad de vida, e insistir en la inocuidad de los mismos).
- **Tengo una enfermedad rara** ... no es rara, por el contrario, es un proceso muy frecuente que afecta aproximadamente al 10-20% de la población.
- **No sale nada en las pruebas, siempre son normales** ... el dolor no proviene de la existencia de ninguna lesión o daño orgánico, por ello decimos que es un problema funcional, ya que está basado en la hipersensibilidad y espasmos de su intestino. Esa es la razón por la que las pruebas siempre serán negativas.
- **¿Cómo me aparecen los síntomas si no hay daño o heridas?** ... los síntomas aparecen como consecuencia de una falta de entendimiento entre el cerebro que controla al intestino y éste, de tal forma que existe una respuesta normal, pero exagerada, a estímulos normales (comida, estrés, hormonas – menstruación -, medicamentos, etc.).
- **¿Cuándo se me va a curar?** ... es para toda la vida, ya que se trata de una enfermedad crónica.
- **¿Qué me pasará cuando pase el tiempo, podrá aparecer un cáncer?** ... la enfermedad será siempre más o menos igual y no derivará en otra enfermedad más grave o en un tumor (Es muy importante recalcar que, con el paso del tiempo, no habrá un empeoramiento o una evolución a procesos más graves).

Tabla X. Fármacos utilizados en el tratamiento del SIR

Dolor	Estreñimiento	Diarrea
<ul style="list-style-type: none"> • Espasmolíticos: bromuros de cimetropro, pinaverio, octylonio y octilinio, trimebutina y mebeverine. • Antagonistas de los receptores 5HT₃: alosetron y cilansetron*. • Agonistas de los receptores 5TH₄: tegaserod y prucalopride*. • Antidepresivos: tricíclicos e IRS. • Agonistas de los receptores opiáceos k: fedotozina*. • Somatostatina y derivados: octeótrido*. • Análogo de la GRH: leuprolida*. 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibra soluble: ispaghula, psyllium. • Laxantes osmóticos/salinos. • Procinéticos: cisaprida. • Enemas. • Agonistas de los receptores 5TH₄: tegaserod. 	<ul style="list-style-type: none"> • Loperamida. • Difenoxilato. • Colestiramina. • Espasmolíticos. • Antidepresivos. • Antagonistas de los receptores 5HT₃: alosetron.

(* fármacos en estudio y sin aprobación para su comercialización y/o uso en el SIR)

Tabla XI. Prevalencia del SIR en diferentes estudios y latitudes

Tratamiento	Metodología*	Mejoría sintomática global vs placebo	Mejoría sintomática parcial vs placebo	Efectos secundarios	Grado de recomendación
Espasmolíticos	++	+	Dolor	Estreñimiento	B
Formadores de masa	+	NO	Estreñimiento	Distensión, gas, molestias	B
Antidiarréicos	+	NO	Diarrea	Estreñimiento	B
Antidepresivos tricíclicos	++	NO	Dolor Diarrea	Estreñimiento	B
Tegaserod	+++	++	Dolor Estreñimiento	17	B
Alosetron	+++	++	Dolor Diarrea	Estreñimiento (0.1%) Colitis isquémica (0.3%)	A
Terapia conductual	++	NO	Ansiedad, Dolor, Diarrea	-	B

(*): Según los □

sólo algunos espasmolíticos son de utilidad en el tratamiento del dolor abdominal: bromuros de cimetropro (antimuscarínico), otilinio, pinaverio y otylonio (todos antagonistas selectivos del calcio), trimebutina (antagonista opiáceo periférico) y meveberina (anticolinérgico). Este efecto beneficioso, como grupo, se obtuvo en la globalidad de los síntomas en el 62% vs 35% del grupo placebo y respecto al dolor abdominal en el 64% vs 45% con placebo. Estos fármacos también son útiles en el tratamiento de la distensión abdominal, tan frecuentemente referida por los enfermos con SIR, ya que aumentan el umbral de percepción y mejoran el anormal tránsito del gas intestinal.

b. Antidepresivos (recomendación de grado B)^{11,12}. En los casos de SIR más grave o refractario, se han utilizado los antidepresivos tricíclicos o los más modernos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, más que por sus propiedades antidepresivas por su acción neuromoduladora y analgésica central, la cual consiguen de forma más precoz y a menor dosis que su efecto psicótropo. En general, se puede admitir que mejoran el dolor abdominal y, en ocasiones, la diarrea debido a su efecto anticolinérgico. Tras un período de ajuste de dosis (3-4 semanas), a partir de dosis bajas crecientes, se puede continuar el tratamiento durante 3-12 meses. Son herramientas muy útiles en el tratamiento del SIR y los más utilizados son la amitriptilina, doxepina, mianserina y trimipramina.

c. Moduladores de la sensibilidad visceral (recomendación de grado A). El SIR es una enfermedad de elevada morbilidad pero nula mortalidad y este excelente pronóstico vital hace que la principal preocupación sea solamente el alivio del dolor y restantes síntomas. Entre las sustancias que modulan la sensibilidad visceral, aumentando el umbral de percepción, están fármacos que actúan sobre los receptores de la serotonina (5HT), dado su importante papel en las funciones sensitivo-motoras del intestino. Entre ellas está un antagonista de los receptores 5HT3 de la serotonina, el alosetron. Sus prometedores resultados (el 49% aliviaron el dolor vs 29% del grupo placebo) recogidos en cinco ensayos

clínicos bien diseñados (aleatorizados y controlados frente a placebo)¹³⁻¹⁷, sobre todo en mujeres con diarrea y a dosis de 1 mg/12 h, se han visto empañados por la retirada del producto en EEUU tras más de 500.000 personas tratadas, al no aceptar la FDA como asumible la frecuencia con que aparecieron algunos efectos secundarios: la colitis isquémica (0.3%) y estreñimiento grave (0.1%). No obstante, una revisión posterior ha permitido su reingreso bajo condiciones de control y seguimiento muy estrictas. Otros fármacos son los agonistas de los receptores 5HT4 de la serotonina como el tegaserod, cuyo uso está indicado en casos de SIR con estreñimiento predominante, al estimular la secreción de agua y electrolitos por el colon y acelerar el tránsito intestinal, junto a su acción reductora de la sensibilidad visceral. Este producto, a la dosis de 6 mg/12 h, ha demostrado ser útil en cuatro ensayos bien diseñados, aliviando entre el 5-19% del total de los síntomas (dolor, distensión y estreñimiento) en mujeres que presentaban SIR y mejorando la sensación de bienestar general, con < 2% de retiradas por diarrea¹⁸⁻²¹; sin embargo, a pesar de su aprobación reciente por la FDA americana, por cuestiones económicas no está aún disponible en España.

Sobre el estreñimiento

Cerca del 20-25% de los pacientes con SIR presentan predominio del estreñimiento y otro tanto igual de forma alterante con la diarrea, cuya principal medida terapéutica ha sido el uso de fibra (recomendación de grado B); al haberse demostrado, en personas sanas, que desciende el tiempo de tránsito intestinal, las presiones intracolónicas y diluye las sales biliares por lo que, indirectamente, disminuye la actividad contráctil colónica. Sin embargo, a pesar de que se mejora el estreñimiento, no se ha demostrado que los suplementos de fibra disminuyan la actividad contráctil del colon o el dolor en pacientes con SIR e, incluso, dada la especial sensibilidad de muchos de estos pacientes a la distensión del colon, el gas derivado de su metabolización bacteriana podría desencadenar o empeorar el dolor. Los laxante, preferentemente salinos y osmóticos, solo deben de utilizarse en casos resistentes a otras medidas, no existiendo estudios que hayan analizado

su valor en el SIR. La cisaprida, procinético con propiedades antagonista de los receptores 5HT³ y agonista de los 5HT⁴, puede ser útil en estreñimientos leves o moderados, pero no en los intensos; además, recientemente, se ha suspendido su fabricación. Como se ha indicado, el tegaserod estaría indicado en paciente con predominio del estreñimiento, dada su tendencia a producir diarrea.

Sobre la diarrea

La loperamida es preferible a cualquier otro opiáceo (difenoxilato, etc.) ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica, disminuye el tránsito intestinal (delgado y colon), aumenta la absorción intestinal de agua e iones y aumenta el tono del esfínter anal. Estos efectos han sido confirmados en varios ensayos clínicos, dando como resultado final una menor frecuencia y urgencia en las deposiciones y un aumento en su consistencia²², aunque no es superior al placebo en mejorar globalmente los síntomas del SIR (recomendación de grado B). Si se sospecha o comprueba la existencia de una malabsorción de sales biliares (¿aceleración del tránsito?), es muy útil el uso de colestiramina, por su acción quelante y aunque no existen estudios adecuados que hayan valorado su eficacia en el SIR, aproximadamente un 10% de estos pacientes presentan una malabsorción de sales biliares²³. El alosetron estaría indicado en el SIR que cursa predominantemente con diarrea.

Otros fármacos en investigación²⁵

Más del 90% de la serotonina del organismo está en el tubo digestivo e interviene en la motilidad, secreción y percepción digestivas a través de cuatro receptores, se comprende el interés de la industria farmacéutica por esta sustancia y sus receptores. Así el reflejo peristáltico parece mediado por los receptores 5HT₄, la transmisión de la información aferente es a través de los receptores 5HT₃ y, en menor medida por los 5HT₄, y ambos regulan la secreción de iones²⁴. En este sentido, están actualmente en investigación otros antagonistas 5HT₃ (cilansetron), antagonistas 5HT₄ (SB-207266, y piboserod), agonistas 5HT₄ (renzapride y prucalopride; éste se han suspendido los ensayos clínicos en fase III del último por ser carcinogénico en animales) y agonistas 5HT₁ (buspirona). En un intento de controlar el sistema nervioso autónomo se han investigado diversos antagonistas muscarínicos M₃: zamifenacina y darifenacina, agonistas α₂ adrenérgicos: clonidina y agonistas β₃ adrenérgicos: SR-58611A. Por último, también se ha estudiado la forma de intervenir sobre las vías nerviosas aferentes mediante análogos de la somatostatina a bajas dosis: octreótido y antagonistas de la neurokinina-2 (NK₂) relacionados con la transmisión del dolor agudo: MEN-10627, MEN-11420 y SR-48968. También en fases iniciales de investigación están diversos estimulantes de la motilidad gastrointestinal como los antagonistas de los receptores de la CCK-A: loxiglumida (también reduce la percepción visceral), agonistas de los receptores de la motilina: derivados de la eritromicina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina: citalopram y análogos de la GRH: leuprolida.

Psicoterapia (recomendación de grado B)

Las acciones terapéuticas en el SIR deben de considerarse bajo el aspecto de trastorno psico-bio-social y por ello la psicoterapia está indicada en los pacientes con manifestaciones clínicas moderadas ó intensas, con evidente alteración en la calidad de vida y estrés psíquico. Aproximadamente, el 18% de los pacientes con SIR muestran trastornos psicológicos en los que se ha utilizado varios los tipos de psicoterapia: cognitivo-conductual, hipnosis, técnicas de relajación, etc. En general, los diversos estudios adolecen de frecuentes defectos metodológicos, lo que hace poco valorables sus resultados que, por otras parte, son muy variables cuando no opuestos²⁶. En diversos estudios, estas técnicas parecen ser útiles en reducir la ansiedad y, a veces, la intensidad de los síntomas (dolor y diarrea), lo cual no se sabe si es debido a inducir cambios en la fisiología gastrointestinal o en la interpretación psicológica de las sensaciones; aunque se ha demostrado que la hipnoterapia puede reducir la motilidad del colon y la sensibilidad visceral²⁷. Los inconvenientes de los tratamiento psicológicos es que son caros, complejos, no pueden ser extensivos a grandes grupos de pacientes y deben de realizarse por otros profesionales especializados ajenos al manejo cotidiano del paciente; debiendo, por otra parte, ser aceptados por el paciente. La eficacia de las diferentes técnicas, superior cuando se combinan con el tratamiento médico farmacológico es similar entre ellas y su efecto parece persistir en el tiempo una vez han sido aplicadas. El efecto positivo es más probable en aquellos con síntomas desencadenados con el estrés, con cuadro clínico de dolor fluctuante con la ingesta, deposición o estrés o diarrea, aparición reciente de los síntomas y con rasgos ansiosos moderados ó leves.

Otras medidas²⁵.

A parte de la posibilidad de utilizar ansiolíticos, en aquellos casos en los que se considere que pueden controlar el estado anímico del enfermo y mejorar la percepción o desencadenamiento de la sintomatología, se debe de considerar que, de forma anecdótica, se ha comunicado la eficacia de otros tratamientos como el uso de hierbas utilizadas en la medicina china, reflexología, acupuntura, antiseoretos de ácido, aceite de piperment, cromoglicato disódico (para la diarrea crónica) y, últimamente, probióticos y antibióticos para tratar el sobrecrecimiento^{28,29}. Sin embargo, todas estas medidas deberán ser evaluadas de forma más extensa y crítica antes de poder ser catalogadas como útiles.

BIBLIOGRAFÍA

Concepto y bases fisiopatológicas

1. Caballero Plasencia AM, Sofos Kontoyannis, Valenzuela Barranco M, Martín Ruiz JL, Casado Caballero FJ, Guilarte López-Mañas J. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11:517-22
2. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45 (suppl II):II42-II47.

2bis. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller R. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91

3. American Gastroenterological Association Patients Care Committee. Irritable bowel syndrome: a technical review for practice guideline development. *Gastroenterology* 1997;112:2120-37
4. Kumar D, Wingate DL. The irritable bowel syndrome: a paroxysmal motor disorder. *Lancet* 1985;2:973-7
5. Kellow JE, Phillips SF, Miller LJ, Zinsmeister AR. Dismotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut* 1988;29:1236-43
6. Chaudhary NA, Tuelove SC. The irritable bowel syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962;31:307-22
7. Ritchie J. Pain from distension of the pelvic colon by inflating a balloon in the irritable bowel syndrome. *Gut* 1973;6:105-112
8. Whitehead WE, Holtkotter B, Enck P, Hoelzt R, Holmes KD, Anthony J, et al. Tolerance for rectosigmoid distention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1187-92
9. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52
10. Swarbrick ET, Hegarty JE, Bat L, Williams CB, Dawson AM. Site pain from the irritable bowel. *Lancet* 1980;2:443-6
11. Moriarty KJ, Dawson AM. Functional abdominal pain: further evidence that the whole gut is affected. *Br Med J* 1982;284:1670-2
12. Kellow JE, Eckersley CM, Jones MP. Enhanced perception of physiological intestinal motility in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;101:1621-7
13. Wenston AP, Biddle WL, Bhatia PS, Miner PB Jr. Terminal ileal mucosa mast cell in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:1590-5
14. Aggarwal A, Cutts TF, Abell TL, Cardoso S, Familoni B, Brenner J, et al. Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology* 1994;106:945-50
15. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994;107:271-93
16. Whitehead WE, Bosmajian L, Zonderman AB, Costa PTJ, Schuster MM. Symptoms of psychologic distress associated with irritable bowel syndrome. Comparison of community and medical clinic samples. *Gastroenterology* 1988;95:709-14
17. Drossman DA, Creed FH, Fava GA, Olden KW, Patrick DL, Turner BB, et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Int* 1995;8:47-90
18. Drossman DA, Leserman J, Nachman G, Li Z, Gluck H, Toomey TC, et al. Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1990;113:828-33

Clinica

1. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(suppl II):43-7
 - 1bis. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller R. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91)
2. Swarbrick ET, Hegarty JE, Bat L, Williams CB, Dawson AM. Site pain from the irritable bowel syndrome. *Lancet* 1980;2:443-6
3. Schmulson M, Lee OY, Chang L, Naliboff B, Mayer ES. Symptoms differences in moderate to severe IBS patients based on predominant bowel habit. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2929-35
4. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:37-40.

5. Caballero Plasencia AM, Sofos Kontoyannis S, Valenzuela Barranco M, Martín Ruiz JL, Casado Caballero FJ, Guilarte López-Mañas J. Irritable bowel syndrome in patients with dyspepsia: a community-based study in southern Europe. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:517-22
6. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999;45(suppl II):43-7
7. Swarbrick ET, Hegarty JE, Bat L, Williams CB, Dawson AM. Site pain from the irritable bowel syndrome. *Lancet* 1980;2:443-6
8. Schmulson M, Lee OY, Chang L, Naliboff B, Mayer ES. Symptoms differences in moderate to severe IBS patients based on predominant bowel habit. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2929-35
9. Whorwell PJ, McCallum M, Creed FH, Roberts CT. Non-colonic features of irritable bowel syndrome. *Gut* 1986;27:37-40.

Diagnóstico

1. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000;95:868-77
2. Drossman DA. Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1995;123:668-97
3. Rex DK, Weddle RA, Lehman GA, Pound DC, O'Connor KW, Hawes RH, et al. Flexible sigmoidoscopy plus air contrast barium enema versus colonoscopy for suspected lower gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 1990;98:855-61
4. Jensen J, Kewenter J, Asztély M, Lycke G, Wojciechowski J. Double contrast barium enema and flexible rectosigmoidoscopy: a reliable diagnostic combination for detection of colorectal neoplasm. *Br J Surg* 1990;77:270-2
5. Drossman DA. Diagnosing and treating patients with refractory functional gastrointestinal disorders. *Ann Intern Med* 1995;123:688-97
6. Malagelada JR, Camilleri M, Stanghellini V, eds. *Manometric diagnosis of gastrointestinal motility disorders*. New York: Thieme Inc., 1986
7. Kingham JGC. Microscopic colitis. *Gut* 1991;32:234-5
8. Levitt MD, Hirsch P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H2 excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987;92:383-9
9. Sciarretta G, Fagioli G, Furno A, Vinci G, Cecchetti L, Grigola B, et al. 75Se HCAT test in the detection of bile acids malabsorption in functional diarrhoea and its correlation with small bowel transit. *Gut* 1987;28:970-5
10. Drossman DA, McKee DC, Sandler RS, Mitchell CM, Cramer EM, Lowman BC, et al. Psychosocial factors in the irritable bowel syndrome. A multivariate study of patients and nonpatients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1988;95:701-8
11. Mertz H, Naliboff B, Munakata J, Niazi N, Mayer EA. Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:40-52

Tratamiento

1. Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: review and a graduated, multicomponent treatment approach. *Ann Intern Med* 1992;116:1009-16
2. Camilleri M, Heading RG, Thompson WG. Consensus report: clinical perspectives, mechanisms, diagnosis and management of

- irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1407-30
3. Simren M, Abrahamsson H, Björnsson E. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:20-7
 4. King TS, Elia M, Hunter JO. Abnormal colonic fermentation in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1998;352:1187-9
 5. Bijkerk CJ, Muris CWN, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51
 6. Thompson GH, Hungin APS, Neri M, Holtmann G, Sofos S, Delvaux M, Caballero AM. The management of irritable bowel syndrome: an European primary and secondary care collaboration. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:933-9
 7. Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld A. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of lactobacillum plantarum 299v in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1143-7
 8. Talley NJ. Evaluation of drug treatment in irritable bowel syndrome. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:362-9
 9. American College of Gastroenterology Functional Gastrointestinal Disorders Task Force. Evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002;97 (suppl):S1-5
 10. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61
 11. Clouse RE. Antidepressants for irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:598-9
 12. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroende K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72
 13. Camilleri M, Mayer E, Drossman D, et al. Improvement in pain and bowel function in female irritable bowel syndrome patients with alosetron, a 5HT₃ receptor antagonist. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1149-51
 14. Jones RH, Holtman G, Rodrigo L, Ehsanullah RSB, Crompton PM, Jacques LA, et al. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female non-constipated irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1419-27
 15. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, et al. The efficacy and safety of alosetron in female patients with irritable bowel syndrome: A randomized, placebo controlled study. *Lancet* 2000;355:1035-40
 16. Lembo T, Wright RA, Bagby B, et al. Alosetron controls bowel urgency and provides global symptom improvement in women with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2662-70
 17. Bardhan K, Bodemar G, Geldor H, et al. A double-blind placebo-controlled study to evaluate the efficacy of alosetron in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:23-34
 18. Muller-Lissner S, Fumagalli I, Bardhan KD, et al. Tegaserod, a 5-HT₄ receptor partial agonist, relieves symptoms in irritable bowel syndrome patients with abdominal pain, bloating, and constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1655-66
 19. Whorwell PJ, Krumholz S, Muller-Lissner S, et al. Tegaserod has a favorable safety and tolerability profile in patients with constipation-predominant and alternating forms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2000;118:A1204
 20. Novick J, Miner P, Krause R, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of tegaserod in female patients suffering from irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1877-88
 21. Kellow J, Lee O, Chang F, et al. An Asian-Pacific, double-blind, placebo-controlled, randomised study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of tegaserod in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2003; 52: 671-6
 22. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:463-8
 23. Sciarretta G, Fagioli G, Furno A, Vicini G, Cecchetti L, Grigolo B, et al. ⁷⁵Se-HCAT test in the detection of bile acids malabsorption in functional diarrhoea and its correlation with small transit. *Gut* 1987;28:970-5
 24. Gershon MD. Review article: roles played by 5-hydroxytryptamine in the physiology of the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(suppl.2):15-30
 25. Caballero Plasencia AM. Síndrome del intestino irritable. En: Rodrigo L (ed). *Actualización terapéutica de las enfermedades digestivas*. Madrid: Acción Médica 2004: 157-168
 26. Talley NJ, Owen BK, Obice P, Paterson K. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a critique of controlled treatment trials. *Am J Gastroenterol* 1996;91:277-86
 27. Gonsalkorale WM, Miller V, Afzal A, Whorwell PJ. Long term benefits of hypnotherapy for irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:1623-9
 28. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3503-6
 29. Spanier A, Howden CW, Jones MP. A systematic review of alternative therapies in the irritable bowel syndrome. *Arch Intern Med* 2003;163: 265-74

SÍNDROMES DE CÁNCER COLO-RECTAL HEREDITARIO

Aspectos Genéticos

Carmen Cordero Fernández

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla

El cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres. Si bien suelen ser cánceres esporádicos, hasta un 15-30% de los pacientes tienen algún antecedente familiar de cáncer y un riesgo significativamente más alto de padecerlo. Algunos de estos cánceres familiares están genéticamente definidos, como ocurre con la Poliposis Adenomatosa Familiar, el Cáncer colorrectal hereditario no asociado a Poliposis, el Síndrome de Peutz-Jeghers y el Síndrome de Poliposis Juvenil.

Las características clínicas que deben hacer sospechar el carácter familiar de un cáncer son: su aparición en edades más tempranas de las que usualmente aparece; la existencia de múltiples tumores en uno o varios órganos; el desarrollo de más de un tumor primario; una historia familiar del mismo tipo de cáncer en uno o más familiares de primer grado; una alta tasa de cánceres en la familia; la asociación del cáncer con anomalías congénitas¹.

Entre los diversos síndromes de cáncer familiar hereditario asociados a cáncer de colon, los más frecuentes son el Cáncer Colorrectal Hereditario no asociado a Poliposis (CCHNP), y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF).

Cáncer colorectal hereditario no asociado a poliposis (síndrome de Linch)

El CCHNP es una enfermedad hereditaria de carácter autosómico dominante, con alta penetración (aproximadamente el 80%), y responsable de hasta el 6% de todos los carcinomas de colon.^{2,3} Está causada por una mutación en la línea germinal de varios genes reparadores del ADN (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6), aunque en más del 90% de las familias genéticamente caracterizadas la mutación se localiza en los genes MSH2 (38%) y MLH1 (59%).⁴ El cáncer de colon que ocurre en estas familias se distingue del cáncer esporádico porque suele aparecer a una edad más temprana, afecta fundamentalmente al colon derecho (casi el 70% de las lesiones asientan proximalmente a la flexura esplénica) y aproximadamente el 10% de los pacientes con cáncer tienen neoplasias sincrónicas (uno o más tumores distintos separados por tejido de intestino normal) o cánceres

metacrónicos (tumores desarrollados en los años siguientes al diagnóstico inicial).⁵ Estas familias tienen además un alto riesgo de padecer tumores extra-colónicos de los cuales los más comunes son el carcinoma endometrial (60%), cáncer de estómago (13%), de ovario (12%), vías urinarias (4%), cerebro (3,7%), y vías biliares (2%) (6)

El diagnóstico clínico de éste cáncer se establece a partir de la historia familiar y se basa en los criterios de Amsterdam (Tablas I y II) recientemente modificados.^{7,8} El diagnóstico molecular se basa en la demostración de la mutación genética en los genes reparadores del ADN. Cuando este estudio resulta positivo, nos permite además racionalizar el cribado familiar y detectar a los miembros de la familia portadores de mutaciones.

Tabla I. Criterios de Amsterdam I

1. Tres o más familiares afectados de CCR.
2. Uno de los casos afectados ha de ser un familiar de primer grado de los otros dos.
3. Dos generaciones consecutivas afectas.
4. Uno de los casos diagnosticados ha de serlo antes de los 50 años.

Tabla II. Criterios de Amsterdam II

1. Tres o más familiares afectados de tumores asociados al CCHNP (CCR, endocrino, uréter, pelvis renal, estómago, ovario, intestino delgado).
2. Uno de los casos afectados ha de ser un familiar de primer grado de los otros dos.
3. Dos generaciones consecutivas afectas.
4. El diagnóstico de uno de los casos afectados ha de serlo antes de los 50 años.

Una vez realizado el diagnóstico de cáncer en un paciente que pertenece a una familia con CCHNP, el tratamiento que debe realizarse, si la localización del cáncer lo permite, es la colectomía subtotal y la vigilancia anual del remanente rectal mediante endoscopia. El seguimiento del paciente, además de la rectoscopia anual, consiste en un cribado anual para cáncer de endometrio y ovario, en el caso de las mujeres, que debe comenzar a la edad de 25 a 35 años, y por cribado preventivo de cáncer en otras localizaciones según exista una mayor agregación de una determinada neoplasia extra-colónica en la familia^{9, 10}

Si no se dispone del test Genético los familiares en riesgo (familiares directos del paciente: padres, hermanos e hijos), deben iniciar estudio preventivo de cáncer de colon con colonoscopia total anual, a partir de los 20-25 años de edad, o diez años antes de la edad del familiar afecto más joven. Las mujeres de estas familias deben hacer cribado de cáncer de endometrio y ovario mediante ecografía intra-vaginal y aspirado endometrial con periodicidad anual a partir de los 25-35 años de edad. Los familiares en riesgo deben hacer también prevención de neoplasias extra-colónicas de las que haya una mayor agregación en su familiar. Este estudio preventivo debe realizarse hasta la edad de 80-85 años (dependiendo de su calidad de vida en ese momento), con intervalos de dos años para la colonoscopia, un año para el cáncer endometrial, uno o dos años para las neoplasias urinarias, y unos dos años para el cáncer gástrico asociado. En el caso de estos dos últimos tipos de cáncer, a partir de los 30-35 años de edad^{9,10}.

Poliposis adenomatosa familiar

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, causada por mutaciones germinales en el gen APC (Adenomatous Poliposis Coli), localizado en brazo largo del cromosoma 5^{11,12,13}. Se caracteriza clásicamente por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos distribuidos a lo largo de todo el colon, que suelen desarrollarse a partir de la pubertad, por lo que el 50% de los pacientes muestran ya la poliposis a los 15 años de edad. La PAF tiene una penetrancia cercana al 100%, por lo que cada uno de los hijos de un paciente afecto tiene un 50% de riesgo de padecer la enfermedad.¹⁴ Aproximadamente en un tercio de los pacientes con PAF no tienen historia familiar, y probablemente representan una nueva mutación en la línea germinal del APC. Existe una forma atenuada de la enfermedad (Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada) que está causada también por una mutación en el gen APC. Esta forma se distingue de la PAF clásica por tener menor número de adenomas en el colon, y la aparición de éstos y del cáncer a edades más tardías¹⁵.

Los cánceres debidos a esta enfermedad son el 1% del total de los cánceres de colon. Si no se lleva a cabo un tratamiento preventivo mediante colectomía, la práctica

totalidad de los pacientes desarrollará un cáncer colorrectal¹⁶. En esta enfermedad además del cáncer colorrectal los pacientes tienen riesgo de desarrollar neoplasias malignas extra-colónicas que incluyen carcinoma duodenal y ampular, carcinoma folicular de tiroides, hepatoblastoma, carcinoma gástrico y meduloblastoma¹⁷.

El diagnóstico de la enfermedad se establece cuando un individuo tiene más de 100 adenomas colorectales, o cuando tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado PAF, o cuando tiene múltiples adenomas y la mutación asociada a esta enfermedad en el gen APC.

Dado el carácter hereditario y la alta penetrancia de la PAF, es imprescindible hacer cribado de todos los familiares en riesgo del paciente afecto, mediante colonoscopia a partir de los 14 años de edad, que puede repetirse, caso de no haber pólipos en el intestino, cada dos años y anualmente en caso de que se encuentren pólipos, pero por su número y tamaño no requieran intervención inmediata. El tratamiento quirúrgico siempre debe hacerse antes de los 25 años de edad.¹⁸ La terapia con antiinflamatorios y vigilancia endoscópica, no debe reemplazar a la colectomía como primera terapia en la PAF, dado que en estas circunstancias no es efectiva para identificar pólipos de riesgo o cánceres precoces^{19,20}

En ambas enfermedades, PAF y CCHNP, los pacientes pueden sufrir cánceres a edades muy tempranas, y los familiares en riesgo están sometidos, desde los 20-25 años en el caso del de CCHNP y desde los 14 años en el caso de PAF, a seguimiento con múltiples visitas hospitalarias y exploraciones periódicas agresivas (colonoscopia, endoscopia oral, exploración ginecológica o de otros órganos) que en el caso de la PAF se prolongan hasta los 45 años de edad, y en el caso del CCHNP hasta los 75-80 años de edad¹⁸. Este seguimiento conlleva un desgaste psicológico, social y laboral para el paciente en riesgo, que, en ausencia de test Genético, debe realizar sin saber si ha heredado la enfermedad. En muchas ocasiones es insoportable y causa de abandono.

La posibilidad de detectar las mutaciones asociadas a cada uno de estas enfermedades en el paciente afecto y en los familiares en riesgo, libera a los familiares no portadores del gen de esta incertidumbre y de un estudio molesto, innecesario y no exento de riesgo. Además permite a los familiares afectados realizar el seguimiento y prevención de la enfermedad, que quizá no harían de no conocer su status genético.

Análisis genético

Hasta el momento se han identificado numerosos genes relacionados con el cáncer colorrectal hereditario. Según sea la función de estos genes sobre las células se distinguen dos tipos de genes, los supresores y los genes

reparadores. Los genes supresores regulan el crecimiento del tumor controlando la proliferación celular de tejidos específicos, y por tanto si hay una mutación en ellos el crecimiento tumoral se acelera. Los genes reparadores mantienen la integridad del genoma corrigiendo las alteraciones que se producen en el ADN. Las mutaciones en estos genes reparadores tienen como consecuencia la aparición de mutaciones en otros genes que no han podido ser reparados, lo que se conoce como inestabilidad genética, o inestabilidad microsatélite.

El conocimiento de mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN en el caso del CCHNP, y de los genes supresores en el caso de la PAF, ha permitido desarrollar el diagnóstico molecular de ambas enfermedades, y consecuentemente su aplicación en el cribado de las mismas.^{21,22} Por ello cuando un paciente es diagnosticado de PAF o de Cáncer Colorrectal, y por la historia familiar sospechamos que pertenezca a una familia con CCHNP, debemos ofrecerle el estudio y consejo genéticos.

Si bien es cierto que los tests Genéticos representan un avance para la asistencia sanitaria, y una oportunidad para desarrollar la Medicina Preventiva, en su aplicación clínica hay que tender a lograr que los beneficios sean máximos y los riesgos mínimos. Para ello hay que valorar las condiciones y las circunstancias de indicación de estas pruebas genéticas caso por caso.

En general se considera test Genético cualquier prueba que proporcione datos genéticos. Las condiciones establecidas para solicitarlo son: que la probabilidad de que sea positivo sea superior al 10%, que su resultado influya en las posteriores decisiones de carácter médico, y que el médico que lo solicita sepa interpretar su resultado²³. En el año 2.004, la Comisión Europea, a través de sus representantes, estableció una serie de recomendaciones para la realización de estas pruebas genéticas²⁴. Entre ellas cabe mencionar las siguientes:

- Se deben desarrollar y poner a disposición de quien los necesite.
- Los test Genéticos con fines médicos se deben considerar parte integrante de los Servicios Sanitarios.
- No se han de imponer jamás los test Genéticos con fines médicos, sino dejar siempre libertad de decisión personal al respecto.
- Los Sistemas Sanitarios Nacionales deben garantizar la igualdad de acceso a los test Genéticos de todos aquellos que lo necesiten.
- Los Proveedores de test Genéticos deben garantizar que la información que suministran sea exacta respetando las normas de calidad acordadas a nivel internacional y los Sistemas Sanitarios deben establecer requisitos de calidad coherentes para los test Genéticos.

- Dentro de la asistencia sanitaria los test Genéticos deben ir acompañados de información fundamental y consejo genético y asesoramiento individualizado.

- Los datos genéticos deben gozar del nivel de protección necesario. Se ha de conocer la importancia del derecho del paciente a saber o no saber y han de incorporarse a la práctica profesional mecanismos que lo respeten.

- Los datos procedentes de fuentes genéticas no se deben utilizar para perjudicar o discriminar injustamente a individuos, familias o grupos, ni en el contexto clínico ni en otros como los del empleo, seguros, y las oportunidades de bienestar general.

- Antes de solicitar un test genético, es preciso ofrecer al paciente consejo genético.

Consejo genético

El consejo genético es el proceso de comunicación por el cual se valora el riesgo que existe en una determinada familia con cáncer hereditario de que cada uno de los miembros de esa familia pueda padecerlo, con el fin de prevenir la enfermedad, o diagnosticarla de forma temprana. En el Consejo Genético hay que proporcionar información médica al familiar afecto y a todos los familiares en riesgo. Se debe comenzar, y este es un punto importantísimo, por obtener una historia familiar detallada que nos permitirá conocer perfectamente el síndrome que padece esa familia y cuales son los familiares en riesgo que deben hacer prevención de la enfermedad. Hay que invitarlos a realizar el estudio, explicándoles el riesgo personal y familiar que tienen de padecer un cáncer colorrectal, así como la probabilidad de que puedan transmitir la enfermedad a su progenie, y darles la ayuda necesaria para tomar una decisión libre sobre la conducta a seguir. Se deben detallar el seguimiento y la vigilancia del paciente afecto, y de los familiares en riesgo, y los posibles tratamientos recomendados en el caso de padecer la enfermedad.

A pesar de que es la identificación de los pacientes portadores de enfermedades hereditarias y de los sujetos de alto riesgo, supone un beneficio para ellos, en cuanto que pueden adoptarse medidas profilácticas, existen evidentes reacciones psicológicas negativas derivadas del proceso de consejo genético²⁵. Por ello es necesario contar con un soporte psicológico que pueda ayudar a prevenir o tratar las consecuencias emocionales y psicológicas que comporta para la familia el conocimiento de que padece una enfermedad hereditaria.

Una vez conocida la enfermedad familiar debe ofrecerse el estudio genético a alguno de los familiares afectos. Éste debe ser informado de la prueba que se le va a realizar, de su fiabilidad, de los posibles resultados (test positivo si se encuentra la mutación responsable de la enfermedad y test no Informativo si no se encuentra la mutación) y de las

consecuencias derivadas del resultado que se obtenga. Es imprescindible que entiendan la información que se les da y firmen el consentimiento informado, antes de realizar el estudio.

Si el test Genético es positivo debe ofrecerse un estudio genético a todos los familiares en riesgo. Los familiares en riesgo que tengan un test positivo tienen susceptibilidad de padecer la enfermedad familiar y pueden transmitirla a su progenie. Los que tengan un test negativo no ha heredado la mutación familiar y por tanto no puede transmitirla a su progenie. Serán necesarias visitas individualizadas para dar a cada paciente la información sobre los resultados obtenidos, su significado, detallar el riesgo del cáncer existente y el seguimiento que es necesario realizar. Es necesario mantener una información continuada y ofrecer todos los medios diagnósticos y terapéuticos disponibles que vayan surgiendo con el paso del tiempo.

Las implicaciones que se derivan de un test genético para la persona que lo realiza, y para su descendencia, son tantas y afectan a aspectos tan variados de sus vidas (salud, trabajo y vida familiar y social), que todas las actuaciones relacionadas con el Consejo Genético han de estar guiadas por una serie de principios éticos y legales. Los principios que deben guiar al médico responsable del consejo genético incluyen:

- Dar información completa y relevante sobre la enfermedad al individuo afecto y a su familia;
- Informar sobre las implicaciones que puede tener el revelar un estatus genético explicando que puede afectar a su seguridad pública (laboral, seguros de vida, familia.);
- Respetar las decisiones de los pacientes afectos o de su familia después de una información detallada e imparcial;
- Reservar la integridad familiar dando la información de una manera individualizada;
- Proteger la privacidad de los individuos y de la familia de intrusiones injustificadas;
- Procurar no influir en las decisiones excepto cuando exista un tratamiento disponible;
- Informar en caso de una mala utilización de los datos genéticos por parte de la Unidad del Consejo Genético;
- Contactar con la familia siempre que haya nuevos conocimientos que permitan mejorar los resultados genéticos;
- El test Genético y cribado siempre será voluntario y precedido de una información sobre el propósito y los posibles indicaciones de los resultados;

- Los resultados no podrán ser revelados sin el consentimiento del individuo;

- Si existe un tratamiento o prevención de la enfermedad que se derive de los test Genéticos se tendrá que ofrecer con la mínima demora.

- El consentimiento informado es imprescindible para la realización de cualquier estudio genético, que ha de ser voluntario, y ha de solicitarse dentro de un proceso de información oral y escrito.

Los resultados de los test han de ser informados verbalmente y por escrito a cada individuo al que se le haya practicado. El deseo de no conocer los resultados genéticos tendrá que ser respetado. Los resultados que se prevean puedan llegar a causar un daño grave, psicológico o social, podrán ser temporalmente retenidos. El responsable del Consejo Genético puede ejercer su opinión sobre el momento en que la persona a quien se le ha realizado test está en condiciones de recibir la información. Si la persona afecta decide tener descendencia se tendrá que recomendar que explique la enfermedad a su pareja. Se ha de informar a los individuos afectos de que los resultados pueden ser útiles para sus familiares.^{26,27,28,29,30,31,32,33, 34,35}

Los aspectos legales establecidos sobre el consejo genético, afectan al deber de los clínicos de identificar los síndromes hereditarios, además de informar a los pacientes y familiares en situación de riesgo, mantener la privacidad y guardar los resultados de los análisis genéticos en estricta confidencialidad.³⁶

Aunque cada país dispone de leyes propias sobre la protección de datos personales, éstas, se tendrán que ir definiendo con el paso del tiempo y adaptando como todas las leyes se adaptan, a los cambios sociales. En España estas normas están recogidas en La Ley Orgánica de Protección de Datos Personales³⁷. Aún cuidando todas las normas y llevando a cabo un consejo genético adecuado, los pacientes afectos de enfermedades neoplásicas hereditarias sienten gran estrés, ansiedad, depresión y miedo que se manifiestan de muy diversas formas.^{38,39,40}

El diagnóstico de estas enfermedades supone también un motivo de intranquilidad para el médico responsable de estos enfermos ya que con frecuencia siente que en cualquier momento puede ser demandado o recriminado por no haber dado suficiente información, no haberla dado en la forma adecuada o no haberla dado en el momento preciso. El médico debe centrarse en el interés de su paciente y proteger la confidencialidad de la información médica, pero a la vez debe estar protegido del miedo, la rabia, o la depresión del paciente que tiene una de estas enfermedades o la transmite a sus hijos, y que le llevan a buscar culpables a quienes poder responsabilizar. No es raro escuchar a un familiar en riesgo, al que creemos tener perfectamente informado, cuando desarrolla la enfermedad o cuando la hereda alguno de sus hijos: si lo hubiera sabido.⁴¹

Hay que insistir en que dada la complejidad de los problemas con que nos enfrentamos en la práctica clínica diaria con los test genéticos, problemas que trascienden nuestro ámbito profesional, debería haber unidades multidisciplinarias (gastroenterólogos, genetistas, sociólogos, psicólogos, pediatras,...) que permitieran garantizar la máxima eficacia en la atención médica de los pacientes. Los descubrimientos de nuevos genes tendrán que modificar la forma de actuar del médico en multitud de enfermedades que tratamos en la práctica diaria, y harán necesario la creación de equipos de expertos para instruir a los diversos profesionales y a los pacientes implicados en estas nuevas áreas médicas.

BIBLIOGRAFÍA

- Lindor NM, Green MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1039-1071.
- Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. Genetics, natural history, tumour spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535-1549.
- Ricciardiello L, Boland CR. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer): current concepts and approaches to management. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:412-420.
- Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560-570.
- Lynch HT, Smyrk TC. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An update review. *Cancer* 1996;78:1149-1167.
- Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, Wyllie AH, Sharp L, Burn J, Lin B, Kinzler KW, Vogelstein B. Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6:105-110.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer. *Dis. Colon Rectum* 1991;34:424-425.
- Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-1456.
- Burke W, Petersen G, Lynch P, Botkin J, Daly M, Garber J, Kahn MJ, McTiernan A, Offit K, Thomson E, Varricchio C. Recommendations for follow-up care of individuals with and inherited predisposition to cancer. I Hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA* 1997;277:915-919.
- Brown GJ, St John DJ, Macrae FA, Aittomaki K. Cancer Risk in Young Women at Risk of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer: Implications for Gynecologic Surveillance. *Gynecol Oncol* 20010:346-349.
- Bodmer W, Bailey C, Bodmer J, Bussey H, Ellis A, Gorman P, Lucibello FC, Murday VA, Rider SH, Scamber P. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987;328:614-616.
- Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, Joslyn G, Stevens J, Spirio L, Robertson M. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
- Garcia-Lozano JR, Cordero C, Fernández Suárez A, Pizarro A, Nunez-Roldan A. APC Germ-Line Mutations in Southern Spanish with Familial Adenomatous Polyposis: Genotype-Phenotype Correlations and identification of Eight Novel Mutations. *Genetic Testing* 2005;9:37-40
- Burt RW, Groden J. The genetic and molecular diagnosis of adenomatous polyposis coli. *Gastroenterology* 1993; 104: 1211-1214.
- Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, Lanspa S, Cavalieri J, Lynch J, Słominski-Castor S, Cayouette MC, Priluck I, Luce MC. Attenuated Familial Adenomatous Polyposis. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76:2427-2433.
- Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331:1694-1702.
- Caspari R, Olschwang S, Friedl W. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumors and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995;4:337-340.
- Dunlop MG; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51 (suppl 5): V21-7.
- Giardiello FM, Yang VW, Hylind LM, Krush AJ, Peterson GM, Trim-bath JD, Piantadosi S, Garret E, Geiman DE, Hubbard W, Offerhaus GJ, Hamilton SR. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med* 2002;346:1054-1059.
- Cruz-Correa M, Hylind LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term Treatment with Sulindac in Familial Adenomatous Polyposis: A Prospective Cohort Study. *Gastroenterology* 2002;122:641-645.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
- American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: Hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:195-197.
- Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* 1996;14:1730-1736
- McNally E, Cambon-Thomsen A, Brazell C, Cassiman JJ, Kent A, Lindpaintner K. Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical applications. Brussels: European Commission/Community Research, 2004
- Juan Antonio Cruzado. Aspectos Psicológicos del Consejo Genético. I Workshop SEOM sobre Consejo Genético. Noviembre 2002
- CIOMS/WHO. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Z. Bankowski, Ed. Geneva-1993
- Council of Europe. Convention on Human Rights and Biomedicine, European Treaty Series - No. 164. Oviedo 4.IV.1997
- Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, Luce MC, Hylind LM, Bacon JA, Booker SV, Parker RD, Hamilton SR. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 1997;336:823-827.
- Garber JE, Offit K, Olopade OI, Fink D, Barbasch A, Barr P, Gleeson RK, Le Stage B. The American Society of Clinical Oncology

- position on genetic testing: Implications for health care providers: workshop nº 4. *Cancer* 1997; 80(3 Suppl):632-634.
30. Broadstock M, Michie S, Gray J, Mackay J, Marteau TM. The psychological consequences of offering mutation searching in the family for those at risk of hereditary breast and ovarian cancer. A pilot study. *Psychooncology* 2000;9:537-548.
 31. Petersen GM, Boyd PA. Gene tests and counseling for colorectal cancer risk: lessons from familial polyposis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;17:67-71.
 32. American Society of Human Genetics Board of Directors, American College of Medical Genetics Board of Directors. Points to consider: Ethical, legal, and psychosocial implications of genetic testing in children and adolescents. *Am J Hum Genet* 1995;57:1233-1241.
 33. Whitelaw S, Northover JM, Hodgson SV. Attitudes to predictive DNA testing in familial adenomatous polyposis. *J Med Genet* 1996; 33:540-543.
 34. Codori AM, Petersen GM, Boyd PA, Brandt J, Giardiello FM. Genetic testing for cancer in children. Short-term psychological effect. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996;150:1131-1138.
 35. Codori AM, Zawacki KL, Petersen GM, Miglioretti DL, Bacon JA, Trimbath JD, Booker SV, Picarello K, Giardiello FM. Genetic testing for hereditary colorectal cancer in children: long-term psychological effects. *Am J Med Genet* 2003; 116A(2): 117-28.
 36. Montserrat Andreu y Xavier Bessa. Consejo genético en el cáncer colorrectal hereditario: aspectos éticos. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*. 2005, 4: 49-52.
 37. Ley orgánica de protección de datos personales (LOPD). BOE 14 de Diciembre de 1999, página 7505.
 38. Vadaparampil ST, Ropka M, Stefanek ME. Measurement of psychological factors associated with genetic testing for hereditary breast, ovarian and colon cancers. *Fam Cancer* 2005;4:195-206.
 39. Meiser B. Psychological impact of genetic testing for cancer susceptibility: An update of the literature. *Psychooncology* 2005;14:1060-1074.
 40. Brodersen NH, Sutton S, Goff S, Hodgson SV, Thomas HJ. Anticipated reactions to genetic testing for hereditary non-polyposis colorectal cancer susceptibility. *Clin Genet* 2004;66:437-444.
 41. Clayton EW. Ethical, Legal, and Social Implications of Genomic Medicine. *N Engl J Med* 2003;349:562-569.

03

Hepatología

HEPATITIS CRÓNICA C: TRATAMIENTO EN EL 2006

Moisés Diago

Consorcio Hospital General Universitario
Valencia

El tratamiento de la hepatitis crónica por virus C ha experimentado cambios notables desde que Hoofnagle inició el tratamiento de la hepatitis crónica no A no B con interferón¹ en 1.986. Las tasas de respuesta han experimentado una progresión importante pasando de un 6 % a principios de los años 90 con la monoterapia al interferón en tratamientos de 6 meses hasta un 15% en los tratamientos de 12 meses. La aprobación del tratamiento combinado con ribavirina en 1.998 elevó la tasa de respuesta hasta un 40% al disminuir la ribavirina la tasa de recidivas².

La disponibilidad desde 2.001 de los interferones pegilados ha supuesto otro paso importante en esta escalada sentando las bases del tratamiento actual de la hepatitis C, situándonos en tasas de respuesta viral sostenida (RVS) de 55-60%^{3,4}.

El manejo del paciente con hepatitis crónica C después de una década de conocimiento del virus C se caracteriza por haber aumentado notablemente la eficacia del tratamiento y haber identificado importantes cofactores de progresión de la enfermedad. Este manejo debe responder a una gran heterogeneidad clínica de pacientes como son los pacientes con ALT persistentemente normales, la hepatitis leve, moderada o grave, la cirrosis compensada, la cirrosis descompensada y pacientes con manifestaciones extrahepáticas del VHC, coinfectados con el virus B (VHB) o con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes con comorbilidades que constituyen contraindicaciones relativas para poder recibir tratamiento, pacientes que siguen programas de metadona y otros que no han abandonado su drogadicción, pacientes todos ellos que requieren una dedicación especial y un criterio claro para responder a esta gran variedad de situaciones clínicas.

La última Conferencia de Consenso Americana sobre hepatitis C concluyó que todos los pacientes deben ser candidatos a tratamiento. Si bien las circunstancias asociadas hacen que más de la mitad de los pacientes con hepatitis C no reciban tratamiento por factores como edad, cirrosis descompensada, comorbilidades o negativa del paciente al conocer los efectos adversos del tratamiento. En la medida que los tratamientos sean mejor tolerados y con superior tasa de eficacia, mayor será el porcentaje de pacientes elegibles para tratamiento.

Objetivos del tratamiento

Conseguir la erradicación del VHC es el objetivo primario con la finalidad de detener la progresión de la enfermedad crónica hepática y disminuir el número de personas infectadas. Se ha postulado otros objetivos como el frenar la evolución de la fibrosis y en definitiva la cirrosis y prevenir la aparición de hepatocarcinoma observaciones sugeridas a raíz de algunos estudios japoneses pero que por el momento no están demostrados y están siendo evaluadas en dos grandes estudios de tratamiento con interferón pegilado a largo plazo: el HALT-C (realizándose en USA con interferón pegilado 2a) y el EPIC (multicéntrico mundial con interferón pegilado 2b), estudios ambos que responderán en 2-3 años a la pregunta si el tratamiento con interferón a largo plazo previene la evolución a cirrosis y hepatocarcinoma en los no respondedores.

Definición de respuesta

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica C es conseguir una respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN-VHC detectable en el suero por un método con sensibilidad de menos de 100 copias/ml (50 UI) 6 meses después del cese del tratamiento. Se ha comprobado que la RVS se asocia con la mejora en la calidad de vida del paciente, el mantenimiento de la erradicación viral a largo plazo y una mejora histológica hepática evidente⁶

La recidiva virológica tardía es poco frecuente tras una RVS. De un grupo de 181 pacientes tratados con IFN pegilado alfa 2a y RVS solo uno se hizo positivo a los 3 años del seguimiento⁷. En otro estudio amplio en 400 pacientes con RVS se detectó el ARN-VHC solo en el 2% de biopsias tomadas 24 semanas después del fin del tratamiento⁸

Pauta de tratamiento

En la práctica clínica una vez el paciente es evaluado y diagnosticado de hepatitis crónica C se establece la indicación de tratamiento y se atiende fundamentalmente al genotipo para indicar la pauta de tratamiento que, tras el

estudio de Hadziyannis, es⁹:

- Para los genotipos 1 y 4: Interferón pegilado a dosis semanal y ribavirina a dosis de 1000 mg (para peso inferior a 75 kg) y 1200 mg (para peso igual ó superior a 75 kg) diario durante un periodo de 1 año. (Figura 1)
- Para genotipos 2 y 3: Interferón pegilado una dosis semanal y ribavirina a dosis de 800 mg. diarios durante un periodo de 6 meses (Figura 2).

Duración del tratamiento

Tratamiento individualizado por genotipo y cinética viral

La duración del tratamiento es un parámetro importante que se ha intentado establecer en cada estudio clínico. Esta duración ha ido variando según el tipo de tratamiento, desde los 6 meses en los tratamientos iniciales de monoterapia con IFN alfa estándar, para pasar posteriormente a 1 año en un intento de mejorar la tasa de RVP. Con el tratamiento de combinación con IFN estándar y RBV la duración del tratamiento quedó establecida en 6 meses para las hepatitis causadas por genotipos favorables (2 y 3) y genotipo 1 con carga inferior a 2 millones de copias /ml y de 12 meses las causadas por el genotipo 1 con carga viral alta. En los dos primeros ensayos clínicos amplios publicados con IFN pegilado alfa 2 a y alfa 2 b los pacientes fueron tratados durante 1 año. Tras el estudio de Hadziyannis ha quedado establecido que los pacientes con genotipo 1 deben ser tratados 1 años y con dosis estándar de ribavirina, en tanto los pacientes con genotipo 2 la duración es de 6

meses y con menor dosis de ribavirina (800 mg)

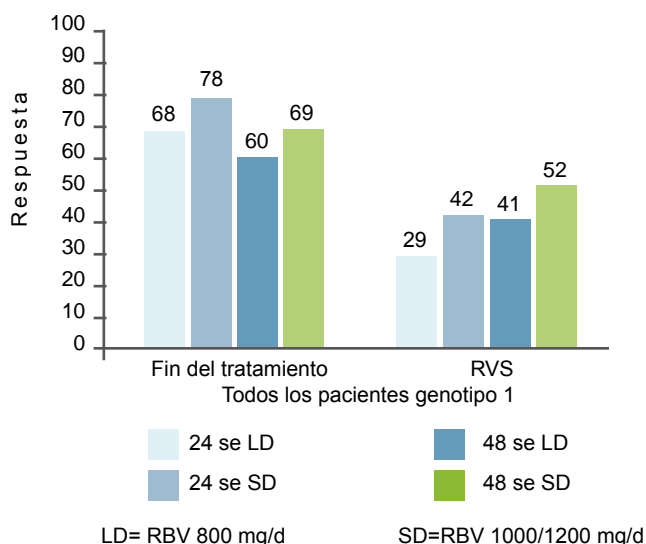
Algunos autores, apoyándose en la observación de que en los pacientes no respondedores a IFN también se obtiene una mejora histológica (no solo en los parámetros de inflamación sino también en los de fibrosis), postulan la no interrupción del tratamiento si existe buena tolerancia. Con los IFN pegilados la mejora histológica es aún más evidente. Así, con IFN peginterferón alfa 2b la mejora histológica se obtiene en el 90% de los pacientes con RVS, pero también en el 38% de los pacientes no respondedores. De manera similar, con IFN pegilado alfa 2a se observó una mejora histológica en el 89% de los pacientes con RVP, pero también en el 63% de los pacientes no respondedores. En base a esta mejora histológica, en la actualidad se está evaluando la administración a largo plazo de IFN pegilado en pacientes no respondedores para ver si ello se acompaña de una reducción en la progresión de la fibrosis y, como consecuencia, disminuye la aparición de complicaciones de la cirrosis, el desarrollo de hepatocarcinoma y aumenta la supervivencia de los pacientes.

Importancia actual de la cinética viral en la pauta de tratamiento

La pauta fácil de 6 ó 12 meses atendiendo al genotipo es la que utilizamos y está perfectamente documentada, pero la aplicación de la cinética viral está permitiendo el conocer mejor el tratamiento e identificar pacientes que pueden ser tratados con pautas mas cortas y por el contrario otros que debemos alargar el tratamiento, es en definitiva el tratamiento a medida.

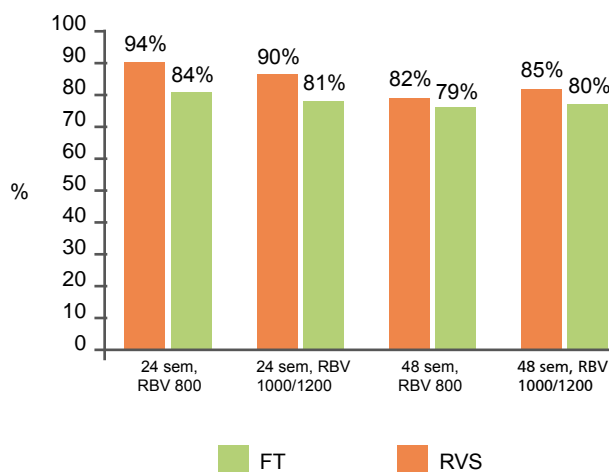
La determinación de la carga viral en la semana 12 es de gran valor en predecir la respuesta y sobre todo la no respuesta en caso de positividad en dicha semana.

Figura I. Tratamiento de pacientes genotipo 1 con pegilado 2a más ribavirina



Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004, 140: 346-55

Figura II. Tratamiento de pacientes genotipo 2 ó 3 con pegilado 2a más ribavirina



Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004, 140: 346-55

La respuesta virológica rápida (RVR) (en la semana 4) está adquiriendo un gran valor y varios estudios se han centrado en establecer modificaciones en el tratamiento estándar según la existencia de respuesta o no en dicha semana. Así algunos estudios se han dirigido a tratar de acortar el tratamiento en los pacientes súper-respondedores, con la consiguiente ventaja evitando efectos adversos y costos, en tanto otros han alargado el tratamiento en caso de no respuesta en dicha semana, en un intento de mejorar la tasa de respuesta virológica.

¿Es posible acortar el tratamiento en los pacientes súper-respondedores?

Pacientes genotipo 1:

Aunque las guías actuales recomiendan para estos pacientes 48 semanas y dosis estándar de ribavirina⁹, algunos investigadores han intentado identificar pacientes genotipo 1 que responden a 24 semanas de tratamiento sin recidiva posterior. Esta disminución mejoraría costos y calidad de vida de los pacientes. Un estudio de Zeuzem realizado en pacientes genotipo 1 y carga baja (<600000 UI) que son tratados con pegilado 2b mas ribavirina 800-1400 mg durante 24 semanas, obtiene una respuesta de 50% con el régimen corto, pero que era de 89% en aquellos pacientes que tenían respuesta virológica a la semana 4. No se trata de un estudio aleatorizado y no queda claro si puede extrapolarse los resultados a pacientes con fibrosis avanzada¹⁰. Otro estudio reciente de Jensen¹¹ analiza retrospectivamente en los pacientes del estudio de Hadziyannis el impacto de la respuesta a la semana 4 en la posibilidad de conseguir respuesta sostenida, encontrando que un 24% de pacientes genotipo 1 tratados con pegilado 2a más ribavirina consiguen respuesta a la semana 4. En pacientes con RVR la respuesta con 24 semanas de tratamiento

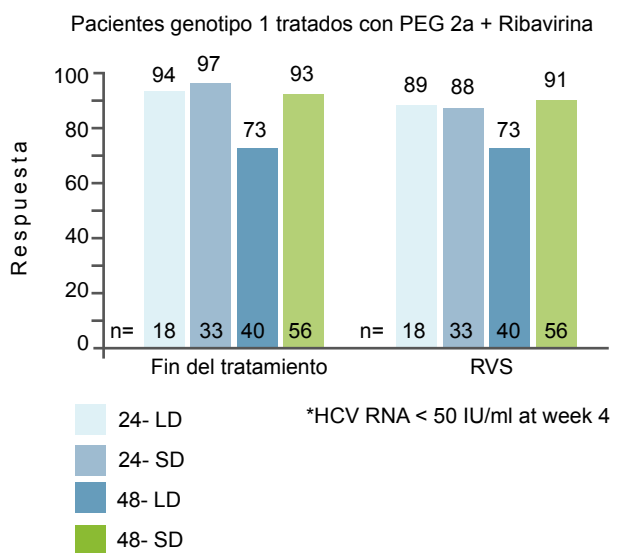
era similar a 48 semanas. Con 24 semanas de tratamiento 89% de pacientes con RVR tienen respuesta sostenida (Figura 3). Lo que sugiere que una duración mas corta puede ser aceptable en pacientes con RNA indetectable a la semana 4 y baja carga viral basal. En pacientes sin RVR la mejor tasa de respuesta se consigue con 48 semanas de tratamiento (Figura 4). Estos resultados que son alentadores hay que tomarlos con cautela ya que no sabemos si son extrapolables a pacientes con fibrosis avanzada y no disponemos de un estudio comparativo prospectivo que examine el beneficio de las 24 semanas, frente a lo estándar de las 48 semanas.

Pacientes genotipo 2 y 3:

Para estos pacientes la pauta es de 24 semanas de tratamiento y dosis bajas de ribavirina, pero está siendo estudiado si se puede reducir más la duración sin comprometer la eficacia. Un estudio de Dalgard¹² trata con pegilado 2b mas ribavirina (800-1400 mg) pacientes genotipo 2 y 3, encontrando en aquellos con RVR una RVS de 90% con un tratamiento de 14 semanas, más alta que los que no tienen RVR que se tratan 24 semanas y RVS de 56%. Otro estudio de Von Wagner¹³ tratando pacientes con pegilado 2a mas ribavirina encuentra una RVS de 82% en pacientes genotipo 2 y 3 tratados 16 semanas, similar a 80% cuando se tratan 24 semanas. Sugiere también que genotipo 3 y carga alta podrían requerir un tratamiento mas largo de 24 semanas. Otro estudio de Mangia¹⁴ señala que pacientes con genotipo 2 y 3 que tiene RNA HVC indetectable tras 4 semanas de terapia pueden ser tratados 12 semanas, ya que es tan efectivo como 24 semanas.

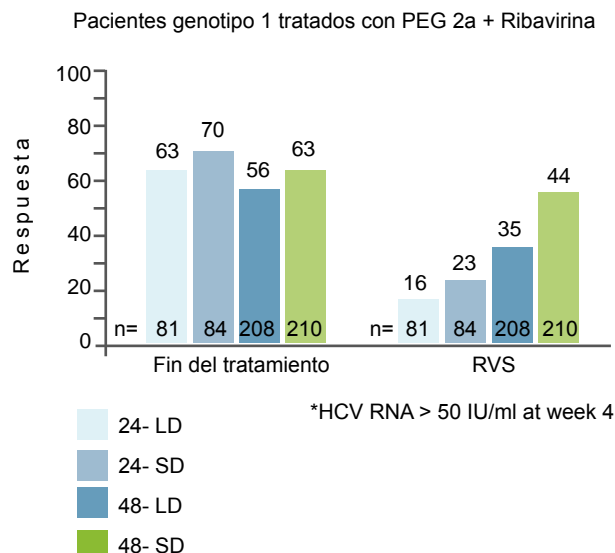
Recientemente se han comunicado resultados de un amplio estudio denominado ACCELERATE¹⁵ (Tabla 1) que ha incluido 1469 pacientes dirigido a estudiar si es posible

Figura III. Tasa de respuesta en pacientes con respuesta virológica en semana 4



Jensen D et al., Hepatology, 2.006

Figura IV. Tasa de respuesta en pacientes con respuesta virológica rápida



Jensen D et al., Hepatology, 2.006

tratar pacientes genotipo 2 y 3 solo durante 16 semanas sin comprometer la eficacia. Se trataba de un estudio en que los pacientes son tratados con pegilado 2a 180 ug/semana más 800 mg de ribavirina y eran aleatorizados para recibir 16 ó 24 semanas de tratamiento. Se obtuvieron RVS más altas con 24 semanas (76%) que con 16 semanas (65%), si bien en pacientes con carga viral basal baja las tasas eran similares (Tabla 2).

La cinética viral durante el tratamiento antiviral indica que la tasa de respuesta virológica sostenida se rela-

Tabla I. Resultados del estudio Accelerate comparando 16 frente a 24 semanas de tratamiento con pegilado 2a más ribavirina

	16 semanas	24 semanas
Características Basales	(n=732)	(n=732)
Hombres (%)	448 (61%)	46.0±9.8
Edad	46.0±9.8	46.0±9.8
Cirróticos (%)	25	22
HCV RNA (x10 ⁶ IU/ml)	5.56±6.41	5.56±6.41
Respuesta virológica sostenida	(n= 679)	(n= 679)
Global	65% ^a [62-69]*	76% ^a [73-79]*
Recidiva	29% ^a [25-32]*	16% ^a [13-19]*
Genotipo 2	65% ^a [60-70]*	82% ^a [77-86]*
Genotipo 3	65% ^a [60-70]*	71% ^a [66-76]*
HCV RNA <400,000 (IU/ml)	83% ^a [77-89]*	86% ^a [80-92]*
HCV RNA >400,000 (IU/ml)	60% ^a [56-64]*	73% ^a [68-77]*
Pacientes con RVR	82% ^a [78-86]*	90% ^a [86-93]*
Pacientes sin RVR	30% ^a [24-36]*	49% ^a [42-93]*

^aP< 0.001; ^bP= 0.156 (Cochran-Mantel-Haenszel test);
*95% confidence interval

Tabla II. Factores asociados con mayor probabilidad de respuesta virológica sostenida

VIROLÓGICOS

Genotipo 2/3
Carga Viral baja

ESTADIO ENFERMEDAD

Ausencia de cirrosis

PACIENTE

Menor edad/ Menor peso corporal
Menor resistencia a insulina

TRATAMIENTO

Mayor adherencia
Respuesta virológica temprana

ción inversamente con el tiempo de tratamiento necesario para que se negativice el ARN-VHC en el suero y se relaciona directamente con la duración del tratamiento después de la negativización del ARN-VHC en el suero.

La extensión del tratamiento podría aumentar la tasa de respuesta sostenida en pacientes que no muestran una respuesta temprana (respuesta a la semana 4). Esta hipótesis ha sido explorada en un estudio multicéntrico español de Sánchez Tapias¹⁶. Se incluyeron 517 pacientes, que fueron tratados con peginterferón alfa 2a y ribavirina, a las 4 semanas 184 (el 36%) presentaban RNA VHC negativo y se trataron de forma estándar, pero 326 (el 64%) que presentaban RNA VHC positivo se aleatorizaron a proseguir tratamiento hasta completar 48 (165 pacientes) ó 72 semanas (161 pacientes).

La administración de peginterferón a-2a y Ribavirina durante 72 semanas disminuye significativamente la tasa de recidivas y aumenta significativamente la tasa de respuesta sostenida (de un 32% a un 45%) en pacientes que no presentan una RVR (respuesta a la semana 4). La extensión del tratamiento no aumenta la incidencia ni la gravedad de los efectos adversos pero los prolonga, lo que produce un aumento del abandono terapéutico.

Otro estudio de Berg¹⁷ exploró también las 72 frente a las 48 semanas estándar, encontrando que:

- Respondedores virológicos tempranos (semana 12 negativo) consiguen altas tasas de respuesta virológica sostenida (75-80%) independientemente de la duración del tratamiento (48 vs. 72 semanas)
- Respondedores lentos (semana 12 positivo y semana 24 negativo) muestran mejores tasas de respuesta sostenida cuando se tratan 72 semanas al disminuir la recidiva. Una no respuesta a la semana 4 puede suponer una menor tasa de RVS, habiendo sido investigado en dos amplios estudios, dirigidos a estudiar si habría que prolongar el tratamiento en aquellos pacientes sin respuesta virológica rápida.

Pacientes genotipo 4

La consideración de genotipo 4 como un genotipo fácil de curar llevaría aparejada la posibilidad de reducir la duración del tratamiento. Esto ha sido explorado en dos publicaciones. Un análisis retrospectivo de Diago¹⁸ que incluía los 49 pacientes genotipo 4 de los estudios de Fried y Hadziyannis y que habían sido tratados con diferente pautas de tiempo (24 ó 48 semanas) y dosis de ribavirina (800 ó 1000-1200 mg). Los pacientes tratados 48 semanas y dosis de ribavirina 1-1.2 g tenían una respuesta sostenida de 79%, en tanto se quedaba en 63% si la dosis de ribavirina era de 800mg. Con un tiempo de tratamiento de 24 semanas y dosis plena de ribavirina la respuesta era de 67%, en tanto que ningún paciente tratado con ribavirina 800 mg durante 24 semanas respondió.

Un estudio muy reciente de Kamal¹⁹ se ha dirigi-

do a estudiar la duración óptima del tratamiento en pacientes genotipo 4. Incluye a 287 pacientes que son tratados con pegilado alfa 2b 1.5 microgramos/ kg y ribavirina 1000-1200 mg /día y los aleatoriza en 3 grupos, el primero de ellos lo trata durante 24 semanas, el segundo durante 36 y el tercero durante 48. Las respuestas virales sostenidas fueron de 29%, 66% y 69% respectivamente. El análisis multivariante mostró que eran factores predictivos de respuesta la carga viral basal (<2 millones de copias), la edad (< 40 años) y la duración del tratamiento (48 y 36 semanas frente a 24). También encuentra que los pacientes con respuesta virológica muestran una mayor eficacia antiviral y mas rápida caída en la semana 4 que los no respondedores.

Factores predictivos de respuesta

Con todos los tratamientos aplicados se han estudiado los factores que se asocian a una RVS. El genotipo es el factor mas importante para predecir la respuesta (55% para genotipo 1 y 80% para genotipos 2-3), también la carga viral, si bien con menor impacto, factores ambos que no son modificables. El estadio de la enfermedad como la ausencia de cirrosis o de fibrosis en puentes supone una mayor RVS. Otros factores dependientes del huésped como son la raza, menor edad, menor peso y superficie corporales y menor resistencia a la insulina se asocian con mejores tasas de RVS, siendo modificables algunos de ellos (haciendo disminuir el peso corporal, disminuyendo la resistencia a la insulina, tratando al paciente lo antes posible). Durante el tratamiento una mayor adherencia al mismo y una respuesta virológica temprana también se asocian a una mayor tasa de RVS. Establecido como objetivo del tratamiento conseguir la RVS y, con ello, la erradicación del VHC, los estudios también han evaluado la posibilidad de establecer la predicción de respuesta lo más precozmente posible con la intención de saber los pacientes que van a presentar una RVS y los que van a ser no respondedores. Con la monoterapia con IFN se estableció que la positividad del ARN-VHC al tercer mes de tratamiento podía predecir la ausencia de RVS en el 98% de los casos, con lo cual era recomendable el cese de tratamiento en ese momento. Con el tratamiento combinado de IFN estándar y ribavirina la ausencia de respuesta virológica a la semana 12 tenía un valor predictivo negativo del 90%, que aumentaba al 98% a la semana 24, por lo que se recomendó determinar el ARN-VHC a los 6 meses y cesar el tratamiento en caso de que fuera positiva. Con el tratamiento actual, la ausencia de respuesta virológica a la semana 12 del tratamiento con IFN pegilado alfa 2a tiene un valor predictivo negativo del 97%²⁰. Un 67% de los pacientes tratados con pegilado 2a y ribavirina con respuesta a la semana 12 tienen RVS. La probabilidad de RVS aumenta con la rapidez en la supresión viral. Las tasas de RVS más altas se consiguen en pacientes con respuesta a la semana 4, pero el valor predictivo negativo en este punto es de 74% demasiado bajo para tomar la decisión de no proseguir tratamiento. En este estudio también se comprueba la importancia del cumplimiento del tratamiento, la tasa de RVS era 20% mas baja en pacientes que habían recibido menos de un 80% de la dosis prevista de ribavirina frente a los que

habían recibido por encima del 80%.El mejor conocimiento de la cinética viral durante el tratamiento va a contribuir, sin duda, a mejorar la posibilidad de predicción precoz de RVS. Un estudio japonés realizado con interferón beta ha sugerido la posibilidad de predecir la RVS en función de los resultados tras las primeras 24 horas de administración del fármaco²¹

Importancia del cumplimiento del tratamiento

El impacto que el cumplimiento del tratamiento ha tenido sobre la RVS también ha sido investigado. Mientras que la RVS con IFN pegilado alfa 2a más RBV había sido globalmente del 56% y del 67% en los pacientes con respuesta virológica temprana, este porcentaje subía hasta 75% en el subgrupo que había cumplido correctamente el tratamiento, definido como el haber tomado más del 80% de la medicación prescrita y haber efectuado más del 80% de la duración establecida del tratamiento. En caso de intolerancia al tratamiento es preferible reducir las dosis que interrumpirlo, dado que con la reducción la tasa global de RVS en los pacientes con respuesta virológica temprana se mantiene en el 67%, mientras que desciende al 12% si se interrumpe²⁰.

Con interferón pegilado 2b también se ha demostrado la importancia del cumplimiento, consiguiendo una tasa de RVP mucho más elevada cuando el grado de cumplimiento es superior a 80%²²

Control del tratamiento

Es aconsejable realizar una visita a las 2 semanas de iniciado el tratamiento para ayudar al paciente en el manejo de los efectos secundarios, así como una periodicidad mensual en las visitas. En cuanto a determinaciones analíticas debe realizarse mensualmente hemograma, transaminasas, glucemia, urea, colesterol y triglicéridos. La función tiroidea debe examinarse en condiciones basales, cada 3 meses durante el tratamiento y a los 6 meses del cese del mismo.

Cuando se utilice la combinación de IFN pegilado y RBV el ARN-VHC debe determinarse basalmente y a los 3 meses para valorar si existe respuesta viral temprana y decidir si se prosigue el tratamiento, al final del tratamiento y a los 6 meses del cese del mismo para valorar si el paciente presenta RVS. La determinación basal y a los 3 meses deberá ser cuantitativa si es posible, en tanto la de final de tratamiento y seguimiento puede ser cualitativa.

Recientemente está adquiriendo interés la determinación de la carga viral a la semana 4 ya que una respuesta rápida es predictiva de mayor tasa de RVS podemos acortar el tratamiento si estamos ante un paciente genotipo 1 y carga baja, si bien su positividad no es indicativo que debamos parar el tratamiento.

La posibilidad de recidiva tras obtener una respuesta sostenida es aproximadamente de 1% por lo que un seguimiento anual del paciente con ALT parece oportuno en el seguimiento posterior. En caso de relevación de la ALT y descartadas otras causas de hepatopatía debería volver a determinarse el ARN-VHC.

Es importante mejorar el grado de cumplimiento del tratamiento, sobre todo en aquellos casos que a la semana 12 han conseguido una respuesta virológica, ya que de esta forma puede mejorarse en más de 10 puntos el porcentaje de respuesta. Para conseguir dicho cumplimiento la educación del paciente en lo referente a la infección por virus C y las consecuencias del no cumplimiento estricto del tratamiento son imprescindibles. En esta labor es clave el grado de cumplimiento del tratamiento en cada visita, así como puedan ser tan frecuentes como sea necesario. La participación de enfermería e, incluso, de las asociaciones de pacientes podrían ayudar en la misma. Un manejo adecuado de los efectos secundarios mejora la calidad de vida del paciente durante el tratamiento y, en consecuencia, favorece un mayor grado de cumplimiento. El control de los efectos adversos incluye el explicar al paciente los posibles efectos que debe esperar, la administración de paracetamol para el síndrome gripal, reducciones en las dosis de RBV para evitar una anemia marcada y ajustes en las dosis de IFN si se produce leucopenia o plaquetopenia. La aparición de depresión puede ser tratada de forma adecuada con antidepresivos y ansiolíticos. Las alteraciones tiroideas pueden ser corregidas y no llegar a manifestarse clínicamente con terapia sustitutiva o correctora. Actualmente está en estudio la posible corrección de las alteraciones hematológicas derivadas del uso de IFN y RBV con eritropoyetina, factores estimulantes de los granulocitos e interleukina 11. Más interesante que esta corrección de efectos adversos con nuevos fármacos sería el desarrollar o modificar los existentes. Así, se encuentra en fase de desarrollo la viramidina que ha mostrado menos anemia en los estudios actualmente en marcha.

CONCLUSIONES

- El tratamiento actual de la hepatitis crónica es la combinación de interferón pegilado y ribavirina.
- La duración del tratamiento recomendada es 24 ó 48 semanas según el genotipo.
- La respuesta virológica a la semana 4 podría acortar el tratamiento en pacientes genotipo 1 carga baja.
- Una no respuesta en la semana 4 podría plantear el alargar el tratamiento hasta la semana 72.
- El cumplimiento del tratamiento es importante para conseguir las mejores tasas de RVS posibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575-8
2. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-92
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
4. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa 2b plus ribavirin compared with interferon alfa 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
5. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis C : 2002. *Hepatology* 2002;36 (5 suppl 1) S3-20.
6. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa 2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
7. Swain M, Heathcote EJ, Lai MY, Bain V, Feinman V, Sherman M et al. Long lasting sustained virologic response in chronic hepatitis C patients previously treated with peginterferon alfa 2a (40 KD). *Hepatology* 2001;34:330A
8. McHutchison JG, Poynard T, Esteban R, Davis GL, Goodman ZD, Harvey J et al. Hepatic HCV RNA before and after treatment with interferon alone or combined with ribavirin. *Hepatology* 2002;35:688-93.
9. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55:
10. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pre-treatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44: 97-103
11. Jensen D, Morgan T, Marcellin P, Pockros P, Reddy R, Hadziyannis S et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alfa 2a / ribavirin therapy. *Hepatology* 2006;43: 954-960
12. Dalgard O, Bjoro K, Hellum K, Myrvang B, Ritland S, Sakaug K et al. Treatment with pegylated interferon and ribavirin in HCV infection with genotype 2 or 3 for 14 weeks: A pilot study. *Hepatology* 2004 ; 40:1260-1265
13. Von Wagner M, Huber M, Berg T, Hinrichsen H, Rasenack J, Heintges T, et al. Peginterferon alfa 2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522-527
14. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci , Carretta V, Persico M et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin for 12 weeks vs 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005; 352:2609-17.
15. Shiffman M, Pappas S, Nyberg L, Grenbloom S, Gibas A, Bacon B et al. Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with HCV genotype 2 or 3. Final results of accelerate . *J Hepatol* 2006 ;44 (sup 2) : s271.
16. Sánchez-Tapias JM, Diago M , Escartin P, Enriquez J, Moreno R,

- Romero-Gomez M, et al .Peginterferon alfa 2a plus ribavirin for 72 weeks in chronic hepatitis C patients without a response by week 4. *Gastroenterology* 2006 (in press).
17. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: Comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon alfa 2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130 : 1086-97
 18. Diago M, Hassanein T, Rodés J, Ackrill A, Sedarati F. Optimized virological response in hepatitis C virus genotype 4 with peginterferon alpha 2a and ribavirin. *Ann Intern Med* 2004;140: 72-3
 19. Kamal SM, El Tawil AA, Nakano T, He Q, Rasenack J, Hakan SA, et al. Peginterferon alfa 2b and ribavirin therapy in chronic hepatitis C genotype 4: impact of treatment duration and viral kinetics on sustained virological response. *Gut* 2005;54:858-866.
 20. Ferenci P, Fried MW, Shiffman ML, Smith CI, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Chaneac M, Reddy KR. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *J Hepatol*. 2005 Sep;43 :425-33.
 21. Fukutomi T , Nakamuta M , Fukutomi M , Iwao M ,Watanabe H , Hiroshige K, et al . Decline of hepatitis C virus load in serum during the first 24 h after administration of interferon beta as a predictor of the efficacy of therapy. *J Hepatol* 2001; 34:100-107.
 22. McHutchison J, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay K, Trepo Ch, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in Genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:1061-1069.

COLANGIOPATÍA AUTOINMUNE: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ACTUALES

Diego Sánchez Muñoz
Manuel Romero Gómez
UGC Enfermedades Digestivas
Hospital Universitario de Valme
Sevilla

Introducción

Las enfermedades colestásicas de origen autoinmune constituyen un grupo heterogéneo de entidades que se sitúan a caballo entre los dos extremos de una cuerda; en uno de ellos estaría la hepatitis autoinmune (HAI) y en el otro la cirrosis biliar primaria (CBP). El verdadero lugar nosológico de esta entidad no es conocido, ya que mientras algunos autores la catalogan próxima a la CBP, aunque con datos atípicos, otros la sitúan más cercano a la HAI. Desde las primeras descripciones de este fenómeno en la década de los 80, mucho se ha especulado desde entonces acerca de la verdadera situación del síndrome. El objetivo de esta revisión es arrojar datos acerca de las características de la colangitis autoinmune.

Historia de la colangitis autoinmune: un largo camino

La CBP es una entidad descrita hace más de un siglo por Charcot¹. Como es bien conocido, su característica principal es la destrucción de los conductos biliares de pequeño y mediano tamaño de probable base autoinmune. Por otro lado, las primeras referencias acerca de un papel del sistema inmunológico en la HAI datan de la década de los 60². Sin embargo, no es hasta los años 80 cuando aparecen descripciones de probables asociaciones entre ambas entidades: Williamson et al. analizaron una serie de casos en los que existían fenómenos de hepatitis crónica activa en la anatomía patológica de pacientes con CBP³. Algunos autores, tras estas observaciones, se atreven incluso a postular que estos datos mixtos son oscilantes, pudiendo a lo largo del tiempo evolucionar de un extremo a otro del espectro^{4,5}. Posteriormente, con el mayor conocimiento de las características serológicas de estas enfermedades, se comenzó a acuñar el término inmunocolangitis para describir a pacientes con características clínicas, bioquímicas e histológicas de CBP, aunque con perfil serológico de HAI⁶. A partir de este punto, comienza a usarse el término colangiopatía autoinmune para definir a los pacientes con CBP pero con anticuerpos anti-

tocondriales (AMA) negativos⁷. Más tarde, el advenimiento de técnicas serológicas más perfeccionadas hará de nuevo replantearse la clasificación de estos pacientes AMA negativos. Varios autores suscriben el posible carácter oscilante de esta entidad⁸. Sin embargo, fue Sheila Sherlock quien introdujo el término overlap syndrome para definir, entre otras, a la colangitis autoinmune, como una entidad situada a caballo entre la HAI y la CBP⁹.

Clínica y bioquímica de la colangitis autoinmune

La clínica de los pacientes con colangitis autoinmune (CAI) no difiere sobremanera de aquella que presentan los pacientes con CBP o HAI. Pueden aparecer, en mayor o menor medida, astenia, anorexia, prurito, ictericia, dispepsia o incluso dolor en hipocondrio derecho. Bioquímicamente tampoco existen grandes diferencias; sin embargo, sí se ha observado como los pacientes con CAI presentan cifras de IgM menores que los pacientes con CBP, mientras que la IgG suele ser mayor en los pacientes con CAI que en los que tienen CBP. Del mismo modo, las cifras de transaminasas son más elevadas en la CAI¹⁰. No obstante, en ningún estudio estas cifras alcanzan diferencias significativas, por lo que su verdadero significado clínico es incierto.

Histología en la colangitis autoinmune

No existen diferencias sustanciales en la histología de los pacientes con CAI y la CBP. Por tanto, en ausencia de datos clínicos, bioquímicos o – fundamentalmente - serológicos, el diagnóstico diferencial entre ambas entidades no es posible¹¹. Estos pacientes suelen presentar ductopenia, proliferación ductulillar en la periferia de los espacios porta, infiltración neutrofilica, colestasis, necrosis erosiva biliar, linfocítica o periportal, hepatitis lobulillar o granulomas portales¹². A pesar de encontrarnos ante dos entidades histológicamente similares, ciertos estudios encuentran mayor daño biliar en

los pacientes con CBP que en los pacientes con CAI, en el sentido que los primeros parecen presentar mayor frecuentemente lesión ductal florida, colestasis, granulomas portales y necrosis erosiva biliar¹³. Por lo tanto, el estudio anatomopatológico no nos permite para clasificar adecuadamente a los pacientes con colestasis de origen autoinmune, siendo útil solamente para conocer el estadio evolutivo de la enfermedad o realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades que afecten a los conductos biliares de mediano y pequeño tamaño, como la colangitis esclerosante o la ductopenia idiopática del adulto.

Serología en la colangitis autoinmune

Este es el apartado que genera mayor controversia. Serológicamente, los AMA son los anticuerpos más específicos de CBP. No obstante, estos parecen actuar como simples marcadores de la enfermedad, sin jugar ningún papel en la gravedad, progresión o respuesta al tratamiento estandar con ácido ursodesoxicólico (AUDC)¹⁴. Sin embargo, los AMA pueden aparecer positivos en personas sanas e incluso en familiares asintomáticos de pacientes con CBP^{15,16}. Los AMA son autoanticuerpos que interaccionan frente a una subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC), la cual se encuentra en la membrana interna mitocondrial¹⁷. Hasta 9 subtipos de AMA han sido descritos, siendo los únicos específicos para CBP los anti-M2¹⁸. Inicialmente, el método de detección de AMA era mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI). Pacientes que fueron negativos para AMA con esta técnica, pero con características clínicas, bioquímicas e histológicas de CBP, eran catalogados posteriormente como CBP AMA-negativos. Esto es debido a que la IFI no es capaz de discriminar adecuadamente a los anticuerpos anti-M2. Posteriormente, con la introducción de técnicas de ELISA o Inmunoblot, la sensibilidad y especificidad de los AMA para el diagnóstico de CBP aumentó hasta el 95 y

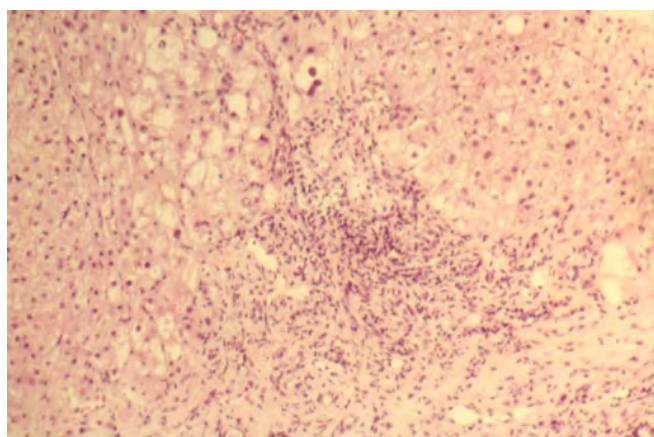


Figura 1

Paciente con colangitis autoinmune, con proliferación ductular y necrosis erosiva biliar.

98% respectivamente¹⁹. Por tanto, los pacientes catalogados como CAI debido a negatividad de AMA mediante IFI, deberían ser redefinidos como CBP en caso de positividad de AMA mediante técnicas de ELISA o inmunoblot^{20,21}.

Otros autoanticuerpos hallados en pacientes con CPB son los anticuerpos antinucleares (ANA). Estos se encuentran presentes entre el 30 y el 70% de los pacientes con CBP^{22,23}. De hecho, otra de las posibles nomenclaturas para el síndrome de colangitis autoinmune fue motivada por este hecho, como CBP-ANA positivo²⁴. Varios ANA han mostrado alta especificidad para el diagnóstico de CBP. Entre ellos, el anti-Gp210, dirigido frente a una proteína situada en la envuelta poro nuclear ha mostrado cifras de especificidad hasta del 95%, aunque su sensibilidad es baja²⁵. Otro tipo de ANA, en este caso con un patrón de multiple nuclear dots, es el anti-Sp100, se ha observado casi en la mitad de los pacientes con CBP, siendo altamente específico de CBP a títulos altos al igual que el anti-Gp210^{26,27}. Otro ANA que mostró en un primer estudio una alta especificidad para el diagnóstico de CBP es el anti-Np62²⁸, aunque hay escasez de investigaciones en este sentido, por lo que su verdadero papel en el diagnóstico de CBP no es claro.

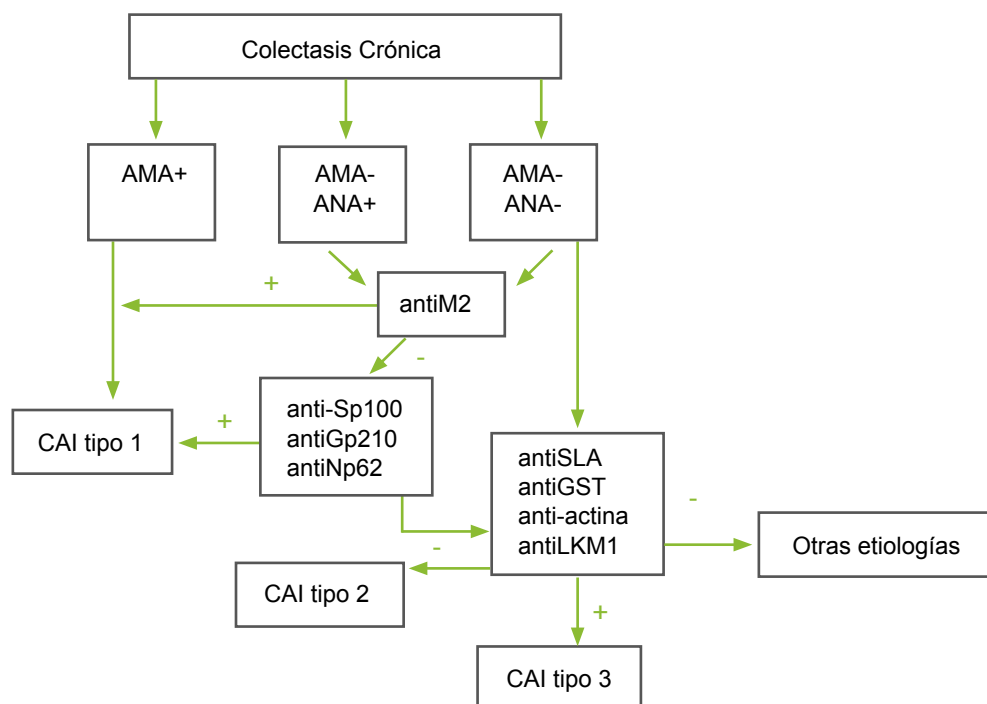
Autoanticuerpos específicos de hepatitis autoinmune, como los anti-actina, anticitoqueratina²⁹, anti SLA/LP³⁰ ó p-ANCA³¹, han sido descritos en ocasiones en pacientes con CBP. El verdadero significado de estos autoanticuerpos en la CBP está aún por definir, aunque parece ser que la presencia de estos indica formas hepatocíticas de la enfermedad.

Clasificación de la colangitis autoinmune

Ante el acúmulo de datos previamente descritos, y la ausencia de un consenso claro acerca de la nomenclatura más correcta para estas entidades, varios han sido los intentos de catalogación y clasificación³². Como vimos en el primer apartado de esta revisión, podría deducirse que lo más correcto sería adoptar el término colangitis autoinmune para todo el grupo de enfermedades colestásicas crónicas de probable etiología autoinmune, incluyendo la CBP, debido a que el término cirrosis puede ser errático en esta enfermedad⁹. Además, el hecho de que situaciones clínicas consideradas clásicamente como los dos extremos de un espectro de enfermedad hepática autoinmune, como son la HAI y la CBP, compartan anticuerpos e histología mixta, apoyaría este intento de clasificación. Para ello, nuestro grupo coordinó un estudio multicéntrico español en el que se incluyeron 194 pacientes con enfermedad colestásica autoinmune, intentando extraer conclusiones acerca de una posible clasificación de estos pacientes. Así, esta clasificación de Romero et al. sería la siguiente (Algoritmo 1):

- a. Colangitis autoinmune tipo 1. Pacientes con colestasis crónica que presenta AMA positivo ó anti-M2 por ELISA o Inmunoblot positivo ó anti-Sp100, anti-Gp210 ó anti-Np62 positivos.

Algoritmo I. Propuesta de clasificación de las enfermedades colestásicas crónicas de probable origen autoinmune.



b. Colangitis autoinmune tipo 2. Pacientes con AMA negativo y ANA positivo pero sin anti-Sp100, anti-Gp210, ni anti-Np62.

c. Colangitis autoinmune tipo 3. Pacientes con sospecha de colangitis autoinmune que presenten anticuerpos específicos de hepatitis autoinmune como anti-SLA, anti-GST o anti-actina, antiLKM-1 o antiCK8/18.

En conclusión, la colangitis autoinmune constituye un síndrome heterogéneo, difícil de catalogar sin crear discusión. La mejor comprensión de la fisiopatología de las enfermedades colestásicas autoinmunes, así como la mejora de los métodos diagnósticos disponibles, posibilitará un mejor conocimiento de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Charcot JM. Leçons sur les maladies du foie, des voies biliaires et des reins. Paris, 1877.
2. Mackay IR, Whittingham S. "Auto-immune" chronic hepatitis. Postgrad Med. 1967; 41:72-83.
3. Williamson JM, Chalmers DM, Clayden AD, Dixon MF, Rudde-ll WS, Losowsky MS. Primary biliary cirrhosis and chronic active hepatitis: an examination of clinical, biochemical, and histopathological features in differential diagnosis. J Clin Pathol 1985;38:1007-12.
4. Colombato LA, Alvarez F, Cote J, Huet PM. Autoimmune cholangiopathy: the result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? Gastroenterology 1994;107:1839-43.
5. Horsmans Y, Piret A, Brenard R, Rahier J, Geubel AP. Autoimmune chronic active hepatitis responsive to immunosuppressive therapy evolving into a typical primary biliary cirrhosis syndrome: a case report. J Hepatol 1994;21:194-8.
6. Brunner G, Klinge O. A chronic destructive non-suppurative cholangitis-like disease picture with antinuclear antibodies (immunocholangitis). Dtsch Med Wochenschr 1987;112:1454-8.
7. Lacerda MA, Ludwig J, Dickson ER, Jorgensen RA, Lindor KD. Antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 1995;90:247-9.
8. Ben-Ari Z, Dhillon AP, Sherlock S. Autoimmune cholangiopathy: part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. Hepatology 1993; 18: 10-15.
9. Sherlock S. Autoimmune cholangitis: a unique entity? Mayo Clin Proc 1998; 73: 184-190.
10. Michieletti P, Wanless IR, Katz A, Scheuer PJ, Yeaman SJ, Basendine MF et al. Antimitochondrial antibody negative primary biliary cirrhosis: a distinct syndrome of autoimmune cholangitis. Gut 1994;35:260-5.
11. Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and au-

- toimmune cholangitis. *Bailliere Best Pract Clin Gastroenterol* 2000;14:601-13.
12. Portmann B, Popper H, Neuberger J, Williams R. Sequential and diagnostic features in primary biliary cirrhosis based on serial histologic study in 209 patients. *Gastroenterology* 1985;88:1777-90.
 13. Watanabe S, Degishi A, Uchida N, Kurokohchi K, Arima K, Nishioka M et al. Histopathologic comparison of anti-mitochondrial antibody-positive primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangiopathy. *Hepatology* 2000;19:41-51.
 14. Neuberger J. Antibodies and primary biliary cirrhosis- piercing together the jigsaw. *J Hepatol* 2002;36: 126-9.
 15. Shibata M, Onozuka Y, Morizane T, Koizumi H, Kawaguchi N, Miyakawa H et al. Prevalence of antimitochondrial antibody in Japanese corporate workers in Kanagawa prefecture. *J Gastroenterol* 2004;39:255-9.
 16. Klein R, Berg PA. Demonstration of "naturally occurring mitochondrial antibodies" in family members of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1990;12:335-41.
 17. Fussey SP, Guest JR, James OF, Bassendine MF, Yeaman SJ. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988;85:8654-8.
 18. Miyakawa H, Kikuchi K, Jong Hon K, Kawaguchi N, Yajima R, Ito Y et al. High sensitivity of a novel ELISA for anti-M2 in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2001; 36:33-38.
 19. Talwalkar J, Lindor K. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003; 362: 53-61
 20. Miyakawa H, Tanaka A, Kikuchi K, Marsushita M, Kitazawa E, Kawaguchi N, et al. Detection of antimitochondrial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with primary biliary cirrhosis using recombinant autoantigens. *Hepatology* 2001;34:243-8.
 21. Kitami N, Komada T, Ishii H, Shimizu H, Adachi H, Yamaguchi Y, et al. Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 1995;34:496-501.
 22. Powell F, Schoroeter AL, Dickson ER. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1984;4:287-8.
 23. Mzali S, Johanet C, Chretien P, Abuaf N. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:690-5.
 24. Primo J, Miralles A, Ferrando J, Albert A, Julve R, Gomez A et al. Atypical primary biliary cirrhosis or autoimmune cholangitis? *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:505-9.
 25. Lassoued K, Brenard R, Degos F, Courvalin JC, André C, Danon R et al. Antinuclear antibodies directed to a 200 kD polypeptide of the nuclear envelope in primary biliary cirrhosis. A clinical and immunological study of a series of 150 patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1990;99:181-6.
 26. Zuchenr D, Sternsdorf T, Szostecki C, Heathcote EJ, Cauch-Dudek K, Will H. Prevalence, kinetics and therapeutic modulation of autoantibodies against Sp100 and promyelocytic leukemia protein in a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;26:1123-30.
 27. Romero Gómez M, Wichmann I, Otero Fernández MA, Suárez García E, Grande L, Núñez J, et al. Anti-Sp100 and anti-Gp210 in the diagnosis of primary biliary cirrhosis in patients with autoimmune cholangitis. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:11-3.
 28. Wesierka-Gadek J, Hohenauer H, Hitchman E, Penner E. Autoantibodies against nucleoporin p62 constitute a novel marker of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1996;110:840-7.
 29. Zamanou A, Tsirogianni A, Terzoglou C, Balafas A, Economidou I, Lymberi P. Anti-smooth muscle antibodies (ASMAs) and anti-cytoskeleton antibodies (ACTAs) in liver diseases: a comparison of classical indirect immunofluorescence with ELISA. *J Clin Lab Anal* 2002;16:194-201.
 30. Kanzler S, Bozkurt S, Herkel J, Galle PR, Dienes HP, Lohse AW. Presence of SLA/LP autoantibodies in patients with primary biliary cirrhosis as a marker for secondary autoimmune hepatitis (overlap syndrome) *Dtsch Med Wochenschr* 2001;126:450-6.
 31. Lindgren S, Nilsson S, Nassberger L, Verbaan H, Wieslander J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic liver diseases: prevalence, antigen specificity and predictive value for diagnosis of autoimmune liver disease. *Swedish Internal Medicine Liver Club (SILK). J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:437-42.
 32. Sánchez-Pobre P, Solís-Herruzo JA. Autoimmune cholangitis, nosological location. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:795-8.

HEPATOTOXICIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Rocío González-Grande, Raúl J. Andrade, Juan Víctor Martos-Van Dussen, Pedro Rosón, Beatriz García-Muñoz. M^a Isabel Lucena*

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo

*Servicio de Farmacología Clínica

Hospital Universitario "Virgen de la Victoria"
Málaga.

Introducción

La lesión hepática de origen tóxico constituye un reto para el clínico, implicado en la identificación de reacciones hepatotóxicas, y para la industria farmacéutica, por ser la primera causa de suspensión de comercialización y restricción de indicaciones de fármacos¹. Prácticamente cualquier medicamento prescrito puede ser tóxico para el hígado en individuos susceptibles. Aunque la hepatotoxicidad no se relaciona con grupos específicos de fármacos, los AINE, antibióticos, psicotrópicos e hipolipemiantes, han sido los más frecuentemente implicados en un estudio poblacional². La incidencia real de reacciones hepatotóxicas no se conoce con exactitud; sólo una minoría de casos se notifica de forma voluntaria a través de la "tarjeta amarilla", y, frecuentemente, existe dificultad para establecer relación causal entre determinada lesión hepática y la exposición a un fármaco concreto. A ello se suma la ausencia de parámetros específicos de toxicidad hepática, y la similitud entre una reacción hepatotóxica y cualquier síndrome hepático agudo o crónico. No obstante lo anterior, actualmente los casos de hepatotoxicidad parecen estar en aumento, probablemente en relación, de una parte con una mayor exposición a fármacos y, por otra, con un mayor nivel de sospecha y un refinamiento en los criterios diagnósticos de enfermedad hepática. Recientes publicaciones implican a más de 1.100 fármacos en reacciones de toxicidad hepática³, y se asume que una proporción importante de casos de hepatitis aguda, y el 10-15 % de fallo hepático fulminante, considerados de origen idiopático, son secundarios a fármacos⁴, y, hasta el 2% de casos de ictericia ingresadas en un hospital, son de origen tóxico⁵. Por otra parte, aunque la etiología tóxica de una enfermedad hepática es, en general menos frecuente que otras, puede ser la más prevalente en determinados contextos como pacientes polimedicados de edad avanzada y del sexo femenino⁶.

Biotransformación hepática de los fármacos

Las reacciones metabólicas tienen como finalidad la transformación de los fármacos, sustancias lipofílicas, en

compuestos más solubles, facilitando así su eliminación. Estas reacciones se clasifican en tipo I o de bioactivación, y tipo II, o de conjugación. Las oxidaciones son las reacciones de fase I más frecuentes, aunque también se producen hidrólisis y reducciones. El principal sistema enzimático responsable es el citocromo P450, que forma parte de una superfamilia de oxidasas. Paradójicamente este primer paso del metabolismo puede generar sustancias o metabolitos biológicamente activos, responsables de los efectos farmacológicos y, en ocasiones, de los tóxicos, por lo que se han denominado reacciones "toxificadoras". Estos metabolitos generados deben ser inactivados mediante las reacciones de fase II, fundamentalmente la glucuroconjugación, pero también la sulfatación, metilación o acetilación, todas ellas reacciones "detoxificadoras"⁷. Recientemente, se ha identificado otra fase en la eliminación de un fármaco, la III, en la que adquieren gran importancia los transportadores canaliculares de membrana (ej. Mrp2, Mrp 3, Bsep) cuya expresión o inhibición condicionaría modificaciones en la excreción de los fármacos y se constituirían a su vez como dianas para el desarrollo de hepatotoxicidad (ej. terbinafina)⁸.

Diferentes factores (genéticos, edad, enfermedades asociadas, tratamientos concomitantes) pueden originar un desequilibrio entre la generación de metabolitos de la fase I y su inactivación por los sistemas enzimáticos de fase II, desencadenándose el proceso de toxicidad hepatocitaria.

Mecanismos de toxicidad hepática

Las sustancias capaces de producir lesión hepática tóxica se denominan hepatotoxinas, y se clasifican en intrínsecas e idiosincrásicas. Las hepatotoxinas intrínsecas originan toxicidad dosis-dependiente, predecible y reproducible. Sin embargo, la toxicidad idiosincrásica no guarda relación con la dosis administrada, y no puede ser predicha ni reproducida en el animal de experimentación⁹. Las hepatotoxinas producen lesión hepatocitaria citotóxica, metabólica o genotóxica (Figura 1)¹⁰, generalmente a través de metabolitos tóxicos generados durante su biotransformación, sobre todo

radicales libres que ocasionan la peroxidación de lípidos de membranas, pero también moléculas electrofílicas capaces de reaccionar con proteínas, dando lugar a aductos fármaco-proteínas que actúan como neoantígenos¹¹. Estos neoantígenos, formados a nivel de citosol, migran hacia la membrana celular, vía vesicular o uniéndose con moléculas HLA de membrana (Figura 1), desde donde estimulan la respuesta inmune celular y humoral¹².

La lesión citotóxica culmina en la muerte celular, por necrosis o por apoptosis. La necrosis es consecuencia directa de la peroxidación de lípidos de membrana, dando lugar a la rotura celular y a la salida de componentes citosólicos al espacio extracelular. La apoptosis es otro tipo de citotoxicidad, caracterizada por la condensación progresiva de la cromatina nuclear, descrita sobre todo en la relación con la toxicidad por ácidos biliares, y mediada por un mecanismo dependiente de Fas (proteína receptora de la familia de receptores de TNF- α). El exceso de ácidos biliares en el citosol hepático ocasiona la translocación del Fas citosólico a la membrana, uniéndose a su ligando fisiológico (FasL), lo que desencadena la cascada de caspasas que culmina en la apoptosis celular¹³. Sin embargo, el efecto citotóxico también puede ser secundario al estrés oxidativo que se genera durante el metabolismo de las toxinas. En situación de estrés oxidativo se produce en la célula una deplección de ATP, trastornos en la homeostásis iónica, sobre todo del calcio, y la oxidación de los grupos sulfidrilos de las proteínas, lo que conduce en última instancia a la pérdida de la integridad celular¹¹.

La alteración del metabolismo celular no siempre conduce a su muerte. El trastorno en el metabolismo de los lípidos, sobre todo a nivel mitocondrial, por inhibición de la β -oxidación o la fosforilación oxidativa, o interfiriendo en la síntesis

de DNA mitocondrial, origina fenómenos de esteatosis. Las diferentes etapas en la formación de la bilis también pueden verse afectadas, al igual que su secreción al canalículo biliar, por lesión de la membrana a este nivel, generando situaciones de colestasis¹⁴.

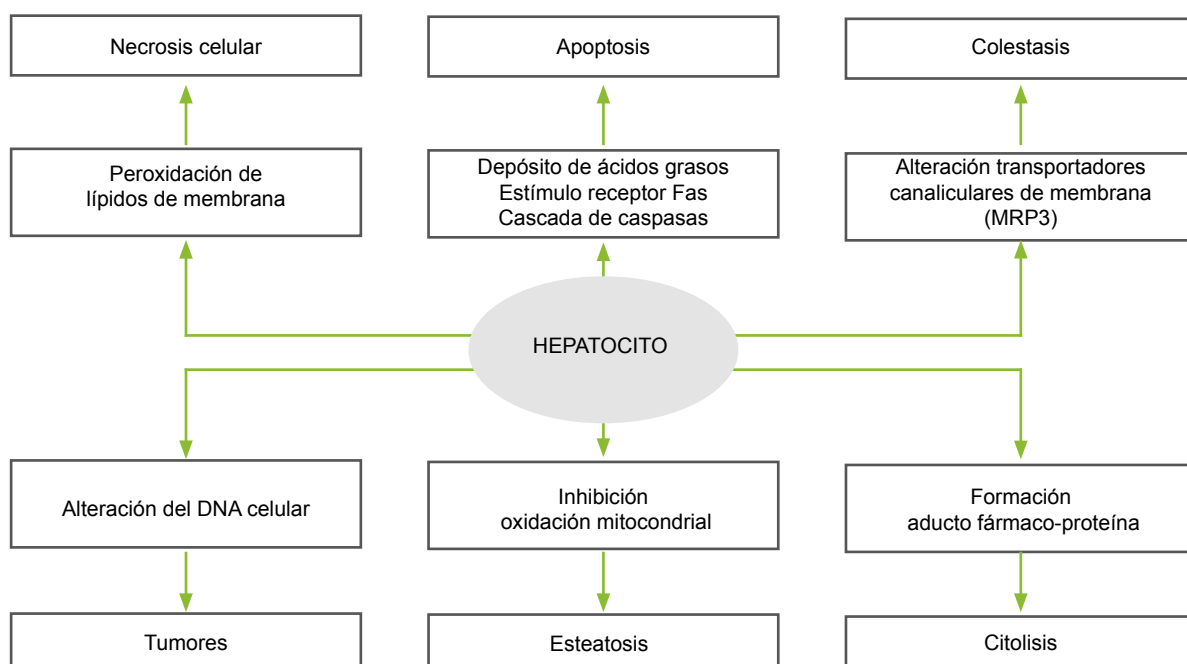
Finalmente, algunos metabolitos pueden alterar el DNA celular, punto de partida para el desarrollo de tumores hepatocitarios primarios.

Manifestaciones clínicas de hepatotoxicidad

La expresión clínica de la hepatotoxicidad es muy variable, abarcando desde alteraciones asintomáticas y reversibles de las transaminasas, hasta enfermedad hepática fulminante. Aunque el hepatocito es la célula diana del efecto tóxico de los fármacos, cualquier célula puede afectarse (endoteliales, estrelladas, ductales). Esto explica porqué la enfermedad hepática tóxica puede simular en la práctica cualquier síndrome hepático agudo o crónico. Sin embargo, las formas clínicas agudas son las más frecuentes y la hepatitis aguda, icterica o anictérica, supone el 90% de los casos.

La conferencia internacional de consenso estableció que, en ausencia de histología hepática que describiera el síndrome, existe lesión hepática cuando se cumple, al menos, una de las siguientes alteraciones¹⁵: aumento de ALT más de dos veces el límite superior de la normalidad (N), aumento de bilirrubina conjugada más de dos veces el límite superior de la normalidad o aumento combinado de ALT, fosfatasas alcalinas (FAS) o bilirrubina total, con una elevación superior

Figura 1. Mecanismos auxiliares de hepatotoxicidad



a 2N en al menos una de ellas. Además, la lesión se clasifica en hepatocelular, si $ALT > 2N$ ó el cociente $ALT/FAS > 5$, colestásica si $FAS > 2N$ o $ALT/FAS < 2$ y mixta, si $ALT > 2$ y $ALT/FAS > 2$ pero < 5 . Se considera lesión crónica cuando la alteración de las transaminasas persiste más de tres meses.

Formas clínicas agudas (Tabla I)

Lesión hepatocelular aguda

La hepatitis aguda es la manifestación clínica más frecuente de las reacciones de hepatotoxicidad. Los agentes tóxicos que pueden producir este tipo de variedad clínica se muestran en la Tabla 1¹⁶. En general, son hepatotoxinas intrínsecas o idiosincrásicas metabólicas que ocasionan citotoxicidad sobre el hepatocito que se traduce en cambios morfológicos, como vacuolización y acidofilia, y la consecuente muerte celular¹⁷. La necrosis hepatocitaria puede ser zonal (afecta a al lobulillo, pero conserva su estructura) o no zonal (destrucción difusa del lobulillo). La necrosis zonal, a su vez, se clasifica en periférica, si afecta a la zona 1 del acino de Rappaport, mediozonal, si afecta a la zona 2, y centrolobulillar, si afecta a la zona 3. Esta última es la más frecuente ya que es la zona donde existe mayor concentración de citocromo P-450 y menor reserva de sustancias detoxificadoras como el glutatión¹⁸. La lesión centrolobulillar es típica de hepatotoxinas intrínsecas como el paracetamol o tetracloruro de carbono.

Clínicamente, aunque puede ser asintomática, generalmente cursa con mal estado general, astenia y anorexia, con o sin ictericia y se acompaña de una marcada elevación de ALT y AST, con mínima afectación de las enzimas de colestasis. Además si el mecanismo ha sido inmunoalérgico pueden existir signos de hipersensibilidad, como exantema, eosinofilia, trombopenia y fiebre.

El pronóstico depende de la extensión de la necrosis hepatocitaria, pudiendo alcanzar una mortalidad del 10-15% en caso de presentación con ictericia, por progresión hacia un fallo hepático fulminante, sobre todo si persiste la exposición al agente causal una vez iniciados los síntomas¹⁹.

Lesión colestásica aguda

Existen dos tipos¹⁵, el síndrome de colestasis agudo tipo canalicular (pura o blanda), asociado a esteroides sexuales, y el hepatocanalicular (hepatitis aguda colestásica), asociado a fármacos tales como clorpromacina (Tabla 1). La colestasis aguda canalicular se debe a la retención de ácidos biliares por inhibición de la proteína excretora de bilis. Generalmente no se asocia a necrosis significativa de los hepatocitos, aunque pueden inducir la apoptosis vía FasL, como se expuso previamente. Clínicamente cursan con ictericia y prurito, en relación con una marcada elevación de la bilirrubina, y en menor medida de la FAS. Las transaminasas séricas, si se incrementan, lo hacen sólo discretamente. La evolución de esta variedad clínica es buena, con resolución completa las

semanas de suspender el agente causal²⁰.

La hepatitis aguda colestásica se produce por la lesión conjunta de los ductos biliares y de los hepatocitos circundantes. Además de ictericia, es frecuente la fiebre elevada. Pueden añadirse manifestaciones de hipersensibilidad (amoxicilina-clavulánico) o dolor en hipocondrio derecho (estolato o el etilsuccinato de eritromicina)¹⁹. La FAS, la GGT y las transaminasas séricas se elevan de forma moderada. En general, tiene buena evolución tras cesar la exposición al tóxico, aunque un 1% de los casos persiste la lesión por destrucción de los colangiocitos, fenómeno conocido como ductopenia y que simula una cirrosis biliar primaria²¹.

Formas mixtas

En ocasiones se producen manifestaciones clínicas y patológicas intermedias entre la lesión hepatocelular y la colestásica, denominándose formas mixtas. En esta variedad son frecuentes los granulomas hepáticos. Los agentes más frecuentemente relacionados con formas mixtas son el alopurinol, la carbamazepina y la quinidina¹⁹.

Esteatosis microvesicular

Constituye una forma de hepatotoxicidad menos frecuente pero grave, que se relaciona con el daño a nivel mitocondrial. El comienzo suele ser insidioso y las manifestaciones sistémicas son inespecíficas. Las transaminasas se elevan alrededor de 10N. La ictericia aparece de forma tardía, y se asocia a otros fenómenos tales como acidosis láctica, miopatía y neuropatía periférica. El ácido acetilsalicílico, el ácido valproico, la tetraciclina, la amiodarona y algunos antirretrovirales, son los fármacos más frecuentemente implicados²².

Formas clínicas Crónicas (Tabla II)

Hepatitis crónica activa

Se asocia a cambios inflamatorios crónicos y a un síndrome hepático similar a la hepatitis autoinmune. Es más frecuente en mujeres, tiene un comienzo insidioso con fatiga y anorexia, y se caracteriza por hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos (antinucleares y antimúsculo liso). La principal diferencia con la hepatitis autoinmune es la desaparición progresiva de los autoanticuerpos al suspender la medicación. Si la evolución no es buena se postula el uso de corticoides²³.

Esteatosis crónica

Generalmente es macrovesicular, excepto la producida por el valproato que es microvesicular. La hepatomegalia asintomática suele ser el único hallazgo clínico, aunque la amiodarona puede producir una degeneración grasa con un desenlace mortal²⁴.

Tabla I. Fármacos implicados en la producción de hepatotoxicidad aguda

Lesión hepatocelular

Acarbosa	Iproniazida	Preparados herbales (kava-kava)
Ácido valproico	Isoniacida	Risperidona
Alopurinol	Inhibidores selectivos de recaptación	Ritodrina
Amiodarona	Serotonina	Sulfasalazina
Amoxicilina, ampicilina	Ketoconazol	Tacrina
Anti-VIH	Mebendazol, albendazol, pentamidina	Terbinafina
Antiinflamatorios no esteroideos	Mesalazina	Tetraciclina
Asparaginasa	Metotrexato	Tolcapone (retirado)
Bentazapem	Minociclina	Topiramato
Cocaína, éxtasis y derivados de anfetaminas	Nitrofurantóina	Trazodona
Difenilhidantoína	Nefazodona	Trovafloxacino
Flutamida	Omeprazol	Venlafaxina
Halotano, sevoflurano	Penicilina G	Verapamil
Hipolipemiantes	Pirazinamida	Vitamina A

Lesión colestásica

Colestasis con hepatitis (hepatitis aguda colestásica)

Amoxicilina-clavulánico	Rifampicina	Captopril
Bupropión	Tamoxifeno	Cloxacilina
Macrólidos	Ticlopidina	Dicloxacilina
Sulfonamidas	Troglitazona (retirado)	Interleucinas IL-2, IL-6, IL-12
Amineptina (retirado)	Azatioprina	Metimazol
Carbamazepina	Esteroides anabolizantes	Diazepam, nitrazepam
Clorpromacina	Antidepresivos tricíclicos	Cotrimoxazol
Terbinafina, fluconazol	Mirtazapina	Sulindac
Sales de oro, penicilamina	Eritromicina ésteres	Sulpiride
Mianserina	Fenotizaínas	Tiabendazol
Fenobarbital	Cirpofloxacino, norfloxacino	Tetraciclinas

Colestasis sin hepatitis (pura o blanda)

Contraceptivos orales	Estrógenos	Andrógenos
-----------------------	------------	------------

Colangitis esclerosante

Floxuridina

Colangiodestructiva

Clorpromacina, ajmalinal

Tabla II. Fármacos implicados en la producción de hepatotoxicidad aguda

Hepatitis crónica

Ácido valproico
Amiodarona
Halotano
Isoniazida
Metotrexato
Nitrofurantóina
Minociclina

Colestasis crónica

Amoxicilina-clavulánico
Doxiciclina
Antidepresivos tricíclicos
Clorpromacina
Floxuridina

Hepatitis granulomatosa

Alopurinol
Carbamazepina
Sulfonamidas
Penicilamina
Diltizem

Enfermedades vasculares

Anticonceptivos orales
Azatioprina
Antineoplásicos
Estrógenos
Andrógenos
Tamoxifeno

Fosfolipidosis y esteatohepatitis

Amiodarona
Nifedipino
Diltiazem
Tamoxifeno

Esteatosis

Corticoides
Metotrexato

Tumores

Andrógenos
Estrógenos
Anticonceptivos orales

Fosfolipidosis

Se produce por el acúmulo de fosfolípidos en los lisosomas de los hepatocitos y de las células de Kupffer, dando lugar a hepatocitos granulares y espumosos. Clínicamente se manifiesta con hepatomegalia y disfunción hepática moderada. En caso de administración crónica del fármaco se puede producir cirrosis²⁵.

Colestasis crónica

Simula clínicopatológicamente a la cirrosis biliar primaria, pero no se identifican anticuerpos antimitocondriales. Cursa con incremento importante de la fosfatasa alcalina y de la gammaglutamiltransferasa, incremento que puede persistir incluso meses después de la retirada del fármaco, aunque sólo excepcionalmente evolucionan a fallo hepático²⁶. Bajo la misma base racional que en la cirrosis biliar primaria en la colestasis tóxica prolongada (ej. amoxicilina-clavulánico), se ha ensayado terapéuticamente el ácido ursodesoxicólico²³.

Cirrosis hepática

Aunque puede ser el estadio final de otro tipo de lesión hepática como se ha comentado en el apartado previo, generalmente se produce por la acción directa del fármaco. Así, el metotrexato y etretinato pueden producir fibrosis hepática que evoluciona de forma silente hasta la cirrosis con hipertensión portal²⁷.

Lesión granulomatosa

Múltiples fármacos pueden originar granulomas no caseificantes en el hígado, que pueden cursar de forma asintomática, asociarse a hepatitis o a colestasis, e incluso a manifestaciones de hipersensibilidad²⁸.

Lesión vascular

El síndrome de Budd-Chiari, o trombosis de las venas suprahepáticas, se relaciona con los anticonceptivos orales y su gravedad depende de la extensión y la velocidad de instauración, aunque suele cursar con cirrosis descompensada²⁹. La enfermedad venooclusiva, principalmente por azatioprina y ciclofosfamida, se caracteriza por la oclusión por tejido conectivo de las venas centrolobulillares y suele producir fibrosis y cirrosis³⁰. La peliosis hepática, secundaria a esteroides anabolizantes, se debe a la presencia de forma difusa por el hígado de pequeñas cavidades de sangre, rodeadas de hepatocitos. Aunque puede ser asintomática, también ocasiona ictericia, hipertensión portal o incluso hemoperitoneo si se rompen²³.

Tumores

El adenoma hepatocelular se ha relacionado clámicamente con la ingesta crónica de anticonceptivos orales. Se trata de un tumor benigno que suele descubrirse de forma casual y que disminuye de tamaño al retirar el fármaco. Los anticonceptivos orales también se han implicado en el

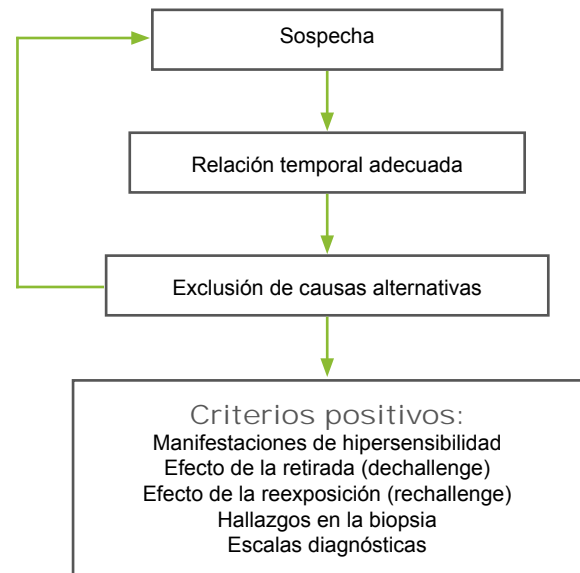
desarrollo de la hiperplasia nodular focal, que no evoluciona a carcinoma y que admite seguimiento ecográfico³¹. Algunos tóxicos producen tumores hepáticos malignos tales como hepatocarcinoma o colangiocarcinoma.

Diagnóstico de hepatotoxicidad

El diagnóstico de hepatotoxicidad, dificultado por la ausencia de parámetros específicos, se basa en el alto nivel de sospecha, sobre todo en población de alto riesgo, la exclusión de otras causas de enfermedad hepática y la presencia de "criterios positivos" (Figura 2). Es preciso una exhaustiva anamnesis, registrando los fármacos consumidos, prescritos y de libre dispensación, así como productos de herboristería y drogas de abuso, tarea en muchas ocasiones difícil por el consumo simultáneo de fármacos, tratamientos subrepticios (drogas, automedicación) e información perdida (olvidada u ocultada).

La relación cronológica es de suma importancia. El período de latencia entre la exposición al tóxico y la presentación de enfermedad es muy variable, desde días a años, pero son especialmente sospechosos los fármacos administrados durante los tres meses previos. Períodos de latencia de pocos días sugieren sensibilización previa (mecanismo inmunoalérgico), y latencias prolongadas orientan a toxicidad idiosincrásica metabólica, o bien a que las lesiones requieren exposición prolongada como la enfermedad venooclusiva. Es importante tener en cuenta que se pueden producir manifestaciones de hepatotoxicidad semanas después de suspender un fármaco como en el caso del halotano o amoxicilina-clavulánico³².

Figura II. Evaluación diagnóstica de una sospecha de hepatotoxicidad



La exclusión de otras causas de enfermedad hepática, además de la alcohólica, incluye la realización de serología viral completa (virus de la hepatitis A, B y C, citomegalovirus y virus de Epstein Barr), si existe afectación sistémica, fiebre y diarrea se incluye además serología de *Campylobacter*, *Salmonella*, *Listeria* y *Coxiella*, estudio de autoinmunidad (ANA, ANCA, AMA, AntiLKM-1), determinación de cobre, ceruloplasmina, hierro, ferritina y α -1 antitripsina. El estudio debe complementarse con pruebas de imagen (rutinariamente una ecografía), y en los casos de colestasis técnicas complementarias (colangiografía y/o ERCP) para descartar una obstrucción biliar.

El conocimiento de los factores de riesgo de hepatotoxicidad podría facilitar la identificación de la población más susceptible; sin embargo, estos son muy variables y mal conocidos. Los factores genéticos se relacionan con deficiencias enzimáticas, principalmente en el citocromo P-450 y con la capacidad de acetilación que puede predisponer a algún tipo de toxicidad. Actualmente existe controversia respecto a si variaciones genéticas en moléculas de HLA II determinarían cierta predisposición a hepatotoxicidad por el papel que éstas desempeñan en la respuesta inmune (presentación de antígenos)¹⁶. Las personas de más de 50 años parecen tener un riesgo relativo de hepatotoxicidad mayor que los sujetos más jóvenes, probablemente relacionado con la polimedicación, la disminución de los sistemas enzimáticos y del aclaramiento renal de tóxicos. Clásicamente se ha considerado el sexo femenino más vulnerable a reacciones de toxicidad hepática, aunque diversos estudios no lo confirman¹⁶. Es posible que esta mayor predisposición en mujeres se relacione con la propensión de la mujer para consumir determinados fármacos o tóxicos como los preparados herbales. La existencia de enfermedad hepática previa, en general, no aumenta el riesgo de toxicidad por fármacos, porque muchas rutas metabólicas permanecen intactas hasta estadios finales de la enfermedad (conjugación con glucurónico), pero se dificulta la identificación de la reacción hepatotóxica por la posible confusión con la evolución natural de la patología de base. Existen excepciones como, por ejemplo, la hepatitis C que parece aumentar el riesgo de toxicidad por antituberculosos e ibuprofeno³³ y de enfermedad venooclusiva por terapia mieloablativa¹⁰. El antecedente de una reacción hepatotóxica puede predisponer a nuevos episodios, tanto a fármacos diferentes (predisposición genética), como a fármacos de una misma familia (reacción cruzada).

Los criterios positivos en el diagnóstico de hepatotoxicidad incluyen la presencia de manifestaciones de hipersensibilidad, la buena evolución clínica y analítica tras la supresión del fármaco y la reaparición del síndrome hepático tras la reexposición. Este último criterio, que confirmaría el diagnóstico, puede tener falsos negativos si el tiempo de reexposición es insuficiente para reproducir el daño y, además, no está justificado por motivos éticos, ya que puede ocasionar daño hepático más grave que el inicial. La biopsia hepática no está indicada de forma general, y suele realizarse para excluir otras causas, cuando el agente sospechoso no se ha relacionado previamente con reacciones hepatotóxicas o con fines pronósticos. La presencia de necrosis centrolobulillar, infiltra-

do de eosinófilos, destrucción de ductos biliares y granulomas apoyan al diagnóstico¹⁸.

El principal problema en el diagnóstico de hepatotoxicidad es la atribución de causalidad a un determinado agente. Por ello, se han elaborado escalas que asignan un valor cuantitativo a esta causalidad. Aunque existen diferentes algoritmos y escalas, las más utilizadas, son la escala del CIOMS³⁵ y la de María y Vitorino³⁶. La primera (Tabla 3) consta de seis axiomas que se puntúan según un baremo predefinido y la puntuación final obtenida clasifica el caso en definitivo o altamente probable, probable, posible, improbable o excluido. Este método fue validado originalmente utilizando casos reales de hepatotoxicidad con reexposición positiva, demostrando ser suficientemente sensible para identificar una hepatotoxicidad desconocida previamente y altamente específica. La escala de María y Vitorino tiene cinco componentes (Tabla 3), su validez se obtuvo a partir de casos reales y ficticios, pero presenta limitaciones, principalmente en la evaluación de toxicidad por fármacos con períodos de latencia muy largos, o en lesiones que evolucionan a la cronicidad tras la retirada del agente. Comparando ambas escalas se apreciaron discrepancias, sobre todo en el diagnóstico de colestasis, casos con período de latencia prolongado, evolución a la cronicidad y fallo fulminante, demostrando que en estos casos la eficacia de la escala CIOMS supera a la de María y Vitorino³⁷.

Tratamiento

No existe tratamiento específico, excepto en la hepatotoxicidad por paracetamol, en la que la N-acetilcisteína constituye el antídoto de elección. La medida más importante es la inmediata retirada del agente sospechoso, lo que conduce, generalmente, a una mejoría gradual del cuadro clínico. Por el contrario, en otros casos la reacción hepatotóxica puede empeorar durante semanas tras la supresión del fármaco (amoxicilina-clavulánico) o progresar desde el inicio a fallo hepático fulminante, muchas veces condicionado por la continuación del tratamiento con el agente responsable, una vez iniciada la lesión. El tratamiento de la hepatotoxicidad idiosincrásica es sintomático, en casos de colestasis puede utilizarse la resinoestiramina, para el alivio del prurito, y pueden administrarse suplementos de vitaminas liposolubles en los casos de cronicidad. Otras medidas como corticoides o ácido ursodeoxicólico se utilizan de forma empírica pero su validez no está absolutamente demostrada. La hospitalización está indicada en caso de reacción idiosincrásica hepatocelular clínicamente aparente (ictericia), ya que en estos casos la mortalidad resultante global no es inferior 10% (regla de Zimmerman), y en cuando se evidencian datos de insuficiencia hepática aguda progresiva (encefalopatía o disminución del tiempo de protrombina). El pronóstico de la insuficiencia hepática aguda tóxica idiosincrásica es malo, con una mortalidad cercana al 90 %. Actualmente, el Acute Liver Failure Study Group en USA está llevando a cabo un ensayo clínico sobre la eficacia de la N-acetil cisteína, en casos de fallo hepático agudo aparentemente no relacionados con paraceta-

Tabla III. Escalas diagnósticas en hepatotoxicidad

CIOMS		M&V	
Criterio cronológico		Criterio cronológico	
<i>Tiempo desde la ingesta al inicio de la reacción adversa (según el tipo de lesión hepatocelular, colestásica, mixta)</i>		<i>Tiempo desde la ingesta hasta el inicio de la reacción</i>	
sugestivo	+2	4 días-8 semanas	-3
compatible	+1	menos de 4 días o más de 8 semanas	+1
<i>Tiempo desde el final del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa</i>		<i>Tiempo desde la retirada del fármaco hasta el inicio de la reacción</i>	
compatible	+1	0 a 7 días	-3
<i>Curso de la reacción</i>		8 a 15 días	0
altamente sugestivo	+3	más de 15 días	-3
sugestivo	+2	<i>Tiempo desde la retirada del fármaco hasta la normalización de los valores de laboratorio (< 2N)</i>	
compatible	+1	< 6 meses (colestásico) o < 2 meses (hepatocelular)	+3
en contra de la tipología del fármaco	-2	> 6 ó 2 meses	0
no concluyente/no viable	0		
Factores de riesgo		Exclusión de otras causas	
Edad (> 50 años)	+1-0	Exclusión completa	+3
Alcohol	+1-0	Exclusión parcial	0
Embarazo	+1-0	Causa alternativa posible detectada	-1
		Causa alternativa probable detectada	-3
Tratamientos concomitantes		Manifestaciones extrahepáticas	
Ausencia	0	4 ó más	+3
Incompatible desde el inicio del tratamiento	0	2 ó 3	+2
Compatible, pero reacción desconocida	-1	1	1
Compatible y reacción conocida	-2	Ninguna	0
Compatible y evidencias para esa reacción	-3		
Ninguno o sin información	0		
Exclusión de otras causas		Reexposición al fármaco	
Todas las causas excluidas	+2	Positiva	3
Seis causas excluidas	+1	Negativa o ausente cinco causas excluidas	0
Cuatro o cinco causas excluidas	0		
Más de cuatro causas excluidas	-2		
Probable etiología hepática	-3		
Información previa de hepatotoxicidad		Reacción conocida	
Reacción identificada en la ficha técnica del producto	+2	Sí	2
Reacción publicada pero no identificada en ficha técnica	+1	No (fármaco comercializado en los 5 años anteriores)	0
Reacción desconocida	0	No (fármaco comercializado más de 5 años)	-3
Respuesta a reexposición			
Positiva	+3	<i>Con escalas CIOMS: puntuación < 0 =0, diagnóstico de hepatotoxicidad excluido; 1-2, improbable; 3-5, posible; 6-8, probable; > 8, altamente probable o definitivo.</i>	
Compatible	+1	<i>Con escala María y Vitorino (M&V): puntuación > 17, definitivo;</i>	
Negativa	-2	<i>14- 17, probable; 10-13, posible; 6-9, improbable; <6 descartado.</i>	
No dada o no interpretable	0		

mol El trasplante hepático tiene resultados similares a los de otras indicaciones³⁹, y otros tratamientos, como el MARS, requieren aún más estudios para determinar su utilidad.

La toxicidad por paracetamol generalmente se produce por exceso de dosis con fines suicidas, pero en algunos casos puede aparecer a dosis terapéuticas si coexiste algún agravante como la hepatopatía alcohólica. Es el único caso en el que se dispone de antídoto, la N-acetilcisteína, que replecciona las reservas de glutatión, y es eficaz si se administra durante las primeras 8 horas tras la ingesta⁴⁰.

Prevención de la hepatotoxicidad

Los ensayos clínicos con nuevos fármacos, en los que se basa la decisión de autorizar o no su registro y comercialización, han permitido detectar reacciones adversas graves, pero no son sensibles para cribar moléculas con potencial de hepatotoxicidad significativa, ni para predecir riesgos específicos⁴¹. Esto se debe a que se realizan con un número relativamente pequeño de pacientes, muy seleccionados y con un seguimiento muy estrecho de las transaminasas. Por ello característicamente, muchos casos de hepatotoxicidad (idiosincrásica) se manifiestan meses o años después de su

comercialización, cuando miles de pacientes se han expuesto a él. Así, la farmacovigilancia continúa tras la comercialización del fármaco (estudios de fase IV), nutrida de las notificaciones voluntarias de reacciones adversas, principalmente a través de la tarjeta amarilla, a los organismos pertinentes (Servicio Español de Farmacovigilancia).

Parecería lógico determinar periódicamente las transaminasas al iniciar ciertos tratamientos con la finalidad de detectar de forma precoz daño hepático y retirar el fármaco antes de que se instaurara una lesión clínicamente manifiesta. Sin embargo, esta medida tiene ciertos inconvenientes. En primer lugar, en muchos casos se produce tolerancia o adaptación, es decir, alteraciones de menor entidad del perfil hepático al inicio del tratamiento, que se resuelven sin necesidad de suspenderlo. En estos casos, si se retira el fármaco, podríamos dejar sin los beneficios del mismo a muchos pacientes que finalmente no desarrollarían toxicidad de significado clínico. Por otra parte, las elevaciones asintomáticas de las transaminasas no siempre reflejan hepatotoxicidad ya que pueden ocurrir en sujetos no expuestos a fármacos. Además, solo sería aplicable, en la práctica, a los casos de toxicidad hepática de mecanismo metabólico, dado que el período de latencia para las reacciones alérgicas es usualmente demasiado breve. De otro lado, la frecuencia ideal de monitorización es desconocida; arbitrariamente se elige la mensual pero se han documentado casos de rápida instauración de lesión tras una monitorización previa negativa, pero, obviamente, un intervalo menor es escasamente práctico. En última instancia, quizás el mayor problema asociado a la estrategia de monitorización es la falta de adherencia a la misma de médicos y pacientes. De hecho, aunque en supuestos concretos (tera-

pia antituberculosa) la monitorización mensual ha probado su eficacia y está perfectamente integrada en las guías de práctica clínica, la experiencia con otros fármacos (troglitazona y bromfenac en USA) ha sido un absoluto fracaso ⁴¹.

En la Tabla 4 se resumen las principales estrategias para prevenir la hepatotoxicidad y mejorar su predicción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bakke OM, Manocchia M, De Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 108-17.
2. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-455.
3. Biour M, Poupon R, Grangé J-D, Chazouilleres O. Hépatotoxicité des médicaments. 13e mise à jour du fichier bibliographique des atteintes hépatiques et des médicaments reponsables. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24: 1052-1091.
4. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
5. Dossing M, Sunne J. Drug Induced hepatic disorders. Incidence, management and avoidance. *Drug Saf* 1993; 9: 441-449.
6. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-155.
7. González-Grande R, Andrade Bellido RJ, Lucena González MI, Alcántara Benitez R. Farmacología de la hepatopatía crónica.

Tabla IV. Estrategias para prevenir la hepatotoxicidad y mejorar su predicción

1. Fase de comercialización. Precauciones de prescripción

- No readministrar fármacos de la misma familia que el agente sospechoso (reacción cruzada)
- Evitar la administración conjunta de inductores o inhibidores del citocromo P- 450
- Mayor precaución en pacientes susceptibles: ancianos, alcohólicos, desnutridos, VIH positivos
- Introducción controlada de fármacos nuevos en el mercado y de su disponibilidad
- Monitorización de transaminasas durante los primeros 6 meses ante fármacos:
 - a. nuevos que pertenezcan a una familia incriminada en reacciones hepatotóxicas
 - b. que presentan estructura química novedosa
 - c. en los que los ensayos clínicos hayan demostrado señales de potencial tóxico (0,5 % de los pacientes con elevación de transaminasas mayor a 5N)

2. Fase de desarrollo clínico

- Conocimiento previo del curso temporal del fármacos en el organismo, con especial atención a las vías de eliminación
- Facto vías metabólicas (CYP2D6/CYP2C19)
- "Aler
- Perfeccionamiento de los métodos de cribado de hepatotoxicidad celular. Estudios in vivo y modelos in vitro para dilucidar el papel de los metabolitos tóxicos

- Medicine 2004; 9: 521-527.
8. Bohan A, Boyer JL. Mechanisms of hepatic transport of drugs: Implications for cholestasis drug reactions. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 123-133.
 9. Castell JV, Gómez-Lechón MJ. Fármacos y hepatotoxicidad: mecanismos moleculares de la hepatotoxicidad por fármacos. En Casacles M, editor. *Monografías de la Real Academia de farmacia Madrid, Vol IV, 1997; p 45-68.*
 10. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003; 31: 474485.
 11. Pessayre D. Role of reactive metabolites in drug induced hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl 1): 16-24.
 12. Robin MA, Le Roy M, Dascatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens ad autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl1): 23-30.
 13. Reed JC. Apoptosis-regulating proteins as targets for drug discovery. *Trends Mol Med* 2001; 7: 314-319.
 14. Zimmerman HJ, Lewis JH. Drug-induced cholestasis. *Med Toxicol* 1987; 2: 112-160.
 15. Bénichou C. Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an Internacional Consensus meeting. *J Hepatol* 1990; 11: 272-276.
 16. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology* 2004;39:1603-1612.
 17. Klapowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Sem Liver Dis* 2002; 22: 137-144.
 18. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* Philadelphia: Lippincot Williams &Wilkins, 1999. Farrell GC. *Drug Induced Liver Disease.* London: Churchill-Livingstone, 1994.
 19. Andrade RJ, Lucena MI, González R. Hepatitis inducida por tóxicos. Formas clínicas agudas. Tratamiento. *Gastroenterol Hepatol continuada* 2003; 2: 197-202.
 20. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1): 1-4.
 21. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000; 84: 1275-1311.
 22. Fromenty B, Pessayre D. Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis: effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *J Hepatol*1997; 26 (Suppl 2): 43-53.
 23. Fernández-Bermejo M, Robledo P, Mateos JM. Hepatitis inducida por tóxicos. Formas crónicas. Tratamiento. *Gastroenterol Hepatol continuada* 2003; 2: 203-207.
 24. Thaler R Fatty liver. *Clin Gastroenterol* 1988; 2: 453-462.
 25. Lullman H. Lipidosis induced by amphophilic cationic drugs. *Biochem Pharmacol* 1978; 27: 1103.
 26. Moradpour D, Altorfer J, Flury R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology* 1944; 20: 1437-1441.
 27. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23: 883-915.
 28. Ishak KG, Zimmerman HJ. Drug-induced and toxic granulomatous hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1988; 2: 463-480.
 29. Valla D, Le MG, Poynard, et al. Risk of hepatic vein thrombosis in relation to recent use of oral contraceptives. A case control study. *Gastroenterology* 1986; 90: 807-811.
 30. Zafrani ES, Pinaudeau Y, Dhumeau D. Drug-induced vascular lesion of the liver. *Arch Intern Med* 1983; 143: 495-502.
 31. Mays ET, Christopherson W. Hepatic tumors induced by sex steroids. *Sem Liver Dis* 1984; 4: 147-157.
 32. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, Camargo R. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem. Lesson from a fatal case related with amoxicillin/clavulanic acid. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1416-1419.
 33. Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M, García Ruiz E, Fernández-Bonilla E, Vázquez L. Chronic hepatitis C, ibuprofen and liver damage. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1854-1855.
 34. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 1): 77-88.
 35. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-1330.
 36. Maria V, Vitorino R. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 664-669.
 37. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez C, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001; 33: 123-130.
 38. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Sem Liver Dis* 2003;23:217-226
 39. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SHB, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-954.
 40. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) Poisoning. *Lancet* 1995; 346: 547-552.
 41. Andrade RJ, Lucena MI, Camargo R. Hepatitis inducida por tóxicos. Epidemiología de la hepatitis tóxica. *Gastroenterol Hepatol Continuada* 2003; 5: 183-189.
 42. Shah RR. Drug-induced hepatotoxicity: pharmacokinetic perspectives and strategies for risk reduction. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1999; 18: 181-233.

04 Endoscopia y ecografía

ECOGRAFÍA ENDOANAL EN PATOLOGÍA TUMORAL DE RECTO

Antonio Ángel Reyes López, Antonio Poyato González, Juan Francisco de Dios Vega

Hospital Universitario Reina Sofía
Unidad Clínica de Aparato Digestivo
Córdoba

Introducción

La ecografía endorrectal (EER) ha experimentado un importante auge en los últimos años como herramienta diagnóstica en la patología oncológica rectal, así como en la evaluación de lesiones inflamatorias (fístulas y abscesos) y en el estudio de la incontinencia anal.¹⁻³

Sin duda la incorporación de esta técnica a la práctica clínica habitual se debe a una serie de ventajas respecto a otras pruebas de imagen (tomografía axial computerizada –TAC– o resonancia magnética nuclear –RMN–), entre las que caben destacar el inferior coste económico, menores requerimientos de espacio, además de la inocuidad del procedimiento, alcanzando una elevada precisión diagnóstica, especialmente en el estadiaje del cáncer de recto.⁴

Técnica e instrumentación

Existen dos sistemas principales de ecoendoscopios según la orientación del traductor:

- a. Sistema radial, también denominado circunferencial, axial, rotatorio o mecánico con el que se obtienen imágenes en un plano perpendicular al eje mayor del endoscopio.^{5,6}
- b. Sistema lineal, sectorial o convexo, que permite obtener un plano ecográfico según el eje mayor del endoscopio, y por lo tanto en la misma dirección que el canal de trabajo, lo que posibilita el control en tiempo real del instrumental, permitiendo la realización de punciones diagnósticas y diversas técnicas terapéuticas.⁷ Estos equipos pueden disponer de doppler color y pulsado, lo que los convierte en útiles herramientas de estudio en la patología vascular.⁸

La mayoría de los estudios de EER para estadiaje de neoplasias anorrectales se han realizado con sondas rígidas sin visión endoscópica, con traductor radial mecánico multi-

frecuencia (5, 7 y 10 MHz). Girando a velocidad de 5 ciclos/segundo, estos equipos proporcionan una imagen sagital con ángulo de visión de hasta 360°; existen otras sondas rígidas biplano. Posteriormente se han introducido ecoendoscopios flexibles con los que se pueden penetrar en zonas más proximales de colon, incluso colon derecho e ileon, pero son escasamente utilizados para el estudio de ano y recto.⁵

Otro tipo de sondas de menor tamaño son las minisondas transendoscópicas, que trabajan con elevadas frecuencias (7,5-30 MHz). Se basan en el sistema radial, sectorial o mixto, siendo sus principales ventajas su reducido calibre, que permite atravesar lesiones estenosantes, así como la obtención de imágenes de gran resolución debido a su elevada frecuencia. Sus principales desventajas son la escasa penetración, que impide el estudio de órganos adyacentes, además de la fragilidad de los equipos.

Las frecuencias utilizadas en la mayoría de los estudios son las de 5 y 7 MHz, con las que se obtienen resoluciones axiales de 0,5 mm y resoluciones laterales menores de 0,8 mm.⁹

La exploración anal no necesita preparación previa. Algunas sondas (B&K) disponen de una funda de plástico rígido, especialmente diseñadas para establecer un buen contacto con el canal anal, lo que ayuda a evitar errores de interpretación; otras sondas sólo se cubren con un globo de látex. Para el estudio del recto se requiere su limpieza previa con un enema 1-2 horas antes de la exploración. El extremo de la sonda se recubre con un protector de látex relleno con agua destilada o gel ecográfico para evitar interferencias de burbujas de aire y conseguir una mejor adaptación a la pared rectal, obteniendo de esta forma una adecuada ventana acústica.¹⁰ Algunas sondas requieren la introducción previa de un rectoscopio rígido de 20 mm de diámetro interno, a través del cual se desliza la sonda hasta la lesión, asegurándonos de esta forma su estudio completo, además de permitir la aspiración de restos del enema y secreciones.¹¹ Otras sondas, al igual que para el estudio del canal anal, no precisan de la utilización

del rectoscopio, sino que se introducen directamente, cubiertas con el protector de plástico o de látex. Para la exploración, que habitualmente dura unos 10 minutos y es bien tolerada, no es necesario el uso de sedación consciente o anestesia, con la excepción de algunos pacientes que refieren importante dolor por infiltración tumoral.¹² La exploración se realiza habitualmente con el paciente en decúbito lateral izquierdo con las piernas flexionadas adoptando una posición fetal, realizándose los cambios posturales necesarios para alcanzar la lesión en las mejores condiciones de estudio.¹³ Las sondas rígidas tienen una longitud entre 17 y 24 cm. aunque, en general, sólo se exploran de forma aceptable las lesiones situadas en los primeros 12 cm. del recto.¹⁴

Utilidad de la EER en el estudio del cáncer de recto

El tratamiento estándar de las neoplasias de recto es la resección quirúrgica. A pesar de ella, el grado de recurrencia locorregional descrito es elevado (30%).^{15,16} Los factores que han demostrado predecir la recurrencia tumoral son el grado histológico de la lesión, la invasión de la totalidad de la pared del recto, la presencia de adenopatías metastásicas,¹² así como la técnica quirúrgica aplicada.¹⁷ En los últimos años se han desarrollado tratamientos complementarios a la cirugía, con la intención de disminuir la recurrencia locorregional y aumentar así la supervivencia. La radioterapia preoperatoria en pacientes no resecables o en los que existe duda de obtener una resección curativa en estadios localmente avanzados está hoy plenamente aceptada mejorando los resultados de la cirugía conservadora y disminuyendo la recidiva local sin aumentar las complicaciones postquirúrgicas.^{18,19} Por todo ello la determinación exacta del grado de invasión parietal (estadio T) y ganglionar (estadio N) se convierten en fundamentales a la hora de elegir el tratamiento más idóneo y establecer un pronóstico.^{20,21}

La EER es una técnica sencilla e inocua que ha permitido mejorar la capacidad para delimitar el nivel de invasión de la pared del recto y la afectación de ganglios regionales.²² La característica más importante de la EER es la perfecta correlación que existe entre la imagen que se obtiene de la pared rectal y la estructura histológica de la misma.⁷ Así, con las frecuencias de uso más habitual (5-7 MHz), se identifican en la pared intestinal 5 capas que, siguiendo el modelo de Beynon,²³ desde la luz hacia el exterior son las siguientes: la capa más interna, hiperecogénica, corresponde a la mucosa más superficial y a la interfase de esta con el globo; la segunda capa, hipoecogénica, se corresponde con la muscularis mucosa; la tercera, hiperecogénica, y cuarta capa, hipoecogénica, corresponden a la submucosa y muscular propia respectivamente; la quinta capa, hiperecogénica, más heterogénea, se corresponde con la grasa perirrectal o la serosa en función de la localización (Figura 1).

Estadificación del cáncer rectal

La tumoración rectal suele verse en el estudio EER como una lesión hipoecogénica, mal delimitada, con creci-



Figura 1

Estructura normal de la pared rectal en 5 capas.

miento transmural y penetración o no en la grasa perirrectal. Para la estadificación del cáncer rectal la clasificación que se emplea en la actualidad se basa en el sistema TNM,²⁴ añadiendo una "u", de ultrasonido, como prefijo para indicar que se trata de un diagnóstico ecográfico. En esta clasificación, T representa el tumor primario, N la presencia o ausencia de adenopatías metastásicas, y M la presencia o ausencia de metástasis a distancia (Tabla I).

Nivel de invasión parietal (Estadio T): Para determinar el nivel de penetración del tumor en la pared rectal valoramos la alteración ecográfica de las diferentes capas.²⁵

Tabla I. Clasificación TNM

Tumor primitivo (T)

- Tis Carcinoma in situ: tumor intraepitelial o intramucoso sin extensión a la submucosa
- T1 El tumor invade la submucosa
- T2 El tumor invade la capa muscular
- T3 El tumor invade la subserosa o los tejidos perirrectales no recubiertos de peritoneo
- T4 El tumor invade otros órganos o estructuras vecinos o perfora el peritoneo visceral

Ganglios regionales (N)

- N1 Metástasis en 1-3 ganglios pericólicos o perirrectales
- N2 Metástasis en > 3 ganglios pericólicos o perirrectales

Ganglios regionales (M)

- M0 Ausencia de metástasis
- M1 Metástasis a distancia (incluyendo ganglios ilíacos externos o comunes)

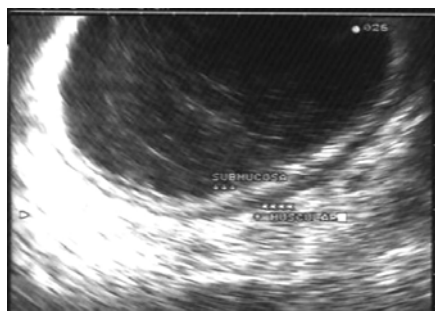


Figura 2

Estadio uT1 con afectación de la submucosa pero sin afectación de la cuarta capa (muscular propia).



Figura 3

Estadio uT3 con afectación de mesorrecto (indentaciones) pero con indemnidad del plano de clivaje entre el tumor y la próstata.



Figura 4

Estadio uT4 con infiltración de vejiga.

- Estadio uT0: Tumor no invasivo. Se observa un engrosamiento de la muscularis mucosa, pudiendo llegar a alterar la submucosa pero con indemnidad de esta última.
- Estadio uT1: Se aprecia una solución de continuidad de la submucosa pero sin afectación de la cuarta capa (muscular propia) (Figura 2).
- Estadio uT2: Se observa un engrosamiento y distorsión de la capa muscular propia pero sin llegar a invadir la 5ª capa más externa.
- Estadio uT3: Se observa una indentación marcada de la lesión en la 5ª capa indicando invasión de la grasa perirectal (Figura 3).
- Estadio uT4: La lesión invade estructuras óseas y/o vísceras perirectales (vagina, útero, próstata, vesículas seminales y vejiga). En el estudio ecográfico se aprecia la pérdida del plano de clivaje entre el tumor y estos órganos (Figura 4).



Figura 5

Adenopatías locorregionales (N1).

Nivel de invasión ganglionar (Estadio N). Con la EER es posible valorar las adenopatías peritumorales.²⁶ Cuando son patológicas se visualizan en la zona del mesorrecto como estructuras redondeadas, de bordes nítidos, con estructura hipocogénica o similar a la de la neoplasia, perilesionales o por encima de la tumoración y generalmente mayores de 5 mm (Figura 5).¹³

Precisión de la EER en la estadificación del cáncer rectal

Existen numerosos estudios publicados que ponen de manifiesto la alta fiabilidad de la EER en el diagnóstico de extensión de esta neoplasia siendo la precisión diagnóstica global para el estadio T en torno al 85%, y del 75% para el estadio N (Tabla II).

En relación con otras técnicas de diagnóstico la EER se muestra superior. Así, estudios que comparan la EER frente al examen digital muestran que la EER es superior en la valoración del grado de penetración en la pared (91-92% vs 52-60%).^{35,36} Cuando se ha comparado la EER con la TAC, diferentes estudios muestran que la EER alcanza mayor precisión diagnóstica para el estadio T (85% vs 70%), y N (75% vs 64%).¹⁵ Además la TAC no tiene capacidad para distinguir qué capas de la pared rectal están afectadas y, por lo tanto, no es útil para distinguir el estadio T1 de T2, circunstancia especialmente relevante a la hora de decidir qué tumores son susceptibles de terapia local. Sin embargo, la TAC es de utilidad en la valoración de afectación de órganos adyacentes y, sobre todo, en la detección de metástasis a distancia.¹¹ La RNM muestra una precisión diagnóstica similar a la EER (77% vs 85%),^{37,38} y aunque el uso de endocoils mejora algo sus resultados no llega a superar a la EER, comportando además un coste muy superior.¹²

Limitaciones de la EER

A pesar de la gran precisión diagnóstica de la EER en la estadificación del cáncer rectal también presenta algu-

Tabla II. Correlación estadificación EER (uTN)- histología (pTN)

Autor	Año	Estadio T (%)	Estadio N (%)
Beynon ²³	1.988	93%	83%
Rifkin ²⁷	1.989	72%	81%
Glaser ²⁸	1.990	88%	79%
Tio ²⁹	1.991	80%	62%
Navarro ²⁶	1.996	82%	73%
Sailer ³⁰	1.997	77%	83%
Nishimori ³¹	1.998	76%	69%
Norton ³²	1.999	92%	65%
Aba ³³	2.002	90%	77%
García ³⁴	2.004	82%	76%
TOTAL		83%	76%

nas limitaciones. Es de destacar que se trata de una técnica dependiente del explorador, por lo que los resultados mejoran con la experiencia del mismo, en función de la curva de aprendizaje.³⁹ Las características del tumor también pueden dificultar su exploración; así, los tumores altos, por encima de 12-14 cm del margen anal, son difíciles de estudiar; igualmente, los tumores vegetantes, a veces, dificultan la colocación de la sonda dando lugar a imágenes artefactadas. Por último hasta un 17% de los tumores son estenosantes y no pueden estudiarse de forma completa siendo útil en estos casos el uso de minisondas.^{40, 41}

En ocasiones se producen errores de interpretación siendo más frecuentes los provocados por sobre-estadificación tumoral que por infra-estadificación.^{21,42} Esta circunstancia es más frecuente en la diferenciación entre el estadio T2 y T3, debido fundamentalmente al componente inflamatorio peritumoral, que se observa en ecografía como una zona hipocogénica, difícil de diferenciar del tejido neoplásico.⁹ La aplicación de eco doppler puede ayudar a mejorar esta distinción. El sobre-estadificación también puede ocurrir por problemas derivados del propio tumor o de índole técnico. Para evitar estos últimos es importante una buena preparación del paciente y del material a utilizar, con una buena colocación de aquel, así como un adecuado posicionamiento de la sonda.¹⁰

La infra-estadificación ocurre en torno al 10 % de los casos, normalmente debida a que la EER no es capaz de visualizar el crecimiento microscópico del tumor en el límite de la capa más exterior o de otros órganos.⁶

La determinación de la estadificación N es menos precisa que el estadiaje T, debido a la dificultad para distinguir entre los ganglios linfáticos inflamatorios y metastásicos, así como para identificar ganglios de pequeño tamaño y adeno-

patías a distancia.¹² Las características de los ganglios linfáticos que sugieren un posible origen metastásico se basan en el patrón ecográfico, bordes, forma y tamaño de los mismos.⁴³ De estos, los tres primeros son los más sensibles y la mayor precisión diagnóstica se da cuando se cumplen todos los criterios, si bien esto sólo se observa en un 25% de los casos.¹³ El tamaño es el criterio que tiene menor valor para decir si un ganglio es o no metastásico.⁴⁴ Los ganglios no metastásicos no se suelen visualizar con EER porque son pequeños e isoecogénicos. Por otro lado, las adenopatías de más de 5 mm pueden estar afectadas por el tumor en más del 54% de los casos. Por estas circunstancias, algunos autores consideran que todos los ganglios vistos por EER adyacentes al tumor deben ser considerados como sospechosos de malignidad.⁴⁵ En un intento de mejorar los resultados se ha valorado realizar estudio de material citológico, obtenido mediante punción aspirativa con aguja fina –PAAF– bajo control ecoendoscópico; aunque todavía no hay resultados suficientes respecto a su beneficio, podría ser de utilidad en aquellos estadios iniciales de la enfermedad y con una alta sospecha de afectación ganglionar.⁴⁶

Por último, otra limitación importante de la EER en la estadificación del cáncer de recto es la evaluación de la respuesta al tratamiento neoadyuvante. Este hecho es debido a la dificultad para diferenciar los cambios inflamatorios, necróticos y fibróticos secundarios a la radioquimioterapia, de la persistencia de tejido tumoral, lo que hace que disminuya drásticamente su precisión diagnóstica en esta situación.^{47, 48}

EER en la detección del cáncer rectal recurrente

La recurrencia del cáncer rectal ocurre hasta en un 30% de los pacientes sometidos a cirugía curativa, descendiendo hasta el 10% con la radioterapia.^{12, 44} Generalmente ocurre en los dos primeros años después de la cirugía, especialmente en tumores que asientan en el tercio inferior del recto y en estadios avanzados, siendo frecuente su inicio en el mesorrecto, lo que los hace poco sensibles a su detección endoscópica. Estudios prospectivos recientes demuestran una elevada sensibilidad y especificidad (100% y 89 % respectivamente) para la EER en la detección de lesiones recurrentes, cifras superiores a las obtenidas mediante TAC (86% y 96% respectivamente).⁴⁹⁻⁵¹ La realización de PAAF permite mejorar aún más los resultados ya que, con la obtención de material para estudio citológico, nos aseguramos de que la lesión corresponde a una recidiva tumoral, llegando incluso a detectar focos de recurrencia de 3 mm.⁵² Aunque el intervalo óptimo en los controles de EER tras el tratamiento del cáncer rectal no está establecido, parece razonable realizar una exploración de referencia a los 3 meses de la intervención para interpretar correctamente los exámenes ulteriores, que se deberían practicar cada 6 meses.^{6,44}

Otras neoplasias

Además del adenocarcinoma rectal la EER es de uti-

lidad en el estudio de neoplasias de otras estirpes histológicas como leiomioma, leiomiosarcomas, melanomas, etc.⁵³⁻⁵⁵ Los criterios de estadificación no difieren de los empleados en el adenocarcinoma.

Adenomas rectales

Los adenomas rectales son lesiones precursoras del cáncer de recto por lo que son subsidiarios de resección completa siempre que sea posible. En aquellos casos de lesiones polipoideas grandes (más de 2 cm.) y/o de crecimiento plano con biopsias negativas para malignidad, puede ser útil el estudio mediante EER antes de un tratamiento local (endoscópico o quirúrgico) para asegurarnos el diagnóstico de pólipo y excluir que no estemos ante un carcinoma invasor.⁵⁶ Si la lesión se extiende dentro de la muscular propia o se observan nódulos linfáticos adyacentes a la lesión, debemos sospechar que estamos ante un cáncer invasor, lo que nos obligaría a replantear su tratamiento.²⁶ En aquellos casos de lesiones polipoideas en los que tras su resección se descubre su carácter neoplásico, la EER permite descartar tanto infiltración en capas profundas, como la existencia de adenopatías metastásicas asegurándonos así que la polipectomía endoscópica es suficiente.⁹ Sin embargo, esta cuestión no está totalmente dilucidada ya que otros estudios han demostrado que la precisión diagnóstica de la EER es solo del 44% en la detección de lesión residual.⁵⁷

Nuestra experiencia³⁴

Desde mayo de 2000 a enero de 2003 se estudiaron mediante EER en la Unidad Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Reina Sofía de Córdoba 95 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma de recto tras colonoscopia y biopsia. Empleamos una sonda rectal electrónica multifrecuencia (5-7,5 MHz), marca Hitachi -modelo R53 W-, que efectúa un barrido radial monoplano con el que se obtiene un campo visual de 200°; además incorpora doppler color y pulsado, lo que facilita la distinción entre adenopatías y estructuras vasculares en el estudio del mesorrecto. Se excluyeron 32 pacientes; 15 por no considerarse satisfactorios el estudio ultrasonográfico al no alcanzarse la lesión con la sonda o por estenosis neoplásica, y 17 por no someterse a cirugía y carecer de pieza anatomopatológica con la que comparar. De acuerdo a un protocolo terapéutico preestablecido, los pacientes con cáncer de recto en estadio II-III, se someten a radioquimioterapia preoperatoria, por lo que de los 63 pacientes que completaron el estudio 17 fueron intervenidos sin tratamiento neoadyuvante y constituyen el grupo de pacientes en el que analizamos el grado de concordancia entre la estadificación de EER (uTN) con el estiaje anatomopatológico. Se obtuvo una precisión diagnóstica para el estadio T del 82,3% con una sobreestadificación en un paciente y una infla-estadificación en dos pacientes. La precisión diagnóstica para el estadio N fue del 76,4% siendo infla-estadificados tres pacientes y sobre-estadificado uno. En comparación con otros autores los resultados alcanzados

son similares (Tabla II) confirmándose que la eficacia global de la EER es mayor determinando el grado de invasión de la pared que la afectación de las adenopatías.^{10,14, 21}

En los 46 paciente restantes, el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica mostró que el grado de invasión parietal disminuyó tras el tratamiento radioquimioterápico en 16 pacientes (34,7%) y la afectación ganglionar en 6 (13%). La regresión completa del tumor se observó en 3 pacientes (6,5%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121:1064-72.
2. Woodward T, Menke D. Diagnosis of recurrent rectal carcinoma by EUS-guided fine needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2000; 51:223-5.
3. Bhutani M, Nadella P. Utility of an upper echoendoscope for endoscopic ultrasonography of malignant and benign conditions of the sigmoid/left colon and rectum. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3318-22.
4. Schaffzin DM, Wong WD. Endorectal ultrasound in the preoperative evaluation of rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2004; 4:124-32.
5. Súbtil JC, Betés M, Pérez N, Muñoz M. Ecoendoscopia digestiva, instrumentación e indicaciones generales. *Rev Esp Eco Digest* 2001; 3:8-17.
6. Souto J, Yáñez JA, Suárez FJ, Vázquez JL. Ecoendoscopia en patología de colon y recto. *Rev Esp Eco Digest* 2001; 3:35-45.
7. Muñoz M, Fernández I, Súbtil JC. Ecoendoscopia. Estado actual. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95 (supl):68-80.
8. Eisen GM, Chutkan R, Goldstein JL, et al. Role of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 2000; 52:852-9.
9. Varas MJ, Muñoz F. Ecografía endoanorrectal. En Timoneda JJ, (ed) *Avances en Ecografía Digestiva*. DEGSOC/Médica. Barcelona 2004:149-156.
10. Palacios MJ, Ramírez JM, Aguilera V, Arribas D, Martínez M, Lozano R. Ecografía endorrectal en los tumores de recto: eficacia, causas de error y limitaciones. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92:222-6.
11. Segura JM, Oliveira A, Del Valle E. Ecografía endoanal y endorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:135-42.
12. Savides TJ, Sonali SM. EUS in rectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (4 suppl):S12-18.
13. Pellisé M, Fernández G, Llach J, Ginés A. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en patología rectal. *Gastroenterología Práctica* 2004; 13:19-24.
14. Navarro A, Marco C. Ecografía endorrectal. Su utilidad en el estudio de neoplasias de recto. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88:661-6.
15. Varas MJ, Marco C. Ecoendoscopia y cáncer de recto. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91:611-3.
16. Maluenda MD, Pou JM, Varas MJ, et al. Ecoendoscopia: implicaciones clínicas después de un periodo de más de 16 años de existencia. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91:209-22.
17. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorec-

- tal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986; 1:1479-82.
18. Pahlman L. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 1997; 336:980-7.
 19. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000; 284:1008-15.
 20. Souto J, Yáñez JA, Martínez D, Vázquez JL. Ultrasonografía endoscópica de la patología colorrectal. Tumores. En Gómez M, Varas MJ, López A, (ed). Aula Médica. Madrid 2004: 197-201.
 21. Tabaruela E, Arribas D, Mortensen N. ¿Es útil la ecoendoscopia para la selección de candidatos para el tratamiento endoscópico del cáncer de recto?. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91:614-7.
 22. Saitoh N, Okui K, Sarashina H, Suzuki M, Arai T, Nunomura M. Evaluation of echographic diagnosis of rectal cancer using intrarectal ultrasonic examination. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:234-42.
 23. Beynon J, Foy DM, Temple LN, Channer JL, Virjee J, Mortensen NJ. The endosonic appearances of normal colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:810-13.
 24. Tio TL. The TNM staging system. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: S19-24.
 25. Paolucci V, Luther C, Staib-sebler E, Montori A. Endorectal ultrasonography: Theoretical Principles, In-Vitro Trials, Clinical Applications. En Dancygier H, Lightdale CH J, (ed) *Endosonography in Gastroenterology*. Stuttgart: Thieme; 1999: 175-210.
 26. Navarro A, Rius J, Lorente FJ, Marco C. Indicaciones de la ecografía endorrectal y endoanal. En: Varas MJ (ed). *Ultrasonografía endoscópica*. Ed Ergon SA. Madrid 1998:109-128.
 27. Rifkin MD, Ehrlich SM, Marks G. Staging of rectal carcinoma: prospective comparison of endorectal US and CT. *Radiology* 1989; 170:319-22.
 28. Glaser F, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasonography for the assessment of the invasion of rectal tumours and lymph node involvement. *Br J Surg* 1990; 77:883-7.
 29. Tio TL, Coene PP, Van Delden OM, Tygat GN. Colorectal carcinoma: preoperative TNM classification with endosonography. *Radiology* 1991; 179:165-70.
 30. Sailer M, Leppert R, Kraemer M, Fuchs KH, Thiede A. The value of endorectal ultrasound in the assessment of adenomas, T1- and T2-carcinomas. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:214-9.
 31. Nishimori H, Sasaki K, Hirata K, Hirata K, Natori H. The value of endoscopic ultrasonography in preoperative evaluation of rectal cancer. *Int Surg* 1998; 83:157-60.
 32. Norton SA, Thomas MG. Staging of rectosigmoid neoplasia with colonoscopic endoluminal ultrasonography. *Br J Surg* 1999; 86:942-6.
 33. Aba C, Souto J, Diz-Lois MT, Yáñez JA, Vázquez JL. Valor de la ecoendoscopia en los tumores rectales: implicaciones terapéuticas. *Rev Esp Eco Digest* 2002; 3:153-7.
 34. García MV, Reyes A, López P, Mata I, Jiménez JR, De Dios JF. Valor de la ecografía endorrectal en el cáncer de recto y su implicación en el tratamiento radioquimioterápico previo a la cirugía. *Rev Esp Eco Digest* 2004; 1:5-10.
 35. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985; 28:42-6.
 36. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Virjee J, Goddard P. Pre-operative assessment of local invasion in rectal cancer: digital examination, endoluminal sonography or computed tomography?. *Br J Surg* 1986; 73:1015-7.
 37. Thaler W, Watzka S, Martin F, et al. Preoperative staging of rectal cancer by endoluminal ultrasound vs magnetic resonance imaging. Preliminary results of a prospective, comparative study. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:1189-93.
 38. Waizer A, Powsner B, Russo I, et al. Prospective comparative study of magnetic resonance imaging versus transrectal ultrasound for preoperative staging and follow-up of rectal cancer. Preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:1068-72.
 39. Heriot AG, Grundy A, Kumar D. Preoperative staging of rectal carcinoma. *Br J Surg* 1999; 86:17-28.
 40. Hawes RH. New staging techniques. *Endoscopic ultrasound. Cancer* 1993; 71 (supl): 4207-13.
 41. Varas MJ, Abad R. Minisondas sonográficas transendoscópicas. *Rev Esp Eco Digest* 2001; 3:46-51.
 42. Glaser F, Kuntz C, Schlag P, Herfarth C. Endorectal ultrasound for control of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Ann Surg* 1993; 217:64-71.
 43. Catalano MF, Sivak MV Jr, Rice T, Gragg LA, Van Dam J. Endosonographic features predictive of lymph node metastasis. *Gastrointest Endosc* 1994; 40:442-6.
 44. Palazzo L, Roseau G. Patología rectocólica y anal. En: *Ecoendoscopia digestiva*. Ed. Mason. Barcelona 1998: 99-117.
 45. Spinelli P, Schiavo M, Meroni E, et al. Results of EUS in detecting perirectal lymph node metastases of rectal cancer: the pathologist makes the difference. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:754-8.
 46. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, et al. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology*. 2002; 123:24-32.
 47. Romagnuolo J, Parent J, Vuong T, et al. Predicting residual rectal adenocarcinoma in the surgical specimen after preoperative brachytherapy with endoscopic ultrasound. *Can J Gastroenterol*. 2004; 18:435-40.
 48. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:109-112.
 49. Ramírez JM, Mortensen NJ, Takeuchi N, Humphreys MM. Endoluminal ultrasonography in the follow-up of patients with rectal cancer. *Br J Sug* 1994; 81:692-4.
 50. Rotondano G, Esposito P, Pellicchia L, Novi A, Romano G. Early detection of locally recurrent rectal cancer by endosonography. *Br J Radiology* 1997; 70:567-71.
 51. Novell F, Pascual S, Viella P, Trias M. Endorectal ultrasonography in the follow-up of rectal cancer. Is it better way to detect early local recurrence?. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:78-81.
 52. Finne CO. The role of endorectal sonography in the follow-up of malignant disease of the anorectum. *Seminar in colon & rectal surgery* 1995; 6:94-8.
 53. Hatch KF, Blanchard DK, Hatch GF 3rd, et al. Tumors of the rectum and anal canal. *World J Surg* 2000; 24:437-43.
 54. Zbar AP, Sokolowsky N, Sandiford N, Prusia PR. Leiomyosarcoma of the rectum. A report two cases and review of the literature. *West Indian Med J*. 2004; 53:122-5.
 55. Pérez DJ, García MV, Iglesias E, Reyes A, De Dios JF. El valor de la ecografía endorrectal en el manejo del melanoma rectal. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 391-2.
 56. Worrell S, Horvath K, Blakemore T, Flum D. Endorectal ultrasound detection of focal carcinoma within rectal adenomas. *Am J Surg*. 2004; 187:625-9.
 57. Kruskal JB, Sentovich SM, Kane RA. Staging of rectal cancer after polypectomy: usefulness of endorrectal US. *Radiology* 1999; 211:31-5.

VALOR DE LA ECOENDOSCOPIA EN LA PATOLOGÍA PANCREÁTICA

Dr. Rafael Romero Castro
Dr. Francisco Pellicer Bautista
Prof. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen Macarena
Sevilla

La Medicina se ejercita como un arte, está basada en el método científico y se posibilita por la tecnología. La generalización de la endoscopia desde hace unos 30 años ha sido posible gracias a los avances tecnológicos, basados en los endoscopios flexibles, la fibra óptica y los videoprocesadores. Estos avances técnicos han contribuido decisivamente al desarrollo de la Gastroenterología. Por una parte, al aportar una mayor precisión diagnóstica, comparada con los anteriores medios diagnósticos radiológicos lo que ha llevado a una decisiva adquisición de conocimientos científicos a nivel macroscópico, microscópico y fisiopatológico. Por otra parte, los continuos avances técnicos han hecho posible aplicar y desarrollar una faceta terapéutica endoscópica, más sencilla, segura y económica que el tratamiento quirúrgico.

La ecoendoscopia o ultrasonografía endoscópica (USE) es un procedimiento que combina las dos técnicas que más han contribuido al avance de la Gastroenterología, la endoscopia y la ecografía. Inicialmente se diseñó para visualizar aquellas áreas no visibles en la ecografía convencional, como el retroperitoneo y el mediastino posterior. Actualmente existen dos sistemas distintos de emisión de los ultrasonidos. En el sistema radial, los ultrasonidos se emiten perpendiculares al eje del endoscopio y las imágenes obtenidas son similares a las de un TAC. En el sistema sectorial los ultrasonidos salen paralelos al eje del endoscopio y al visualizar la aguja en tiempo real, permite la realización de diversas maniobras terapéuticas. Según el modelo de ecoendoscopio, puede asociarse al estudio ecográfico distintos sistemas de Doppler. Las minisondas introducidas a través del canal de trabajo de un endoscopio pueden permitir el estudio ecográfico de aquellas zonas anatómicas mal accesibles a la US convencional, siendo especialmente útiles en el estudio de la vía biliar y el Wirsung. El empleo clínico de la USE comenzó hace más 20 años, en 1980^{1,2}, y sus aplicaciones se han ido extendiendo.

Actualmente posee una serie de indicaciones diagnósticas establecidas que la hacen superior a otras técnicas de imagen (Tabla I)³.

Tabla I. Indicaciones de la Ultrasonografía Endoscópica según la ASGE (Asociación Americana de Endoscopia Gastrointestinal).

- Estadificación del estadio T: grado de infiltración en profundidad de la pared y del estadio N: presencia o ausencia de adenopatías, en tumores del tracto Gastrointestinal, páncreas, vías biliares y mediastino.
- Evaluación de anomalías del tracto gastrointestinal o estructuras adyacentes.
- Toma de biopsias de lesiones del tracto gastrointestinal o adyacentes al mismo.
- Evaluación de anomalías del páncreas, incluyendo masas, pseudoquistes y pancreatitis crónica.
- Evaluación de anomalías del árbol biliar.
- Permitir terapéutica endoscópica bajo control ecoendoscópico.

Probablemente, algunas indicaciones diagnósticas de la USE se irán reduciendo debido al perfeccionamiento de técnicas de imagen menos invasivas como la resonancia magnética, los últimos modelos de TAC helicoidal y multicorte y la tomografía por emisión de positrones. Sin embargo, al igual que sucede en otros campos de la endoscopia (como en la CPRE), es en la faceta terapéutica donde la USE halla su máximo rendimiento en la relación precisión diagnóstica, coste-beneficio y seguridad, comparándola a otras técnicas, y es el campo que presenta más posibilidades de desarrollo en el futuro. Además, aunque erróneamente se tienda a asimilarlos, el diagnóstico por imagen de la USE, al igual que el de otras técnicas de imagen, no sustituye a un diagnóstico

anatomopatológico de certeza, el cuál sí puede obtenerse mediante técnicas empleadas durante la USE. En la Tabla II exponemos algunas técnicas terapéuticas asociadas a la USE, así como sus niveles de evidencia, basándonos en el tipo de trabajos publicados en relación con cada una de ellas (Nivel A: uno, o preferiblemente, más estudios controlados, B: estudios abiertos, no controlados y C, series de casos).

Tabla II. Posibilidades terapéuticas de la Ultrasonografía Endoscópica en patología biliopancreática.	
Nivel de evidencia	
• Punción-aspiración con aguja fina.	A
• Drenaje guiado de pseudoquistes por USE.	B
• Inyección de agentes terapéuticos - Neurolisis del tronco celíaco	A
- Inyección intratumoral de agentes terapéuticos.	C

La punción-aspiración con aguja fina guiada por USE (USE-PAAF) puede realizarse en lesiones de la pared del tubo digestivo, extramurales y pancreáticas. En cuanto a la utilidad final de la punción por USE, exponemos en la Tabla III aquellas circunstancias clínicas, en las que según Hawes⁴, esta técnica modifica el manejo terapéutico posterior de los pacientes. Tanto al evitar técnicas invasivas o cirugía innecesarias como en poder llegar a un diagnóstico certero de malignidad y permitir aplicar terapias adyuvantes.

Tabla III. Circunstancias donde la punción por USE condiciona el manejo terapéutico.
• Adenopatías positivas en cáncer de pulmón de células no pequeñas.
• Adenopatías positivas del tronco celíaco.
• Adenopatías positivas en cáncer de esófago en la decisión de cirugía vs tratamiento adyuvante. Líquido pleural o ascítico positivo para malignidad.

Contraindicaciones

Debemos tener presente que cualquier tipo de endoscopia estará contraindicada si la información proporcionada por la misma se considera que no pueda ser útil para el paciente.

La USE poseen en su vertiente terapéutica unas contraindicaciones específicas como la existencia de defectos severos e incorregibles de la coagulación. Otras son específicas de una técnica en concreto. En la USE-PAAF, son contraindicaciones la imposibilidad de visualizar la lesión y la presencia de tumor o vasos sanguíneos entre la lesión y el tubo digestivo.

Ultrasonografía endoscópica (USE) intervencionista

En la actualidad estamos asistiendo a los preparativos de los que supondrá un auténtico cambio en el manejo de los pacientes mediante cirugía endoluminal mediante endoscopia a través de la creación de orificios en órganos accesibles a la endoscopia y la introducción del endoscopio en la cavidad peritoneal para realizar diversos procedimientos como apendicectomías, colecistectomía, ooforectomía, etc. En EEUU se ha formado un grupo multidisciplinar encargado de valorar diversos aspectos como son las ruta de abordaje a la cavidad peritoneal (transgástrica, transvaginal o transcolónica), diversos puntos críticos como son el cierre posterior del orificio creado, evitar infecciones, desarrollo de instrumental adecuado de sutura y anastomosis, manejo de las complicaciones, orientación espacial, empleo de la robótica y entrenamiento⁵.

Con la introducción de ecoendoscopios con canal de trabajo de gran calibre con uña elevadora, la aparición de cáteretes de punción de mayor calibre como los de 19G y la dedicación de endoscopistas expertos y las casas comerciales, se están diseñando y evaluando instrumentos que permitirán ampliar las posibilidades terapéuticas actuales de la USE. La endocirugía intra y transluminal probablemente constituirá el campo más importante de avance al emplear técnicas quirúrgicas menos invasivas en las próximas décadas⁶.

La USE es la combinación de la endoscopia digestiva con la ultrasonografía endoluminal. Hasta la introducción de esta técnica no existía ninguna técnica de imagen que permitiera el estudio de la pared del tracto gastrointestinal. Permite no sólo evaluar la pared sino también órganos y estructuras adyacentes como el páncreas y el retroperitoneo. Se denomina USE intervencionista al procedimiento donde la USE se emplea, directa o indirectamente, para llevar a efecto una técnica invasiva. Dichas técnicas invasivas pueden tener un objetivo diagnóstico o bien terapéutico.

• Diagnósticas

La USE es el método más sensible para detectar lesiones pancreáticas menores de 2 cm. Comprende la realización de Punción Aspirado Aguja Fina (PAAF) y biopsias de lesiones en el tracto digestivo, órganos extraluminales (hígado, bazo, vía biliar, páncreas, glándula suprarrenal izquierda y mediastino) y adenopatías a todo lo largo del tracto digestivo superior. Asimismo permite la realización de inyecciones diagnósticas (colangio-pancreatografías) así como el aspirado de fluidos orgánicos (pleural, ascítico, pericárdico, quístico).

Diversos estudios han mostrado que la punción de masas pancreáticas por USE tiene una sensibilidad del 64-99% y una especificidad del 97-100%⁷. Por otra parte, el diagnóstico citológico puede deparar un manejo terapéutico totalmente distinto, en caso de que la lesión sea benigna, como en las pancreatitis autoinmunes y crónicas, o maligna, de origen distinto al adenocarcinoma de páncreas, como los tumores neuroendocrinos (Figuras 1 y 2) o las metástasis pancreáticas.

La definición del tipo de lesión quística pancreática puede ser establecida por su punción y la determinación de los niveles de CEA, CA-19.9, amilasa y, en menor medida citología.

La USE-PAAF es útil en el estudio de las lesiones del hilio hepático. En un estudio prospectivo en 44 pacientes con lesiones estenóticas del hilio hepático y con citología no concluyente, la USE-PAAF tuvo una sensibilidad y especificidad del 89 y 100% y una certeza diagnóstica del 91%.⁸



Figura 1

Punción de masa pancreática. El resultado citológico fue de tumor neuroendocrino.

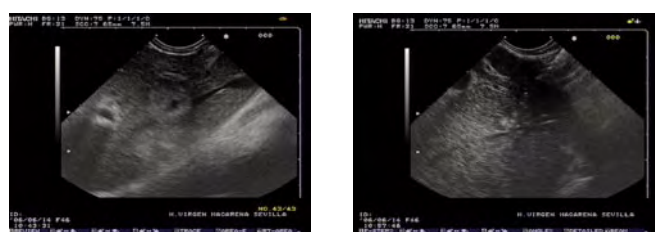


Figura 2

Lesión sugestiva de metástasis hepática en el caso anterior. Se realiza punción de la misma, siendo el resultado de metástasis hepática de tumor neuroendocrino.

• Terapéutica

- Neurolisis y bloqueo del plexo celíaco

Engloba la inyección guiada con fines terapéutico como el bloqueo y la neurolisis del plexo celíaco (Figura 3).

La neurolisis del plexo celíaco ha demostrado ser efectiva en pacientes con dolor por cáncer de páncreas y es más segura que la realizada con control de TAC al visualizar en todo momento la aguja, evitándose una posible paraplejia si se lesiona la arteria de Adamkiewicz o evitando la punción si hay vasos de hipertensión portal (Figura 4).

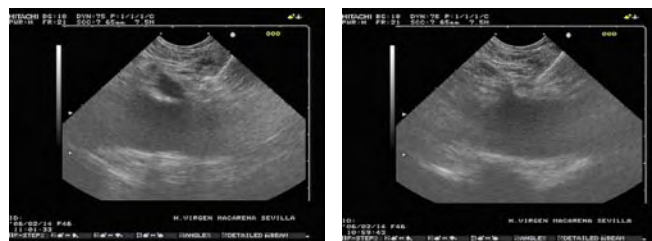


Figura 3

Neurolisis del tronco celíaco. Se observa la aguja y posteriormente un área hiperecogénica correspondiente a la difusión del alcohol.

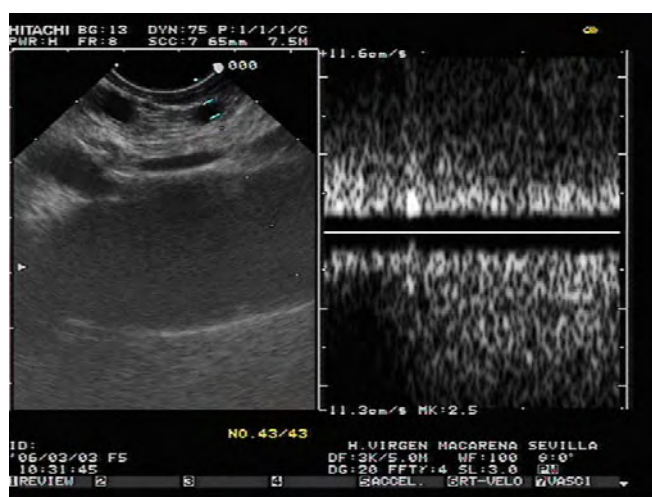


Figura 4

Se observa en el teórico trayecto de la aguja un vaso de hipertensión portal izquierda por afectación del confluente por la tumoración pancreática.

En un estudio prospectivo aleatorizado se comparó el bloqueo realizado por USE y por TAC, obteniéndose una mejoría del dolor más eficaz con la USE, siendo el método de elección por los pacientes⁹. En otro estudio prospectivo se encontró diferencia significativa a favor de la neurolisis realizada por USE en el cáncer de páncreas.¹⁰

- Drenaje de Pseudoquistes y abscesos pancreáticos.

El tratamiento de los pseudoquistes pancreáticos ha sido tradicionalmente quirúrgico, el cuál tiene una tasa de complicaciones del 35% y una mortalidad del 10%. El drenaje percutáneo presenta complicaciones en un 5-60%. El drenaje endoscópico sólo puede hacerse si hay protusión en la cavidad gástrica y tiene una tasa de hemorragia del 6%.¹¹ Con los ecoendoscopios lineales o sectoriales, se puede realizar el drenaje de pseudoquistes y abscesos pancreáticos con un

solo endoscopio, en un solo paso y aplicando el Doppler, pueden evitarse estructuras vasculares, no siendo necesario que protuya la lesión en el estómago.

Puede efectuarse por le método denominado en frío o por métodos utilizando corriente para atravesar la pared gástrica y la del pseudoquiste. En el primero se punciona con aguja de 19G y una vez en la lesión, se inyecta contraste para delimitarla, se pasa un guía de 0.0035", se dilata la pared gástrica y del pseudoquiste y posteriormente se coloca una prótesis plástica. Con el otro método, se atraviesa la pared y el pseudoquiste con un cistostomo y se coloca directamente la prótesis plástica, con el sistema de Giovannini o bien se puede emplear el cistostomo de Cremer (Figuras 5 a 8).

- Inyección de agentes intratumorales.

Se está en fase de evaluación de los resultados en la inyección de agentes antitumorales tales como la inmunoterapia¹², terapia génica, braquiterapia, insertando en las lesiones tumorales el material radiactivo mediante USE-PAAF con agujas de 19G¹³, y quimioterapia local. Ensayos clínicos recientes, ya en fase II, han demostrado que la inyección de agentes antitumorales guiado por USE es factible y seguro. A la vista de estos nuevos resultado y opciones la inyección con aguja fina guiada por USE se presenta como un serio candidato frente a otro tipo de abordaje en cuanto a la patología oncológica se refiere dado su carácter mínimamente invasivo.



Figura 5

Punción de absceso pancreático con cistostomo de Cremer.

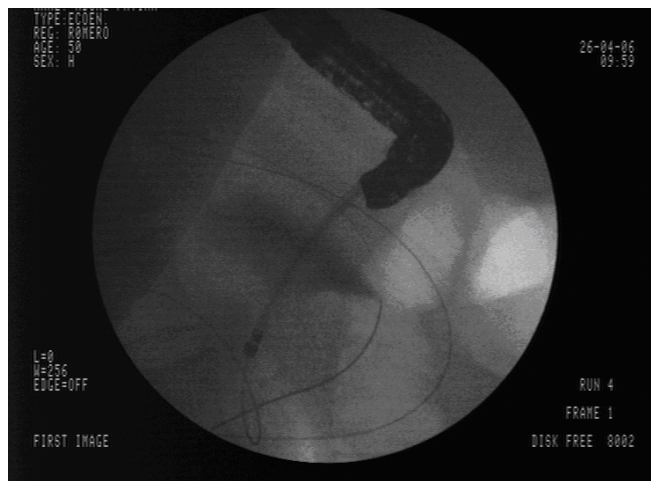


Figura 6

Se observa la parte de 10F del cistostomo de Cremer introducido en la lesión y la guía de 0.0035".

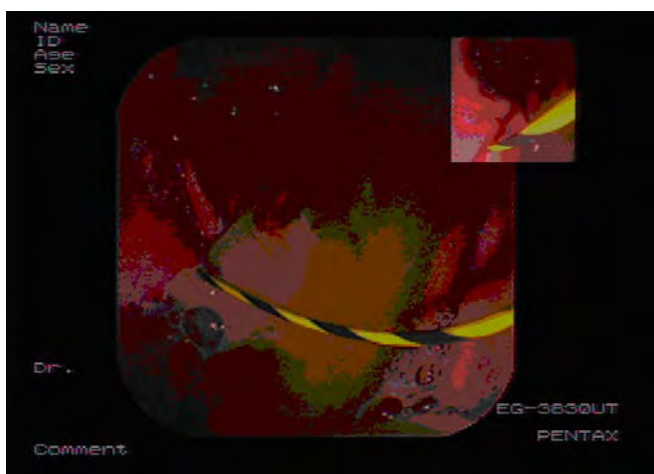


Figura 7

Salida de gran cantidad de pus al retirar el cistostomo y antes de colocar una prótesis plástica.



Figura 8

Imagen radiológica de la prótesis plástica de 10F y doble " cola de cerdo".

- Anastomosis biliodigestivas.

En un 10-15% de los casos no se consigue canular la vía biliar por CPRE. Se han descrito la punción de la vía biliar intrahepática izquierda desde el estómago o del colédoco, desde la segunda porción duodenal, mediante agujas de 19G, realizándose colangiografía, pasando una guía de 0.0035" y posteriormente una prótesis plástica o metálica recubierta. También se puede pasar la guía a duodeno y realizar un procedimiento de rendez-vous.^{14,15}

- Anastomosis pancreático-digestivas.

Se ha comunicado la realización de estas comunicaciones en pacientes con anastomosis del Wirsung en su desembocadura en el duodeno, mediante la punción del conducto pancreático desde el estómago y la posterior colocación de una prótesis plástica.¹⁶

- USE y CPRE secuenciales.

Al realizar las dos pruebas de forma secuencial, se consigue tener el diagnóstico de los pacientes de forma inmediata, evitándose demoras innecesarias en la realización de otras pruebas de imagen con menor sensibilidad diagnóstica, consiguiéndose además, una reducción importante en el número de CPRE, como demostró el trabajo de Erickson¹⁷. Nuestro grupo ha comunicado en el congreso de ecoendoscopia celebrado en Amsterdam en 2006, la realización de USE y CPRE secuenciales en una serie prospectiva de 39 enfermos con ictericia obstructiva, de causa no filiada por US abdominal y/o TAC en 19 pacientes 48%. En todos los casos se llegó al diagnóstico combinando los dos métodos, realizándose USE-PAAF en 21 casos (51%) y CPRE terapéutica en 27 enfermos (70%). Se evitó realizar CPRE en 12 casos (31%). No hubo complicaciones mayores, inmediatas ni al mes. Sólo hubo un caso de fiebre autolimitado en un tumor de Klatskin, al que se realizó USE-PAAF y CPRE con colocación de dos prótesis plásticas (Figuras 9, 10 y 11).



Figura 9

Imagen radiológica en la CPRE de una lesión en hilio hepático sugestiva de tumor de Klatskin.



Figura 10

Se colocan dos prótesis plásticas en la CPRE.



Figura 11

Se observa la prótesis plástica colocada en la CPRE en la figura 10 y la aguja durante la USE-PAAF. El resultado citológico fue de adenocarcinoma.

Coste-efectividad de la EUS-FNA patología biliopancreática

Recientes estudios ponen de manifiesto una serie de datos económicos que son sumamente interesantes. Así, Mesenas, et al¹⁸ estima que para justificar la compra de ecoendoscopios terapéuticos es preciso centro en cuestión realice unas 200 exploraciones al año en un área hospitalaria de unas 350.000 habitantes.

En la ictericia obstructiva, la realización de la USE-PAAF reduce sustancialmente los costes cuando es el primer procedimiento endoscópico, debido a que su uso obvia la necesidad de realizar el 50% de las CPRE.¹⁷

En el cáncer de páncreas el uso de la USE en lugar de la CPRE ha demostrado reducir los costes globales debido

a que las complicaciones derivadas de la CPRE quedarían evitadas¹⁹. Chen VK et al²⁰, en un reciente estudio estima los costes esperados en el diagnóstico del cáncer de páncreas así la USE-PAAF supondría 1.405 \$, CPRE 1.432 \$, TAC-PAAF 3.682 \$ y la cirugía 17.771 \$, concluyendo que la USE-PAAF es la técnica diagnóstica inicial de elección dada su alta precisión diagnóstica.

En pacientes con coledocolitiasis y pancreatitis aguda litiasica la EUS ha demostrado ser la modalidad de imagen (frente a colangio-RNM, CPRE y colangiografía intraoperatoria) más coste-efectiva si la probabilidad pre-test de coledocolitiasis estaba entre un 7-45% (riesgo intermedio).²¹

Sahai et al²² evaluó 4 estrategias terapéuticas (CPRE, Colangio-RNM, USE y la colangiografía intraoperatoria) en pacientes con sospecha de coledocolitiasis antes de la colecistec-

tomía laparoscópica, encontrando que la USE era la técnica más coste-efectiva en grupos de riesgo bajo e intermedio.

Existe varios factores que determinan el ahorro en los costes cuando se emplea la USE, estos factores incluyen la precisión diagnóstica de la USE que lleva a la no realización de otro tipo de pruebas de imagen, la posibilidad de realizar terapéutica en el mismo acto endoscópico así como la eliminación de complicaciones derivadas de otro tipo de abordaje más invasivo.

Podemos concluir que la USE en su faceta terapéutica permite un manejo del paciente con patología biliopancreática, mucho más eficaz, seguro y certero. El diagnóstico y tratamiento en estos pacientes puede realizarse en una única sesión endoscópica, cuando se combinan la USE y la CPRE, lo que conlleva un considerable ahorro en consumo de recursos sanitarios, tanto en días de estancia hospitalaria como en evitar la realización de otras técnicas de imagen menos certeras e intervenciones quirúrgicas complejas en enfermos de alto riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strohm WD, Phillip J, Hagenmuller F, et al. Ultrasonic tomography by means of an ultrasonic fiberoendoscope. *Endoscopy* 1980; 12: 241-4.
2. Dimagno EP, Buxton JL, Regan PT, et al. Ultrasonic endoscope. *Lancet* 1980; 1: 629-31.
3. Yusuf TE, Harewood GC, Clain JE, Levy MJ. International survey of knowledge of indications for EUS. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 107-11.
4. Hawes RH. Indications for EUS-Directed FNA. *Endoscopy* 1998; A155-6.
5. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Translumenal Endoscopic Surgery White Paper
6. October 2005. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 199-203.
7. Fritscher-Ravens A, Swain P. Future therapeutic indications for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2005; 15: 189-208.
8. Raj M, Chen RY. Interventional applications of endoscopic ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 348-54.
9. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Knoefel WT et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 45-51.
10. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ikenberry S, Lehman G. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain. *Am. J. Gastroenterol.* 1999; 94: 900-5.
11. Gunaratnam NT, Sarma AV, Norton ID, Wiersema MJ. A prospective study of EUS-guided celiac plexus neurolysis for pancreatic cancer pain. *Gastrointest. Endosc.* 2001; 54: 316-24.
12. Giovannini M. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic pseudocyst drainage. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2005; 15: 179-188.
13. Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA et al. Phase I clinical trial of allogeneic mixed lymphocyte culture (cytoimplant) delivered by endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection in patients with advanced pancreatic carcinoma. *Cancer* 2000; 88: 1325-35.
14. Lah JJ, Kuo JV, Chang KJ, Nguyen PT. EUS-guided brachytherapy. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 805-8.
15. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpeiro JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001; 33: 898-900.
16. Kahaleh M, Yoshida C, Kane L, Yeaton P. Interventional EUS cholangiography: a report of five cases. *Gastrointest. Endosc.* 2004; 60: 138-42.
17. François E, Kahaleh M, Giovannini M, Matos C, Devière J. EUS-guided pancreaticogastrostomy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 128-133.
18. Erickson RA, Garza AA. EUS and EUS-guided-fine-needle-aspiration as the first endoscopic test for the evaluation of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2001;53:475-484.
19. Mesenas S. A review of the roles of EUS and ERCP. *Ann Acad Med Singapore* 2006;35:89-95.
20. Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, Elta GH, Nostrant TT, Chey WD, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonante cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary diseases? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2900-2904.
21. Chen VK, Arguedas MR, Kilgore ML, Eloubeidi MA. A cost-minimization analysis of alternative strategies in diagnosing pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2223-34.
22. Arguedas MR, Dupont AW, Wilcox CM. Where do ERCP, endoscopic ultrasound, magnetic resonance cholangiopancreatography and intraoperative cholangiography fit in the management of acute biliary pancreatitis? A decision analysis model. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2892-9.
23. Sahai AV, Mauldin PD, Marsi PD; Hawes RH, Hoffman BJ. Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the role of intraoperative cholangiography, EUS and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999; 49(3 Pt 1):334-43.

ENTEROSCOPIA DE DOBLE BALÓN

**Unidad de Intestino Delgado.
Sección de Aparato Digestivo.
HGU Morales Meseguer. Murcia.**

Enrique Pérez-Cuadrado
C/ Delfos 19 - 30.007 Murcia.
Tfno: (34) 968.243.850 / 54
eperezcuadrado@meditex.es

Introducción

Tras la era de la accesibilidad completa al intestino delgado (ID) debida a la cápsula endoscópica (CE)¹ ha sido preciso desarrollar un método endoscópico para alcanzar los hallazgos de la misma, con la doble intención diagnóstica (biopsia) y terapéutica. La CE se ha consolidado como un procedimiento diagnóstico no invasivo de primera línea, superior al tránsito intestinal², pero a pesar de su alta eficacia diagnóstica (75 % en caso de hemorragia digestiva de origen oculto (HDOO), su principal indicación) seguimos necesitando filiación anatomopatológica y/o terapéutica endoscópica en la mayoría de los casos. La enteroscopia oral de pulsión (EOP) fue un avance inicial pero sólo exploraba eficazmente el yeyuno³, y esta limitación no fue salvada con el uso del sobretubo, que si bien añadía más longitud alcanzada no aumentaba significativamente los diagnósticos. Más allá de la EOP, sólo quedaba el acceso mediante cirugía y/o enteroscopia intraoperatoria (EIO) que fue considerada como patrón oro del ID, aunque en muchos casos de HDOO con seguimiento se detectaron recidivas de lesiones no diagnosticadas incluso con este procedimiento invasivo⁴. Yamamoto y cols.⁵ desarrollaron en 2001 un nuevo enteroscopio de calibre fino con un sobretubo especial flexible con un ingenioso diseño en el que dos balones acoplados en el extremo distal de ambos instrumentos, enteroscopia de doble balón (EDB), se inflan y desinflan con control manométrico continuo. El método de exploración mediante el avance secuencial de ambos conseguía que el ID fuese telescopándose con tracción y pulsión, y que se acercara al estómago, con lo que estos autores describieron la exploración total por vía oral (VO) con la ventaja de un acceso endoscópico similar al convencional dotado de canal suficiente para biopsia y terapéutica. Tras la explosión diagnóstica de la CE, está en expansión el nuevo impacto de la EDB que ha venido a complementar y no a sustituir a la primera.

Material

Videointeroscopia (EN-450. Fujinon. Japón) de 2000 mm de longitud con canal de biopsia de 2.2 mm y so-

bretubo flexible (TS-12140 Fujinon. Japón) de 1500 mm de longitud con canal de lavado interior (Figura 1). Enteroscopio y sobretubo con balones en su extremo distal que se rellenan de aire conectados mediante catéteres a un equipo de manometría (PB-10. Fujinon. Japón) que monitoriza la presión y tiene un sistema de seguridad acústico-visual en caso de sobrepresión. Videoprocesadora (EVE 400. Fujinon. Japón) con magnificación 2:1. El utillaje de material accesorio es similar al convencional pero de 1.8 mm calibre y longitud superior a 250 mm. En caso de precisarse, con conexión a fuente de argón y coagulación (APC 300 / ICC 200. Erbe. Alemania).

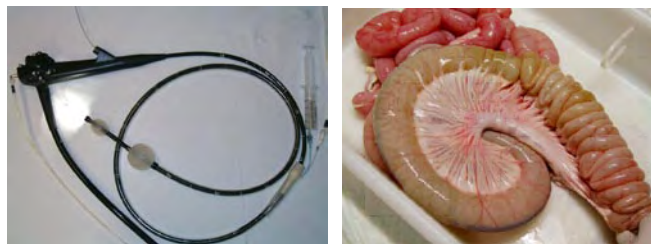


Figura 1

Aspecto externo del enteroscopio de doble balón (izquierda). Modelo animal con telescopado del ID tras tracción simultánea con sobretubo y enteroscopio con ambos balones inflados (derecha).

Técnica de la EDB

Introducción oral por abrebocas (Figura 2) o anal (Figura 3) en decúbito lateral izquierdo bajo sedación profunda, avanzando sobretubo (ST) y endoscopio (E) con movimientos secuenciales de pulsión y tracción, ayudados por el inflado y desinflado de los respectivos balones, lo que produce que el ID quede replegado por fuera de ambos.

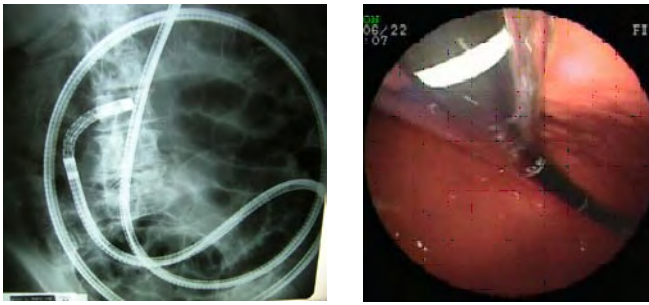


Figura 2

Enteroscopia oral progresando por ileon (control radiológico) (izquierda). Aspecto del sobretubo flexible en cavidad gástrica (derecha).

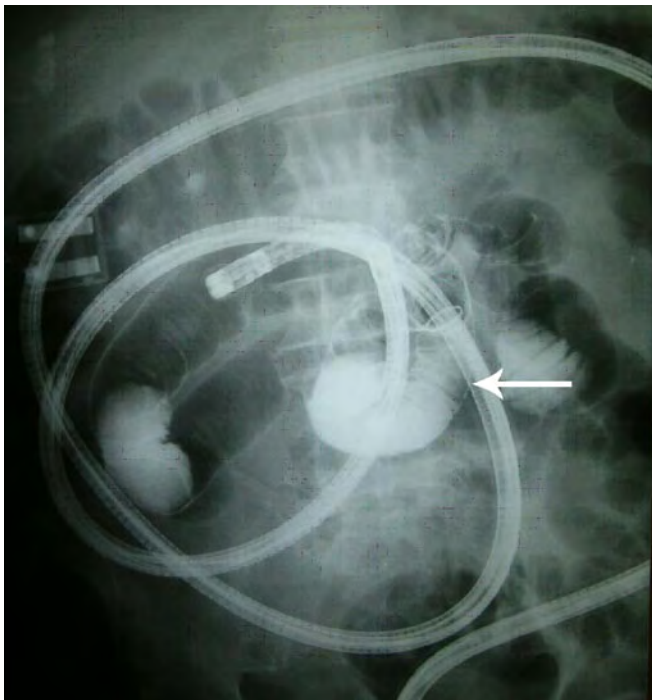


Figura 3

Enteroscopia anal a través de Bahuin: instilación de contraste hidrosoluble. Obsérvese extremo distal del sobretubo (flecha).

A. Para la EDB VO se introducen E y ST con balones totalmente desinflados hasta yeyuno, hasta que no se pueda progresar más mediante pulsión. Entonces, tras inflado del balón de ST, se introduce E, y cuando no avanzamos más, se infla el balón de E, desinflándose el de ST con la introducción posterior de éste. Estas maniobras se repiten hasta que no se puede introducir más, momento en el cual se inflan simultáneamente los dos balones (de E y ST), tras lo que se retiran en bloque hasta el tope de encontrar resistencia a la tracción o bien sobrepresión manométrica. Tras esa tracción simultánea, se consigue permanecer en la misma asa de ID por la rectificación instrumental y telescopado del mismo (Figura 1). Se repiten entonces las maniobras anteriores⁶. Tras alcanzar la distancia deseada, se inflan a medio volumen-presión los balones para evitar la salida brusca de E durante la retirada.

B. Para la EDB anal: Se introducen E y ST con balones desinflados de forma similar a la utilizada VO hasta alcanzar así la válvula de Bahuin, cuyo paso se facilita en decúbito prono, explorando ID con maniobras similares a las empleadas en la introducción oral, tras introducir S por dicha válvula. Podemos considerar yeyuno las dos quintas partes proximales de ID contando desde el ángulo de Treitz hasta la válvula de Bahuin, e íleon las tres quintas partes distales. Yeyuno e íleon se dividen artificiosamente en proximal, medio y distal en tres partes iguales.

C. Técnicas diagnósticas asociadas. En ocasiones es útil el control radiológico con o sin instilación de contraste hidrosoluble y el marcaje con tinta china si encontramos lesiones de ID susceptibles de cirugía o de recidiva hemorrágica tras terapéutica por EDB (Figura 4). El marcaje se hace también de forma sistemática si tras la EDB VO queremos reconocer la zona más distal explorada en una ulterior EDB vía anal, con lo que aseguramos en estos casos la exploración total del ID al ver dicho tatuaje por la otra vía. También podemos realizar cromoendoscopia y magnificación (2:1) (Figura 5) para observar mejor el patrón vellositario en casos de atrofia parcheada, de forma simple con agua o con azul de metileno instilado por catéter.

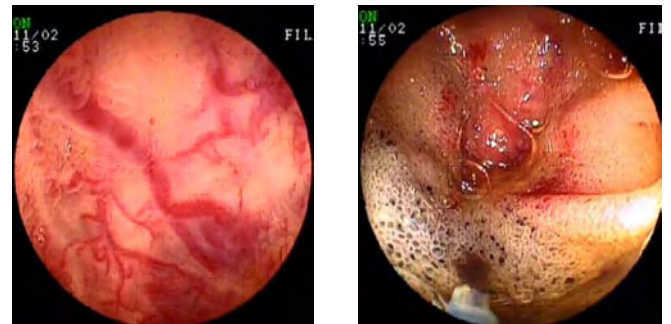


Figura 4

Lesión vascular compleja (izquierda): marcaje con tinta china previa a cirugía.

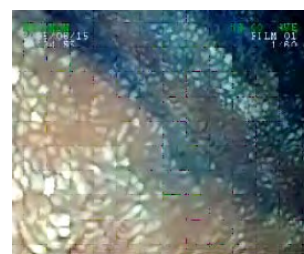


Figura 5

Cromoendoscopia y magnificación por EDB: aspecto de las vellosidades.

D. Técnicas terapéuticas asociadas. Sondas de argón desechables con flujo máximo a 0,5 L/m, 40 W, e incidencia tangencial a la lesión (Figura 6). El resto del material (asas de polipectomía, cestas de Dormia, balones de Fogarty, fórceps de 2, 3 o 4 patas, agujas de inyección etc) es similar al convencional.

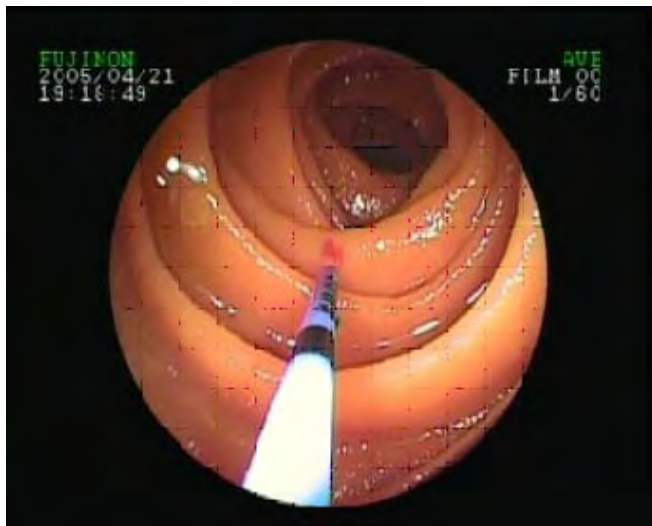


Figura 6

Tratamiento con argón plasma de angiodisplasia.

Indicaciones

Las indicaciones para EDB se exponen a continuación:

1. HDOO con diagnóstico mediante CE (angiodisplasia, sangrado activo, úlcera, pólipo esporádico o de Peutz Jeghers, poliposis adenomatosa familiar etc) o tumor de ID.
2. HDOO sin filiación etiológica tras CE.
3. HDOO grave en la que se desestima CE.
4. Enfermedad celíaca con mala evolución sin hallazgos significativos en CE.
5. Sospecha de enfermedad de Crohn o estudio de paciente diagnosticado en el que se sospecha complicación (por ejemplo estenosis).

Circuito en la EDB

Tras sentarse indicación para la técnica VO o vía anal (muchas veces en función de los hallazgos de la CE u otras técnicas de imagen), se realiza el consentimiento informado relativo a la técnica y a la anestesia que se precise.

En la VO se realiza estudio preanestésico, en la vía anal el procedimiento previo se realiza de forma similar a la colonoscopia.

Experiencia en EDB de nuestra unidad

Desde Diciembre de 2004 hasta Diciembre de 2005 hemos realizado 107 EDB, en 12 casos con VO más anal. La edad media de los pacientes fue de 57,7 +/- 19 años y la

indicación más frecuente fue la HDOO con diagnóstico previo mediante CE o sin él en menos casos.

La introducción VO alcanzó siempre íleon medio-distal (un caso adyacente a Bahuin) excepto en un caso de estenosis yeyunal tumoral. En un caso de introducción complementaria por yeyunostomía se alcanzó el ano. La vía anal alcanzó íleon proximal – medio pero existió dificultad para pasar a través de la válvula de Bahuin en dos casos.

La duración media de la EDB VO y vía anal fue de 73 y 75 minutos respectivamente.

En el diagnóstico, la EDB ha sido útil para casos de estenosis con diagnóstico radiológico (tránsito baritado o TAC) en los que se desestimó la CE. De ellos, en dos casos se sugería neoplasia como primera posibilidad siendo diagnosticados finalmente tras EDB de enfermedad de Crohn tanto VO (Figura 7) como anal (Figura 8).

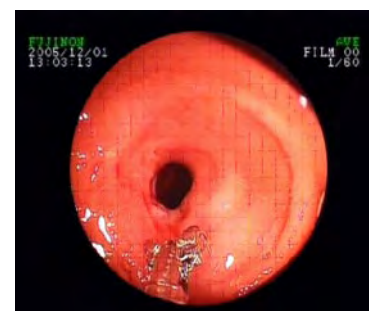


Figura 7

Estenosis de enfermedad de Crohn en íleon proximal confirmada mediante EDB VO en una lesión que sugería radiológicamente (izquierda) origen neoplásico.

Figura 8

Estenosis de enfermedad de Crohn en íleon proximal diagnosticada mediante EDB vía anal.



En el Síndrome de Peutz Jeghers conocidos (3 casos) la EDB ha podido extirpar grandes pólipos ileales (Figura 9) y hasta 15 lesiones superiores a 1 cm en el mismo acto (Figura 10). Evitar las laparotomías por invaginaciones en estos pacientes le confieren un papel imprescindible en estos casos, muchos de ellos guiados por la CE (para acceso VO o anal y detección de los pólipos de tamaño suficiente que la indiquen) técnica que tendrá un papel en el seguimiento e indicación ulterior de EDB.

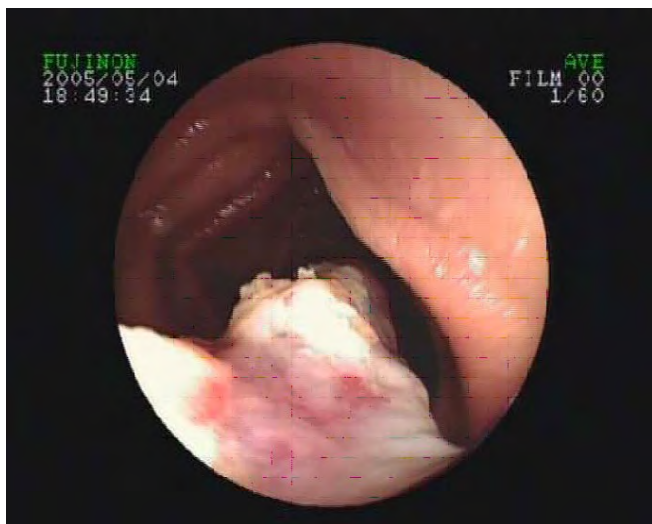


Figura 9

Gran pólipo ileal en paciente con S. Peutz-Jeghers.



Figura 11

Adenocarcinoma esporádico de yeyuno con estenosis grave (pieza quirúrgica a la derecha).

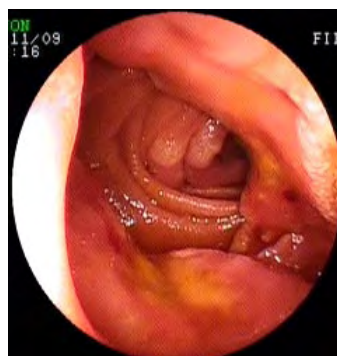


Figura 12

Linfoma Burkitt-like.

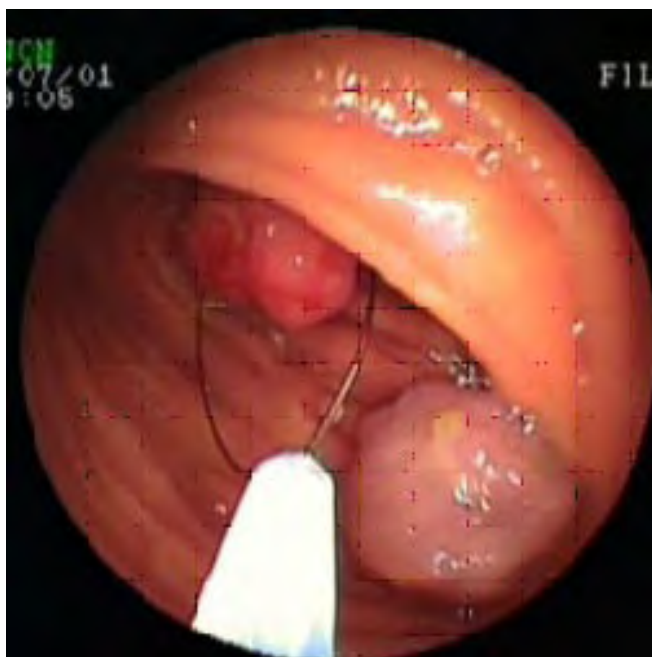


Figura 10

Pólipos múltiples en otro caso de S. Peutz-Jeghers (15 lesiones sincrónicas en este caso).

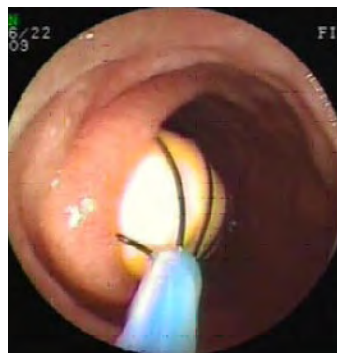


Figura 13

Cápsula endoscópica: extracción mediante EDB VO.

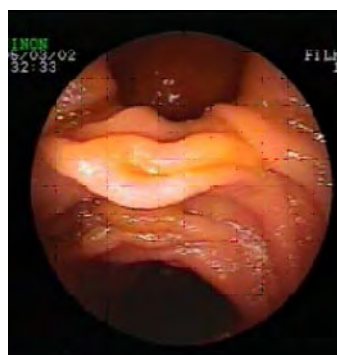


Figura 14

Divertículo diagnosticado mediante EDB.

En cuanto a los tumores, pueden tener interpretaciones difíciles con la CE, y se hemos detectado adenocarcinoma esporádico (Figura 11), adenocarcinoma sobre enfermedad celíaca y linfoma Burkitt-like (Figura 12). La EDB permitió extraer con éxito la CE retenida en la estenosis (Figura 13).

Las angiodisplasias han sido las lesiones más frecuentes en concordancia con el conocimiento generado por la CE en relación a ellas, habitualmente múltiples (hasta 30 lesiones en un paciente) y se han tratado todas sin complicaciones con argón, en un caso con inyección de adrenalina coadyuvante (ésta lesión se tatuó).

En algunas lesiones diagnosticadas mediante CE cambia el diagnóstico tras EDB, circunstancia que hemos detectado en úlceras (para CE) que han resultado ser pólipos ulcerados (para EDB), angiodisplasias (en cuanto al número, generalmente inferior para CE que para EDB), divertículos (más desapercibidos para CE debido a la falta de insuflación de aire intraluminal que si se genera en la EDB) (Figura 14) etc

En dos casos de enfermedad de Whipple con afectación distal al ángulo de Treitz (Figura 15), la EDB permitió obtener material histológico para PCR y ME (Figura 16) que confirmaron la enfermedad.

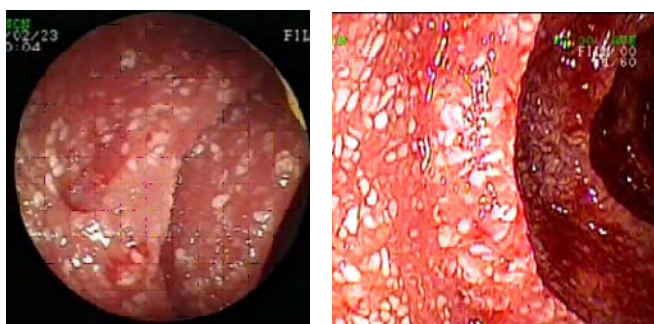


Figura 15

Enfermedad de Whipple.



Figura 16

Microscopio electrónico del material obtenido en la figura anterior.

Se han podido realizar otras terapéuticas endoscópicas mediante EDB como la yeyunostomía percutánea endoscópica directa (Figura 17).

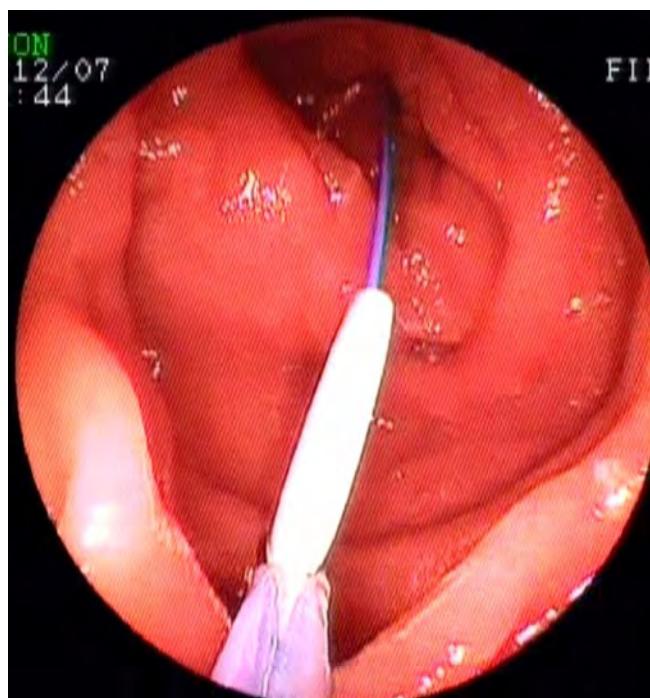


Figura 17

Yeyunostomía percutánea endoscópica directa.

En cuanto a las complicaciones, se produjo en un caso la salida del balón del enteroscopio a la luz del ID, resolviéndose con su extracción con cesta de Dormia (complicación técnica) y tuvimos un caso de perforación debido a patología de base subyacente. En este caso, una paciente con HDOO e introducción anal, se le detectó una perforación franca a tan sólo 20 cm del ano, debido a las adherencias serosas en torno a la torsión de un apéndice epiploico necrosado que no había sido diagnosticado con anterioridad. La inmediata intervención mostró la lesión extraluminal que atrapaba esa asa (Figura 18). Como la preparación del colon para la EDB era buena, se pudo realizar sutura simple, con alta a los 3 días.

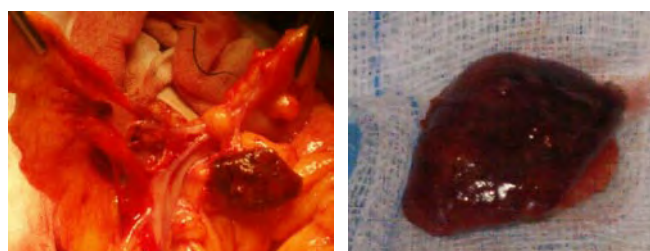


Figura 18

Apéndice epiploico gangrenado como causa subyacente de perforación instrumental en un caso con introducción vía anal.

La CE y EDB se han mostrado en nuestra experiencia como técnicas complementarias, dado que la relativa inocuidad y ausencia de invasión de la CE la hacen ocupar la primera línea en el diagnóstico, indicando EDB para los ca-

sos en que se requiera diagnóstico histológico o terapéutica endoscópica. La CE puede orientar la vía (oral o anal) para la EDB.

En la HDOO, la EDB aporta la ventaja suplementaria del lavado y aspiración de los restos hemáticos que facilita el diagnóstico y tratamiento. La utilidad de la EDB es disminuir el requerimiento de transfusiones de estos pacientes, tratando el mayor número posible de lesiones, lo que repercute directamente en las estancias, calidad de vida y coste, tal y como ha sido objetivado previamente con la EOP.⁷

Creemos que la EIO que requiere laparotomía, y la EOP que tiene limitada área de exploración del ID irán dando paso a esta nueva técnica de EDB, que en nuestra experiencia⁸ se ha mostrado como una técnica sencilla, segura y eficaz para tratamiento de lesiones sangrantes y para obtener biopsias de zonas inaccesibles con el resto de técnicas e capaz de ofrecer nuevos diagnósticos macroscópicos tras CE, por lo que la EDB es hoy ya una herramienta imprescindible y puede estar llamada a ser el nuevo patrón oro diagnóstico y terapéutico en ID.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000 25;405:417.
2. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, y cols. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999-1005.
3. Pérez-Cuadrado E. Videoenteroscopia oral: estudio prospectivo de 30 casos. *Rev Esp Enf Digest* 1996;88:9-15.
4. Ress AM, Benacci JC, Sarr MG. Efficacy of intraoperative enteroscopy in diagnosis and prevention of recurrent, occult gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1992;163:94-8.
5. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Iino S, Ido K, Sugano K. Total enteroscopy with a non-surgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 216-220.
6. May A, Nachbar L, Shneider M, Neuman M, Ell C. Push-and-Pull Enteroscopy using the Double-Balloon technique: Method of Assessing Depth of Insertion and Training of the Enteroscopy Technique using the Erlangen Endo-Trainer. *Endoscopy* 2005; 37: 66-70.
7. Pérez-Cuadrado E, Molina E, Lamas D. Diagnostic and therapeutic efficacy in a push enteroscopy series. *Endoscopy* 2000; 32 (Suppl 1):E 58.
8. Pérez-Cuadrado E, Mas P, Hallal H, Shanabo J, Muñoz E, Ortega I, López A, Torrella E, López A, Martín A, Carballo F. Enteroscopia de doble balón: estudio descriptivo de 50 exploraciones. *Rev Esp Enferm Digest* (en prensa).

05

Farmacología clínica

BASES FARMACOLÓGICAS DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

R. Cueto
E. López
M.J. Puche
C. Verge
J.L. López-Durán
C. Fernández*
F. Sánchez de la Cuesta
M.I. Lucena

Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria,
Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

* Servicio de Farmacología Clínica,
Hospital Torrecárdenas, Almería

Introducción

El tratamiento farmacológico de la patología ácido-péptica ha sido hasta el año 1976 insuficiente e ineficaz. Se propusieron los fármacos anticolinérgicos no selectivos, los antiácidos e incluso la cirugía lo que conllevaba un elevado porcentaje de morbi-mortalidad asociado¹.

La revolución terapéutica aparece de la mano de los antagonistas del receptor de la histamina, los antiH₂. El primero de ellos fue la **cimetidina**, descubierta por James W. Black y col. en 1972, aunque su llegada a España no se produce hasta el año 1977² (Tagamet®). Posteriormente se comercializan la **ranitidina**, **famotidina** y **nizatidina**, siendo estos últimos los fármacos de mayor éxito en el control de la sintomatología de pacientes con reflujo gastroesofágico.

Con el objetivo de aumentar la potencia de la inhibición gástrica y disminuir las interacciones farmacológicas, apareció un nuevo grupo terapéutico, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) en el año 1989³. Su mecanismo de acción basado en el bloqueo irreversible de la bomba ATPasa H⁺/K⁺ ha conseguido una mejoría notable del control de los síntomas a lo largo de los últimos 16 años.

Hoy en día nos encontramos con el grupo de los IBP antiguos (omeprazol, lansoprazol y pantoprazol) y los nuevos (rabeprazol y esomeprazol). Todos comparten el mismo mecanismo de acción aunque existen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ambos grupos que podrían ser consideradas para establecer unos adecuados criterios de selección y uso⁴.

Fisiopatología de la secreción ácida

A pesar de tener distintas etiologías, la esofagitis por reflujo, la gastropatía relacionada con el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), las ulceraciones gastroduodenales y el síndrome de Zollinger-Ellison, tienen en común el hecho de estar relacionadas en mayor o menor grado con el daño en la mucosa gástrica⁵.

La célula parietal es uno de los componentes de la mucosa gástrica. Esta formada por un gran número de canalículos intracelulares, en cuyas vellosidades se sintetiza la secreción ácida que posteriormente será conducida hacia el exterior de la misma. La secreción gástrica depende de la estimulación de una bomba ATPasa H⁺/K⁺ que se encuentra en la propia célula parietal y que esta constituida por dos subunidades, una α, donde actúan los inhibidores de protones y una β cuya función no es del todo conocida⁶. La finalidad de esta bomba es el intercambio entre hidrogeniones y potasio en una relación 1:1, lo que determina una solución ácida con un pH aproximado de 0,8⁷.

El equilibrio de la mucosa depende del balance entre los factores estimuladores de la secreción ácida y los mecanismos defensivos de la misma. Su regulación es un complejo proceso en el que están involucrados muchos tipos celulares, hormonas y mediadores, pero todo el proceso converge en un punto final común relacionado con la bomba ATPasa H⁺/K⁺⁸, de ahí la efectividad de los IBP. La estimulación de la secreción ácida depende de tres secretagogos neurohormonales: la gastrina, la histamina y la acetilcolina. Teniendo en cuenta las variabilidades individuales, una sín-

tesis elevada de ácido puede causar lesiones agudas sobre la mucosa, por el contrario, niveles cercanos a los fisiológicos no la dañan directamente aunque crean el ambiente propicio para el desarrollo de las mismas⁹. La somatostatina y las prostaglandinas protegen la mucosa mediante distintos mecanismos. Contrariamente a lo que se ha postulado, el grosor de la secreción mucosa no se correlaciona de manera directa con la defensa frente a las agresiones. Por consiguiente, la indemnidad de la pared gástrica parece estar más relacionada con la capacidad de reparación del tejido una vez lesionado que con la prevención de dicha lesión⁷.

Relación con la gastrina:

La disminución de la secreción ácida mediada por los inhibidores de la bomba favorecen el incremento de la gastrina mediante un mecanismo de feedback negativo sobre las células G. Como resultado se producen niveles elevados de gastrina en plasma y una hiperplasia de las células del sistema enterocromafín¹⁰.

Aunque teóricamente se pudiera pensar en una relación directa entre la hipergastrinemia provocada por los inhibidores de la bomba y el cáncer gástrico, se ha observado, tanto a nivel experimental como clínico, que no se modifican ninguno de los parámetros analíticos, clínicos o microscópicos de la mucosa, eliminando así la reserva que inicialmente se tuvo a su uso prolongado¹¹. Valores de pH inferiores a 4 mantienen un estatus bactericida en la mucosa, actuando de barrera defensiva frente a distintos gérmenes. Una supresión mantenida de la secreción ácida implicaría una susceptibilidad a la infección por gérmenes ya sean del exterior por los alimentos como del interior desde otras zonas digestivas en especial la boca¹². La práctica clínica demuestra que esta relación no es directa y que individuos tratados con potentes antiseoretos no presentan un mayor índice de patología infecciosa digestiva. Esta notable diferencia parece estar ligada a que la supresión de la secreción ácida no es constante a lo largo de todo el día y que ese periodo libre de la acción del IBP es suficiente para mantener intacta la barrera defensiva de nuestro sistema¹³.

Papel del *Helicobacter pylori* (Hp):

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gramnegativo con capacidad de producir una ureasa muy activa que neutraliza la secreción ácida creando a su alrededor un microambiente alcalino que le permite sobrevivir. La relación del Hp con la patología ácido-péptica esta ampliamente estudiada^{14,15,16}. Su diagnóstico y erradicación resultan definitivos en la prevención de lesiones ulcerativas en la mucosa en aquellos pacientes consumidores de AINE¹⁷. Por otra parte, no existe acuerdo sobre la posibilidad de un incremento de la gastritis atrófica en aquellos consumidores crónicos de IBP¹⁸. En consecuencia, la decisión del médico ante un paciente con Hp y la necesidad de tratamiento mantenido con un IBP no debería hacerse de una manera rutinaria, sino en base a un acerca-

miento individual y tras una consideración de las ventajas e inconvenientes en cada caso concreto¹⁴.

Terapéutica Farmacológica

Actualmente, los fármacos que disponemos frente a las diversas patologías relacionadas con el ácido son:

A. Inhibidores de la secreción ácida: antagonistas del receptor H₂, inhibidores de la bomba de protones, anticolinérgicos, antagonistas de la gastrina.

B. Neutralizadores de la secreción ácida: antiácidos como los compuestos de aluminio o de magnesio.

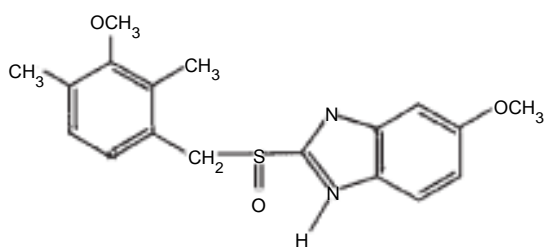
C. Protectores de la mucosa: sales de bismuto coloidal, sucralfato, análogos de las prostaglandinas, acexamato de zinc.

D. Terapias erradicadoras del Hp.

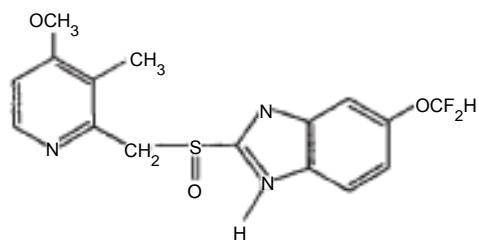
A pesar de la gran eficacia de los IBP, existen hoy en día líneas de investigación de nuevos agentes farmacológicos tales como los fármacos procinéticos serotoninérgicos, los bloqueantes competitivos del potasio, los protectores mucosos y los agonistas histaminérgicos H₃¹⁹ que puedan dar cobertura a aquellos individuos en los que los IBP resulten ineficaces o contraindicados ya sea por la posibilidad de interacciones farmacocinéticas o por sus características intrínsecas.²⁰

Estructura y mecanismo de acción de los IBP

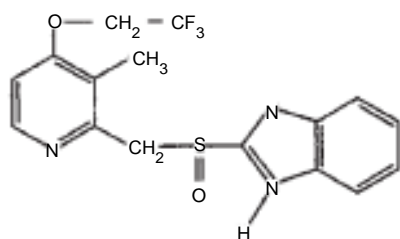
Los IBP son derivados benzoimidazólicos (Figura 1) que ejercen su acción mediante un bloqueo irreversible de la bomba ATPasa H⁺/K⁺, indispensable para la secreción ácida. Aunque todos los IBP tienen el mismo mecanismo de acción, las variaciones en su naturaleza pirimidínica y benzoimidazólica pueden conferir diferencias en su comportamiento físico-químico²¹. Estos pro-fármacos a pH fisiológicos difunden libremente a través de las barreras celulares hasta el interior del canalículo de la célula parietal donde gracias a la existencia de un pH inferior a 2 pasan a su forma activa, un derivado sulfamídico²². Esta sulfamida tetracíclica se une covalentemente a un residuo cisteínico de la cadena α de la bomba de protones, inhibiendo de manera competitiva e irreversible la actividad de la enzima ATPasa (Figura 2). Para que la secreción ácida sea de nuevo establecida la célula parietal deberá sintetizar nuevas bombas lo que requerirá más de 18 horas²³.



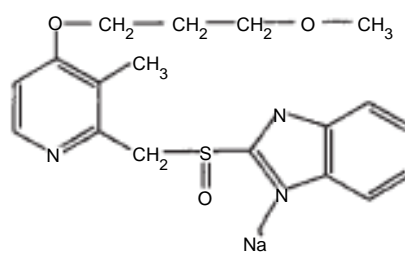
OMEPRAZOL



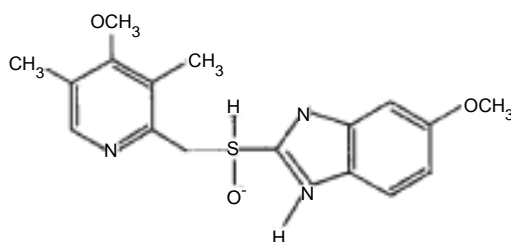
PANTOPRAZOL



LANSOPRAZOL



RABEPRAZOL



ESOMEPRAZOL

Figura 1
Estructura química de los IBP

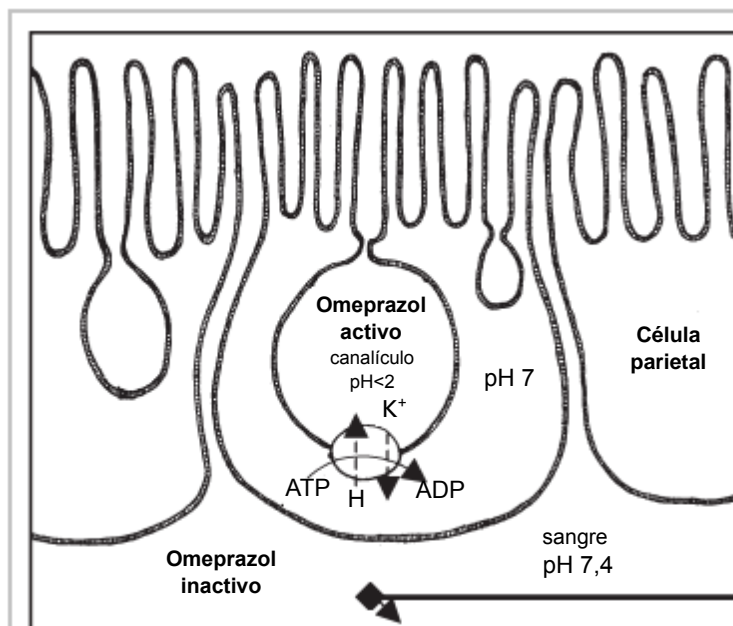
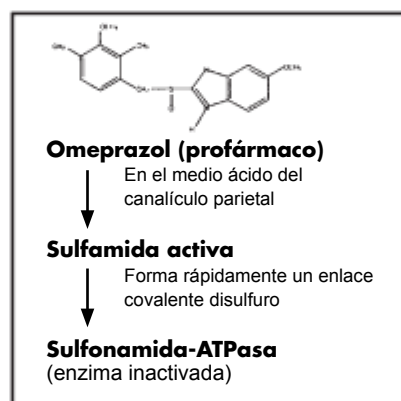


Figura 2
Mecanismo de acción de un IBP. El omeprazol inactivo difunde libremente a través de la membrana celular desde la sangre y una vez dentro del canalículo y debido al bajo pH pasa a ser activo bloqueando la bomba ATPasa e impidiendo la secreción ácida.



Un parámetro importante es la potencia de la inhibición, que va a depender de la concentración del fármaco en el interior del canalículo y del índice de bombas ATPasas activas en ese momento. Por este mecanismo queda justificado que la mayor efectividad del fármaco se consigue al administrarlo junto con el alimento, en el momento en el que existe un mayor número de bombas funcionando²⁴. El uso simultáneo de cualquier otro antisecretor reducirá así, el efecto del fármaco. Diversos estudios han demostrado que la administración continuada del IBP mejora la eficacia antisecretora al ir inutilizando progresivamente más bombas llegando a la reducción del 93% de la secreción ácida tras 5 días de tratamiento con omeprazol a dosis de 10 mg diarios²⁵.

La rapidez en el comienzo de la inhibición ácida es directamente proporcional a la velocidad de formación del complejo inhibitorio e inversamente proporcional a la estabilidad del fármaco en medio ácido. Dicha velocidad de activación depende de su "reactividad", de su pKa, que es el pH en el que la mitad del fármaco está en su forma activa. El pKa varía en función del compuesto como se indica en la Figura 3. El pKa del pantoprazol es ligeramente menor al del omeprazol o lansoprazol, aunque esta diferencia no muestra significación clínica directa. Pantoprazol puede ser considerado químicamente más estable y con menor activación, en cambio el rabeprazol es químicamente menos estable pero su pKa es el más elevado, por eso es el que se activa en el menor tiempo, inhibiendo la bomba de protones más rápidamente que el resto de los IBP²⁶. Esto sugiere un posible beneficio clínico en situaciones que requieren un rápido inicio de la acción del tratamiento como en el caso de pacientes sin reflujo gastroesofágico y que siguen una terapia a demanda²⁷.

pKa de los IBP	
• Omeprazol	4,0
• Pantoprazol	3,8
• Lansoprazol	3,9
• Rabeprazol	5,0
• Esomeprazol	4,0

Figura 3

pKa de los IBP. El pKa es el pH en el cual la mitad del fármaco se encuentra en su forma activa.

Formas isoméricas

El omeprazol es el prototipo de los inhibidores de la bomba de protones. Es una mezcla racémica de dos enantiómeros, la forma "R" y la "S". El esomeprazol, es el enantiómero "S" activo, y el primer IBP desarrollado para ejercer su acción en forma de isómero²⁸. Los isómeros tienen la misma fórmula molecular diferenciándose en la secuenciación de sus átomos o bien en la disposición de los mismos en el espacio.

Diversos estudios bioquímicos demuestran que la actividad farmacológica o toxicológica a menudo reside en un solo isómero, este último, terapéuticamente inactivo, sería un "lastre isomérico"²⁹. Alrededor del 40% de los fármacos comercializados en España son mezclas racémicas, se persigue así, poder desarrollar productos isoméricos activos con los que se mejore el perfil de seguridad de los fármacos sin afectar a su actividad terapéutica³⁰.

Características farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas diferenciales más importantes se resumen en la tabla I^{31,32,33}. En términos generales todos los IBP tienen una buena absorción por vía oral, alcanzando su concentración máxima en 30 minutos y eliminándose rápidamente del plasma, con una semivida de menos de una hora, incluso en aquellas circunstancias donde el aclaramiento está disminuido, siendo improbable su acúmulo en el organismo³⁴. La biodisponibilidad oral del omeprazol, al ser ácido lábil, es ampliamente variable y se han hecho esfuerzos para mejorarla con el desarrollo de diferentes formulaciones como cápsulas de absorción entéricas o comprimidos gastroresistentes³⁵. De cualquier forma, esta biodisponibilidad se ve incrementada con la dosificación repetida, bien porque la inhibición gástrica inicial disminuye la degradación de las dosis sucesivas administradas por vía oral, o bien, porque presente un menor efecto de primer paso hepático. Además, la absorción gastrointestinal de omeprazol es dosis dependiente, aumentando su concentración plasmática de una forma no lineal tras la administración de dosis superiores a 40 mg/día³⁶ por un efecto de saturación del metabolismo de primer paso, contrariamente a lo que ocurre con pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol que mantienen una relación lineal tras la administración de dosis únicas o múltiples^{37,38}. Además, las concentraciones obtenidas del área bajo la curva vs tiempo se correlacionan estrechamente con el grado de inhibición de la secreción ácida (Tabla 1).

La biodisponibilidad del omeprazol puede verse aumentada en pacientes ancianos y en aquellos individuos con deterioro de la función hepática aunque no se ve modificada en los casos de deterioro de la función renal. La biodisponibilidad de otros compuestos se recogen en la tabla I siendo superior para esomeprazol y alcanzando niveles máximos para lansoprazol³⁹. Tienen un volumen de distribución escaso (0,3-0,4 l/kg). Todos los IBP presentan una fuerte unión a proteínas plasmáticas (>95%) sobre todo a albúmina y a α 1- glucoproteína ácida. Estudios experimentales sugieren que atraviesan la barrera hematoencefálica y placentaria no siendo fármacos seguros para el embarazo⁴⁰.

A pesar de tener una vida media de eliminación corta, su efecto terapéutico se prolonga durante más de 24 horas debido a su mecanismo de acción.

Una consideración importante a la hora de prescribir IBP es su metabolismo. Omeprazol, lansoprazol y esomeprazol se metabolizan ampliamente en el hígado hacia formas

Tabla I. Características farmacocinéticas de los IBP

	Bd	Tmax (h)	Excreción	Unión Proteínas	T 1/2 (h)	Metabolismo Hepático	AUC mg-h/L 0-24 h
Omeprazol 20 mg	45%	1-3	Renal	95%	<1	CYP 2C19	2
Lansoprazol 30 mg	80%	1,3-2,2	Biliar	97%	1,5	CYP 2C19/3A4	2,5
Pantoprazol 40 mg	77%	2-4	Renal	98%	1	Sulfonattransferasa	5
Rabeprazol 20 mg	52%	3,1	Renal	97%	1	Vía no enzimática	0,8
Esomeprazol 20 mg	64%	1-3	Renal	97%	1,3	CYP 2C19/3A4	4,3

Abreviaturas: Bd: biodisponibilidad; Tmax (h): tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma en horas; T 1/2 (h): vida media en horas; AUC: área bajo la curva en mg-h/L en 24 horas).

menos activas o inactivas que son rápidamente eliminados del organismo⁴¹. En su metabolismo están implicados dos isoenzimas hepáticas pertenecientes a la familia de los citocromos P450, CYP2C19 y CYP3A4. En el metabolismo del pantoprazol interviene una sulfonattransferasa mientras que el rabeprazol es el único que no utiliza mayoritariamente una vía enzimática⁴². La eliminación es renal en el 80% de la dosis administrada, y el 20% restante lo hace por vía biliar, excepto lansoprazol cuya vía principal es la biliar⁴³.

Citocromo P450

La oxidación hepática a través del citocromo P450 (CYP450) es un importante paso metabólico para muchos fármacos incluyendo los IBP. El citocromo P450 es un grupo de proteínas mediadoras del metabolismo oxidativo compuesta por más de 40 enzimas, que se localizan en múltiples tejidos. Las enzimas están agrupadas en familias y subfamilias en función del grado de similitud en la secuencia de aminoácidos⁴⁴.

Todos los IBP son metabolizados por el CYP2C19 y 3A4 en diferentes grados. Existen diferencias interindividuales en la actividad del CYP2C19 ampliamente estudiadas. El polimorfismo genético hace referencia a la capacidad de metabolización de distintas sustancias que tiene el individuo en función de características determinadas genéticamente. Estos polimorfismos tienen influencia en la farmacocinética y farmacodinámica de los IBP y nos permiten clasificar a la población en dos grupos: los metabolizadores rápidos, a su vez divididos en muy rápidos e intermedios, y los lentos⁴⁵, que representan un pequeño porcentaje de población caucásica siendo mayoritario en la asiática⁴⁶. Los pacientes metabolizadores rápidos presentan generalmente una mala respuesta a los IBP manteniéndose la sintomatología en el tiempo, debido a que la eliminación del fármaco se ve acelerada y su vida media, por tanto, disminuida¹². Lo mismo ocurre en el tratamiento erradicador del Hp donde existe un mayor índice de recaídas tras el tratamiento en esta población⁴⁷. De esta forma, los metabolizadores rápidos se beneficiarían del incremento de la dosis administrada del IBP o bien de la sustitución por otro IBP que no utilice ese citocromo como es el caso del rabeprazol⁴⁸. En el futuro, la determinación genética de

estos polimorfismos en cada individuo nos permitirá elegir el IBP más apropiado para cada paciente y la dosis más efectiva evitando de esta manera posibles interacciones farmacocinéticas⁴⁹.

El omeprazol utiliza mayoritariamente la vía CYP2C19 y en menor grado la 3A4. Lansoprazol es metabolizado por ambas vías aunque la diferenciación entre una y otra está menos clara al igual que esomeprazol. A pesar de que pantoprazol utiliza ambos citocromos, parece tener menor afinidad por los mismos y se metaboliza mayoritariamente por una sulfonattransferasa no saturable que no pertenece al sistema del citocromo. Rabeprazol es el único que utiliza una vía no enzimática, dando en plasma un compuesto tioéter y diferenciándose en este aspecto del resto de los IBP⁵⁰.

Interacciones farmacocinéticas

Las patologías relacionadas con la secreción ácida son por lo general enfermedades crónicas que requieren un tratamiento a largo plazo. La mayoría de estos pacientes reciben concomitantemente otros tratamientos con los que se puede presentar interacciones ya que no sólo compiten por el mismo sustrato que los metaboliza sino que los IBP pueden inhibir su actividad enzimática en mayor o menor grado⁵¹ (Tabla II). De este modo, si un IBP es metabolizado por la misma isoforma CYP que otro fármaco asociado, es predecible que se establezca una inhibición competitiva y el metabolismo del fármaco con menor afinidad por la enzima probablemente se vea disminuido aumentando así su vida media⁵². La tabla II recoge las principales interacciones en relación con la administración simultánea de distintos fármacos^{53,54}.

- **Inhibición del CYP2C19:** omeprazol, lansoprazol y esomeprazol inhiben fundamentalmente la isoforma CYP2C19 prolongando así la eliminación del diazepam y de la warfarina^{55,56}. Ejercen una ligera inducción sobre el CYP2A1 por lo que pueden disminuir las concentraciones de teofilina y cafeína, aunque sin repercusión clínica⁵⁷. Pantoprazol y rabeprazol son los que menos modifican la actividad del citocromo^{58,59}. El riesgo de interacciones con esomeprazol es bajo siendo aproximadamente el mismo que con omeprazol^{60,61}.

• **Inhibición del CYP3A4:** la administración conjunta de fármacos que inhiben la actividad enzimática del CYP3A4 condicionaría un incremento en las concentraciones plasmáticas de omeprazol (30%) y de otros IBP que utilicen esta vía de metabolismo, con una consiguiente prolongación en la vida media de eliminación de estos³⁷. Así, la administración de claritromicina⁶² inhibe el metabolismo del omeprazol, interacción beneficiosa que se utiliza en la práctica clínica para obtener un mejor resultado en el tratamiento erradicador del Hp⁶³.

• **Antirretrovirales:** el uso concomitante de atazanavir y ritonavir con omeprazol reduce de manera importante la biodisponibilidad y concentración plasmática del primero⁶⁴. El mecanismo por el cual se produce se desconoce aunque podría ser el resultado del cambio de pH gástrico inducido por el IBP. Dado que no se disponen de datos para el resto de los IBP ni para los antiH₂, se recomienda evitar su uso con estos antirretrovirales.

• **Modificación del pH gástrico:** La absorción de algunos fármacos puede verse alterada debido a la inhibición de la secreción gástrica. Así, influirán en la concentración plasmática de aquellos fármacos cuya absorción sea pH dependiente, disminuyendo la absorción del ketoconazol o itraconazol y aumentando la de digoxina⁶⁵.

Reacciones adversas

Los IBP son fármacos bien tolerados con menos de un 5% de reacciones adversas siendo, en su mayoría, leves y transitorias. Las más frecuentes son gastrointestinales como diarrea, náuseas y dolor abdominal; neurológicas como ma-

reos y cefaleas, y excepcionalmente erupción cutánea. Aunque las reacciones anafilácticas son raras, puede existir reactividad cruzada entre los diferentes inhibidores de la bomba puesta de manifiesto mediante pruebas cutáneas⁶⁶. A pesar de la similitud en la estructura química, no aparece dicha reactividad con otros imidazoles como ketoconazol, cimetidina o metronidazol⁶⁷. En estos casos, la alternativa terapéutica más segura podría ser el sucralfato.

Se han descrito casos de hepatitis aguda asociada a omeprazol⁶⁸ y de daño hepatocelular en relación con lansoprazol, así como nefritis intersticial con omeprazol⁶⁹. El riesgo de presentación de estas reacciones así como su importancia varía en función de la edad del paciente y de las patologías asociadas. Están contraindicados en pacientes con historia de hipersensibilidad a IBP y no se recomienda su uso en mujeres embarazadas ni en periodo de lactancia, contrastando con los antagonistas H₂ que son fármacos seguros en el embarazo y lactancia a excepción de la cimetidina⁴⁰.

Posología y vías de administración

Los IBP son utilizados en distintas dosis para la inhibición de la secreción ácida, ya sea en el proceso agudo o bien en el mantenimiento. La comparación entre los distintos inhibidores muestra una similitud en efectos a las dosis establecidas. A pesar de ello, rabeprazol parece tener una ligera ventaja en el inicio de la inhibición mientras que esomeprazol muestra una mayor potencia frente a los otros IBP⁷⁰. Se elige la vía oral, administrando el fármaco 30 min o 1 h antes de la ingesta en forma de comprimidos gastroresistentes. Las dosis varían entre 20-40 mg siendo las más utilizadas las primeras, excepto para el lansoprazol que son dosis de 15-30

Tabla II. Interacciones de los IBP con las principales subfamilias del citocromo P450 y sus sustratos

	CYP 1A2 1. Teofilina 2. Cafeína	CYP 2C9 1. Fenitoína 2. S-Warfarina 3. Carbamazepina 4. Diclofenaco	CYP 2C19 1. Diazepam 2. R-Warfarina	CYP 2D6 1. Propranolol 2. Metoprolol	CYP 3A4 1. Nifedipino 2. Ciclosporina 3. Eritromicina 4. Anticonceptivos
Omeprazol/Esomeprazol	1. No interacción 2. ↑ aclaramiento	1,3 ↓ aclaramiento 2 No interacción	1,2 ↓ aclaramiento	No interacción	1 ↓ aclaramiento 2, 3, 4 no interacción
Lansoprazol	? aclaramiento o no interacción	No interacción	No interacción	Desconocido	Desconocido
Pantoprazol	No interacción	No interacción	No interacción	No interacción	No interacción
Rabeprazol	No interacción	No interacción	No interacción	Desconocido	Desconocido

↓: disminuye, ↑: aumenta.

mg y para el rabeprazol que son de 10-20 mg, normalmente una vez al día⁷¹.

Además de la vía oral se utiliza la vía intravenosa en omeprazol cuando no sea posible recurrir a la primera. Lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol también tienen formulaciones intravenosas. Para el lansoprazol existe una forma alternativa basada en un formato que se disuelve a nivel bucofaríngeo sin necesidad de agua con la misma biodisponibilidad que otras presentaciones, siendo útiles en individuos con patologías asociadas o bien en estilos de vida específicos⁷².

Situaciones especiales

• **Deterioro de la función renal y anciano:** en general los IBP son fármacos seguros que no necesitan ajustes en pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal o en ancianos⁷³.

• **Deterioro hepático:** en el caso de pacientes con insuficiencia hepática es necesario reducir la dosis ya que se incrementa la biodisponibilidad y la vida media de eliminación de estos fármacos, siendo recomendada una dosis máxima de 20 mg de omeprazol, especialmente en aquellos casos en los que se requiere un tratamiento mantenido⁷⁴.

• **Edad pediátrica:** cada vez es más frecuente el uso de IBP en la edad pediátrica a pesar de que la información disponible para su uso en este grupo de edad es escasa y mayoritariamente se obtiene por extrapolación de la edad adulta. Las investigaciones más abundantes se centran en el omeprazol y lansoprazol, demostrando buena tolerancia y eficacia en niños⁷⁵. Del resto de los IBP existen pocos estudios. No obstante, encontramos algunas publicaciones que señalan la reducción del metabolismo de estos fármacos en recién nacidos⁷⁶.

• **Embarazo:** los IBP son en general fármacos desaconsejados en el embarazo, aunque ciertos estudios demuestran que el riesgo de malformaciones en el primer trimestre es prácticamente similar al del uso de antiH₂ o bien fármacos no teratogénicos⁷⁷. El reflujo gastroesofágico es una patología muy frecuente en el embarazo y que generalmente se controla mediante modificaciones de la dieta o cambios en el estilo de vida. Si la terapia farmacológica es necesaria el sucralfato es la primera elección o antiácidos que no se absorban por vía sistémica. Como segunda opción la ranitidina. Si el uso de IBP fuera necesario, una buena opción es el lansoprazol⁷⁸.

• **Pacientes en cuidados intensivos:** una suspensión de omeprazol intravenosos es una buena alternativa a los antiH₂ intravenosos en la profilaxis de la úlcera de estrés en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos⁷⁹. La base para disminuir la mortalidad relacionada con el sangrado de dichas úlceras es prevenir el daño en la mucosa a lo cual llegamos mediante una adecuada perfusión visceral y una terapia de inhibición ácida que reduzca el riesgo de

daño en la mucosa⁸⁰. Aunque tanto los antiH₂ como los IBP son agentes seguros en la supresión ácida en dichos pacientes, la mayor parte de los estudios confirman la eficacia superior de los IBP⁸¹.

Conclusión

1.- Los nuevos IBP proporcionan un control más rápido y eficaz de la sintomatología ácido-péptica. Además lansoprazol, pantoprazol y esomeprazol disponen de formulaciones intravenosas que facilitan el manejo de pacientes con imposibilidad para la vía oral.

2.- Se metabolizan a nivel hepático por las isoformas CYP2C19 y CYP3A4. La determinación del polimorfismo genético del CYP2C19 puede ser una herramienta muy útil para ajustar la dosis de manera individualizada y evitar la ineficacia o refractariedad del tratamiento así como para evitar toxicidad e interacciones farmacocinéticas.

3.- Los IBP son en general fármacos seguros con un potencial de presentación de interacciones clínicamente escaso. Son bien tolerados no necesitando ajustes de dosis en pacientes ancianos ni en aquellos con deterioro de la función renal leve o moderado, aunque sí se debe realizar una reducción de dosis en el paciente con deterioro de la función hepática o grave afectación renal.

4.- Los criterios de selección y uso de los IBP deben sustentarse en el conocimiento de sus diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, para así conseguir una terapia individualizada y coste-eficaz.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Korwin JD, Ducrotte P, Vallot T. New-generation proton pump inhibitors: progress in the treatment of peptic acid diseases? *Presse Med* 2004; 33: 746-54.
2. Hamamoto N, Hashimoto T, Adachi K, Hirakawa K, Ishihara S, Inoue H, Taniura H, Niigaki M, Sato S, Kushiya Y, Suetsugu H, Miyake T, Kinoshita Y. Comparative study of nizatidine and famotidine for maintenance therapy of erosive oesophagitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20:281-6.
3. Robinson M, Horn J. Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 2003; 63:2739-54.
4. Sachs G, Shin JM. The basis of differentiation of PPIs. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40 Suppl A: 9-14.
5. Robinson M. Proton pump inhibitors: update on their role in acid-related gastrointestinal diseases. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 709-15.
6. Munson K, Garcia R, Sachs G. Inhibitor and ion binding sites on the gastric H,K-ATPase. *Boichemistry*. 2005; 44:5267-84.
7. Parsons ME, Keeling DJ. Novel approaches to the pharmacological blockade of gastric acid secretion. *Expert Opin Investig Drugs* 2005; 14:411-21.

8. Tack J. Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and non-erosive reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 454-60.
9. Goldberg HI, Dodds WJ, Gee S, Montgomery C, Zboralske FF. Role of acid and pepsin in acute experimental oesophagitis. *Gastroenterology* 1969; 56: 223-230.
10. Sanduleanu S, Jonkers D, de Brunei A, Hameeteman W, Stockbrugger RW. Changes in gastric mucosa and luminal environment during acid-suppressive therapy: a review in depth. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 707-719
11. Lamberts R, Brunner G, Solcia E. Effects of very long (up to 10 years) proton pump blockade on human gastric mucosa. *Digestion* 2001; 64: 205-213.
12. Guillen D, McColl EL. Problems associated with the clinical use of proton pump inhibitors. *Pharmacol & Toxicol* 2001; 89: 281-86.
13. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Control of intra-oesophageal and intra-gastric pH with proton pump inhibitors in patients with Barrett's oesophagus. *Dig Liver Dis* 2005; 37:651-8.
14. Janssen MJ, Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB. Meta-analysis: the influence of pre-treatment with a proton pump inhibitor on *Helicobacter Pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 341-5.
15. Marko D, Calvet X, Ducons J, Guardiola J, Tito L, Bory F; the GRESCA (Group for Eradication Studies from Catalonia and Aragon). Comparison of two management strategies for *Helicobacter Pylori* treatment: clinical study and cost-effectiveness analysis. *Helicobacter* 2005; 10: 22-23.
16. Barth J, Hahne W. Rabeprazole-based therapy in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 (suppl 1): 31-3
17. Chan FK. NSAID-induced peptic ulcers and *Helicobacter Pylori* infection: Implications for patient management. *Drug Saf* 2005; 28:287-300.
18. Mauch F, Bode G, Malfertheiner P. Identification and characterization of an ATPase system of *Helicobacter pylori* and the effect of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 1998; 88: 1801-1802.
19. Vakil N. Review article: new pharmacological agents for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1041-9.
20. Robinson M. New-generation proton pump inhibitors: overcoming the limitations of early-generation agents. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (Suppl 1): S43-7.
21. Horn J. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000; 22: 266-80; discussion 265.
22. Mears JM, Kaplan B. Proton pump inhibitors: new drugs and indications. *Am Fam Phys* 1996; 53: 285-292.
23. Inadomi JM, Fendrick AM. PPI use in the OTC era: who to treat, with what, and for how long? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 208-15.
24. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 128: 805-6
25. Zacny J, Zamakhshary M, Sketris I, Veldhuyzen van Zanten S. Systematic review: the efficacy of intermittent and on-demand therapy with histamine H-receptor antagonists or proton pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1299-312.
26. Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1996; 51: 460-82.
27. Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing. *Aliment Pharmacol Ther* 17, 1507-1514.
28. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Rohss K, Weidolf L. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 411-26.
29. Laurence DR, Carpenter JR. Diccionario de farmacología y temas afines. Monografías Dr. Antonio Esteve nº27, Ediciones Doyma S.L., Barcelona, 2000.
30. Andersson T. Single-isomer drugs: true therapeutic advances. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 279-85.
31. Li XQ, Andersson TB, Ahlstrom M, Weidolf L. Comparison of inhibitory effects of the proton pump- inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 821-7.
32. McColl KE, Kennerley P. Proton pump inhibitors-differences emerge in hepatic metabolism. *Dig Liver Dis* 2002; 34: 461-7.
33. Johnson TJ, Hedge DD. Esomeprazole: a clinical review. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59:1333-9.
34. Zech K, Steinijans VW, Huber R, Kolassa N, Radtke HW. Pharmacokinetics and drug interactions relevant factors for the choice of a drug. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996; 34 (suppl): S3-6.
35. Jeffrey L, Barnett MD, Malcom MD. Optimizing acid-suppression therapy. *Managed Care* 2001; 10(suppl): 17-21
36. Horn J, Pharm D. The proton-pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000; 22: 266-280
37. Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 9-28.
38. Langtry HD, Wilde MI. Lansoprazole. An update of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acid-related disorders. *Drugs* 1997; 54: 473-500
39. Gerloff J, Mignot A, Barth H, Heintze K. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of lansoprazol. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 50: 293-7.
40. Diav-Citrin O, Arnon J, Shechtman S, Schaefer C, van Tonningen MR, Clementi M, De Santis M, Robert-Gnansia E, Valti E, Malm H, Ornoy A. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 269-75.
41. Galli E, Feijoo L. Citocromo P-450 y su importancia clínica revisión actualizada. *Revista de neuro-psiquiatría* 2002; 65: 187-201
42. Furura T, Shirai N, Sugimoto M, Nakamura A, Hishida A, Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet* 2005; 20: 153-167.
43. Horn J. Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors- focus on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 6:11-9.
44. Nelson DR, Kamataki T, Waxman DJ, Guengerich FP, Estabrook RW, Feyereisen R, Gonzalez FJ, Coon MJ, Gunsalus IC, Gotoh O. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes and nomenclature. *DNA Cell Biol* 1993; 12: 1-51.
45. Chong E, Ensom MH. Pharmacogenetics of the proton pump inhibitors: a systematic review. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 460-71.

46. Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 Polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic & Clinical Pharmacol & Toxicol* 2004; 95: 2-8.
47. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokine*. 2002; 41: 913-58.
48. Ishizaki T, Horai Y. Review article: cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors—emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999 ; 13 (suppl) :27-36
49. Sugimoto M, Furuta T, Shirai N, Nakamura A, Kajimura M, Hishida A, Ohashi K, Ishizaki T. Comparison of an increased dosage regimen of rabeprazole versus a concomitant dosage regimen of famotidina with rabeprazole for nocturnal gastric acid inhibition in relation to cytochrome P450 2C19 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2005 Apr; 77: 302-11.
50. Horai Y, Kimura M, Furuie H, Matsuguma K, Irie S, Koga Y, Nagahama T, Murakami M, Matsui T, Yao T, Urae A, Ishizaki T. Pharmacodynamic effects and kinetic disposition of rabeprazole in relation to CYP2C19 genotypes. *Aliment Pharmacol Therap* 2001; 15: 793-803.
51. Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 361-90.
52. Klotz U, Beil W, Gleiter C, Drewelow B, Garbe E, Gillissen A, Mutschler E. Drug interactions-mechanisms and clinical relevance. *Internist* 2003; 44: 1444-1449.
53. Freston JW. Therapeutic choices in reflux disease: defining the criteria for selecting a proton pump inhibitor. *Am J Med* 2004;117 Suppl 5A:14S-22S.
54. Ko J-W, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazol and lansoprazol as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 853-62.
55. Flockhart DA, Desta Z, Mahal SK. Selection of drugs to treat gastro-oesophageal reflux disease: the role of drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2000; 9: 295-309.
56. Lefebvre RA, Flouvat B, Karolac-Tamisier S, Moerman E, Van Ganse E. Influence of lansoprazole treatment on diazepam plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 458-63
57. Rizzo N, Padoin C, Palombo S, Scherrmann JM, Girre C. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 49: 491-5
58. Gugler R, Hartmann M, Rudi J, Brod I, Huber R, Steinijans VW, Bliesath H, Wurst W, Klotz U. Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 249-52
59. Williams MP, Pounder RE. The pharmacology of rabeprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13 (suppl 3): 3-10.
60. Andersson T, Hassan-Alin M, Hasselgren G, Rohss K. Drug interaction studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokine* 2001; 40: 523-37.
61. Beck J. Efficacy of esomeprazole in patients with acid-peptic disorders. *Gastroenterol Nurs* 2004; 27: 44-9.
62. Pipkin GA, Williamson R, Wood JR. One-week clarithromycin triple therapy regimens for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 823-37.
63. Wilde MI, McTavish D. Omeprazole: an update on its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. *Drugs* 1994; 48: 91-132.
64. Nota informativa agencia española de medicamentos y productos sanitarios; Atazanavir/Ritonavir: interacción farmacocinética con omeprazol. Ref 2004/18.
65. Cohen AF, Kroon R, Schoemaker R, Hoogkamer H, van Vliet A. Influence of gastric acidity on the bioavailability of digoxin. *Ann Intern Med* 1991; 115:540-5.
66. Garmendia M, Venturini M, Gastaminza G, Kespohl S, Bernedo N, Raulf-Heimsoth M, Munoz D, Ansotegui IJ. Existe reactividad cruzada entre inhibidores de la bomba de protones? *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27:300-306.
67. Gonzalez P, Soriano V, Lopez P, Niveiro E. Anaphylaxis to proton pump inhibitors. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2002; 30: 342-3.
68. Jochem V, Kirkpatrick R, Greenson J, Brogan M, Sturgis T, Cook-Glenn C. Fulminant hepatic failure related to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 523-5.
69. Jones B, Hewson E, Price A.. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Lancet* 1994; 344: 1017-18.
70. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, D'Amico D, Hamelin B, Joelsson B. Esomeprazole improves healing and symptom resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. The Esomeprazole Study Investigators. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 :1249-58.
71. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 22-37.
72. Baldi F, Malfertheiner P. Lansoprazole fast disintegrating tablet: a new formulation for an established proton pump inhibitor. *Digestion* 2003; 67:1-5.
73. Whitaker M. Proton pump inhibitors in the elderly population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14 Suppl 1:S5-9
74. Andersson T, Olsson R, Regardh CG, Skanberg I. Pharmacokinetics of omeprazole in patients with liver cirrhosis. *Clin Pharmacokinet* 1993; 24:71-8
75. Carcelen J. Proton pump inhibitors in paediatrics. *Farm Hosp* 2005; 29: 43-54.
76. Litalien C, Theoret Y, Faure C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 441-66.
77. Lalkin A, Loebstein R, Addis A, Ramezani-Namin F, Mastroiacovo P, Mazzone T, Vial T, Bonati M, Koren G. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179: 727-30.
78. Broussard CN, Richter JE. Treating gastro-oesophageal reflux disease during pregnancy and lactation: what are the safest therapy options? *Drug Safety* 1998; 19: 325-37.
79. Brett S. Science review: The use of proton pump inhibitors for gastric acid suppression in critical illness. *Crit Care* 2005; 9:45-50.
80. Coursol CJ, Sanzari SE. Impact of stress ulcer prophylaxis algorithm study. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 810-6.
81. Welage LS. Overview of pharmacologic agents for acid suppression in critically ill patients. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62 (Suppl 2): S4-S10.

06

Boletín SAPD

La Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, con la intención de promocionar la Especialidad en la Comunidad Autónoma Andaluza, tanto en sus aspectos médicos como quirúrgicos, convocará becas y ayudas para:

- A. Proyectos de investigación (beca «Gonzalo Miño Fugarolas»).
- B. Estancias en Centros Nacionales o Extranjeros (beca «Juan Manuel Herrerías Gutiérrez»).

La dotación prevista será de 6.000 € para cada una de las ayudas, siendo requisitos necesarios:

- Ser español.
- Ser socio de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y estar al corriente en el pago de las cuotas.

La documentación general requerida es la siguiente:

- Fotocopia compulsada del DNI.
- Fotocopia compulsada del título de Licenciado en Medicina y Cirugía.
- Fotocopia compulsada del título de Especialista en Aparato Digestivo, Cirugía General y del Aparato Digestivo o certificado de Residente de dichas especialidades.
- Currículum vitae del solicitante, en formato FISS.
- Carta-solicitud para la concesión de la beca.
- Acreditación, por parte del Centro correspondiente, de que el solicitante está vinculado al Servicio o Unidad del mismo interesada en la concesión de la ayuda.

Los requisitos específicos son:

a. Beca «Dr. Gonzalo Miño Fugarolas»:

- Presentación del proyecto y presupuesto detallado, según modelo FISS.
- Aceptación, por parte del Comité Ético del Centro, especialmente en los casos en que tenga lugar experimentación en humanos o animales.
- Informe del Jefe de Servicio o de la Unidad donde se desarrollará la investigación, en el que conste que disponen de los medios humanos y técnicos para llevarla a cabo y que autoriza su realización.
- Informe sobre otras vías de financiación concedidas o pendientes de confirmación, así como de su cuantía.
- Los resultados de la investigación serán presentados como comunicación, siguiendo los cauces habituales, en la Reunión de la Sociedad que tenga lugar después de la finalización de la misma.
- En las publicaciones a que den lugar los resultados de la investigación se hará constar que el proyecto ha sido financiado por la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.
- La cantidad concedida será abonada por la Sociedad contra facturas originales y definitivas de los gastos, según los apartados del presupuesto presentado.
- La Sociedad podrá declarar desierta la adjudicación de la ayuda modificar su cuantía si el presupuesto no requiere toda la dotación.

b. Beca «Dr. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez»:

- Memoria detallada de la actividad, con justificación de los motivos que hacen necesario su desarrollo, plan de aprendizaje, lugar en donde se llevará a cabo y aportaciones que la Unidad receptora del becario haya realizado sobre el tema.
- Aceptación del Jefe de Servicio o de la Unidad receptora e informe del mismo sobre la idoneidad del plan y período de aprendizaje para conseguir el objetivo propuesto.
-
- Compromiso del Jefe del Servicio o Unidad de origen para que el becario ponga en práctica la actividad aprendida y especificación de que cuenta con los medios necesarios para ello.
- Compromiso del Jefe de Servicio o Unidad de origen a cerca de la disponibilidad para recibir y enseñar las técnicas así adquiridas a los componentes de Servicios de Digestivo o Cirugía de otros centros de la Comunidad Autónoma que, igualmente, demuestren contar con los medios para su posterior desarrollo.
- La Sociedad entregará la mitad de la cantidad concedida en el momento del fallo por el Tribunal correspondiente y, el resto, una vez transcurrida la mitad de la estancia.
- La Sociedad podrá declarar desierta la adjudicación de la ayuda o modificar su cuantía si el presupuesto no requiere toda la dotación.

La documentación (original y cinco copias) deberá encontrarse en la Secretaría de la Sociedad (Colegio Oficial de Médicos de Sevilla; Avda. de la Borbolla 47, 41013-Sevilla) antes del día 15 de Septiembre de cada año. El Tribunal será la Comisión Científica de la Sociedad más el Presidente de la Sociedad y comunicará el fallo durante la reunión de la Sociedad que tenga lugar en los meses siguientes.

La Sociedad Andaluza concede, cada dos años, el Premio Ciudad de Córdoba, dotado por el Ayuntamiento de Córdoba con la cantidad de 6.000 €. Para optar a dicho premio serán condiciones necesarias las siguientes:

- Ser miembro de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.
- Tema relacionado con el aparato digestivo.
- Será un trabajo inédito, no premiado, ni presentado como Tesis Doctoral.
- Estará redactado en español y se presentarán seis copias mecanografiadas a doble espacio en papel tamaño DIN-A4. En la portada figurará un LEMA, sin firma, ni cualquier otro dato que permita identificar al autor. En sobre a parte y cerrado y bajo el lema figurarán los datos de filiación.
- El premio podrá ser declarado desierto si los trabajos presentados no reúnen los meritos suficientes.
- El trabajo premiado quedará en posesión de la Sociedad que lo publicará en su Revista, de acuerdo con las directrices de la misma.
- El jurado estará formado por los componentes de la Comisión Científica más el Presidente de la Sociedad.
- Los trabajos serán enviados a la Secretaría de la Sociedad (Colegio Oficial de Médicos de Sevilla; Avda. de la Borbolla, 47, 41013-Sevilla) antes del 15 de Septiembre de los años impares.
- La entrega se realizará, durante la Reunión de la Sociedad que tenga lugar en los años impares, por el Excmo. Alcalde de Córdoba.