



Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

01. EDITORIAL

02. CASOS CLÍNICOS

- Poliquistosis hepatorrenal y fibrosis hepática congénita
- Sarcoma intestinal. Caso clínico.
- Hemoperitoneo espontáneo por hemangiosarcoma de bazo: presentación de un caso y revisión bibliográfica.

03. GASTROENTEROLOGÍA

- Comentario: Value of Wireless Capsule Endoscopy in patients with Indeterminate Colitis (Inflammatory bowel disease type unclassified).

04. HEPATOLOGÍA

- Factores pronósticos en la hepatotoxicidad.
- Estatinas, riesgo de hepatotoxicidad y enfermedad hepática.

05. CIRUGÍA

- Comentario: Number of lymph node metastasis. Is better predictor of prognosis than level of lymph metastasis in patients with node positive colon cancer?
- Comentario: Proyecto de programa de la especialidad de cirugía general y del aparato digestivo.

06. ENDOSCOPIA

- Opciones terapéuticas en el manejo del Divertículo de Zenker.

07. ECOGRAFÍA

- Aplicaciones Terapéuticas de la Ultrasonografía Endoscópica.
- Comentario: Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution.
- Comentario: The value of EUS in predicting the response of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter Pylori eradication.
- Comentario: Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection A prospective randomized trial.

08. 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

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

Nº3

**Septiembre-Diciembre
2007**

Periodicidad Cuatrimestral

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de comunicación de

soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.

Edificio Centris

Glorieta Fenando Quiñones s/n

Planta Baja Semisótano BSS

módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954157556

Fax. 954150041

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. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Planta 8, Ala A/B. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. **b.** Remitiendo el original (Word) más las figuras (Power Point, archivos de imagen) a la siguiente dirección de correo electrónico: jmhg@us.es y/o RAPDonline@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

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

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)

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. Noguera 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)

Nº3

Septiembre-Diciembre
2007

Periodicidad Cuatrimestral

01 EDITORIAL	
Editorial	07
02 CASOS CLÍNICOS	
Poliquistosis hepatorenal y fibrosis hepática congénita.....	09
Sarcoma intestinal. Caso clínico.....	13
Hemoperitoneo espontáneo por hemangiosarcoma de bazo: presentación de un caso y revisión bibliográfica.....	17
03 GASTROENTEROLOGÍA	
Comentario: Value of Wireless Capsule Endoscopy in patients with Indeterminate Colitis (inflammatory bowel disease type unclassified)	21
04 HEPATOLOGÍA	
Factores pronósticos en la hepatotoxicidad.....	24
Estatinas, riesgo de hepatotoxicidad y enfermedad hepática	31
05 CIRUGÍA	
Comentario: Number of lymph node metastasis. Is better predictor of prognosis than level of lymph metastasis in patients with node positive colon cancer?	40
Comentario: Proyecto de programa de la especialidad de cirugía general y del aparato digestivo	42
06 ENDOSCOPIA	
Opciones terapéuticas en el manejo del Divertículo de Zenker	45
07 ECOGRAFÍA	
Aplicaciones Terapéuticas de la Ultrasonografía Endoscópica.....	54
Comentario: Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution.....	63
Comentario: The value of EUS in predicting the response of gastric mucosa- associated lymphoid tissue lymphoma to Helicobacter pylori eradication.....	65
Comentario: Hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with or without ethanol injection A prospective randomized trial.....	67
08 BOLETÍN DE LA SAPD	
Programa de Becas y Ayudas	70
Premios	71

01 Editorial



RAPD **ONLINE** Editorial

El año 2007 la Revista Andaluza de Patología Digestiva (RAPD) ha iniciado una nueva andadura, apostando por un nuevo soporte de difusión en Internet. Este cambio de estrategia ha sido el fruto de una decisión colectiva y meditada durante el mandato de la anterior Junta Directiva de la SAPD, presidida por el Dr. A. Sánchez Cantos. La iniciativa se ha materializado como colofón de una ardua y prolongada ejecutoria del director saliente de la RAPD, el Dr. A. Caballero Plasencia.

Actualmente está fuera de duda que Internet es el medio de estudio casi exclusivo que empleamos los médicos. Esta estrategia, además de la universalidad, ofrece otras ventajas a la SAPD, en términos de versatilidad y rapidez de edición, de simplificación en la difusión y de gestión económica. No en vano todas las revistas médicas importantes del mundo se editan actualmente en Internet, aunque mantienen todavía su versión en papel. Pero es que además en los últimos años han comenzado a aparecer revistas médicas que se editan sólo en la versión en Internet. Por tanto, es evidente que la nueva versión de la RAPD supone un excelente medio de difusión de los contenidos que genera nuestra Comunidad Científica.

La actual Junta Directiva de la SAPD y la nueva Dirección de la RAPD parten, en esta nueva andadura, de la certeza de que la Comunidad Andaluza es, por su ámbito poblacional, una de las mayores en nuestro país, pero parte también de la convicción de que la Gastroenterología en nuestra Comunidad tiene un nivel de excelencia y una vitalidad creciente. Es por tanto de esperar que este nuevo medio de difusión termine siendo el soporte de un creciente número de contenidos, que reflejen la pujanza de la Gastroenterología Andaluza. Creemos factible, además, que el nuevo formato nos permita establecer una relación bilateral eficiente con la Comunidad Hispanoparlante de América.

Somos conscientes de que la RAPD no puede competir con las revistas con alto índice de impacto, especialmente en lo relativo a trabajos originales. Pero no es menos cierto que otros contenidos, que incluyan programas de docencia, revisiones temáticas, editoriales y estados de opinión, casos clínicos e iconográficos, sesiones clínicas, revisiones bibliográficas comentadas y noticias de instituciones científicas, constituyen contenidos de interés. Nuestros esfuerzos deben también ir dirigidos a una mayor presencia de la RAPD en el ámbito bibliográfico, en sus distintas facetas. Sabemos de la dificultad de este empeño, que esta labor puede llevar años y no tiene que estar coronada con el éxito, pero no dudamos que los socios de la SAPD merecen que lo intentemos.

Es evidente que la labor de la nueva Dirección de la revista, sólo con mantener la trayectoria de anteriores directores tiene una tarea difícil. Pero también es evidente que si se quieren acometer cambios estructurales y organizativos, y si se quiere conseguir un mayor reconocimiento de nuestra revista, sólo la respuesta de los gastroenterólogos andaluces será el impulso que marcará la pauta de hasta dónde queremos llegar.

Seguimos trabajando.

Manuel Jiménez Sáenz
Director de la RAPD

02

Casos clínicos

POLIQUISTOSIS HEPATORRENAL Y FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA

JS. Aoufi*, A. Garrido*, R. García-Agudo**, J.L. Márquez*

Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen del Rocío* y Servicio de Nefrología del Hospital Virgen Macarena**. Sevilla.

Resumen

La fibrosis hepática congénita (FHC) es una malformación poco frecuente que se hereda de forma autosómica recesiva y puede asociarse a manifestaciones extrahepáticas tales como la enfermedad renal poliquística (ERP). Su principal consecuencia es un síndrome de hipertensión portal y sangrado por varices, con función hepatocelular bien conservada.

Presentamos el caso de una paciente de 14 años de edad diagnosticada de fibrosis hepática congénita y enfermedad renal poliquística, que evolucionó hacia cirrosis hepática.

Introducción

La FHC es una malformación hereditaria transmitida con carácter autosómico recesivo, cuya prevalencia no está establecida, pero ciertamente se trata de una entidad muy poco frecuente¹. Puede ir acompañada o no de dilataciones de los pequeños conductos biliares intrahepáticos (Síndrome de Caroli); también se puede asociar a la ERP autosómica recesiva, la cual se origina debido a mutaciones en el gen PKHD1 situado en el cromosoma 6p12, que codifica la síntesis de la fibrocistina, una proteína constitutiva de los cilios primarios. Los defectos genéticos en la fibrocistina causan disfunción ciliar, lo cual es considerado el evento patogénico principal en la génesis y desarrollo de los quistes².

La poliquistosis hepatorrenal recesiva (PHR) tiene dos formas de presentación según la edad: en recién nacidos es sumamente grave, conduciendo precozmente a la muerte debido al desarrollo anómalo del pulmón; la enfermedad tiene un curso menos agresivo cuando se diagnostica en la adolescencia o edad adulta, en estos casos puede ir asociada a una fibrosis hepática difusa que termina desarrollando hipertensión portal^{3,4}.

A pesar de la cirugía derivativa de la hipertensión portal persiste la fibrosis hepática, pero resulta excepcional la formación de nódulos de regeneración en el parénquima

hepático, es decir, la evolución a estadio cirrótico de la enfermedad⁵.

Presentamos el caso de una paciente de 14 años de edad diagnosticada a los pocos meses de edad de ERP autosómico recesiva y poco después de fibrosis hepática congénita, que desarrolló insuficiencia renal, manifestaciones clínicas de hipertensión portal y evolución a estadio cirrótico de su hepatopatía.

Caso clínico

Paciente mujer de 14 años edad, diagnosticada y controlada en el Servicio de Nefrología Pediátrica de poliquistosis hepatorrenal autosómica recesiva a los 3 meses de edad, habiendo desarrollado una insuficiencia renal crónica avanzada en la actualidad, por lo que seguía revisiones en la consulta de prediálisis. A los 3 años de edad se diagnosticó de hipertensión portal por fibrosis hepática congénita y ausencia de quistes hepáticos, con hepatoesplenomegalia y anemia y trombopenia secundarias; comienza igualmente a ingresar en Pediatría por episodios de hemorragia digestiva alta por ruptura de varices esofágicas, que eran controlados mediante tratamiento vasoactivo (somatostatina) y escleroterapia. Además de las endoscopias orales, la paciente tenía realizada una gammagrafía hepatobiliar que era normal, así como numerosas ecografías y TAC abdominales donde se apreciaban los quistes renales y una hepatoesplenomegalia con signos de hipertensión portal. La paciente ingresa nuevamente a los 14 años de edad por episodio de hematemesis de sangre roja con coágulos sin repercusión hemodinámica. No refería clínica dispéptica ni consumo de AAS/AINE en los días previos.

En la exploración física se apreció un regular estado general, consciente, pero hemodinámicamente inestable con tensión arterial de 70/40 mm Hg y frecuencia cardiaca de 120 lpm, palidez mucocutánea, abdomen con hepatoesplenomegalia y oleada ascítica. Auscultación cardiorrespiratoria y resto de exploración física sin hallazgos patológicos. En lo exá-

menes complementarios se obtuvieron los siguientes datos: 2760 leucocitos/mm³, 7 g/dl de hemoglobina y 68.000 plaquetas/mm³. Urea 153 mg/dl, creatinina 4.51 mg/dl; glucosa, urea, Na⁺, K⁺, gasometría venosa, estudio de coagulación, bioquímica hepática y alfafetoproteína dentro de la normalidad. Albúmina 2.1 g/l y gammaglobulinas 1.0 g/l. Orina con 25 mg/dl de proteínas y 100 leucocitos/μl. Determinación de orina de 24 horas: microalbuminuria, urea, creatinina, Ca⁺⁺, P⁺⁺⁺, K⁺ y Na⁺ dentro de la normalidad. Aclaramiento de creatinina: 30 ml/min. La radiografía simple de tórax era normal y en la endoscopia oral urgente se apreciaron varices esofágicas pequeñas y sin signos de sangrado, varices subcardiales de tamaño medio, una de ellas con punto de hemostasia reciente sobre la que se inyectan 3 cc de embucrilato.

La evolución fue favorable tras el tratamiento endoscópico y con somatostatina. Se transfundieron 2 concentrados de hemáties con lo que la hemoglobina se elevó hasta 9.6 g/dl, urea 93 mg/dl y creatinina 3.24 mg/dl; también se inició tratamiento con propranolol hasta alcanzar una dosis de 40 mg /12 horas y mononitrato de isosorbide a dosis de 20 mgs/12 horas, con lo que la frecuencia cardiaca al alta se situó entre 55-60 lpm.

Durante el ingreso se realizaron los siguientes estudios:

A) Estudio vascular mediante angio-RMN: eje espleno-porto-mesentérico dilatado pero permeable en todo su trayecto. Se aprecia shunt esplenorrenal espontáneo (figura 1). Colaterales hacia venas torácicas. Estenosis importante a nivel de la cava intrahepática por compresión del lóbulo caudado hipertrófico, distal a la desembocadura de las venas suprahepáticas.

B) RMN abdominal: hepatoesplenomegalia, ascitis y poliquistosis renal (figura 2).

C) Endoscopia oral de control: varices esofágicas pequeñas en tercio distal. Úlcera postesclerosis cardinal y la variz plana tratada con embucrilato.

D) Estudio hemodinámico hepático: gradiente de presión de 30 mm Hg. Se realizó biopsia hepática transyugular que fue compatible con fibrosis hepática congénita en fase de cirrosis hepática (figura 3).

Dada la estenosis de la cava se descartó temporalmente la intervención quirúrgica y se realizó profilaxis secundaria con propranolol y nitritos, no habiendo presentado más episodios de hemorragia digestiva alta tras 6 meses de seguimiento. Además, la función renal mejoró y, en la actualidad, la paciente se encuentra fuera de la consulta de prediálisis. Recientemente, se realizó una nueva endoscopia oral de control que mostraba varices esofágicas pequeñas y sin signos parietales de riesgo de sangrado, así como ausencia de varices a nivel gástrico.

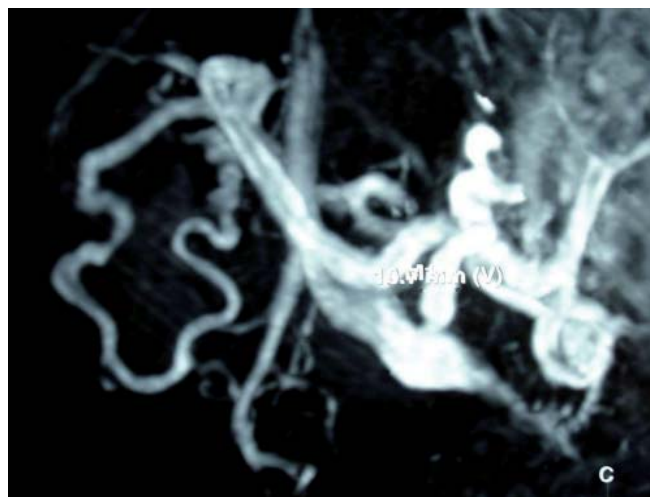


Figura 1

Angio-RMN en la que se observa un shunt esplenorrenal.



Figura 2

RMN abdominal que muestra poliquistosis renal.

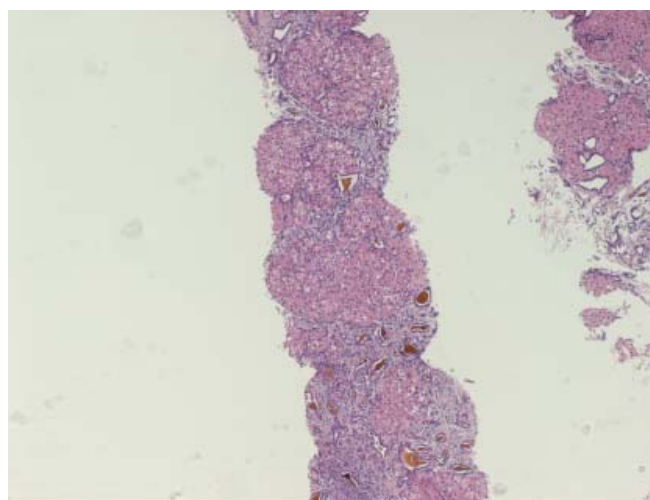


Figura 3

Fibrosis hepática congénita en fase cirrótica.

Discusión

La poliquistosis autosómica dominante tiene una prevalencia de 1/500-1000 personas, puede presentarse como una poliquistosis hepática aislada o asociarse a quistes en riñón (localización más frecuente), páncreas, bazo, etc.; está causada por mutaciones en los genes PKD1 y PKD2 que se localizan el brazo corto del cromosoma 16 y no suele producir manifestaciones hepáticas porque no se afecta el parénquima hepático². La ERP autosómica recesiva es una enfermedad más agresiva que en el recién nacido puede conducir al fallecimiento, no por causas renales ni hepáticas como cabría esperar, sino por el desarrollo anómalo del pulmón, mientras que en edades más avanzadas estos pacientes pueden sufrir manifestaciones renales graves con insuficiencia renal crónica grave que puede requerir diálisis y/o trasplante renal^{3,4}, así como consecuencias de un síndrome de hipertensión portal.

En un estudio de 164 pacientes con ERP autosómica recesiva se vio que la insuficiencia renal crónica se detectó a una edad media de 4 años, y el porcentaje de supervivencia de pacientes libres de diálisis, trasplante renal o fallecidos por causas relacionadas con enfermedad renal terminal fue 86% a los 5 años, 71% a los 10 años y 42% a los 20 años; las secuelas de la FHC e hipertensión portal se desarrollaron en un 44% de enfermos, más según aumentaba la edad⁴. Así, la FHC se suele presentar en las últimas fases de la infancia acompañada de hepatomegalia, función hepática normal e hipertensión portal con sus respectivas complicaciones⁶ y puede acompañar o no a la ERP autosómica recesiva. El caso de nuestra paciente resulta singular pues se diagnosticó de ERP al tercer mes de vida, con una supervivencia prolongada, a pesar además de los episodios hemorrágicos por hipertensión portal.

Las enfermedades fibroquísticas del hígado son secundarias a un defecto o malformación en la placa ductal, que consiste en la persistencia de un exceso de estructuras biliares ductales embrionarias en los tractos portales⁷. La mayoría de las enfermedades congénitas hepatobiliares (poliquistosis hepática, Enfermedad de Caroli, complejos de Von Meyenburg...) representan ejemplos de malformación de la placa ductal a diferentes niveles del árbol biliar⁷. Histológicamente la FHC consiste en bandas fibrosas que contienen numerosos conductos biliares dilatados que rodean al lóbulo hepático normal⁵. No hay inflamación ni regeneración, por lo que de forma característica estos pacientes no tienen cirrosis y mantienen una arquitectura lobular y una función hepática normales, lo cual es muy importante en el pronóstico de estos enfermos⁸, así Hasegawa et al.⁵ no encuentran ningún caso de cirrosis en las biopsias hepáticas de 41 pacientes con fibrosis hepática congénita. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con FHC desarrollan hipertensión portal presinusoidal a causa de la hipoplasia hepática o por la compresión fibrosa de pequeñas ramas de la vena porta y, como resultado, estos pacientes presentan comúnmente hiperesplenismo, pancitopenia⁹ y episodios de hemorragia por varices esofagogástricas, por lo que algunos enfermos son diagnosticados erróneamente de cirrosis criptogénica¹⁰; más raramente también pueden presentar ascitis o episodios de colangitis¹¹.

Nuestra paciente desde los 3 años presentó episodios de hemorragia varicosa y pancitopenia por hiperesplenismo, pero nunca episodios de ascitis, ictericia o encefalopatía hepática, hasta su último ingreso donde se objetivó ascitis y la biopsia hepática fue compatible con FHC en estadio cirrótico, sin que hayamos encontrado en la literatura revisada los mecanismos ciertos que puedan explicar esta progresión.

El tratamiento de los episodios recurrentes de hemorragia varicosa de estos pacientes es la cirugía derivativa, puesto que el riesgo de encefalopatía postquirúrgica es bajo, debido a la buena función hepática¹⁰. Nuestra paciente presentaba un shunt esplenorrenal espontáneo que obviamente no descomprimía su hipertensión portal, pero inicialmente no se ha valorado otra cirugía derivativa debido a la acusada estenosis a nivel de la vena cava intrahepática, por lo que se ha combinado tratamiento endoscópico y farmacológico¹², consiguiendo hasta la fecha que no haya vuelto a presentar nuevos episodios hemorrágicos, las varices esofágicas no muestran riesgo de sangrado, las varices subcardiales se han erradicado e incluso ha mejorado la función renal.

El trasplante ortotópico hepático también está indicado en los casos de fracaso de las modalidades terapéuticas previamente descritas, aunque no existen publicadas series de amplio número de pacientes trasplantados por esta indicación; así en una serie de 50 trasplantes hepáticos en la edad pediátrica, sólo tres se realizaron en enfermos con FHC asociada a ERP autosómica recesiva, con supervivencia en los tres casos a los 2.1 años de seguimiento y función renal satisfactoria a pesar del uso de ciclosporina¹³. En cambio se ha descrito que pacientes con ERP recesiva que reciben un trasplante renal están expuestos a un mayor riesgo de sepsis relacionado con el grado de fibrosis hepática por episodios de colangitis ascendente³.

Por último, se han descrito casos como el de Roque et al¹⁴, donde un niño de 12 años de edad afecto de FHC con hipertensión portal grave, encefalopatía y ERP con insuficiencia renal crónica terminal en programa de hemodiálisis, evolucionó favorablemente tras doble trasplante hepático y renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Kerr DNS, Harrison CV, Sherlock S. Congenital hepatic fibrosis. *Q J Med* 1961; 30: 91-8.
2. Housset C. Cystic liver diseases. *Genetics and cell biology. Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 861-9.
3. Davis ID, Ho M, Hupertz V, Avner ED. Survival of childhood polycystic kidney disease following renal transplantation: the impact of advanced hepatobiliary disease. *Pediatr Transplant* 2003; 7: 364-9.
4. Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Kupper F, Middeldorf I, Schneider F et al. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005; 67: 829-48.
5. Hasegawa T, Kimura T, Ihara Y, Fukuzawa M. Histological classi-

- fication of liver fibrosis and its impact on the postoperative clinical course of patients with congenital dilatation of the bile duct. *Surg Today* 2006; 36: 151-4.
6. Lieberman E, Salinas-Madrigal L, Gwinn JL, Brennan LP, Fine RN, Landing BH. Infantile polycystic disease of the kidneys and liver: clinical, pathological and radiological correlations and comparison with congenital hepatic fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50: 277-318.
 7. Awasthi A, Das A, Srinivaran R, Joshi K. Morphological and immunohistochemical analysis of ductal plate malformation: correlation with fetal liver. *Histopathology* 2004; 45: 260-7.
 8. Mindikoglu AL, Regev A, O'Sullivan MJ, Schiff ER. Multiple normal deliveries in a woman with severe portal hypertension due to congenital hepatic fibrosis: the importance of preserved hepatocellular function. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2359-61.
 9. Trizzino A, Farrugia P, Russo D, D'Angelo P, Tropia S, Benigno V et al. Congenital hepatic fibrosis: a very uncommon cause of pancytopenia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 567-8.
 10. Leung VK, Lote TK, Luk IS, Lui PC, Kung NN, Lam SH. Recurrent variceal bleeding in a young woman. *Hong Kong Med J* 2005; 11: 295-8.
 11. Choi CS, Oh HJ, Kim BS, Jo EY, Kim TH, Choi SC, et al. A case of congenital hepatic fibrosis presented with symptoms of acute cholangitis. *Korean J Gastroenterol* 2005; 46: 237-41.
 12. Bosch J, Albillos A, Abrales JG, Bañares R, Calleja JL, Escorsell A, et al. Documento de consenso. Hipertensión portal. *Gastroenterología y Hepatología* 2005; 28: 65-72.
 13. Arıkan C, Ozgene F, Akman SA, Kilic M, Tokat Y, Yagu RV et al. Impact of liver transplantation on renal function of patients with congenital hepatic fibrosis associated with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatr Transplant* 2004; 8: 558-60.
 14. Roque J, Rios G, Hepp J, Innocenti F, Hermeres R, Palacios JM et al. Combined liver-kidney transplantation: report of a case. *Rev Med Chil* 2003; 131: 1309-12.

SARCOMA INTESTINAL. CASO CLÍNICO.

J.M. Suárez Grau, I. Alarcón del Agua, C. Ortega Seda, G. Suárez Artacho,
J. Morcillo Azcárate, A. Daza, J.L. Ferrari Márquez

Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Presentamos el caso de un paciente que es remitido a nuestras consultas de cirugía general y aparato digestivo por hernia abdominal. Tras la exploración física se sospechó tumoración abdominal, que fue objetivada por una TAC posterior. Se decidió intervención quirúrgica programada, encontrando tumoración cuya anatomía patológica confirmó la identidad de sarcoma intestinal. La estirpe tumoral era de un Tumor Estromal Gastrointestinal (GIST) con inmunohistoquímica positiva. Este tipo de tumor es uno de los que más se ha beneficiado de los grandes avances en la farmacología oncológica. Actualmente se propugna por una resección radical y tratamiento posterior con imatinib mesilato (Glivec®) en los casos de mal pronóstico.

Introducción

Desde el punto de vista terapéutico los GIST son sarcomas gastrointestinales y se consideran como tumores potencialmente malignos, siendo su tratamiento tributario

de cirugía oncológica, realizando siempre resección tumoral completa (R0), teniendo supervivencia mayor que en las intervenciones menos agresivas o marginales. Estos tipos de tumores actualmente se están beneficiando de los grandes avances en el campo de la terapéutica oncológica. Múltiples estudios se centran hoy en día en el tipo de cirugía y cuándo y a qué pacientes debe administrarse el tratamiento quimioterápico actual: imatinib mesilato. Presentamos el caso de un paciente intervenido en nuestra Unidad de Cirugía General con este tipo de tumor, desconociendo su estirpe hasta la intervención quirúrgica, recomendando un tratamiento lo más radical posible y su posterior tratamiento con fármacos oncológicos.

Caso clínico

Se trata de un varón de 67 años de edad que acude a consultas de Cirugía General y Aparato Digestivo derivado por Médico de Atención Primaria por sospecha de hernia umbilical. A la exploración en nuestras consultas se objetivó una tumoración no dolorosa, no pulsátil, de localización pe-

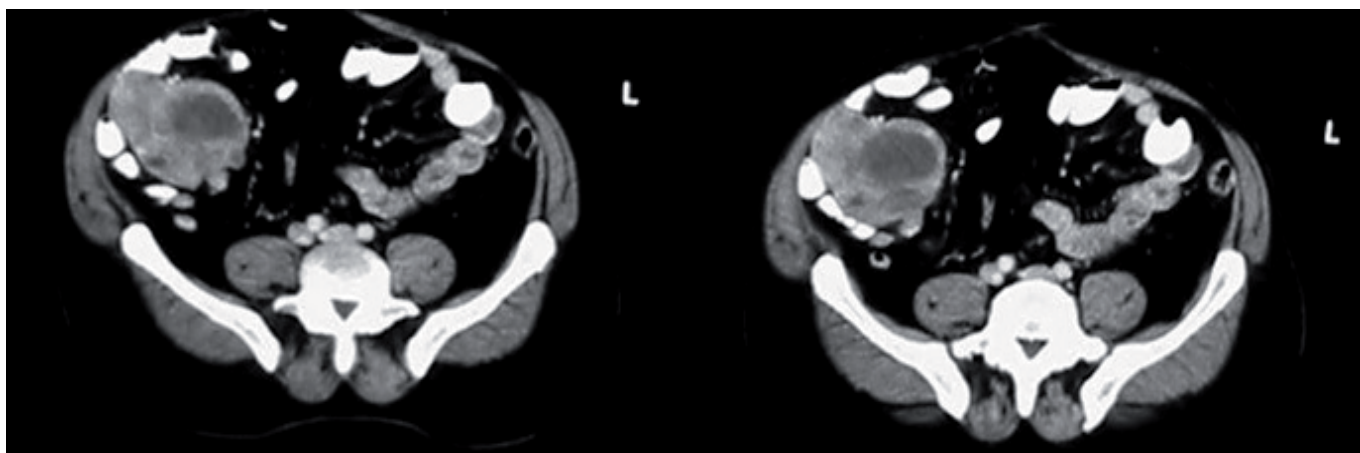


Figura 1

TAC abdominal. Masa de 9 x 8 x 6 cm, sólida, localizada en vacío derecho, de aspecto neoplásico posiblemente dependiente de intestino delgado.

riumbilical hacia fosa ilíaca derecha, que aumenta con las maniobras de Valsalva, adherida a planos profundos y con solución de continuidad supraumbilical. Como antecedentes personales el paciente fue gastrectomizado y colecistectomizado hace diez años mediante laparotomía media. Intervenido también de hernia inguinal bilateral mediante hernioplastia inguinal.

La tumoración era percibida por el paciente desde hace un año aproximadamente, aumentando en los últimos meses su localización periumbilical y fosa ilíaca derecha. Se realizaron pruebas complementarias básicas y una TAC abdominal que informó de masa de 9 x 8 x 6 cm sólida, localizada en vacío derecho, de aspecto neoplásico, probablemente dependiente de intestino delgado. (figura 1). Tras completar estudio anestésico se ingresó para intervención quirúrgica programada encontrándose una tumoración sospechosa de estirpe estromal, en ileon terminal, junto con eventración epigástrica en línea media (figura 2).

La anatomía patológica de la pieza fue de tumor estromal gastrointestinal (GIST) maligno. Índice mitótico bajo. Inmunohistoquímicamente era positivo para C-Kit y negativo para S-100 y AML. En la evolución clínica resaltaba que precisó de reintervención por colección abscesificada en el sitio quirúrgico a los cinco días de la intervención. Posteriormente evolucionó favorablemente sin precisar ningún otro tipo de cuidados y pudiendo ser dado de alta. Actualmente, es visitado en consultas de Oncología y de Cirugía General para revisión postquirúrgica.

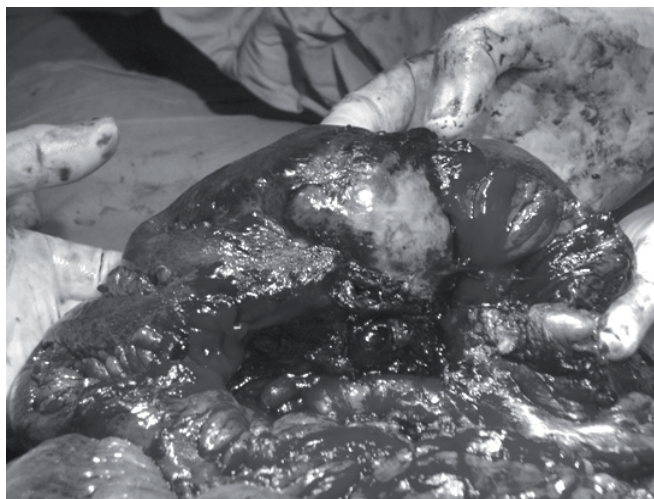


Figura 2

Visión macroscópica del tumor, localizado en ileon terminal.

Discusión

Los GIST son un grupo de sarcomas de partes blandas del tracto gastrointestinal, que se separó del resto al descubrirse que su estructura histológica no presentaba claramente una diferenciación muscular, como si lo hace el leiomioma y que, en la mayoría de los casos, immuno-

histológicamente, mostraba una positividad para CD117 a diferencia del resto de sarcomas, al igual que para las células intersticiales de Cajal, de las cuales derivan (1).

Dentro de las neoplasias mesenquimales de tracto digestivo, los GIST constituyen el grupo más numeroso, representando globalmente el 2% de las neoplasias primarias del aparato digestivo, siendo la localización más frecuente el estómago (60- 70%), seguido de intestino delgado (25- 35%), colon (5%), esófago (2%) y, más raras, las localizaciones extraintestinales en epiplon, retroperitoneo, etc.(2). La estimación actual de la incidencia de la enfermedad es muy variable; la incidencia mundial es de 5000-10000 casos por año, y la prevalencia mundial entre 20000-50000 casos. Además, la incidencia de los GIST varía según el área geográfica, desde los 20 por millón en E.E.U.U., 14.5 por millón en Suecia o los 11 por millón en Islandia(3).

Actualmente, los GIST son considerados como potencialmente malignos. Las dos características más importantes para el pronóstico fueron descritas por Fletcher et al.: tamaño tumoral y el índice mitótico(4).

A menudo asintomático, la forma mas frecuente de presentación de los GIST, presente en 2/3 de los casos, es el sangrado a nivel intestinal, tanto en forma de melenas como de sangre oculta en heces. La forma de metastatizar de los GIST difiere del resto de los sarcomas intestinales. El hígado constituye el lugar más frecuente de metástasis de GIST; sin embargo, son raras las metástasis pulmonares, lugar más frecuente de metástasis del resto de sarcomas. El diagnóstico del GIST se basa en la exclusión del resto de sarcomas, dadas sus diferencias pronósticas y terapéuticas. Las pruebas de imagen como el TAC y la RMN nos informan de la localización(5). El diagnóstico definitivo lo obtendremos mediante la biopsia, ya sea mediante endoscopia, guiada por ecografía o postoperatoria(2,5,6). Dicha biopsia se recomienda, en casos seleccionados, realizarla mediante PAAF antes de la intervención; en nuestro paciente se desaconsejó la punción de la tumoración por el riesgo de perforación intestinal. El estudio inmunohistoquímico nos dará el diagnóstico diferencial definitivo (tabla 1).

El tratamiento de elección de los GIST continúa siendo la cirugía oncológica con finalidad curativa, siendo la extirpación quirúrgica radical un claro factor pronóstico(6). Debe perseguirse una resección total del tumor con márgenes amplios y libres. La pieza debe incluir la pseudocápsula del tumor, formada por la compresión de estructuras adyacentes, a través de la cual se produce una diseminación desordenada del mismo. En nuestro caso, la búsqueda de esa radicalidad hizo necesaria la resección de un segmento intestinal afectado, con posterior anastomosis termino-terminal funcional. Durante el acto operatorio deben revisarse minuciosamente tanto la superficie hepática como las superficies peritoneales dada la elevada tendencia de estos tumores a metastatizar en dichas estructuras. No es necesaria la disección ganglionar dada la baja frecuencia de afectación de los territorios linfáticos(7,8). En cuanto al tratamiento coadyuvante la radioterapia no parece eficaz y la quimioterapia se ha empleado en casos

de tumores muy avanzados o diseminados con tasas de respuestas en torno al 0-7%⁽⁹⁻¹²⁾.

El pronóstico de estos pacientes, sobre todo de los que se encuentran en estadios avanzados ha cambiado radicalmente desde la introducción en los protocolos terapéuticos del Imatinib, fármaco que actúa de forma selectiva frente a una diana molecular específica de los GIST, ya que compete por el sitio de unión al ATP de la tirosin quinasa del receptor KIT, bloqueando la cascada intracelular de transmisión de la señal que conduce al crecimiento celular incontrolado y a la inhibición de los fenómenos de apoptosis. Se ha demostrado eficaz en el tratamiento de los pacientes de alto riesgo, con enfermedad metastásica o diseminada o tumor irresecable ya sea como primera manifestación de la enfermedad o en el contexto de una recidiva (2, con tasas de respuesta que oscilan entre un 50 y un 90% según las series, siendo la PET la prueba más sensible a la hora de evaluar la respuesta al tratamiento. Se administra en dosis de 400 a 1200 mg al día por vía oral siendo bien tolerado, destacando entre sus efectos adversos edema facial y periorbitario, náuseas y diarrea, mialgias, dermatitis, cefalea, dolor abdominal, fiebre y anorexia. Es muy rara la toxicidad hematológica, relacionada con cifras de hemoglobina bajas previas a la administración⁽¹⁰⁾. Precisamente las cifras de hemoglobina previas, el estado general del paciente y el origen gástrico de las metástasis son los factores que predicen la respuesta al tratamiento.

Imatinib puede aumentar la supervivencia en pacientes con GIST c-Kit+ avanzado y permite cirugía de rescate de enfermedad residual en casos de buena respuesta a su administración en forma de reducción del tumor (2. No obstante faltan estudios que avalen su eficacia como coadyuvante de la cirugía en casos de exéresis total del tumor, y que encuentren soluciones a la baja tasa de respuestas completas al tratamiento, o identifiquen los factores relacionados con dicha

tasa, con la aparición de resistencias. En referencia a esta cuestión se han identificado algunos factores como pueden ser la sobreexpresión de c-Kit, la presencia de otros receptores con actividad tirosina quinasa en ausencia de expresión del mismo (como el receptor para el factor de crecimiento derivado de plaquetas alfa) o la adquisición de nuevas mutaciones⁽¹⁰⁾.

Diversos estudios están intentando demostrar la eficacia de una nueva molécula, SU11248, en el tratamiento de casos resistentes a Imatinib⁽¹¹⁾. Antes de la aparición del Imatinib, el pronóstico de estos pacientes era infausto, debido a su diagnóstico tardío y a su marcada tendencia a la diseminación metastásica, con un alto riesgo de recidiva incluso a los 10 años de seguimiento⁽⁴⁾, de forma que las exéresis oncológicas completas son difíciles de conseguir y la cirugía raramente es curativa.

En estas condiciones, la supervivencia a 5 años se sitúa en torno entre el 28 y el 35% en tumores parcialmente resecados o no resecables, donde se incluyen los GIST de alto riesgo y el 50% en resecciones completas, siendo la mediana de supervivencia de 20 meses en los casos de enfermedad metastásica y de 9-12 meses en aquellos con recidivas tras la cirugía⁽¹²⁾. En el caso que presentamos se consiguió la exéresis total, pero a costa de la resección de un segmento intestinal.

Los principales factores pronósticos descritos por Fletcher et al., incluyen el tamaño del tumor y el número de mitosis, clasificándose los pacientes en grupos de diferente riesgo pronóstico: muy bajo riesgo:<2 cm/ <5 mitosis x 50 CGA; bajo riesgo:2-5 cm/<5 mitosis x 50 CGA; riesgo medio:<5 cm/ 6-10 mitosis x 50 CGA (aquí se encuentra el caso que nos ocupa) o 5-10 cm/<5 mitosis x 50 CGA y alto riesgo:>5 cm/<5 mitosis x CGA, o >10 cm/ cualquier índice mi-

Tabla I. Inmunoquímica de los tumores estromales.

	CD117	CD34	SMA	S-100	Desmina
GIST	+ >95%	+ 60-70%	30-40%	5%	Raro
LEIOMIOMA	-	10-15%	+	Raro	+
LEIOMIOMASARCOMA	-	5%	+	Raro	+
INFLAMATORIO	-	-	+	-	-
SCHWANNOMA	-	-	-	+	-

tótico, cualquier tamaño/ >10 mitosis x CGA, demostrándose que los pacientes de alto riesgo tienen un índice de recidiva superior al 50% y los pacientes con GIST de muy bajo o bajo riesgo tienen un potencial de supervivencia, tras su resección quirúrgica radical, prácticamente similar a la población normal⁽²⁾.

Desde la introducción del Imatinib el pronóstico de los pacientes con enfermedad metastásica o diseminada, entre los que se incluyen los de alto riesgo ha cambiado, obteniéndose, aparte de las tasas de respuesta ya reseñadas, tasas de supervivencia al año de entre un 80- 86% y tasas de supervivencia libres de progresión de la enfermedad al año en torno al 70%.

Conclusiones

- El tratamiento de elección de los GIST es actualmente una correcta cirugía oncológica radical.
- Todos los estudios indican que el mayor beneficio de la aplicación de Imatinib será en los pacientes con GIST en estadio avanzado según los trabajos de Fletcher y colaboradores (alto riesgo: >5cm / <5 mitosis x 50 CGA, o >10 cm / cualquier índice mitótico, o cualquier tamaño / > 10 mitosis x 50 CGA). Nuevos fármacos están siendo investigados para los casos de resistencia al imatinib mesilato.
- Se abre así una nueva línea de tratamiento multidisciplinario para ofrecer un mejor tratamiento para estos pacientes, implicando a los cirujanos, oncólogos, anatomopatólogos y radiólogos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumours: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999;30:1213.
2. Artigas- Raventós V, López- Pousa A. Tumores del estroma gastrointestinal: nuevos conceptos y estrategias terapéuticas multidisciplinarias médico- quirúrgicas. *Cir Esp.* 2006;79:1-2
3. Ibáñez Delgado F, Alcántara Gijón F, Hernández de la Torre JM, Obispo Entrenas A, Robles de la Rosa JA. Tumores estromales gastrointestinales. *Cir Andaluza* 2005;16:165-73.
4. Fletcher C, Berman J, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002;33:459-65.
5. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, et al. Gastrointestinal Stromal tumours: radiology features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23:283-291.
6. Martín – Lorenzo JG, Aguayo- Albasini JL, Torralba Martínez JA, et al. Tumores gástricos estromales. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento quirúrgico actual. Seguimiento de 18 pacientes tratados. *Cir Esp.* 2006;79:22-7
7. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P,

et al. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet* 2000; 3: 655-64.

8. Dematteo R, Lewis J, Leung D, Mudan S, Woodruff J, Brennan M. Two hundred gastrointestinal stromal tumours: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000; 231: 51-8.
9. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumour. *N Engl J Med* 2001; 344:1052-6.
10. Bernet L, Bustamante M, Zuñiga A, Cano R. Characterization of GIST/GIPACT tumours by immunohistochemistry and exon 11 analysis of c-kit gene by PCR. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 688-91.
11. Von Mehren M. Recent advances in the management of gastrointestinal stromal tumours. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 288-94.
12. De Matteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, et al. Clinical management of gastrointestinal stromal tumours: before and after STI-571. *Hum Pathol* 2002; 33: 466-77.

HEMOPERITONEO ESPONTÁNEO POR HEMANGIOSARCOMA DE BAZO: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Alejandro Liñán Padilla, Juan Manuel Suárez Grau, Antonio Vázquez Medina

Traumatología. Cirugía General y Digestivo. Unidad de Esófago y Tracto Digestivo Superior. Servicio de Cirugía General y Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Introducción

Los angiosarcomas de bazo son neoplasias de baja frecuencia caracterizadas por su mal pronóstico. La clínica de presentación suele ser inespecífica, gobernada principalmente por el dolor abdominal como síntoma más llamativo, en los estudios radiológicos muestra generalmente imágenes poco específicas, y en las pruebas inmunohistoquímicas se han descrito actualmente marcadores tumorales precisos. La cirugía es la base de su tratamiento pues la quimioterapia y radioterapia se han mostrado poco eficaces en esta patología.

Caso clínico

Paciente mujer de 35 años de edad que ingresa de forma urgente en nuestro servicio, sin antecedentes personales de interés, se encuentra en seguimiento por neurocirugía y cirugía plástica al por intervención de una tumoración sacra y glútea izquierda hacia 45 días y cuyo estudio histológico fue informado como un hemangioendotelioma retiforme sacro con afectación del hueso y partes blandas adyacentes mostrando proliferación de canales vasculares con áreas de patrón de crecimiento sólido y otras de papilas intraluminales con células en "tachuela" con moderado pleomorfismo e índice de mitosis bajo (sin encontrarse estructuras neoplásicas en la medular ósea). La lesión glútea fue informada como angiosarcoma que afecta a piel y tejido celular subcutáneo, no encapsulado, con elevado índice mitótico, notable atipia celular y estar marginado por una proliferación vascular de bajo grado de la que parece desarrollarse.

El estudio inmunohistoquímico de esta lesión mostró CD-34 positividad para células neoplásicas, actina de músculo liso positividad para células neoplásicas, citoqueratinas negativo y Ki-67 positividad menor del 30% (índice proliferativo bajo)

La paciente acude a urgencias presentando deterioro brusco del nivel de conciencia y mal estado general acompañado de aumento del perímetro abdominal y dolor local-

zado a nivel de epigastrio e hipocondrio izquierdo junto con hipotensión y taquicardia.

Se practica una ecografía abdominal que informa de abdomen con líquido libre peritoneal compatible con hemoperitoneo. En la TAC abdominal posterior se aprecia una imagen sugerente de infarto esplénico con líquido libre intraperitoneal (figura 1). Con estos datos clínicos-radiológicos indicamos la realización de una laparotomía media exploradora de forma urgente, en la que se encuentran unos 2 litros de sangre libre en abdomen, tras su aspiración se comprobó un bazo con varias lesiones sangrantes en su superficie que rompían su capsula, realizando, por tanto, una esplenectomía y colocación de drenaje en el lecho quirúrgico.

El informe anatomopatológico del bazo describía microscópicamente la presencia de dos nódulos bien delimitados de aspecto hemorrágico. Microscópicamente se informaban como angiosarcomas y metaplasia mieloide.

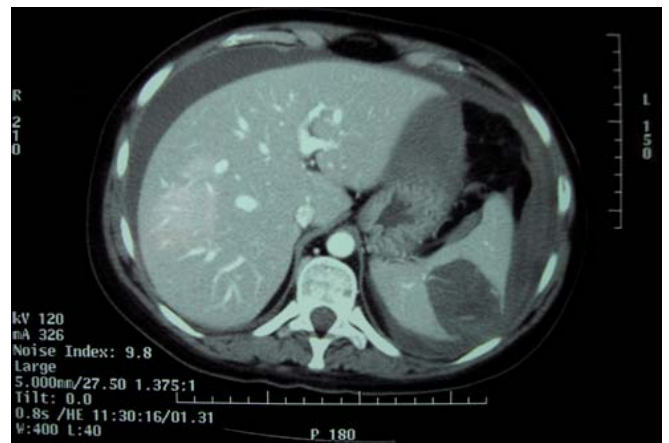


Figura 1

Hemoperitoneo con imagen compatible con infarto esplénico en TAC

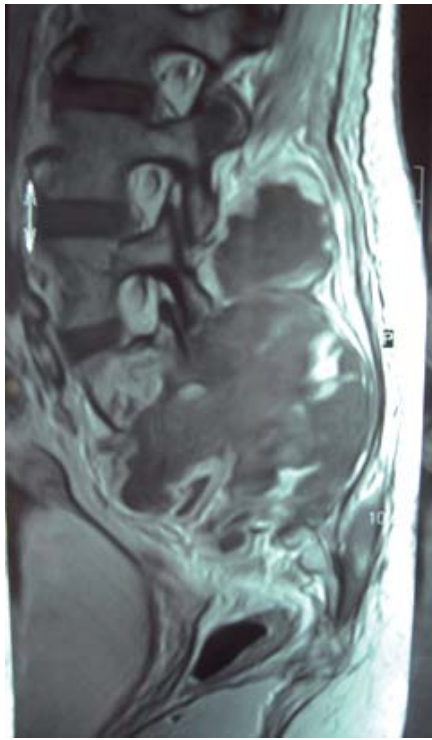


Figura 2

RMN que muestra imagen de gran lesión sacra con crecimiento posterior y superior.

Tras la intervención quirúrgica la paciente ingresa hemodinámicamente estable en la UCI, donde permanece cuatro días con evolución favorable y sin incidencias en el postoperatorio inmediato. Pasado este tiempo regresa a cama de Cirugía General.

Durante su ingreso en planta se realizó una RM de columna, para evolucionar la lesión sacra, en la que se objetivó la persistencia de una gran tumoración en el ala sacra izquierda, con crecimiento posterior y superior llegando al

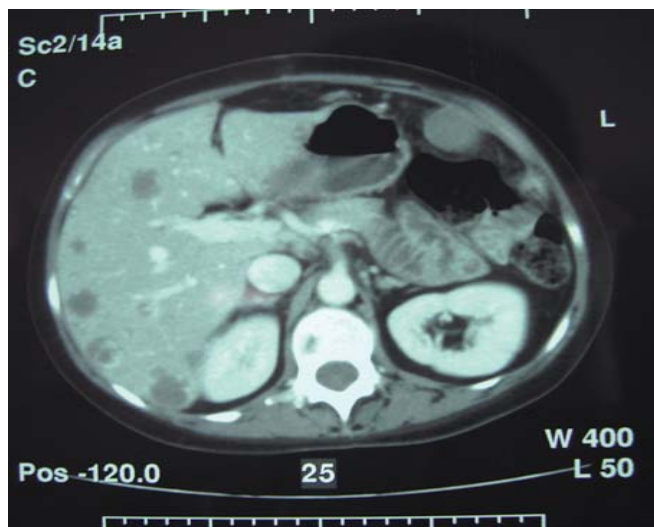


Figura 3

TAC abdominal que muestra múltiples imágenes hepáticas compatibles con metástasis.

platillo inferior de L4 desde los últimos cuerpos sacros, con invasión amplia del canal sacro (figura 2).

En su estancia en planta desarrolló cuadro febril sin focalidad, se realizó una ecografía abdominal donde se observaron al menos 5 formaciones redondeadas e hiperecogénicas en el hígado compatibles con metástasis. Se comprueba posteriormente la etiología metastásica con TAC multicorte abdominal con contraste descubriéndose la existencia de múltiples imágenes (figura 3) a nivel pulmonar bilateral, parénquima hepático (algunas de las cuales muestran captación periférica, siendo el resto hipodensas), pared abdominal anterior a nivel de la región inguinal y probablemente también adenopatías mesentéricas, además de la lesión ósea osteolítica y con rotura de cortical a nivel sacro.

En estudios de marcadores tumorales se objetivó un antígeno carcinoembrionario dentro de la normalidad, antígeno C.A. 19.9 de 98.9 U/ml (normal menor de 37) y un antígeno C.A. 125 de 115.5 U/ml (normal menor de 35).

Posteriormente la paciente presentó de forma súbita durante su estancia en la planta de Cirugía General un hemoperitoneo masivo por rotura de lesiones metastásicas hepáticas, que le llevaron al shock hipovolémico y al fallecimiento sin que fuesen efectivas las maniobras de reanimación cardiopulmonar puestas en marcha.

Discusión

Los hemangiosarcomas son neoplasias poco frecuentes. Representan el 1-2% de los sarcomas, y se originan a partir de las células endoteliales de los vasos sanguíneos.

La incidencia del angiosarcoma de bazo es aproximadamente de 0.14-0.25 por millón (1). Es un tumor elevadamente agresivo, sin relación conocida con factores de riesgo, con una tasa de metástasis muy alta, especialmente a nivel hepático (2), lo que hace que su pronóstico sea malo, teniendo una supervivencia media de 14,4 meses tras su detección (3).

Clínicamente está gobernado por el dolor abdominal como síntoma principal, aunque también se puede presentar como rotura esplénica hasta en un 25% de los casos (4), esplenomegalia, pérdida de peso, anemia.

Suele presentarse a una edad media de la vida, aunque se ha descrito algún caso en edad infantil (5).

Las técnicas de imagen no aportan datos específicos que permitan el diagnóstico de certeza de este tumor. En la TAC pueden comportarse de forma similar a los hemangiomas (aunque a diferencia de éstos tienden a ser múltiples), mostrándose como lesiones hipointensas con captación anular tras la administración de contraste intravenoso o incluso con progresivo realce centrípeto similar a un hemangioma (6, 7).

Así el diagnóstico definitivo requiere del estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico (8), donde el CD-34, FVRAg, VEGFR3, CD31, CD68 y/o lisozima son los marcadores más útiles (9).

El tratamiento que se recoge en todos los casos presentados en la bibliografía ha sido la cirugía, mediante esplenectomía, ya que la quimioterapia y la radioterapia no se han mostrado eficaces.

Bibliografía

1. Sivelli R, Piccolo D, Soliani P, Franzini C, Zielger S, Sianesi M. Ruptura of the spleen in angiosarcoma: a case report and review of the literature. *Chir Ital.* 2005 May-Jun;57 (3):377-80.
2. Valbuena JR, Levenback C, Mansfield P, Liu J. Angiosarcoma of the spleen clinically presenting as metastatic ovarian cancer. A case report and review of the literature. *Ann Diagn Pathol.* 2005 Oct;9(5): 289-92.
3. Verge J, Albiol J, Navas M, Martín C. Angiosarcoma primario de bazo con metástasis hepáticas: presentación de un caso y revisión de la bibliografía. *Cir Esp.* 2005;78(1):50-2.
4. Winde G, Sprakel B, Bosse A, Reers B, Wendt M. Rupture of the spleen caused by primary angiosarcoma. A case report. *Eur J Surg.* 1991;157:215-7.
5. Kren L, Kaur P, Goncharuk VN, Dolezel Z, Krenova Z. Primary angiosarcoma of the spleen in a child. *Med Pediat Oncol.* 2003;40: 411-2.
6. Lindsey S, Rabushka MD, Kawasshima A, Fishman E. Imaging of spleen CT with supplemental MR examination. *Radiographics.* 1994;14:307-32.
7. Shashidhar C Readdy, Sudheer C Readdy. Hemangiosarcoma of the spleen. Helical Computed Tomography Features. *South Med J.* 2000;93:825-7.
8. Maier A, Bataille F, Krenz D, Anthuber M. Angiosarcoma as a rare differential diagnosis in spontaneous rupture of the spleen. *Chirurg* 2004 Jan;75(1):70-4.
9. Neuhauser TS, Derringer GA, Thompson LD, Fanburg-Smith JC, Miettinen M, Saaristo A, et al. Splenic angiosarcoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 28 cases. *Mod Pathol.* 2000;13:978-87.

03

Gastroenterología

COMENTARIO: VALUE OF WIRELESS CAPSULE ENDOSCOPY IN PATIENTS WITH INDETERMINATE COLITIS (INFLAMMATORY BOWEL DISEASE TYPE UNCLASSIFIED)

Javier Romero Vázquez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

La Colitis Indeterminada (CI) es una entidad clínica no bien definida y, actualmente, no reconocida en la Clasificación internacional de Enfermedades (ICD-9-CM). El término de CI fue inicialmente usado por los patólogos para referirse a casos de colitis grave en los cuales el colon reseca mostraba características de Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU)⁽¹⁾.

Dos grupos de trabajo han incidido en el concepto de CI, con resultados dispares e imprecisos. Según el Consenso de Oporto de 2003⁽²⁾, deberíamos referirnos a ella en aquellos casos en los cuales las causas infecciosas han sido descartadas y en los que las biopsias obtenidas mediante ileocolonoscopia y endoscopia digestiva alta y la visualización del intestino delgado (ID) mediante tránsito intestinal o enteroclisia no son concluyentes para EC o CU. Sin embargo, el grupo de Montreal de 2005⁽³⁾, recomienda seguir empleando la definición original de Price⁽¹⁾, proponiendo el concepto de Enfermedad Inflamatoria Intestinal no clasificada (EIINC) para aquellos casos en los cuales las características clínicas, hallazgos endoscópicos y anatomopatológicos son inadecuados para hacer un diagnóstico definitivo de CU o EC.

Independientemente de que hablemos de CI o EIINC, parece claro que nos encontramos ante una entidad cuyo diagnóstico es, actualmente, de exclusión. Su incidencia en la práctica clínica diaria está aumentando. Así, estudios basados en población escandinava muestran que hasta el 5-20% de pacientes con EI con afectación colónica pura no pueden ser definitivamente diagnosticados como EC o CU⁽⁴⁾. Este aspecto, unido al hecho de que en la mayoría de los casos se trata de un diagnóstico temporal (evolución hacia CU o EC)⁽⁵⁾ y muchos de estos pacientes son finalmente sometidos a colectomía, nos obliga a un abordaje y seguimiento exhaustivo.

En este sentido, la Cápsula Endoscópica (CE), técnica que permite el estudio de la totalidad del ID de forma directa y no invasiva, podría jugar un papel importante en el enfoque diagnóstico de estos pacientes. Hasta la fecha, pocos estudios y con escaso número de pacientes, han evaluado el rendimiento diagnóstico de la CE en este selecto grupo, aunque parecen ofrecer un cambio diagnóstico-terapéutico hasta en el 30-40% de los pacientes⁽⁶⁻⁸⁾. Recientemente, aparece publicado en *Inflammatory Bowel Diseases* un estudio sobre

el valor de la CE en pacientes con CI-EIINC⁽⁹⁾.

Se incluyeron 30 pacientes, de 37 años de edad media, con CI o EIINC. Todos ellos presentaban previamente ileocolonoscopia con ileon macroscópicamente normal, tránsito intestinal sin alteraciones y marcadores serológicos (ASCA y p-ANCA) negativos. Ninguno tomaba AINE. En 24 de los pacientes, la enfermedad presentaba criterios de actividad clínica y estaban en tratamiento con 5-ASA⁽¹⁰⁾, corticoides⁽⁹⁾, Azatioprina⁽¹¹⁾, Metotrexate⁽¹⁾ o Infliximab⁽²⁾. Todos los pacientes se sometieron a CE según técnica habitual, estableciéndose un diagnóstico sugestivo de EC cuando se observaban 3 o más ulceraciones. Al analizar los resultados, se observó que a) en 5 pacientes (16.67%) se observaron ulceraciones múltiples yeyunales o difusas a nivel intestinal tras CE; b) un paciente se diagnosticó de CU tras colectomía después de CE; c) en 6 pacientes se estableció el diagnóstico de EC⁽⁵⁾ o CU⁽¹⁾ tras nueva ileocolonoscopia con toma de biopsias 11 meses después de la CE; y, d) en 18 pacientes se mantenía el diagnóstico de CI o EIINC unos 16 meses después de la realización de CE (tras unos 7 años de seguimiento).

El presente trabajo pone de manifiesto la utilidad de la CE en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con CI o EIINC. Su capacidad para estudiar el ID permite la visualización de supuestas lesiones yeyunales, ileales o difusas que son inaccesibles al resto de técnicas diagnósticas. Por tanto, su contribución como herramienta diagnóstica al algoritmo de estudio de dicha entidad ofrece un rendimiento diagnóstico cercano al 20%, con su consiguiente repercusión en el manejo terapéutico del paciente. No obstante, podríamos realizar una serie de matices a la hora de analizar los resultados de dicho trabajo:

■ Si bien es cierto que las ulceraciones evidenciadas pueden ser altamente sugestivas de EC, no podemos olvidar que alrededor de un 15% de sujetos normales presentan lesiones erosivas en ID, aún en ausencia de ingesta previa de AINE (10). Nuestra experiencia es similar al estudio descrito. Así, en un ensayo prospectivo controlado (pendiente actualmente de publicación) para valorar la enterolerividad de los AINE en 21 pacientes con ingesta crónica superior a 6 meses comparado con 19 sujetos sanos sin ingesta de AINE, observamos que 15/21 pacientes tomadores crónicos de AINE (71.53%) presentaban lesiones en ID, frente a 2/19 voluntarios sanos

(10.53%) Por tanto, debemos tener presente que, aún sin toma de AINE, un 10-15% de la población “sana” presenta lesiones erosivas intestinales, por lo que su simple presencia no establece el diagnóstico de EC, requiriendo una clínica sugestiva y un seguimiento exhaustivo posterior.

b) Un resultado CE negativo no descarta la presencia de una EC ni confirma la existencia de una CU, sino simplemente la ausencia de afectación microscópica en ese momento a nivel de ID. De hecho, en el presente estudio, 5 pacientes fueron diagnosticados de EC un año después tras estudio endoscópico.

c) En relación al apartado anterior, la realización de un estudio mediante CE puntual no debe ser suficiente para abordar una entidad tan compleja como la CI o EIINC. Se trata probablemente, como hemos comentado previamente, de un diagnóstico temporal, pues la mayoría de los pacientes serán definitivamente clasificados como EC o CU.

d) Si bien su frecuencia no está predeterminada, estos pacientes deberían someterse a ileocolonoscopy con toma de biopsias y CE posterior en caso de resultados negativos de forma periódica, pudiendo sugerirse un intervalo de 6-12 meses.

En resumen, el citado artículo nos permite concluir que, la CE ha demostrado ser una valiosa herramienta diagnóstica en los pacientes con CI o EIINC, debiendo incorporarse como técnica complementaria en el estudio diagnóstico y seguimiento de estos pacientes.

capsule endoscopy in patients with indeterminate colitis (inflammatory bowel disease type unclassified). *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:152-5.

10. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B et al. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-41.

BIBLIOGRAFIA

1. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – ‘colitis indeterminate’. *J Clin Pathol* 1978; 31: 567–77.
2. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis – the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 1–7.
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl. A): 5–36.
4. Stewenius J, Adnerhill I, Ekelund G, et al. Ulcerative colitis and indeterminate colitis in the city of Malmo, Sweden. A 25-year incidence study. *Scand J Gastroenterol*. 1995;30:38–43.
5. Geboes K, De Hertogh G. Indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 324–31.
6. Lo SK, Zaidel O, Tabibzadeh S, et al. Utility of wireless capsule enteroscopy (WCE) and IBD serology in reclassifying indeterminate colitis (IC). *Gastroenterology*. 2003;124:S1310.
7. Mascarenhas-Saraiva M, Lopes LM. Wireless capsule endoscopy (WCE) is useful for diagnosis and monitoring of small bowel Crohn’s disease. *Gastrointest Endosc* 2003;57:AB170.
8. Hume G, Whitaker D, Radford-Smith G, et al. Can capsule endoscopy (CE) help differentiate the aetiology of indeterminate colitis (IC)? Proceedings of the 3rd International Conference on Capsule Endoscopy. 2004. Miami, FL.
9. Maunoury V, Savoye G, Bourrielle A et al. Value of wireless

04

Hepatología

FACTORES PRONÓSTICOS EN HEPATOTOXICIDAD

Beatriz García-Muñoz, Alejandra Fernández-Castañer, Raúl J. Andrade, Susana López-Ortega, M^a Carmen López-Vega, Mercedes Robles, M^a Isabel Lucena*

Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo. *Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario "Virgen de la Victoria". Facultad de Medicina. Málaga.

Introducción

Las lesiones hepáticas de naturaleza tóxica constituyen un desafío constante para los clínicos, industria farmacéutica y organismos reguladores. La razón es múltiple; por un lado, establecer la relación de causalidad entre una determinada lesión hepática y la exposición a un fármaco es difícil, ya que el daño hepático ocurre casi siempre de forma inesperada en una población tratada sin incidencias con el medicamento y no se dispone de procedimientos diagnósticos específicos de toxicidad hepática. Por otra parte, a pesar del perfeccionamiento de los métodos de cribado toxicológico de los estudios preclínicos y de los análisis de seguridad de los ensayos clínicos en humanos, es imposible predecir de manera fiable, la seguridad de un fármaco. Si bien el patrón de hepatotoxicidad ha cambiado en las últimas décadas, disminuyendo la incidencia de toxicidad asociada a agentes como halotano, la introducción en el mercado de una gran diversidad de moléculas nuevas, el incremento de la esperanza de vida y la polimedición¹, han determinado que la hepatotoxicidad sea un diagnóstico cada vez más frecuente. Al ser un acontecimiento adverso de potencial gravedad, constituye la primera causa de suspensión de comercialización y restricción de indicaciones de fármacos (tabla 1)^{2,3}.

La reacción hepatotóxica puede simular cualquier síndrome hepático, desde la elevación asintomática y reversible de las transaminasas hasta la insuficiencia hepática fulminante. El fallo hepático agudo debido a fármacos supone el 5-10% de los pacientes hospitalizados por ictericia⁴ y la principal causa de fallo hepático fulminante en EEUU y Europa, si se incluye el paracetamol^{5,6,7,8}. A pesar de que no existe ningún marcador específico de hepatotoxicidad, se tiene un mejor conocimiento de los efectos tóxicos de los fármacos en el hígado, y se dispone de una exclusión más rigurosa de causas alternativas, constituyendo un problema constante de diagnóstico diferencial.

Se han implicado en hepatotoxicidad hasta el momento actual a más de 1.100 fármacos además de las drogas de abuso y productos de herboristería. De entre los grupos terapéuticos los antibióticos (amoxicilina-clavulánico)⁹, AINE,

anti-H2 (ebrotidina), antituberculosos y antidepresivos han sido los más frecuentemente implicados^{9,10}.

La historia natural de la enfermedad hepática tóxica es habitualmente hacia la resolución cuando el agente causal es suspendido. No obstante, hasta en una cuarta parte de los pacientes examinados años después de un episodio se ha detectado un aumento mantenido de las transaminasas e, incluso, en alguno de ellos lesiones residuales con fibrosis y ductopenia¹¹.

Una cuestión aún sin resolver, y quizás la más importante es la identificación de la población más susceptible al daño hepático idiosincrásico por fármacos, incluyendo factores genéticos y ambientales, así como la predicción de la evolución a la cronicidad, una vez instaurada la lesión. Esto es debido a la ausencia de estudios prospectivos a largo plazo acerca del daño crónico de origen medicamentoso, ya que la información disponible es escasa y basada únicamente en series de casos

Evolución clínica de hepatotoxicidad y factores de riesgo evolutivos

El pronóstico inmediato depende claramente de la extensión de la necrosis hepatocelular producida por la lesión tóxica. El pronóstico de la insuficiencia hepática fulminante de origen tóxico (excluyendo los casos debidos a paracetamol) tiene una mortalidad del 60-80%^{12,13}, pero varía entre los fármacos (un 50% para halotano y 10-15% para isoniazida), aunque con gran supervivencia tras el trasplante hepático. Hay coincidencia en afirmar que la retirada inmediata del agente tras el inicio de los síntomas es el principal factor para minimizar el daño y permitir una rápida recuperación. A la inversa, la continuación del tratamiento una vez iniciada la ictericia se ha determinado como el principal factor predictor de evolución a fallo hepático fulminante^{14,15}. En un reciente estudio se halló un 7,6% de lesiones hepáticas fatales de origen tóxico de un registro desde 1975 a 1996. Incluso ante la presencia de nuevos agentes en el mercado, la proporción

Tabla I. Medidas reguladoras adoptadas con medicamentos por hepatotoxicidad.

Fármaco	Actividad	Características	Acción reguladora
Bromfenaco	Analgésico	Casos FHF	Retirado
Troglitazona	Antidiabético	Casos FHF	Retirado
Felbamato	Anticonvulsivante	Mortalidad por FHF 57%	Uso restringido
Pemolina	Estimulante SNC		Uso restringido
Tocalpone	Antiparkinsoniano		Uso restringido
Temafloracino	Antibiótico	Hemólisis grave +fallo Renal-Hepático	Retirado
Trovafloracino		Asociado Hipersensibilidad	Uso restringido
Acetaminofeno	Analgésico	Causa más frecuente fallo hepático agudo	Alerta
Leflunomida	Inmunomodulador		Alerta
Nefazodona	Antipsicótico	Necrosis centrolobular submasiva	Alerta
Nevirapina	Antiviral (VIH)	Aumenta riesgo coinfección VHB,VHC.	Alerta
Pirazinamida	Antituberculoso	Tras 2 meses tratamiento	Alerta
Rifampicina	Antituberculoso	Inductor enzimático	Alerta
Terbinafina	Antifúngico		Alerta
Ácido Valproico	Anticonvulsivante	Niños < 3 años. Alteración mitocondrial.	Alerta
Zafirlukast	Asma		Alerta
Cerivastatina	Hipolipemiente	Retirado tras amplio uso	Retirado
Ebrotidina	Protector gástrico	Casos de evolución rápida a cirrosis	Retirado
Nimesulida	Analgésico	Inhibidor no selectivo COX-2. HPS.	Retirado
Ximelagatran	Inhibidor trombina	Potencial hepatotóxico. No aprobado EEUU	Retirado

FHF: fallo hepático fulminante. HPS: hipersensibilidad.

de casos de evolución fatal no se ha modificado en la última década ^{16,17}.

Tras la conferencia internacional de consenso (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS), y recientemente modificado por la Food and Drug Administration (FDA) Drug Hepatotoxicity Steering Committee, se estableció como lesión hepatocelular (citotóxica, citolítica) el aumento de ALT (alaninoaminotransferasa) > 2 veces el límite alto de la normalidad (N) o cuando el cociente ALT/FA (fosfatasa alcalina) es ≥ 5 . La lesión es colestásica cuando FA > 2N o ALT/FA es < 2. La lesión es mixta cuando la ALT es > 2N, hay un aumento de FA, pero ALT/FA es > 2 y < 5 ¹⁸. El patrón de lesión tiene una importante influencia en el pronóstico a corto plazo. El daño hepatocelular tiene un mayor riesgo de evolucionar a fallo hepático agudo que el tipo colestásico/mixto ^{8,14,19}, mientras que estos últimos son más propensos de evolucionar a cronicidad ¹⁹. La combinación de un valor elevado de transaminasas e ictericia en la enfermedad hepática tóxica traduce, en ausencia de obstrucción biliar, una extensa necrosis hepatocelular.

Quién primero lo describió fue Hyman Zimmerman ¹⁴, y el fenómeno es conocido como "Hy's rule", en tributo a este autor. Dicha regla sostiene que la combinación de un aumento de $\geq 3N$ de los niveles de ALT y de bilirrubina ≥ 2 mg/dl se asocia, con una mortalidad estimada del 10-50% ^{14,20}, incluso tras la retirada del agente responsable. Esta cifra de mortalidad sólo ha sido evidenciada en la literatura para

algunos fármacos (isoniazida, dantroleno, halotano, metilopa,...) ⁸, y, recientemente dos estudios han validado esta observación ^{8,9} aunque la sensibilidad y especificidad del punto de corte de la bilirrubina en la evolución del daño medicamentoso no ha sido estrictamente establecida, esta regla ha sido adoptado por la FDA como predictor de grave toxicidad durante los ensayos clínicos de los nuevos agentes terapéuticos. En un análisis de todos los casos de hepatotoxicidad informados a la agencia estatal de farmacovigilancia sueca recientemente publicado ⁸, se halló como factores pronósticos independientes de muerte o trasplante hepático la lesión hepatotóxica, la edad, los niveles de AST (aspartatoaminotransferasa) y bilirrubina en el grupo de pacientes con daño hepatocelular; mientras que en el grupo colestásico/mixto sólo la bilirrubina fue factor predictor independiente de muerte. Por otro lado en este estudio, los niveles de AST, ALT o bilirrubina no incrementaron la precisión diagnóstica del daño hepatocelular, mientras que los niveles de bilirrubina > 5N incrementaron el valor predictivo positivo del 33 al 50% manteniendo inalterable el valor predictivo negativo ⁸. Los resultados fueron acordes con "Hy's rule", ya que el 9,2% del total de casos fallecieron o sufrieron un trasplante hepático, en una proporción de 12,7% para el daño hepatocelular y del 7,8 y 2,4% para el colestásico y mixto respectivamente.

De forma global, los pacientes que fallecieron eran de mayor edad sin diferencias entre sexos. La mortalidad asociada a ictericia en este estudio varió con los diferentes fármacos, siendo de un 40% para el halotano y del 0% en pa-

cientes con toxicidad por eritromicina. Los fármacos asociados a muerte/trasplante hepático por orden de frecuencia fueron la flucloxacilina, halotano, diclofenaco y naproxeno, entre otros. Acorde con los resultados de Ohmori ²¹, los niveles de AST estaban especialmente elevados en los pacientes que progresaron a fallo hepático fulminante, con un mayor cociente de AST/ALT, que quizás refleje la liberación de AST por la mitocondria del hepatocito. La mayor duración del tratamiento no se comportó como factor de riesgo de una mala evolución, aunque Abajo et al. ²² hallaron en el caso de diclofenaco, amoxicilina y flucloxacilina un efecto evidente de la dosis y, en el caso de sulfasalazina, flucloxacilina y diclofenaco, de la duración de tratamiento.

El análisis de los resultados de nuestro registro, fue acorde con el estudio anterior, con una mortalidad del 10% para el daño hepatocelular y 6 y 2% para el colestásico y mixto respectivamente ⁹, sin diferencia de género, aunque los casos fulminantes fueron predominantemente mujeres, y los niveles de bilirrubina fueron mayores en el daño colestásico que en el daño mixto o hepatocelular ⁹. Según Zimmerman ¹⁴ el pronóstico inmediato del daño colestásico es generalmente bueno y la muerte puede deberse a enfermedades subyacentes o a otros componentes del síndrome colestásico más que al daño hepático. Sin embargo, estos estudios posteriores han demostrado que el daño colestásico no tiene tan buen pronóstico como originalmente fue considerado ^{8,9}.

En nuestro registro queda reflejado, el incremento de hepatotoxicidad asociada a remedios herbales ^{9,19}, y el hecho de que el fármaco responsable del mayor número de episodios fue la amoxicilina-clavulánico (12,8%). La asociación del sexo femenino, daño hepatocelular y niveles elevados de bilirrubina al riesgo evolución fatal, aunque deberá ser validada en futuros estudios ⁹.

El 90% de los casos de hepatotoxicidad se presenta como una hepatitis aguda. La lesión hepatocelular (citotóxica, citolítica) puede cursar de forma clínica inespecífica y la ictericia no siempre es evidente. Es marcada la elevación de las transaminasas, con mínima afectación de las enzimas de colestasis. En algunos casos puede existir rash, eosinofilia periférica, trombopenia y fiebre que sugiere mecanismo inmunoalérgico. La retirada del fármaco suele acompañarse de una rápida recuperación en 1-3 meses. La biopsia hepática muestra una afectación predominante centrolobular, asociado a un infiltrado inflamatorio y la existencia de eosinófilos apoyaría etiología tóxica ^{14,23,24,25}. Recientemente, en la hepatotoxicidad asociada al disulfiram se ha observado que los pacientes que en la biopsia hepática mostraron un significativo infiltrado eosinofílico tuvieron un mejor pronóstico, por lo que habría que preguntarse si dicha manifestación actuaría como factor protector ²⁶.

La necrosis centrolobular es especialmente prominente en casos de intoxicación por paracetamol, tetracloruro de carbono, cocaína y Amanita phalloides ²⁵, y los agentes que pueden originar este tipo de lesión son muy variados (tabla 2) ²⁷. La forma microvesicular de esteatosis hepática generalmente indica lesión aguda, conlleva un importante riesgo

de evolución fatal y puede evolucionar a la forma macrovesicular. Asociado con el daño mitocondrial existen fenómenos de acidosis láctica, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. El ácido acetilsalicílico, el ácido valproico ²⁸, tetraciclina, amiodarona y algunos antirretrovirales (fialuridina) ²⁹ son los fármacos mas frecuentemente implicados en la forma microvesicular, mientras que en la macrovesicular el etanol o metotrexato.

Los hallazgos histopatológicos son similares al hígado graso del embarazo o síndrome de Reye ³⁰ y la esteatosis puede convertirse en esteatohepatitis y/o causar fibrosis hepática. La amiodarona y el ácido valproico producen una forma grave de esteatosis microvesicular con una rápida evolución a insuficiencia hepática crónica. La hepatitis crónica por fármacos suponen menos del 1% de las lesiones crónicas ¹¹ (tabla 3) ^{3,20,31}. En la forma necroinflamatoria, la patogénesis de la enfermedad hepática autoinmune es incierta. La exposición a ciertos fármacos pueden desencadenar respuestas inmunes hacia un blanco, especialmente el hígado. Por otro lado, si la lesión hepatocelular aguda es de escasa expresividad clínica, permitiría la continuación del tratamiento tras el inicio del daño hepático ¹⁴. Estas lesiones pueden evolucionar a hepatitis crónica, son más frecuente en el sexo femenino, con comienzo insidioso, y asociada a marcadores de autoinmunidad, hiper-yglobulinemia, clínica autoinmune extrahepática, HLA DR3/DR4, y una baja probabilidad de remisión espontánea ³².

La principal diferencia de este tipo de lesión con la hepatitis autoinmune es la desaparición de los autoanticuerpos tras suspender la medicación. Se han descrito casos de cirrosis tras un episodio de lesión hepatocelular aguda, a pesar de la interrupción precoz ^{33,34}, lo que sugiere que en ciertos casos otros factores de naturaleza autoinmune puestos en marcha por los metabolitos tóxicos, perpetuarían la lesión de forma independiente. Las lesiones colestásicas agudas se caracterizan por ictericia, prurito y aumento desproporcionado de la FA35, simulando una ictericia obstructiva extrahepática. Existen tres subtipos ^{14,18,23}: colestasis canalicular (ictericia pura o blanda), asociada a esteroides sexuales, tipo hepatocanalicular (hepatitis colestásica) asociada a clorpromazina, y ductular (hepatitis colangiolar). La colestasis pura cursa con ictericia, coluria y prurito, por elevación de la bilirrubina conjugada, FA, γ -glutamiltanspeptidasa (GGT), y sólo levemente de las transaminasas. La biopsia hepática muestra colestasis, depósitos de bilirrubina en los hepatocitos, y dilatación de los canálculos biliares con trombos de bilis ²⁵, sin necrosis ni inflamación.

La evolución es buena con resolución completa en pocas semanas tras suspender el agente causal. En la hepatitis colestásica (estolato o eritromicina) la ictericia, fiebre y dolor abdominal son frecuentes. Se elevan de forma moderada la FA, GGT, y las transaminasas. En la biopsia hepática existe un infiltrado inflamatorio portal, necrosis hepatocitaria con colestasis prominente centrolobular ^{14,23,25}. Se ha evidenciado que la edad avanzada incrementa la probabilidad de hepatotoxicidad con expresión colestásica ^{8,9,36}. Entre los fármacos involucrados están la amoxicilina-clavulánico, macrólidos y fe-

Tabla II. Fármacos implicados en la producción de hepatotoxicidad aguda.

Lesión hepatocelular	Colestasis con hepatitis (hepatitis aguda colestásica)	Colestasis sin hepatitis (pura o blanda)
Acarbosa	Amoxicilina-clavulánico	Contraceptivos orales
Ácido valproico	Bupropión	Estrógenos
Alopurinol	Macrólidos	Andrógenos
Amiodarona	Sulfonamidas	
Amoxicilina, ampicilina	Amineptina (retirado)	
Anti-VIH	Carbamazepina	Colangitis esclerosante:
AINEs	Clorpromacina	Floxuridina intra-arterial
Asparginasa	Terbinafina, fluconazol	
Bentazepam	Sales de oro, penicilamina	
Clormetiazol	Mianserina	
Cocaína, éxtasis, anfetamina	Fenobarbital	Colangiodestructiva (CBP):
Difenilhidantoína	Rifampicina	Clorpromacina, ajmalina
Disulfiram	Tamoxifeno	
Flutamida	Ticlopidina	
Fluoxetina y paroxetina	Troglitazona (retirado)	
Halotano, sevoflurano	Azatioprina	
Hipolipemiantes	Esteroides anabolizantes	
Isoniacida	Antidepresivos tricíclicos	
Irbesartán	Mirtazapina	
Ketoconazol	Eritromicina ésteres	
Mebendazol, albendazol, pentamidina	Fenotizaínas	
Mesalazina	Ciprofloxacino, Norfloxacino	
Metotrexate	Captopril	
Minociclina	Cloxacilina	
Nitrofurantoina	Dicloxacilina	
Nefazodona	Inerleuinas IL-2, IL-6, IL-12	
Omperazol	Metimazol	
Penicilina G	Diazepam, nitrazepam	
Pirazinamida	Cotrimoxazol	
Preparados herbales (Kava-Kava, camellia sinensis, Risperidona	Sulindac	
Ritrodina	Sulpiride	
Sulfasalazina	Tiabendazol	
Tacrina	Tetraciclinas	
Terbinafina	Remedios herbales: Larrea tridentate, glycyrrhizin, Greater celandine (Chelidonium majus)	
Tetraciclina		
Tolcapone (retirado)		
Topiramato		
Tradozona		
Trovafloracino		
Venlafaxina		
Verapamil		
Vitamina A		

notiazinas³⁵. Aunque la amoxicilina-clavulánico suele causar daño colestásico no infrecuentemente induce lesión hepatocelular y puede ocasionar manifestaciones de hipersensibilidad. El pronóstico de la hepatitis colestásica es mejor que el de las lesiones hepatocelulares aunque la resolución es más lenta, en meses, y solo excepcionalmente evoluciona a fallo hepático agudo. La recuperación sin secuelas tras la retirada del fármaco es la regla, aunque en un 1% de los casos per-

siste la lesión por destrucción de los colangiocitos (colangitis destructiva)²⁹, evolucionando a un síndrome de desaparición progresiva de los ductos biliares, con colestasis persistente y cirrosis biliar secundaria³⁷, debido a una reparación defectuosa de los ductos y/o fenómeno de autoinmunidad precipitado por el episodio³⁸, el cual puede diferenciarse de la cirrosis biliar primaria por la ausencia de los anticuerpos antimitocondriales (AMA), granulomas hepáticos y su rara asociación con

el síndrome seco. La evolución es favorable en comparación a la cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria. Nuestro grupo describió un caso de colestasis crónica tras un episodio agudo debido a la interacción de raloxifeno y fenofibrato.

Los hallazgos en la biopsia hepática de la sobreexpresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, sugieren la implicación de la neoangiogénesis³⁹ en la persistencia de la colestasis tóxica. Las penicilinas, cefalosporinas y macrólidos pueden causar hepatitis colestásica grave, pero en raras ocasiones se perpetúan de forma autoinmune. Los AINE raramente causan colangitis y hepatitis colestásica. Las formas mixtas, intermedias entre el daño hepatocelular y colestásico, suelen tener buen pronóstico. Frecuentemente se encuentran granulomas, y pueden cursar de forma asintomática (sales de oro), con hepatitis, colestasis e incluso con manifestaciones de hipersensibilidad^{14,23,24}. Casi todos los fármacos que inducen hepatitis colestásica pueden causar una lesión de patrón mixto y viceversa. Otras formas de lesión

hepática es la fosfolipidosis que cursa de forma silente tras la administración prolongada de fármacos como la amiodarona.

La administración de metotrexate y etretinato pueden causar fibrosis y cirrosis con signos de hipertensión portal son consecuencia de I. El síndrome de Budd-Chiari tras la toma de anticonceptivos orales cursa con insuficiencia hepática grave. La enfermedad venooclusiva es común tras quimioterapia mieloablativa. Cursa con hepatomegalia, ganancia de peso e hiperbilirrubinemia y tiene una mortalidad del 15-30%. La peliosis se caracteriza por la presencia de forma difusa en el hígado de pequeñas cavidades repletas de sangre. Puede ocasionar hemoperitoneo. La evolución en todos estos casos es peor cuando la etiología es farmacológica que en las lesiones comparables de otro origen²³. Los fármacos se han implicado en menos del 1% de los tumores hepáticos. El adenoma (también el hepatocarcinoma, colangiocarcinoma y la hiperplasia nodular focal sin evolución a hepatocarcinoma) se ha asociado al uso crónico de anticonceptivos orales y

Tabla III. Fármacos implicados en las lesiones hepatotóxicas crónicas.

<p>Hepatitis crónica Ácido valproico Amiodarona Halotano Isoniazida Metotrexate Nitrofurantoína Minociclina Diclofenaco Alfa-metildopa Estatinas¹³³</p> <p>Colestasis crónica Amoxicilina- clavulánico Eritromicina Macrólidos Antidepresivos tricíclicos Clorpromacina Floxuridina Anticonceptivos orales y andrógenos^{129, 140}</p> <p>Hepatitis granulomatosa Alopurinol Carbamazepina Sulfonamidas Penicilamina Diltiazem Amoxicilina-clavulánico Hidralacina Metildopa Fenilbutazona Procainamida Quinidina</p>	<p>Esteatosis Corticoides Metotrexate</p> <p>Esteatosis microvesicular Ác.Valproico</p> <p>Fosfolipidosis y esteatohepatitis Amiodarona Nifedipino Diltiazem Tamoxifeno</p> <p>Enfermedades vasculares (Sd. Budd-Chiari, peliosis hepática, enf. veno-oclusiva) Anticonceptivos orales Azatioprina Antineoplásicos Estrógenos Andrógenos Tamoxifeno</p> <p>Tumores (adenoma, angiosarcoma, colangiocarcinoma, hepatocarcinoma) Andrógenos Estrógenos Anticonceptivos orales Danazol</p>
---	---

esteroides anabolizantes. Además, otros medios ambientales como el arsénico, el cloruro de vinilo y el dióxido de torio están relacionados con el 30% de los angiosarcomas .

El pronóstico a largo plazo de la toxicidad crónica sigue siendo incierto. Los datos de los que hasta ahora se dispone a partir de los episodios de hepatitis tóxica comunicados a las agencias reguladoras o publicados en la literatura, es que en el común de los casos el daño es reversible. Sin embargo, Aithal et al.¹¹ dejó en entredicho este concepto al encontrar alteraciones hepáticas persistentes significativas (de laboratorio y/o de imagen) en un 39% de los casos. Se estableció que la fibrosis en la biopsia inicial y la exposición continuada al fármaco eran los factores predictivos de cronificación. No obstante, las conclusiones podrían estar sobreestimadas ya que se trata de una serie muy limitada de pacientes en la que no se pueden excluir procesos intercurrentes por la naturaleza retrospectiva del estudio.

Nuestro grupo identificó, 28 casos de evolución crónica de entre el total de los incluidos en el registro (5,7%)¹⁹. El daño hepatocelular representó el 4%, 3 de los pacientes mostraron cirrosis y 2 hepatitis crónica en la biopsia hepática, mientras que en el colestásico/mixto (9%) sólo hubo un caso de cirrosis (con reexposición voluntaria a tamoxifeno), y 3 lesiones ductales. Todos los casos de lesión hepatocelular crónica menos uno mostraron ictericia en la presentación, y las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad o autoanticuerpos positivos se detectaron en cuatro casos. Los principales grupos farmacológicos implicados en el daño crónico fueron el cardiovascular y los referentes al sistema nervioso central (28,5 y 25%, respectivamente principalmente debidos a bentazepam, captopril y atorvastatina), seguidos de los anti-infecciosos (21%). Un hallazgo curioso fue la tendencia de los casos hepatocelulares de evolucionar a colestásicos al final del seguimiento probablemente debido a la distinta velocidad de normalización de las transaminasas y de la γ -GT y la fosfatasas alcalinas.

Son necesarios en cualquier caso mas estudios de diseño similar, y de corte prospectivo que permitan ampliar la información sobre el pronóstico a largo plazo de la hepatopatía tóxica

BIBLIOGRAFIA

1. Camargo Camero, R; Andrade Bellido, R.J; Lucena González, M.I; Alcántara Benítez, R. Diagnóstico de hepatotoxicidad. *Rev And Pat Dig* 2003; 26 :7-11
2. 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.
3. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:489-99.
4. Bjornsson E, Ismael S, Nejdert S, Kilander A. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:86-94.
5. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis.* 2002; 22:145-55.
6. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
7. Wei G, Bergqvist A, Broome U, Björnsson E. Acute liver failure in Sweden: etiology and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 2004, 39 (Suppl 240): 48A.
8. Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005;42:481-9.
9. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, and Spanish Group for the Study of Drug-Induced Liver Disease. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21
10. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, Lenoir C, Lemoine A, Hillon P. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002;36:451-5.
11. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999;44:731-5.
12. Bjornsson E, Ismael S, Nejdert S, Kilander A. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:86-94.
13. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
14. Zimmerman HJ. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver.* Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 1999.
15. Andrade RJ, Lucena MI, González R: Hepatitis inducida por tóxicos. Formas clínicas agudas. Tratamiento. *Gastroenterol Hepatol Continuada* 2003; 2 : 197-202.
16. Oikawa H, Maesawa C, Sato R, Oikawa K, Yamada H, Oriso S, Ono S, Yashima-Abo A, Kotani K, Suzuki K, Masuda T. Liver cirrhosis induced by long-term administration of a daily low dose of amiodarone: a case report. *World J Gastroenterol* 2005;11:5394-7.
17. Bjornsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1095-1101.
18. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
19. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8
20. Kaplowitz N, Deleve LD. *Drug induced liver disease.* New York : Marcel Dekker Inc; 2003.
21. Ohmori S, Shiraki K, Inoue H, Okano H, Yamanaka T, Deguchi M, et al. Clinical characteristics and prognostic indicators of drug-induced fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1531-4.
22. De Abajo FJ, Montero D, Madurga M, Garcia Rodriguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58:71-80.
23. Farrell GC. *Drug -Induced liver disease.* London: Churchill Livingstone, 1994:90-99.

24. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):77-88.
25. Goodman ZD. Drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2002;6:381-97.
26. Bjornsson E, Nordlinder H, Olsson R. Clinical characteristics and prognostic markers in disulfiram-induced liver injury. *J Hepatol* 2006;44:791-7.
27. Andrade RJ, Lucena MI, Alonso A, Garcia-Cortes M, Garcia-Ruiz E, Benitez R, et al. HLA class II genotype influences the type of liver injury in drug-induced idiosyncratic liver disease. *Hepatology* 2004;39:1603-1612.
28. Zimmerman HJ, Ishak KG. Valproate-induced hepatic injury: analyses of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982; 2:591-7.
29. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001;33:1009-13.
30. Neuberger J. Drug-induced jaundice. *Baillieres Clin Gastroenterol*. 1989;3:447-66.
31. Maddrey WC. Drug-induced hepatotoxicity: 2005. *J Clin Gastroenterol* 2005;39(4 Suppl 2):S83-9
32. Kravitt EL. Autoimmune hepatitis. In: Schiff ER, Maddrey WC, eds. *Schiff's Diseases of the Liver*. Philadelphia, PA: Lippincot Williams & Wilkins, 2003: 1001-1018.
33. Pineda JA, Larrauri J, Macias J, Hernandez A, Guijarro J, Sayago M, et al. Rapid progression to liver cirrhosis of toxic hepatitis due to ebrotidine. *J Hepatol* 1999;31:777-8.
34. Oikawa H, Maesawa C, Sato R, Oikawa K, Yamada H, Oriso S, et al. Liver cirrhosis induced by long-term administration of a daily low dose of amiodarone: a case report. *World J Gastroenterol* 2005;11:5394-7.
35. Velayudham LS, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:287-304.
36. Ohmori S, Shiraki K, Inoue H, Okano H, Yamanaka T, Deguchi M, et al. Clinical characteristics and prognostic indicators of drug-induced fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1531-4.
37. Lewis JH. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am* 2000;84:1275-311
38. Larrey D, Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988;2:423-52.
39. Lucena MI, Andrade RJ, Vicioso L, Gonzalez FJ, Pachkoria K, García-Muñoz B. Prolonged cholestasis after raloxifene and fenofibrate interaction: A case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:5244-6.

ESTATINAS, RIESGO DE HEPATOTOXICIDAD Y ENFERMEDAD HEPÁTICA

Cueto R*, Lucena MI*, Valdivielso P**, Ivanova R**, González-Santos P**

*Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga.
** Unidad de Lípidos, Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Universidad de Málaga.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) se sitúa a la cabeza de las causas de muerte en países industrializados. Se estima que cerca de 17 millones de personas mueren cada año en todo el mundo debido a esta patología¹. Consumo de tabaco, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes representan los factores de riesgo (FR) más importantes para la ECV^{2,3}, y su presencia conjunta incrementa la morbimortalidad asociada a la misma⁴.

Las estatinas son potentes fármacos hipolipemiantes capaces de reducir los niveles de LDL-colesterol gracias a la inhibición de la enzima HMG-CoA reductasa (hidroxi-metilglutaril coenzima A) en las células hepáticas. Pocos fármacos son prescritos tan ampliamente como las estatinas debido a su eficacia y tolerancia⁵⁻⁸. En el año 2005 se prescribieron en España 27.582.700 envases de estatinas, por un importe total de 727 millones de euros, lo que supuso un incremento en la prescripción del 10% respecto al año 2004⁹.

Aunque considerados fármacos seguros, las estatinas no están exentas de efectos adversos. Pese a ser infrecuentes, la hepatotoxicidad y la miopatía son dos de las complicaciones más comunes de estos fármacos^{10,11} en especial cuando se usan a dosis máximas, cuando se combinan con otros hipolipemiantes como los fibratos¹² o bien con fármacos que utilizan la misma vía enzimática del citocromo P450 (CYP450)¹³ para su metabolización, en sujetos de edad avanzada o en individuos con deterioro importante de la función renal y/o hepática¹⁴⁻¹⁷.

Además, desde hace meses, es posible adquirir simvastatina 10 mg como especialidad OTC (Over The Counter) en el Reino Unido, o lo que es lo mismo, especialidad de libre dispensación no financiada por el sistema público de salud y sin requerir prescripción facultativa. Por ello, es de prever un aumento potencial de la población automedicada que, presentando las características clínicas previamente comentada además de, hepatopatía crónica asintomática e hiperlipidemia, consuman este fármaco determinando un cambio en el perfil de seguridad del producto.

El objetivo de este artículo es revisar los medios bibliográficos disponibles en relación al potencial hepatotóxico de las estatinas, el uso de estatinas en procesos hepáticos comunes, como la hipertransaminasemia asintomática o la hepatitis C y resumir las recomendaciones existentes en el momento actual para minimizar los riesgos hepatotóxicos de estos fármacos.

Hepatotoxicidad y fármacos

1. Definición

La hepatotoxicidad se define como el daño hepático causado por fármacos o sustancias químicas. Son muchas las sustancias que pueden dañar el hígado y de manera muy diferente no pudiéndose ver como una patología aislada sino como un conjunto de diversos factores que determinan su desarrollo¹⁸.

En el año 1989, por consenso, el daño hepático fue definido como un aumento dos veces por encima del límite superior de la normalidad (N) de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) o bilirrubina conjugada, o un aumento combinado en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA), y bilirrubina total (BT) con un aumento mayor de 2 N en al menos una de ellas¹⁹. Desde el año 2001, un aumento de más de tres veces el límite superior de la normalidad (3N) y una bilirrubina total de más de dos veces el límite superior de la normalidad (2N) se emplean como prueba combinada para definir las alteraciones hepáticas clínicamente significativas junto con el análisis de los datos clínicos correspondientes²⁰. Por ello, la hipertransaminasemia aislada no necesariamente indica toxicidad hepática y elevaciones de 3N pueden no ser clínicamente significativas de lesión hepática debido a la gran capacidad adaptativa del hígado para hacer frente al daño^{21,22}.

2. Presentación clínica

La presentación clínica de la toxicidad hepática es muy amplia y engloba desde alteraciones reversibles o asintomáticas hasta el fallo hepático fulminante^{23, 24}. Además, en ocasiones una misma sustancia determina distintos patrones por lo que no siempre es posible asociar un patrón clínico con un fármaco²⁵.

Por otro lado, no existe ningún criterio clínico o analítico específico de hepatotoxicidad, siendo la exclusión de otras posibles etiologías el único medio diagnóstico a nuestro alcance^{18, 26}. La hepatotoxicidad en base a criterios de laboratorios se puede clasificar en:

- **Lesión hepatocelular:** predominio inicial de ALT seguido del aumento en los niveles de bilirrubina y FA, aunque este último es bastante modesto. La actividad de ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad (R) será ≥ 5 ¹⁹. Son pacientes con un cuadro anodino similar a una hepatitis viral aguda con malestar general, astenia, anorexia y náuseas. El pronóstico varía considerablemente en función de la extensión del daño hepático que exista²⁷.

- **Lesión hepática colestásica:** el incremento inicial se debe a la fosfatasa alcalina sérica siendo más precoz y prominente que las elevaciones en la ALT o AST ($R \leq 2$)¹⁹. Se puede clasificar en dos tipos:

- **Pura, blanda o canalicular** caracterizada clínicamente por ictericia y prurito. Bioquímicamente existe un aumento marcado de la bilirrubina conjugada, siendo más leve el de la FA y transaminasas hepáticas con necrosis hepatocitaria¹⁸. Tiene un buen pronóstico con normalización clínica y analítica.

- **Hepatocanalicular.** Suele existir una clínica de dolor abdominal, fiebre y escalofríos, siendo frecuentes los fenómenos de hipersensibilidad¹⁹. Presenta daño canalicular con un pro-

ceso inflamatorio hepático y aumento de las transaminasas séricas. El pronóstico es mejor que para los casos de lesión hepatocelular.

- **Lesión hepática mixta:** a veces los patrones anteriores no son claramente diferenciables y podemos encontrarnos un patrón intermedio o mixto. A nivel analítico existe una ALT elevada mayor de 2 N con un incremento de FA y $R > 2$ pero < 5 ¹⁹. Clínicamente son pacientes con cuadros entre el hepatocelular y el colestásico, siendo frecuentes los fenómenos inmunoalérgicos y la presencia de granulomas²⁸.

- **Lesión hepática crónica:** la cronicidad de los fenómenos de toxicidad hepática por fármacos es considerada poco frecuente²⁹. La información es escasa y por lo general proviene de casos aislados. Recientemente en un estudio de casos crónicos se ha observado que la lesión más frecuente es el daño colestásico/mixto y los fármacos con mayor frecuencia asociados son los hipolipemiantes y antihipertensivos^{30, 31}.

Se define por la persistencia en la elevación de las enzimas durante más de tres meses en los casos de daño hepatocelular y más de 6 meses en los casos colestásicos/mixtos. Por lo general es consecuencia de la continuidad del tratamiento o bien en relación con fármacos específicos como diclofenaco o nitrofurantoína³².

3. Tratamiento

En la mayoría de los casos no existe ningún tratamiento efectivo para la restitución del daño hepático provocado por el fármaco o sus metabolitos activos³². Ante la sospecha clínica o analítica de hepatotoxicidad la primera actuación es la retirada de la posible o posibles sustancias causantes. Es importante el seguimiento de este paciente con determinaciones séricas continuadas y la colaboración del especialista. En la mayoría de los casos tras la retirada del fármaco se produce la mejoría clínica aunque en determinados casos, la

Tabla I. Relación entre la dosis de estatina y la elevación $>3N$ de la enzima alanina aminotransferasa sérica³⁴.

	Placebo	Estatina (10mgr)	Estatina (20mgr)	Estatina (40mgr)	Estatina (80mgr)
Lovastatina	0.1 %	-	0.1 %	0.9 %	2.3 %
Simvastatina	-	-	0.7 %	0.9 %	2.3 %
Pravastatina	1.3 %	-	-	1.4 %	-
Fluvastatina	0.28 %	-	0.2%	1.5 %	2.7 %
Atorvastatina	-	0.2%	0.2%	0.6 %	2.3 %

Tabla II. Frecuencia de anomalías en las pruebas hepáticas (ALT x 3N) en estudios con atorvastatina y su comparador.

Estudio	Atorvastatina (dosis en mg)	%ALT	Comparador	%ALT	Significación Clínica
CARDS	10	0,4	Placebo	0,3	NS
MIRACL	80	2,5	Placebo	0,6	<0.05
REVERSAL	80	2,3	Pravastatina 40	1,6	NS
PROVE-IT	80	3,3	Pravastatina 40	1,1	<0.05
SPARCL	80	2,2	Placebo	0,4	<0.05

ALT, alanino aminotransferasa; NS, no significativo.

reacción hepatotóxica puede empeorar tras varias semanas de la supresión farmacológico como ocurre con amoxiciloina-clavulánico³³.

Toxicidad hepática en ensayos con estatinas

Las anomalías de las pruebas de función hepática se han investigado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados, enfrentando diversas estatinas a distintas dosis frente a placebo u otro comparador (tabla 1). En un metaanálisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) que incluía fluvastatina, pravastatina, lovastatina y simvastatina a dosis moderadas o bajas (< 40 mg/día), se pudo comprobar como la prevalencia de elevación de transaminasas por encima de 3 N fue similar en los grupos de tratamiento activo que en los grupos de placebo, para la pravastatina, lovastatina y simvastatina (1.3% vs 1.0%, p no significativa), mientras que fue discretamente más alto en dos estudios de fluvastatina frente a placebo (1.3% vs 0.39%, p: 0,04)³⁴. Sin embargo, en este metaanálisis no se incluyó la estatina más prescrita, la atorvastatina. Cuando se analizan grandes ECA en los que se utilizan atorvastatina a altas dosis (80 mg/día), se puede comprobar que la prevalencia de elevaciones asintomáticas de las transaminasas 3 N es algo mayor que cuando se compara con placebo o con otras estatinas a dosis moderadas (tabla 2), aunque en resumen, puede cifrarse en < 3%³⁵⁻³⁸. Cuando se comparan los efectos de 10 mg vs 80 mg de atorvastatina diarios, se observa que la frecuencia de anomalías de las transaminasas es del 0.6% a la dosis de 10 mg incrementándose a cifras del 3.3 % a la dosis de 80 mg³⁹. Estos perfiles de seguridad son similares si se restringen a individuos de más de 65 años⁴⁰. En su conjunto, cabe deducir que el riesgo de hipertransaminasemia o hepatitis aguda con estos fármacos no es mayor que el del grupo placebo.

Sin embargo, en los grandes ECA con estatinas es criterio de exclusión la presencia de hipertransaminasemia o la enfermedad hepática activa y por lo tanto, no miden el riesgo hepatotóxico al que se enfrentan estos medicamentos en el contexto clínico habitual. Una búsqueda en Medline, a fecha del 15 de enero de 2007, combinando las palabras aguda hepatitis y statins proporcionó sólo 36 trabajos originales reportando casos de hepatitis aguda originados por el consumo de estos medicamentos. Más aún, en un registro nacional de reacciones hepáticas relacionadas a fármacos en las que se incluían 461 episodios, sólo 11 (2.3%) fueron atribuibles a estatinas³⁰. Todo ello, viene a corroborar la baja incidencia de reacciones adversas hepáticas graves como consecuencia del consumo de inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

Estatinas y situaciones clínicas comunes

1. Hipertransaminasemia asintomática

En el contexto clínico habitual, no es infrecuente indicar la prescripción de estatinas a pacientes con hipertransaminasemia asintomática. Descartada la infección viral, la mayoría de estos sujetos son portadores de hígado graso⁴¹ una entidad que se ha convertido en el mundo occidental y probablemente también en España, en la hepatopatía más frecuente de todas⁴²⁻⁴⁴. De hecho, alcanzó una prevalencia del 13.8% en un estudio laboral sobre 1713 varones españoles entre 18 y 60 años⁴⁵. Por si esto fuera poco, el hígado graso no alcohólico o enfermedad hepática no alcohólica (EHNA) se asocia claramente a la obesidad abdominal, dislipemia y diabetes mellitus, lo que supone ya un factor de riesgo para la arteriosclerosis⁴⁶. Varios estudios longitudinales han puesto de manifiesto que la principal causa de muerte en sujetos con EHNA es la enfermedad cardiovascular y, en segundo término, la enfermedad hepática crónica⁴⁷. Por otra parte, la EHNA

Tabla III. Características analíticas principales del Síndrome Metabólico.

TG \geq 150 mg/dl HDL $<$ 40 mg/dl (H) $<$ 50 mg/dl (M)	Glucemia \geq 110 mg/dl	TA \geq 130/85 mmHg	PC $>$ 102 cm (H) $>$ 88 cm (M)
---	---------------------------	-----------------------	------------------------------------

TA, tensión arterial; TG, Triglicéridos; HDL, Partículas de alta densidad; PC: Perímetro de Cintura; H, Hombres; M, Mujeres

se asocia a Síndrome Metabólico, una entidad que definida en base a los criterios del NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III) (tabla 3)⁴⁸ confiere una mayor predisposición a la enfermedad cardiovascular⁴⁹⁻⁵¹. De hecho, aproximadamente, un 80% de los pacientes con esteato-hepatitis no alcohólica demostrada por biopsia, cumplen los mencionados criterios para el diagnóstico de Síndrome Metabólico⁵².

Puesto que las estatinas son los fármacos de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia y en la prevención de la enfermedad cardiovascular, es interesante conocer si la presencia de hipertransaminasemia conlleva peor pronóstico de los pacientes si son sometidos a tratamiento con estatinas. En este sentido, dos aportaciones recientes de Chalasani et al.⁵³ y Vulpalanchi et al.⁵⁴ son reveladoras; Chalasani y cols. evaluaron de forma retrospectiva a partir del registro de farmacia de una aseguradora, el riesgo de hepatotoxicidad en individuos sometidos a tratamiento al menos 6 meses con estatinas (atorvastatina, simvastatina o fluvastatina). Establecieron dos grupos, uno con transaminasas elevadas antes del tratamiento (cohorte 1, n = 342) y el otro con transaminasas normales (cohorte 2, n = 1435), comparándolos con un tercer grupo con hipertransaminasemia que no había recibido tratamiento hipolipemiante (cohorte 3, n = 2245). En los tres grupos, la etiología viral o etílica del cuadro fue descartada. Las elevaciones leves-moderadas fueron definidas como una elevación $<$ 10 x valor de la analítica basal, mientras que reacción grave se consideró una elevación de ALT/AST $>$ 10 x valor de la analítica basal ó la aparición de una bilirrubina total $>$ 3 mg/dl. La incidencia de elevaciones leve-moderada fue del 4.7%, 1.9% y 6.4% respectivamente en las tres cohortes ($p < 0.05$); sin embargo, respecto de las reacciones graves, la incidencia fue 0.6%, 0.2% y 0.4% ($p > 0.2$). Por ello, los autores concluyen que los pacientes con hipertransaminasemia moderada al inicio del tratamiento no están en mayor riesgo de hepatotoxicidad por estatinas.

Otro estudio más reciente del mismo grupo⁵⁴ analizó el efecto del tratamiento durante 1 año con lovastatina, no incluido en el anterior, separando tres grupos de cohortes con los mismos criterios que utilizaron Chalasani y cols. El número de participantes en cada grupo fue de 135 en la cohorte 1, 620 en la cohorte 2 y 2644 pacientes en la cohorte 3. Aquí, además, incluyen un criterio de lesión hepática adicional denominado regla de Hy Zimmerman⁵⁵, definida como la aparición durante el periodo de seguimiento de una elevación de

ALT y/o AST $>$ 3 N más bilirrubina $>$ 2 N, lo que se considera una hepatitis clínicamente evidente, con una mortalidad del 10%. Los resultados fueron superponibles al anterior estudio, pero es de destacar que ningún paciente en los grupos 1 y 2 presentaron la definición de Hy, mientras que su prevalencia fue del 3% en la cohorte 3. Bien es cierto que, una proporción sustancial de pacientes (4.6% de la cohorte 1 y 4.5% de la cohorte 2 del estudio inicial) mostraron ALT y/o AST $>$ 3 N. Pese a ser considerado este hecho como una hipertransaminasemia benigna, ha sido habitual reducir o suprimir el tratamiento con estatinas, lo que se traduce, a corto plazo, en una disminución de la eficacia terapéutica.

A pesar de que la mayor parte de los pacientes en los dos últimos estudios tengan EHNA y que de que exista un estudio no controlado que sugiera un beneficio analítico (reducción de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y γ -glutamiltanspeptidasa) en pacientes portadores de EHNA tratados con 10 mg de atorvastatina⁵⁶, no existen estudios clínicos aleatorizados que permitan concluir si el uso de estatinas en esta condición clínica va a suponer beneficio en la lesión histológica y en la progresión de la enfermedad a fibrosis y cirrosis.

2. Pacientes con hepatitis crónica C

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa infecciosa que, con más frecuencia, produce un daño hepatocelular crónico. Cerca de 170 millones de personas en el mundo están infectadas por el virus siendo por lo general portadores asintomáticos con mínimas variaciones en el nivel de enzimas hepáticas^{57, 58}. Dada la elevada incidencia no es extraño encontrar pacientes con hepatitis crónica C e hiperlipidemia subsidiarios de recibir tratamiento hipolipemiante principalmente con estatinas.

Los pacientes con hepatitis C han sido excluidos de los ensayos clínicos con estatinas por considerar aumentado el riesgo de toxicidad hepática. Sin embargo, dos estudios recientes ponen de manifiesto la ausencia de elevaciones enzimáticas significativas en el grupo infectado frente al grupo control.

En una primera revisión⁵⁹, de entre 219 pacientes portadores del virus de la hepatitis C, 17 fueron tratados con

Tabla IV. Principales propiedades farmacocinéticas de las estatinas.

	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Atorvastatina
Lipofílica	sí	sí	no	sí	sí
Unión a Proteínas	>95%	95-98%	50%	>98%	98%
Metabolismo CYP450	CYP3A4	CYP3A4	NO	CYP2C9	CYP3A4
Vida media	3 horas	2 horas	1,8 horas	1,2 horas	1,4 horas
Metabolitos activos	sí	sí	no	no	sí
Bd	5%	5%	18%	19-30%	12%
Eliminación urinaria	10%	13%	20%	6%	2%
Tmax	2-4h	1.3-2.4h	0.9-3.6h	0.5-1h	2-3h

Bd, Biodisponibilidad; Tmax, tiempo para alcanzar la concentración máxima.

estatinas al menos durante 3 meses. De ellos, sólo 5 pacientes presentaron elevaciones de las enzimas hepáticas siendo el mayor incremento aparecido de 1.5 veces el límite superior de la normalidad.

Un estudio posterior⁶⁰, evaluó durante 12 meses tres cohortes de pacientes con niveles basales previos de transaminasas. La cohorte 1 formada por 166 pacientes con anticuerpos VHC positivos e hiperlipidemia recibió estatinas; La cohorte 2 de 332 pacientes con anticuerpos positivos no se les administró tratamiento con estatinas; La cohorte 3 formada por 332 pacientes con anticuerpos negativos, hiperlipémicos, recibió estatinas. Cuando se compararon las cohortes 1 frente a la 2 se pudo comprobar una mayor frecuencia de elevaciones moderadas de las aminotransferasas (23% vs 13%, $p < 0.05$) y paradójicamente una menor frecuencia de elevaciones graves (1.2% vs 6.6%, $p < 0.05$) en el primer grupo respecto del segundo. Al comparar la cohorte 1 y 3 el incremento moderado fue muy similar en ambos grupos (22,9% VS 16,3% con $p = 0,094$) así como el incremento intenso (1,2% VS 1% con $p = 0,874$) y la retirada del tratamiento por hepatotoxicidad (21,6% VS 9,2% con $p = 0,147$). Por ello concluyen que la terapia hipolipemiente con estatinas en pacientes con hepatitis crónica C no se asocia significativamente con un incremento en el riesgo de hepatotoxicidad⁵⁹. No obstante estudios adicionales serían necesarios para corroborar estos hallazgos

especialmente en aquellos con infección severa.

El tratamiento estándar para pacientes con hepatitis C se basa en la combinación de Interferón pegilado (IFN-peg) y Ribavirina aunque su efectividad esta limitada al $\approx 50\%$ de los pacientes⁶¹. Se ha puesto de manifiesto la capacidad de lovastatina para inhibir la replicación ARN del virus de la hepatitis C gracias a la regulación de los niveles celulares del geranilgeranil pirofosfato más que al propio efecto sobre la reducción de la síntesis de colesterol de la estatina⁶². Un estudio reciente⁵⁷ mostró que lovastatina, fluvastatina, atorvastatina y simvastatina, pero no pravastatina, inhibían la replicación ARN del VHC cuando se añadían a un cultivo celular. Más aún, es posible afirmar que todas las estatinas potencian el efecto anti-VHC del IFN α , excepto pravastatina. Las diferencias observadas entre pravastatina y el resto de las estatinas, parecen estar relacionadas con sus características farmacocinéticas y sobre todo por la ausencia de metabolización a través del citocromo P450 (tabla 4)^{63, 64}.

Conclusión y recomendaciones

Las estatinas son los fármacos de elección en pacientes con dislipemia, que presenten niveles elevados de

LDL, así como en la prevención de enfermedades cardiovasculares, motivo por el cual son prescritas a más de 2 millones de españoles.

Pese a ser uno de los fármacos de mayor prescripción y uso en el mercado, los casos de hepatotoxicidad reportados tanto en nuestro país como en el resto del mundo son escasos. La frecuencia de elevaciones de las aminotransferasas es < 1% para las dosis bajas o medias (\leq 40 mg) y alcanza el 3% en las dosis altas (80 mg). Por ello, el riesgo de sufrir una hepatitis y/o fallo hepático es excepcional, aproximadamente de < 1 por millón.

La evidencia de que los pacientes con hipertransaminasemia basal no tienen mayor riesgo de hepatotoxicidad con la toma de estatinas que el resto de la población, invita a considerar el beneficio de estos fármacos en el EHNA, una condición asociada estrechamente al Síndrome Metabólico y a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Igualmente, los estudios disponibles no contraindican formalmente la prescripción de estatinas a pacientes con hepatitis C, estando incluso en investigación si el uso de estos fármacos podrían mejorar la eficacia del tratamiento convencional al asociarlos con interferón.

Como se ha indicado con anterioridad, no existe evidencia de que el tratamiento con estatinas deba ser modificado o suspendido únicamente ante elevaciones de las enzimas hepáticas en un paciente asintomático. Es necesario una objetivación evidente de disfunción hepática, como hepatomegalia, clínica de ictericia, elevaciones de los niveles de bilirrubina directa o incremento del tiempo de protombina para la retirada del tratamiento hipolipemiente⁶⁵. En ausencia de obstrucción biliar, la bilirrubina es un parámetro pronosticador de daño hepático en el marco de un evento de toxicidad farmacológica. Por ello, si la fracción directa de bilirrubina se eleva junto con las enzimas aminotransferasas, es razonable suponer que hay un proceso de toxicidad hepática en marcha siendo necesarias pruebas diagnósticas apropiadas con el fin de dilucidar el agente etológico responsable⁶⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin Liver Dis* 2003;7:415-33.
2. Sander GE, Giles TD. Hypertension and lipids: lipid factors in the hypertension syndrome. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:458-63.
3. Toth PP. High-density lipoprotein as a therapeutic target: clinical evidence and treatment strategies. *Am J Cardiol* 2005;96(9A):50K-8K
4. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
5. Sacks FM, Krukonis GP. The influence of apolipoprotein E on the interactions between normal human very low density lipoproteins and

- U937 human macrophages: heterogeneity among persons. *Vasc Med* 1996;1:9-18.
6. Shepherd J. The West of Scotland Coronary Prevention Study: a trial of cholesterol reduction in Scottish men. *Am J Cardiol* 1995;76:113C-7C.
7. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
8. Maddrey W. Drug Induced Hepatotoxicity. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:S83-S9.
9. Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el SNS en 2005. *Información Terapéutica del SNS*, 2006: 42-9.
10. Pasternak RC SS, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lefant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the use and safety of statins. *Journal of the American College of Cardiology* 2002;40:567-72.
11. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C.
12. Martinez TL NH. [Special recommendations for lipid-lowering treatment: efficacy and safety]. *Arch Bras Cardiol* 2005;85(Suppl 5):6-8.
13. Kajinami K, Akao H, Polisecki E, Schaefer EJ. Pharmacogenomics of statin responsiveness. *Am J Cardiol* 2005;96(9A):65K-70K
14. Bottorff MB. Statin Safety and Drug Interactions: Clinical Implications. *The American Journal of Cardiology* 2006;97(Supplement 1): S27-S31.
15. Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of atorvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1998;64:58-65.
16. Grunden JW, Fisher KA. Lovastatin-induced rhabdomyolysis possibly associated with clarithromycin and azithromycin. *Ann Pharmacother* 1997;31:859-63.
17. Talbert RL. Safety issues with statin therapy. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2006;46:479-88
18. Kaplowitz N. Rules and laws of drug hepatotoxicity. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2006;15:231-3.
19. Bénichou C. Criteria for drug-induced liver disorders. Report of an International Consensus Meeting. 1990; 11: 272-276. *J Hepatol* 1990;11:272-6.
20. Group FW. CDER-PhRMAASLD Conference 2000: clinical white paper on drug-induced hepatotoxicity. <http://www.fda.gov/cder/livertox/clinical>
21. Hardisty JF BA. Comparative hepatic toxicity: prechronic/chronic liver toxicity in rodents. *Toxicol Pathol* 2005;33:35-40.
22. Navarro VJ SJ. Drug-related Hepatotoxicity. *N England J Med*

2006;354:731-9.

23. Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stolz A. Drug-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1986;104:826-39.

24. Bertolami MC. [Mechanisms of hepatotoxicity]. *Arq Bras Cardiol* 2005;85(Suppl 5):25-7.

25. Knowles SR UJ, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-91.

26. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-85.

27. Ostapowicz GFR, Schiødt 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;137:947-54.

28. Larrey D. Drug induced liver diseases. *J Hepatol* 2000;32(1 Suppl):77-88.

29. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, García-Cortes M, et al. Outcome of Acute Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury: Long-Term Follow-up in a Hepatotoxicity Registry. *Hepatology* 2006;44:1581-8

30. Andrade RJ LM, Fernández MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-years period. *Gastroenterology* 2005;129:512-21.

31. Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41:690-5.

32. Farrell GC. Drug induced liver disease. In. London: Churchill-Livingstone; 1994.

33. Zimmerman HJ IK. General aspects of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:739-57.

34. de Denus SS, Miller K, . Statins and liver toxicity: a metaanalysis. *Pharmacotherapy* 2004;24:584-91.

35. Gregory G, Schwartz, Anders G, Olsson, Michael D, Ezekowitz, et al. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.

36. Steven E, Nissen, E, Murat Tuzcu, Paul Schoenhagen, et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-80.

37. Helen M Colhoun DJB, Paul N Durrington, Graham A Hitman, H Andrew W Neil, Shona J Livingstone, Margaret J Thomason, Michael I Mackness VC-M, John H Fuller, . Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

38. Investigators TS. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) study. *Cerebrovasc Dis* 2006;21(su-

pp1 4):1

39. Newman C, Tsai J, Szarek M, Luo D, Gibson E. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. *Am J Cardiol* 2006;97:61-7.

40. Hey-Hadavi JH, Kuntze E, Luo D, Silverman P, Pittman D, Lepetri B. Tolerability of atorvastatin in a population aged > or =65 years: a retrospective pooled analysis of results from fifty randomized clinical trials. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006;4:112-22.

41. Cuadrado A, Crespo J. Hypertransaminasemia in patients with negative viral markers. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:484-92, 492-500.

42. Angulo P. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2002;1:12-9.

43. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.

44. Angulo P, Lindor KD. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2002;16:797-810.

45. Pares A, Tresserras R, Nunez I, et al. [Prevalence and factors associated to the presence of fatty liver in apparently healthy adult men]. *Med Clin* 2000;114:561-5.

46. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1045-50.

47. Adams LA LJ, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-21.

48. Expert panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.

49. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.

50. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.

51. Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization Definitions of the Metabolic Syndrome as Predictors of Incident Cardiovascular Disease and Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:8-13.

52. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*

2003;37:917-23

53. Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, Murray MD, Hall SD. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004;126:1287-92

54. Vuppalanchi R, Teal E, Chalasani N. Patients with elevated baseline liver enzymes do not have higher frequency of hepatotoxicity from lovastatin than those with normal baseline liver enzymes. *Am J Med Sci* 2005;329:62-5

55. Reuben A. Hy's law. *Hepatology* 2004;39:574-8.

56. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol* 2003;17:713-8.

57. Ikeda M, Abe K, Yamada M, Dansako H, Naka K, Kato N. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006;44:117-25.

58. Tolman K. Defining patient risk from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 2000;85:15E-9E.

59. Pasternak RC, Brown LE, Stone PH, Silverman DI, Gibson CM, Sacks FM. Effect of combination therapy with lipid-reducing drugs in patients with coronary heart disease and "normal" cholesterol levels. A

randomized, placebo-controlled trial. Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (HARP) Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125:529-40.

60. Khorashadi S, Hasson NK, Cheung RC. Incidence of statin hepatotoxicity in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:902-7

61. Degott C FG, Larrey D, Duran-Schneider AM, Grange D, Mache-yokhi JT, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992;15:244-51.

62. Kapadia SB CF. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2561-6.

63. Bolego C, Baetta R, Bellosto S, Corsini A, Paoletti R. Safety considerations for statins. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:637-44.

64. Kocarek TA, Dahn MS, Cai H, Strom SC, Mercer-Haines NA. Regulation of CYP2B6 and CYP3A expression by hydroxymethylglutaryl coenzyme A inhibitors in primary cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1400-5.

65. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.

05

Cirugía

COMENTARIO: NUMBER OF LYMPH NODE METASTASIS IS BETTER PREDICTOR OF PROGNOSIS THAN LEVEL OF LYMPH METASTASIS IN PATIENTS WITH NODE POSITIVE COLON CANCER

F. Docobo Durántez

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Las metástasis ganglionares representan un importante factor en el pronóstico del cáncer colo-rectal, tanto como la invasión en profundidad de la pared. Existen 2 clasificaciones para valorar el grado de metástasis ganglionares en el cáncer de colon basados en el número y en nivel de afectación de los ganglios afectados. En este sentido la descripción del cáncer colon difiere grandemente en relación a estas 2 características.

Para valorar el número de ganglios afectados, se adopta la última clasificación TNM para tumores gastrointestinales. Para valorar el nivel y la localización de los ganglios afectados se basa en la 4ª clasificación de la TNM en la que el grupo de los ganglios pericólicos y el grupo apical se dividen en 2 grupos. Además de acuerdo con las reglas generales del Japón para el estudio del cáncer de colon, de recto y ano (JGR) y la clasificación de Ratto, los grupos ganglionares son divididos en pericólicos, intermedios y apicales.

Si se compara el número y nivel de ganglios afectados, el nivel de clasificación está basado en la localización anatómica independientemente de su número, la clasificación por número de los ganglios afectados no está en relación con su clasificación. En este estudio se pretende valorar si el número o nivel de la afectación ganglionar es mejor predictor del pronóstico del cáncer de colon.

El estudio que se comenta consta de 118 enfermos intervenidos mediante exéresis con fines curativos por cáncer de colon primario, con presencia de más de 12 ganglios en la pieza de resección. Se valoraron las características en cuanto a la lesión tumoral, localización derecha en 63 e izquierda en 55, con mapeo de los ganglios extraídos y su relación con el primario, 100 tumores no habían presentado complicaciones y otros 16 obstrucción o en 2 perforación.

Los ganglios en cuanto a su afectación se clasificaron según el número en 2 grupos:

- Con 1-3 ganglios
- Con 4 ó más ganglios

Los ganglios se clasificaron según su nivel en 2 grupos:

- **Nivel I.** Metástasis de los ganglios pericólicos a lo largo de las arterias marginales.
- **Nivel II.** Metástasis ganglionares a lo largo de los grandes vasos.

Los enfermos recibieron quimioterapia postoperatoria a partir de la cuarta semana y hasta los dos años, si no existía contraindicación clínica a base de pirimidina fluorinada, uracilo/tegafur a dosis de 300-600 mg/ 24 horas. Se valoró la supervivencia acumulada a los 5 años con el método Kaplan-Meyer con análisis multivariable basado en el número y localización de PLN y factores asociados. Se incluyeron todos los fallecidos por cáncer, por otras enfermedades y por causas desconocidas. Se compararon por análisis univariado la edad, sexo, localización tumoral, complicaciones tumorales previas, características tumorales como aspecto macroscópico, tamaño, grado de invasión, grado de diferenciación, invasión venosa, número y nivel de ganglios afectados. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

De todos ellos tienen significación estadística el número de ganglios afectados, la invasión venosa y la invasión linfática. Las tasas de supervivencia fueron del 69.4% para el grupo de afectación de 1-3 ganglios y del 22.3% para el grupo de más de 4 ($p=0.001$). Las tasas de supervivencia fueron del 64.2% para el nivel de afectación I y del 56.8% para el nivel

II ($p=0.2$, no significativo). Se realizó análisis multivariante para identificar variables independientes con influencia en la supervivencia. Se valoraron el número y los niveles de afectación ganglionar, no teniendo este último influencia como factor pronóstico.

El estudio concluye que es el número de ganglios afectados y no el nivel de afectación el que tiene influencia como factor pronóstico en la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

Suzuk Oi ; Sekishita Y ; Shino T ; Fujimori Mi ; Kondo S. Number of lymph node metastasis. is better predictor of prognosis than level of lymph metastasis in patients with node positive colon cancer. J Am Coll Surg 2006;202:732-736.

COMENTARIO: PROYECTO DE PROGRAMA DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGÍA GENERAL Y DEL APARATO DIGESTIVO

F. Docobo Durántez

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La Cirugía General y del Aparato Digestivo (CGAD) es una especialidad quirúrgica perfectamente consolidada con una duración de 5 años y a la que se accede tras realizar la Licenciatura de Medicina. Su programa se aprobó por la Secretaria de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y ciencia el 15 de Julio de 1985, con modificaciones posteriores aprobadas el 25 de Abril de 1996. Pasados 10 años se plantea la necesidad de establecer un nuevo programa basado en los siguientes hechos:

Cambio en el espectro epidemiológico, reduciéndose en unas áreas (úlceras pépticas, etc.) y ampliándose en otras (obesidad mórbida, trasplante de órganos que obliga a un conocimiento de inmunobiología, mantenimiento de los posibles donantes, etc.).

En segundo lugar, se ha puesto de manifiesto que la dedicación a áreas concretas de la especialidad ha desarrollado la capacitación específica de las mismas (cirugía endocrina y de la mama, coloproctología, esófago-gástrica, hepatobiliopancreática) lo que posibilita formar parte de equipos multidisciplinares en el tratamiento de determinadas patologías (oncólogos, patólogos, radiólogos, gastroenterólogos, etc.).

En tercer lugar el desarrollo de nuevas tecnologías, permiten el desarrollo de procedimientos con menor agresividad (cirugía endoscópica).

Además el futuro especialista debe tener formación en: Metodología de investigación clínica, gestión clínica en una era de recursos limitados, conocimiento de herramientas que influyen directamente en la calidad de la asistencia como es la cirugía sin ingreso (CMA) o con estancia limitada (cirugía de corta estancia) y de Bioética lo que le formara a contemplar la judicialización progresiva de la especialidad.

Los autores definen en la especialidad 3 niveles de complejidad:

- El primer nivel contempla las plenas competencias en la patología quirúrgica electiva o urgente de los sistemas o aparatos y áreas anatómicas: aparato digestivo, pared abdominal, sistema endocrino, mama, piel y partes blandas, retroperitoneo y afecciones externas de cabeza y cuello.

- El segundo nivel hace referencia a la resolución hasta cierto grado de complejidad de patología quirúrgica que siendo de otras especialidades se asume en un escalón hospitalario intermedio como son los hospitales comarcales y de área (cirugía vascular, torácica, maxilofacial, pediátrica, urología, neurocirugía, plástica) como suele suceder en los politraumatizados que precisan ser trasladados a centros de referencia.

- El tercer nivel se refiere a la necesidad de profundizar en los fundamentos biológicos y técnicos de la cirugía lo que proporciona una amplia base formativa que facilita su potencial polivalencia, tanto para la asistencia como para la investigación y la docencia, que se puede considerar como un paradigma de disciplina troncal en las especialidades quirúrgicas. Entre estos fundamentos se debe contemplar los procesos biológicos de reparación, sus complicaciones, la preparación preoperatoria, los cuidados postoperatorios, la infección en cirugía y la cirugía de las infecciones, la nutrición y la cirugía, las bases de la cirugía endoscópica y de los trasplantes de órganos así como las bases de la cirugía oncológica.

Se plantean 3 objetivos generales en la formación:

- En primer lugar la consecución de conocimientos, habilidades y aptitudes que capacitan a un profesional para cumplir de forma competente y responsable la especialidad y en función del lugar de trabajo.

- En segundo lugar el inicio de la formación complementaria en alguna de las áreas de capacitación específica

- El tercer objetivo es la formación en investigación para mantener una actitud crítica y abierta frente a los avances médicos y pueda contribuir al avance científico.

La formación en investigación dentro de la propia especialidad requiere que la docencia sea solamente concedida a las unidades con actividad investigadora demostrada. La necesidad de realizar en los primeros meses de la especialización de un curso de Metodología en investigación clínica y formas de producción científica. Así mismo debe realizar una rotación externa de hasta 3 meses en centros de reconocida investigación.

El programa contemplará contenidos comunes a todas las especialidades médicas (metodología, bioética, gestión clínica y calidad asistencial) y contenidos propios de la especialidad (fundamentos y contenidos específicos). Todas las actividades realizadas durante las rotaciones quedarán reflejadas en el libro del residente (intervenciones, grado de responsabilidad y niveles de responsabilidad). Las rotaciones contemplarán las externas en los cuatro primeros años y serán siempre visadas por los respectivos tutores (recomendable UCI-anestesia en el primer año: 2-3 meses, se contempla la posibilidad de nuevas rotaciones como radiodiagnóstico y endoscopia, neurocirugía, alguna de ellas mediante la realización de guardias) y solo internas en el quinto año. Cada rotación tendrá marcados sus objetivos y forma de evaluarlos. En los últimos dos años será un período recomendable para la rotación en otros centros.

El número de procedimientos e intervenciones quirúrgicas a realizar por cada residente estará documentado y relacionado con los mínimos establecidos. Los objetivos específicos por año de residencia y las actividades a desarrollar contemplan los comunes a todas las especialidades entre los que figura la formación en inglés y los objetivos propios de la especialidad tanto en los conocimientos (formación teórica), en habilidades (formación asistencial) y en actitudes (formación investigadora). Las actividades para cubrir estos objetivos contemplan en cuanto a conocimientos, el propio estudio programado, la asistencia a cursos de actualización y perfeccionamiento según programa de la Asociación Española de Cirujanos. En cuanto a habilidades se valora en la sala de hospitalización la propia visita, la información realizada y la elaboración de informes. La asistencia consultas externas donde tendrá el contacto con la asistencia primaria y podrá valorar el resultado de las intervenciones realizadas. Participará activamente en la programación quirúrgica, en el propio acto operatorio y en el control de la evolución posterior.

La participación en urgencias será a todos los niveles, haciendo especial mención a la realización de historiales clínicos cuidadosos y adecuadas exploraciones, hasta la formulación de un juicio sobre indicación quirúrgica y si esta es urgente o no. El número total de guardias anuales oscilará entre 50 y 75.

Los conocimientos adquiridos deben plasmarse en al menos una comunicación y una publicación anual. Se considera imprescindible la asistencia a las sesiones del servicio

por su carácter de autonomía permanente y entre otras deben de establecerse la de urgencias, científica, morbi-mortalidad, bibliográfica y de programación operatoria.

La evaluación del sistema contemplará la existencia de la estructura y de los recursos necesarios para el funcionamiento de la unidad docente. El proceso y los resultados docentes se valorarán desde el punto de vista más objetivo y es a través de la información del libro del residente (a poder ser en versión informatizada por su versatilidad y eficacia en el registro de datos) y en la información suministrada por los responsables docentes en cuanto a la valoración de los conocimientos, habilidades y actitudes demostradas. Se aporta por último la posibilidad de una evaluación final voluntaria (existente en la mayoría de los países de la unión europea) que en todo caso será después de haber superado la valoración de la Comisión de Docencia (comisión de evaluación con valoración de informes, libro de residentes, etc.). Para la prueba voluntaria se sugiere una prueba de viva voce ante un tribunal de cuatro examinadores (2 elegidos por la comisión nacional y otros 2 por sorteo entre los jefes de las unidades docentes). Los ejercicios tendrán 3 partes: Prueba teórica de 30 min sobre contenido del temario de la especialidad. Prueba práctica sobre 2 casos clínicos (30-60 min), por último prueba científica (15-30 min) con el comentario de 2 artículos uno defensa de un trabajo propio y el otro de la literatura científica (entrega de los trabajos 2 horas antes). Esta prueba sería en una convocatoria anual al comienzo de cada año.

La superación de esta prueba dará lugar a una calificación de excelencia o cum laude con especial consideración en el currículum.

BIBLIOGRAFÍA

Parrilla Paricio P, Landa García JI, Moreno González E, Alarcón Hernández A, Martínez Rodríguez E, Rodríguez Montes JA, Trias Folch MI, López Peña E, Gómez Alonso A, Ortega Deballón P y Cantín Blázquez S (Comisión Nacional de la Especialidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Ministerio de Sanidad y Consumo). Proyecto de programa de la especialidad de cirugía general y del aparato digestivo. Cir Esp. 2006; 80:133-44

06

Endoscopia

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN EL MANEJO DEL DIVERTÍCULO DE ZENKER

Andrés Sánchez Yagüe

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.
International Scholar. California Pacific Medical Center, San Francisco. EEUU.

Introducción

El divertículo faringoesofágico fue descrito por primera vez por Ludlow en 1764 (1). Posteriormente, en 1877, Zenker y von Ziemssen describieron 5 casos propios y revisaron otros 22 casos publicados hasta la fecha (2). Desde ese momento el divertículo faringoesofágico se ha denominado divertículo de Zenker.

El divertículo de Zenker (DZ) esta producido por una herniación de la mucosa a través de las fibras transversas del músculo cricofaríngeo y las oblicuas del constrictor inferior de la faringe en un área que esta íntimamente relacionada con el esfínter esofágico superior (EES) y se denomina triángulo de Killian en honor al autor que la describió en 1908 (3).

Se trata de un falso divertículo, ya que no incluye todas las capas esofágicas, se considera posterior debido a su posición anatómica y se clasifica dentro de los divertículos por pulsión (que estarían producidos por alteraciones motoras del esófago) en contraposición a los que se producen por tracción y que se relacionan con una etiología inflamatoria.

Patogenia

El mecanismo de producción del DZ no está aclarado aunque se barajan diversas hipótesis apoyadas en estudios y observaciones clínicas. Se ha descrito una disminución en la apertura del EES junto a presión intraesofágica en un estudio comparativo entre pacientes con DZ y controles sanos (4). Un estudio posterior en autopsias demostraba alteraciones significativas en las fibras musculares implicadas incluyendo degeneración muscular y reemplazo de las fibras por tejido fibroadiposo (5). Estos hallazgos se relacionaron directamente como la causa de la disminución de la apertura del EES. Otros autores han demostrado sin embargo un amplio abanico de alteraciones del EES que abarcan desde modificaciones en la presión (aumentada o disminuida) hasta alteraciones en la contracción o la relajación.

En estudios manométricos se ha observado una al-

teración generalizada de la motilidad esofágica que no estaría limitada al EES (6). En ese mismo estudio, que incluía 20 pacientes, se observaba una mayor incidencia de reflujo gastroesofágico entre aquellos con DZ (6). En la misma línea se ha descrito una relación con la hernia de hiato (7) y con el esófago de Barrett (8). Sin embargo, los mecanismos de asociación no están aclarados.

Epidemiología

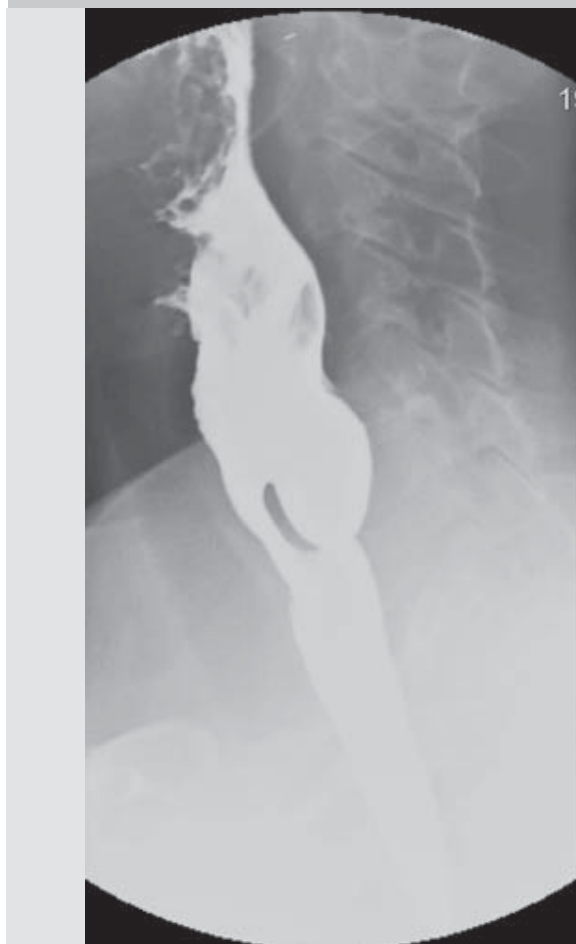
El DZ afecta entre un presenta una incidencia desigual siendo mayor en el norte de Europa, Estados Unidos y Canadá (9). En Inglaterra se estimó su incidencia en 2 por cada 100.000 habitantes por año tras un estudio poblacional (10). Por otro lado países como Japón e Indonesia presentan una incidencia muy baja. Sin embargo la incidencia real de esta entidad puede estar subestimada debido a la presencia de casos asintomáticos.

La edad de presentación se encuentra por encima de los 40 años siendo más común a partir de los 65 aunque también se han descrito casos en pacientes jóvenes. Es más frecuente en varones que en mujeres (11).

Clínica

Los síntomas asociados a la presencia del DZ se deben a la entrada de alimentos en este. El paso de alimentos al interior del divertículo se ve favorecido por su disposición anatómica, ya que se encuentra alineado con el eje de la faringe. La disfagia es el síntoma más frecuente entre estos pacientes aunque también se observan otros como regurgitación de alimentos no digeridos, halitosis, sensación de ahogo y aspiración crónica. Los síntomas se presentan en un intervalo temporal muy laxo pudiendo desarrollarse en cuestión de semanas o como un proceso insidioso durante meses o años. La acumulación de contenido en el divertículo puede producir un efecto masa con el subsecuente desarrollo de una obstrucción esofágica de tipo extrínseco.

Figura I. Imagen radiológica de divertículo de Zenker.



Visión antero-posterior con nivel hidroaéreo (A).



Visión lateral en la que se puede apreciar el septo (B).

En algunos pacientes el paso del contenido del divertículo al árbol bronquial puede conducir al desarrollo de una neumonía por aspiración.

Se han descrito carcinomas escamosos de crecimiento intradiverticular incluso en pacientes que habían sido tratados mediante Diverticulotomía con Grapadora endoscópica (DGE) (12). La presencia de esta complicación debe sospecharse ante un aumento de síntomas o presencia de sangre en el alimento regurgitado.

Diagnóstico

El único signo exploratorio que puede hacernos sospechar de la presencia de un DZ es el descubrimiento de un burbujeo a la palpación cervical (Signo de Boyce). El diagnóstico del DZ se realiza fundamentalmente mediante tránsito baritado que define la silueta del divertículo. Es aconsejable realizar placas anteroposteriores y laterales para caracterizar completamente la situación anatómica. Estas maniobras pueden además impedir que se pasen por alto divertículos

de pequeño tamaño. En raras ocasiones (menos del 2%) se pueden apreciar divertículos sincrónicos. También debe estudiarse con detenimiento la presencia de defectos de repleción dentro del divertículo que puedan hacer sospechar de la presencia de un carcinoma siempre teniendo en cuenta que puede tratarse de restos alimentarios retenidos.

Se han intentado crear clasificaciones del tamaño del DZ según las imágenes radiológicas. Morton y Bartley (13) clasifican los divertículos en: pequeños si miden menos de 2cms, medianos si miden entre 2 y 4 cms y grandes si miden mas de 4 cms. Van Overbeek y Groote (9) clasifican los divertículos comparandolos con la el tamaño de las vértebras cervicales. Así serian pequeños aquellos menores de 1 cuerpo vertebral, medianos los que miden entre 1 y 3 cuerpos vertebrales y grandes los que superan los 3 cuerpos vertebrales.

La realización de manometría esofágica no es necesaria aunque puede arrojar datos sobre el mecanismo de formación del divertículo. La endoscopia digestiva alta estaría indicada ante la sospecha de un carcinoma en el DZ. La utilización de una mini-sonda ecográfica a través del canal de

trabajo de un endoscopio permite el estudio del septo para determinar si existe una fusión completa de la pared del divertículo con la del esófago (14).

Tratamiento

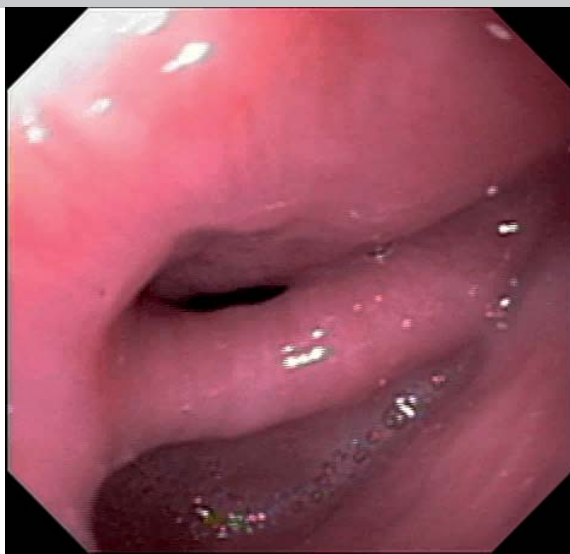
El tratamiento del DZ esta indicado en los casos sintomáticos. Se han descrito tres formas generales de tratamiento:

1. Cirugía
2. Endoscopia rígida
3. Endoscopia flexible

El tratamiento quirúrgico ha sido el tratamiento de elección hasta el momento especialmente en EEUU. Inicialmente se describieron técnicas en las que se realizaba una escisión del divertículo (diverticulectomía). En todas ellas el acceso al divertículo se realizaba por vía cervical anterior izquierda. La primera de ellas fue descrita en 1947 por Sweet et al (15) y consistía en la resección del divertículo en un solo paso. Posteriormente se describió otra técnica de escisión en dos pasos: en el primero de ellos se exteriorizaba el divertículo para proceder a su escisión en un segundo paso tras la formación del tejido de granulación (16).

Las técnicas que incluyen miotomía del cricofaríngeo (MC) son las más utilizadas en la actualidad. La miotomía del cricofaríngeo consiste en una sección de las fibras musculares de forma longitudinal. Se ha defendido como forma exclusiva de tratamiento en algunos pacientes (17).

Figura II. Técnica endoscópica simple.



Visualización del septo con la luz esofágica estenosada (arriba) y la luz del divertículo (abajo) (A).

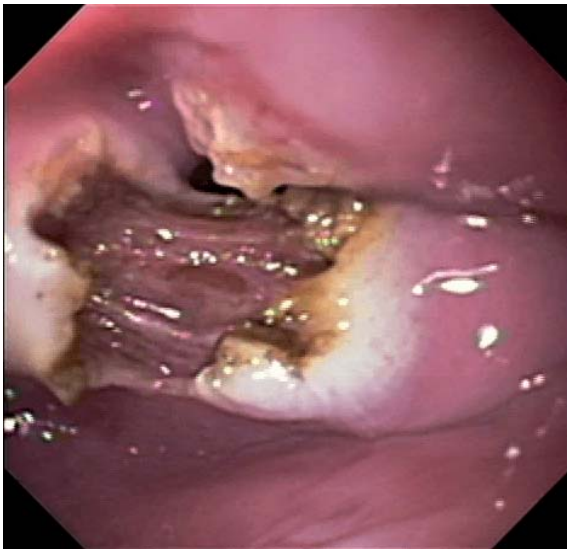


Colocación de la aguja de diatermia previa al inicio de la técnica (B).

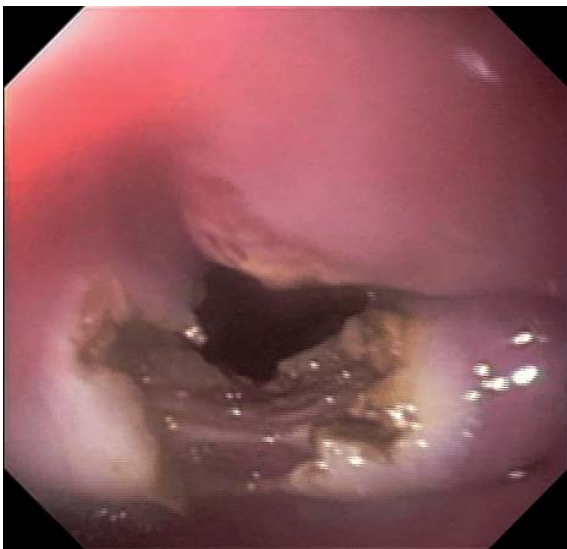


Diseción del septo con la aguja de diatermia (C).

La MC puede asociarse además a diverticulectomía o diverticulopexia. La diverticulectomía puede hacerse manualmente o con grapadora. El cuello del divertículo se cose o grapa para posteriormente reseca el saco. La eficacia de esta técnica se ha demostrado en diversas series quirúrgicas (18-25) en las cuales se describía una desaparición de la disfagia tras el tratamiento entre el 94 y el 100% de los pacientes. Esta es la técnica mas aceptada en pacientes considerados como buenos candidatos quirúrgicos. Esta técnica por otro lado no esta exenta de complicaciones mayormente asociadas a la apertura del saco diverticular. En la mayor serie publicada hasta la fecha se describieron un 7% de complicaciones incluyendo mediastinitis, parálisis de las cuerdas vocales, aparición de fístulas faringocutaneas, estenosis esofágicas y recurrencias del DZ. Las complicaciones fueron más comunes en pacientes con divertículos de gran tamaño o con condiciones patológicas subyacentes (26). La recurrencia de estos divertículos se ha descrito en un 3% de los casos aunque la recurrencia radiológica asintomática es más común.



Detalle de las fibras del músculo cricofaríngeo (D).



Aumento del calibre de la luz esofágica tras la diverticulomía endoscópica (E).

La diverticulopexia se realiza invirtiendo el divertículo y suturándolo a la fascia prevertebral. En este caso el divertículo no se reseca lo cual disminuye el riesgo de complicaciones principalmente mediastinitis y fístulas. Por esta razón sería la técnica de elección en pacientes considerados como de alto riesgo quirúrgico (27).

El tratamiento endoscópico del DZ fue descrito inicialmente por Mosher en 1917 (28) sin embargo esta técnica fue abandonada debido al fallecimiento de un paciente por mediastinitis. Este acercamiento terapéutico no fue utilizado nuevamente hasta 1960 año en el que Dohlman et al (29) describieron una técnica en la que a través de un endoscopio rígido realizaban una coagulación del septo y posterior sección con una aguja de diatermia. Técnicas similares para la sección del septo se han comunicado mediante el uso de coagulación monopolar y diversos tipos de láser (30-32).

Sin embargo, la técnica que ha gozado de mayor aceptación es la Diverticulostomía con Grapadora Endoscópica (DGE) que fue descrita inicialmente por Collard en 1993(33). Para realizar esta técnica se utiliza un endoscopio rígido con una incisión central que permite alojar un extremo en el interior del divertículo y el otro en el esófago dejando el septo dentro de la incisión. Posteriormente se introduce una grapadora endoscópica con la que se grapa y secciona el septo abriendo el divertículo al esófago. El número de grapas que deben colocarse depende del tamaño del divertículo aunque suelen realizarse 2 aplicaciones. Los estudios publicados sugieren que se trata de una técnica segura y efectiva con una reducción de la estancia hospitalaria comparada con otras técnicas quirúrgicas (15, 16, 33-35).

Esta técnica parece poco efectiva en divertículos de pequeño tamaño (menores de 2cms) debido a la imposibilidad de situar correctamente el endoscopio en el interior del divertículo. Además las grapadoras endoscópicas dejan un saco residual de 1.5cms debido a su diseño (36). Del mismo modo en divertículos excesivamente grandes (mayores de 6cms) se teme la persistencia de un saco residual que impida un vaciamiento adecuado del contenido del divertículo (35).

Entre las complicaciones descritas con esta técnica encontramos perforaciones, fracturas dentales y parálisis del nervio laríngeo recurrente (37). En una revisión de 150 casos tratados mediante DGE la tasa de recurrencia fue de un 12% (38).

Los primeros artículos sobre diverticulostomía a través de un endoscopio flexible fueron publicados en Endoscopy en 1994. El grupo de Ishioka (39) describió la incisión del septo con una aguja de diatermia en 42 pacientes. Realizaron una media de 1.8 sesiones de tratamiento. Solo se presentaron dos complicaciones, un enfisema y una hemorragia que fueron tratados sin necesidad de cirugía. La disfagia desapareció inicialmente en todos los pacientes aunque radiológicamente se apreciaba un pequeño divertículo residual en la mayoría, pero solo se observó recurrencia en tres de ellos tras 12, 22 y 60 meses respectivamente. En esos pacientes la clínica desapareció tras una nueva sesión de tratamiento endoscópico.

Mulder et al (40) describían en el mismo número de Endoscopy sus resultados en 20 pacientes tratados mediante aguja de diatermia y coagulación monopolar con un seguimiento de 7 meses durante los cuales todos los pacientes continuaron asintomáticos.

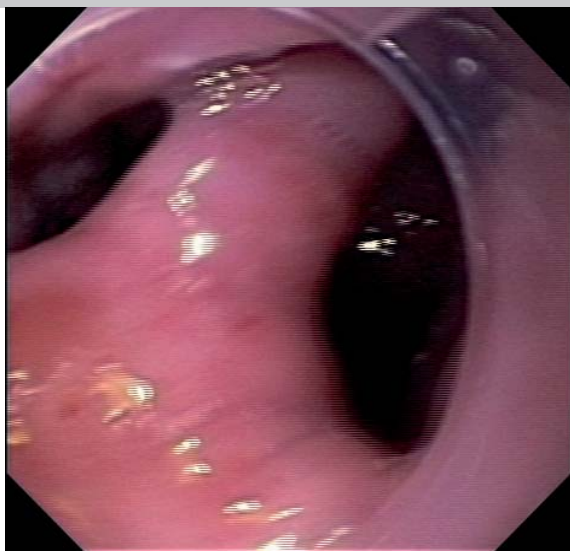
En 1999 Hashiba et al. (41) dieron a conocer sus resultados en 47 pacientes que fueron tratados mediante una incisión con la aguja de diatermia y coagulación monopolar. Consiguieron una disminución de la disfagia en 45 pacientes. Seis pacientes presentaron enfisema subcutáneo que se resolvió espontáneamente sin que se apreciaran signos de mediastinitis en ninguno de ellos. La mayoría de los pacientes (83%) pudieron retomar la ingesta de líquidos y helado durante las primeras 24 horas. En la editorial que acompañaba al artículo Bremner y DeMeester consideraban esta opción

terapéutica como un hito en el tratamiento del divertículo de Zenker (42). Tanto el artículo como la editorial fueron objeto de críticas ya que en ninguno de ellos se hacía mención a la experiencia previa de Ishioka (39) y Mulder (40) verdaderos padres de la técnica. Esto motivó una carta al director por parte de Mulder (43) en la cual hacía mención a ese hecho al mismo tiempo que describía su serie y los métodos de tratamiento que ellos utilizaban. La serie constaba de 167 pacientes que habían sido tratados durante un periodo de cinco años. La aguja de diatermia se utilizó en 20 de ellos mientras que en los demás la coagulación con argón plasma fue la técnica elegida. Realizaron una media de 1.9 sesiones. Se produjeron complicaciones en 36 pacientes que incluían enfisema subcutáneo en 25, enfisema mediastínico en 7 y sangrado en 4.

El uso de coagulación con argón plasma para la sección del septo diverticular había sido descrita previamente por Wahab et al (44). Utilizaron este método en 31 pacientes con DZ con una media de 2.5 sesiones durante las cuales se produjeron 3 perforaciones.

Otras variaciones de la técnica incluyen el uso de un sobretubo especialmente diseñado para esta patología (45) y la colocación de capuchones de plástico en la punta del endoscopio para obtener una mejor visualización del septo (46, 47).

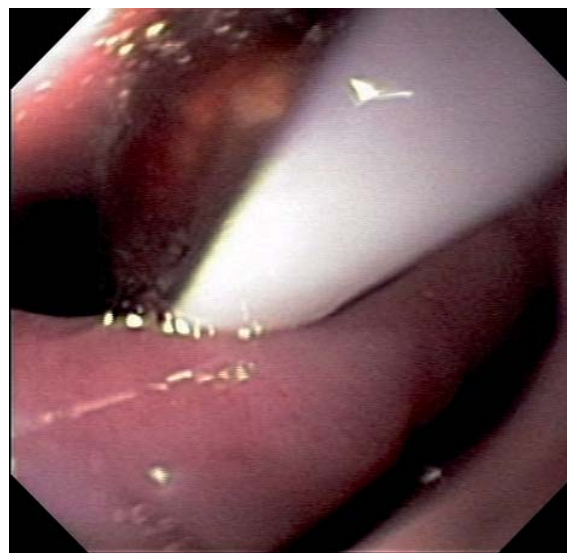
Figura III. Variaciones de la técnica endoscópica.



Uso del capuchón de plástico para mejorar la visualización del septo (A).

En España se ha publicado hasta la fecha una serie en la que se recogían 3 pacientes tratados exitosamente con aguja de diatermia sin que se observase recurrencia a los 12, 17 y 18 meses respectivamente (48).

El tratamiento endoscópico del DZ puede plantearse actualmente en todos los pacientes sin una contraindicación para la endoscopia, pero resulta especialmente útil en aque-



Introducción de un tubo de nutrición enteral (B).

llos en que la cirugía está contraindicada. Un tránsito baritado nos permitirá calcular el tamaño del divertículo e incluso clasificarlo según las escalas comentadas previamente (9, 13). Las paredes del divertículo y el esófago deben formar un septo adherente. La realización de una ecoendoscopia con mini-sonda puede ser de ayuda en la evaluación del septo (14). La técnica endoscópica puede realizarse tanto bajo sedación consciente como sedación profunda. Se utilizara un endoscopio con canal terapéutico. La introducción del endoscopio debe ser muy cuidadosa especialmente para evitar perforaciones. Si se encuentran restos alimentarios en el interior del divertículo estos deben ser aspirados antes de comenzar el tratamiento. En algunos casos la intubación del esófago resulta especialmente complicada, en estos se pueden utilizar dilatadores de tipo Savary de forma progresiva para aumentar el calibre esofágico y salvar la estenosis (47). La realización de una endoscopia completa siempre es re-



Uso conjunto del capuchón de plástico y el tubo de nutrición enteral (C).

comendable antes de realizar la técnica. Una visualización adecuada del divertículo, la luz esofágica y el septo que los separa es imprescindible. Si la pared esofágica se encuentra muy cercana al septo se pueden colocar uno o dos tubos de alimentación enteral para proteger la mucosa esofágica durante la técnica (39-41, 43, 47). Otra opción sería el uso de un capuchón de plástico (plastic cap) que permite una mejor visualización de las estructuras e impide el colapso de la luz sobre el endoscopio (46,47). El capuchón que se suele utilizar es el oblicuo de plástico blando (capuchón de Inohue). La sección del septo se realiza con una aguja de diatermia (39-41, 43,45-47) con corriente de corte (efecto 5) y coagulación suave (efecto 2). Se comienza en el borde superior y se van disecando las fibras del cricofaríngeo hasta alcanzar el límite inferior del divertículo. En pacientes con gran cantidad de grasa en el septo esta operación puede resultar complicada (47). Igualmente en algunos pacientes más de una sesión de tratamiento puede ser necesaria. Tal como se ha comentado previamente también se puede realizar la disección del septo mediante coagulación con argón plasma (43, 44, 47). El uso de este método suele presentar un menor riesgo de hemorragia pero un mayor riesgo de perforación. Además se suele requerir más de una sesión de tratamiento.

Se recomienda el uso de antibióticos antes y después de la técnica (39-41, 43-47).

La complicación mas frecuente durante la realización de la diverticulotomía es la aparición de sangrado en el punto de corte aunque este generalmente se puede tratar endoscópicamente con el forceps de biopsia caliente, mediante el uso de hemoclips o con la inyección de epinefrina (14).

Las perforaciones suelen presentarse clínicamente como fiebre y crepitación cervical. En caso de sospecha debe palpase el cuello en busca de crepitación y realizarse una radiografía de tórax y cuello para detectar aire libre. La clínica es fundamental en estos casos ya que tal como han descrito algunos autores la presencia de enfisema puede darse hasta en un 19% de los pacientes aunque no suele tener repercusión clínica (44). La endoscopia puede permitir el drenaje de una fístula mediastínica a través de la perforación y la colocación de una sonda naso-mediastínica para realizar lavado (49). El cierre de perforaciones en este contexto mediante endoscopia no ha sido descrito aunque si hay comunicaciones de perforaciones esofágicas selladas mediante hemoclips con buenos resultados (50). En caso de mediastinitis podría requerirse la intervención quirúrgica.

A largo plazo puede producirse una recurrencia de síntomas. En estos casos debe realizarse un estudio baritado para descartar la presencia de un divertículo residual. En caso de observarse un divertículo residual puede intentarse su resección por vía endoscópica. En algunos pacientes los síntomas recurren o persisten pese a una ablación completa del septo, en estos casos debe sospecharse una alteración de la motilidad que puede estar motivando los síntomas y que incluso habría podido ser la causa de formación del divertículo.

Conclusión

El tratamiento mediante endoscopia flexible es factible, seguro y efectivo. Aunque no existen estudios comparando esta técnica con la cirugía y la endoscopia rígida los estudios publicados presentan unas tasas de éxito comparables con una menor morbi-mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Ludlow A. A case of obstructed deglutition from a preternatural dilatation of a bagformed in pharynx. *Med Observations Inquiries* 1767; 3:85.
- 2.Zenker FA, von Ziemssen H. *Krankheiten des Oesophagus*. In: *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*, Von Ziemssen, H (Ed), FC Vogel, Leipzig 1877. p.1.
- 3.Killian G. Ueber den mund der speiserohre. *Z Ohrenheilkd, Krankheiten Luftwege* 1908;55:1-41.
- 4.Cook IJ, Gabb M, Panagopoulos V, et al. Pharyngeal (Zenker's) diverticulum is a disorder of upper esophageal sphincter opening. *Gastroenterology* 1992; 103:1229.
- 5.Cook IJ, Blumbergs P, Cash K, et al. Structural abnormalities of the cricopharyngeus muscle in patients with pharyngeal (Zenker's) diverticulum. *J Gastroenterol Hepatol* 1992; 7:556.
- 6.Resouly A, Braat J, Jackson A, Evans H. Pharyngeal pouch: Link with reflux and oesophageal dysmotility. *Clin Otolaryngol* 1994; 19:241.
- 7.Hunt PS, Connell AM, Smiley TB. The cricopharyngeal sphincter in gastric reflux. *Gut* 1970; 11:303.
- 8.Mulder CJ, Costamagna G, Sakai P. Zenker's diverticulum: treatment using a flexible endoscope. *Endoscopy* 2001; 33:991.
- 9.van Overbeek JJM, Groote AD. Zenker's diverticulum. *Current Opinion in Otolaryngology, Head and Neck Surgery* y 1994; 2:55-8.
- 10.Laing MR, Murthy P, Ah-See KW, et al. Surgery y orpharyngeal pouch: audit of management with short t and long-term follow-up. *J R Coll Surg Edinb* 1995;40:315-18.
- 11.Maran AGD, Wilson JA, Al Muhanna AH. Pharyngeal diverticula. *Clin Otolaryngol* 1986;11:219-25.
- 12.Acharya A, Jennings S, Douglas S, Mirza S, Beasley N. Carcinoma arising in a pharyngeal pouch previously treated by endoscopic stapling. *Laryngoscope*. 2006;116(6):1043-5
- 13.Morton RP, Bartley JR. Inversion of Zenker's diverticula the preferred option. *Head Neck* 1993;15:253-6.
- 14.Soehendra N, Binmoeller KF, Seifert H, Schreiber HW. Endoscopic septotomy of Zenker's diverticulum. En: *Therapeutic Endoscopy*.

- Soehendra N, Binmoeller KF, Seifert H, Schreiber HW (Eds). Stuttgart, Germany 2005:201-203
15. Peracchia A, Bonavina L, Narne S, et al. Minimally invasive surgery for Zenker diverticulum: analysis of results in 95 consecutive patients. *Arch Surg* 1998;33:695-700
16. Scher RL, Richtsmeier WJ. Long-term experience with endoscopic staple-assisted esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Laryngoscope* 1998;108:200-205
17. Zuckerbraun L, Bahna MS. Cricopharyngeus myotomy as the only treatment for Zenker diverticulum. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1979;88 (Pt 1):798-803.
18. Witterick IJ, Gullane PJ, Yeung E. Outcome analysis of Zenker's diverticulectomy and cricopharyngeal myotomy. *Head Neck* 1995; 17:382
19. Barthlen W, Feussner H, Hannig C, et al. Surgical therapy of Zenker's diverticulum: Low risk and high efficiency. *Dysphagia* 1990; 5:13
20. Gagic NM. Cricopharyngeal myotomy. *Can J Surg* 1983; 26:47.
21. Duranceau A, Rheault MJ, Jamieson GG. Physiological response to cricopharyngeal myotomy and diverticulum suspension. *Surgery* 1983; 94:655
22. Bonavina L, Nasir A, DeMeester T. Pharyngoesophageal dysfunctions. The role of cricopharyngeal myotomy. *Arch Surg* 1985; 120:541
23. Lerut T, Van Raemdonck D, Guelinckx P. Pharyngo-oesophageal diverticulum (Zenker's). Clinical therapeutic and morphological aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 1990; 53:330
24. Lindgren S, Ekberg O. Cricopharyngeal myotomy in the treatment of dysphagia. *Clin Otolaryngol* 1990; 15:221
25. Shaw DW, Cook IJ, Jamieson GG, et al. Influence of surgery on deglutitive upper esophageal sphincter mechanics in Zenker's diverticulum. *Gut* 1996; 38:806
26. Payne WS. The treatment of pharyngoesophageal diverticulum: The simple and complex. *Hepatogastroenterology* 1992; 39:109
27. Leporrier J, Salame E, Gignoux M, Segol P. Zenker's diverticulum: diverticulopexy versus diverticulotomy. *Ann Chir* 2001;126(1):42-5
28. Mosher HP. Webs and pouches of the esophagus: their diagnosis and treatment. *Surg Gynecol Obstet* 1917;25:175-87
29. Dohlman G, Mattsson O. The endoscopic operation for hypopharyngeal diverticula: a roentgen cinematographic study. *Arch Otolaryngol* 1960; 71:744
30. van Overbeek, JJ, Hoeksema, PE, Edens, ET. Microendoscopic surgery of the hypopharyngeal diverticulum using electrocoagulation or carbon dioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93:34
31. Benjamin B. Laser treatment of pharyngeal pouch. *Aust N Z J Surg* 1991;61:109-13
32. Knecht PP, De Johg PC, Van der Schans EJ. Endoscopic treatment of the hypopharyngeal diverticulum with the CO2 laser. *Endoscopy* 1985;17:205-6
33. Collard, JM, Otte, JB, Kestens, PJ. Endoscopic stapling technique of esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:573
34. Sen, P, Bhattacharyya, AK. Endoscopic stapling of pharyngeal pouch. *J Laryngol Otol* 2004; 118:601
35. Narne, S, Curtone, C, Bonavina, L, et al. Endoscopic diverticulotomy for the treatment of Zenker's diverticulum: results in 102 patients with staple-assisted endoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:810
36. Richtsmeier WJ. Myotomy length determinants in endoscopic staple-assisted esophagodiverticulostomy for small Zenker's diverticula. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(5):341-6
37. Mirza, S, Dutt, SN, Irving, RM. Iatrogenic perforation in endoscopic stapling diverticulotomy for pharyngeal pouches. *J Laryngol Otol* 2003; 117:93
38. Chang, CY, Payyapilli, RJ, Scher, RL. Endoscopic staple diverticulostomy for Zenker's diverticulum: review of literature and experience in 159 consecutive cases. *Laryngoscope* 2003; 113:957
39. Ishioka, S, Sakai, P, Maluf Filho, F, Melo, JM. Endoscopic incision of Zenker's diverticulum: A new approach. *Endoscopy* 1995; 27:433
40. Mulder, CJ, den Hartog, G, Robijn, RJ, Thies, JE. Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: A new approach. *Endoscopy* 1995; 27:438
41. Hashiba, K, de Paula, AL, da Silva, JG, et al. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:93
42. Bremner CG, DeMeester TR. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(1):126-8
43. Mulder CJ. Zenker's diverticulum: treatment with a flexible. endoscope. *Gastrointest Endosc* 1999;50(4):596-7
44. Wahab PJ, Mulder CJ, den Hartog G, Thies JE. Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences. *Endoscopy* 1997;29(3):176-81
45. Evrard, S, Moine, OL, Hassid, S, Deviere, J. Zenker's diverticulum: a new endoscopic treatment with a soft diverticuloscope. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:116
46. Sakai, P, Ishioka, S, Maluf-Filho, F, et al. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum with an oblique-end hood attached to the endoscope. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:760
47. Sanchez Yague A, Sison C, Soetikno R, Binmoeller KF. Endosco-

pic diverticulotomy in the treatment of symptomatic Zenker's diverticulum. *Am J Gastro* 2006;101(9 suppl):S534

48. de la Morena E, Perez-Arellano E, Carreno R, Tomas E, Gonzalez-Lama Y. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum. *Cir Esp* 2005;78(4):256-9

49. Hookey LC, Le Moine O, Deviere J. Successful endoscopic management of a cervical pharyngeal perforation and mediastinal abscess. *Gastrointest Endosc*. 2005;61(1):158-60

50. Abe N, Sugiyama M, Hashimoto et al. Endoscopic nasomedial drainage followed by clip application for treatment of delayed esophageal perforation with mediastinitis. *Gastrointest endosc* 2003;54(5):646-8

07

Ecografía

APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA ULTRASONOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

Manuel Pérez-Miranda

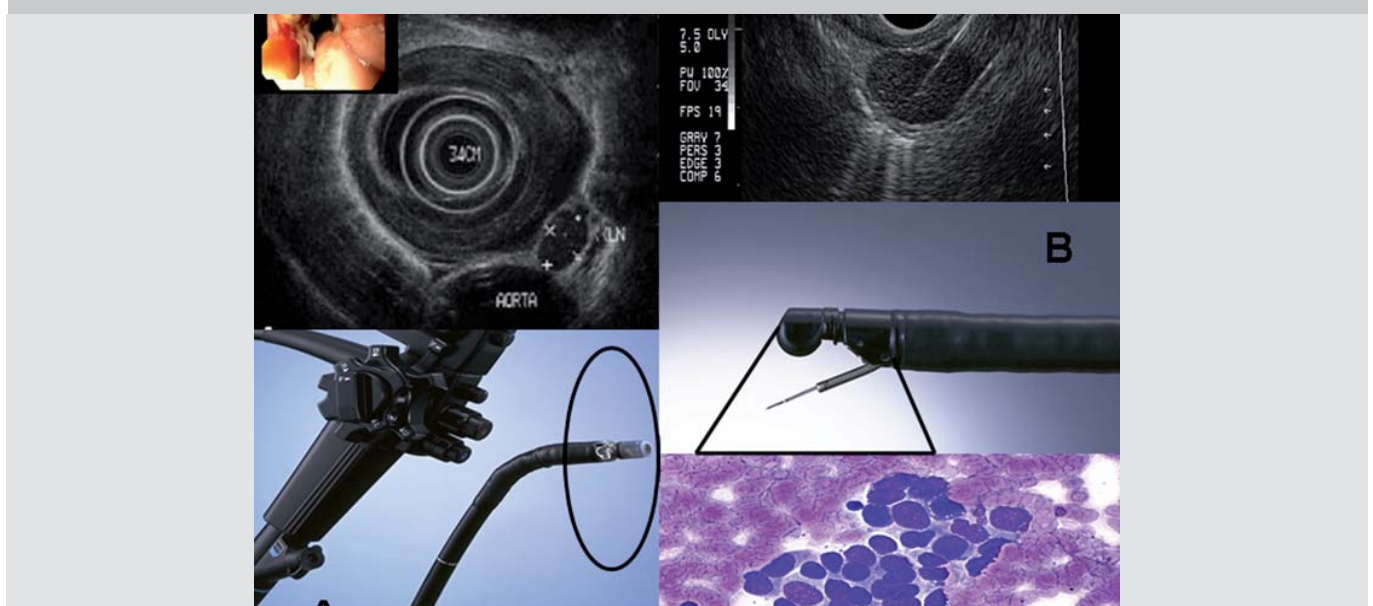
Unidad de Endoscopia. Hospital del Río Hortega. Valladolid.

Concepto, desarrollo y situación actual

La ultrasonografía endoscópica (USE) o ecoendoscopia terapéutica es una nueva área de interés y aplicación crecientes. Surge de la relación entre la ya madura USE y la revitalizada endoscopia intervencionista¹. El concepto es sencillo: la instrumentación terapéutica bajo control ecográfico desde el tubo digestivo sobre su pared o sobre sus órganos vecinos por medio de los accesorios introducidos a través del canal operativo de un ecoendoscopio sectorial (también llamado lineal). Además de las habilidades comunes a la endoscopia y del conocimiento de la anatomía ecoendoscópica sectorial, su práctica presupone las destrezas del intervencionismo percutáneo y de la endoscopia terapéutica. No se practica en solitario, sino en un contexto multidisciplinar y con un equipo de enfermería experto.

Los conceptos de USE sectorial, intervencionista y terapéutica se solapan. En la USE sectorial, por contraposición a la llamada radial, el plano de corte de los ultrasonidos es paralelo al eje del ecoendoscopio (Fig.1). De este modo, se tiene el control ecográfico en tiempo real de los accesorios introducidos por el canal de trabajo, como las agujas de punción aspirativa (PAAF). Los sistemas sectoriales han mutado la USE de una refinada técnica de imagen en el principal método para obtener la confirmación histológica de lesiones intramurales o peridigestivas. Se trata de un uso intervencionista diagnóstico. Esas agujas, y después otros accesorios, se han usado también para fines terapéuticos, por medio de la inyección de diversos agentes o por servir de paso a una guía sobre la que introducir drenajes. Algunos autores engloban dentro de la "USE terapéutica" o de los "tratamientos guiados

Figura 1. Los dos sistemas de ecoendoscopia.



Se muestra en esquema el plano de corte de los ultrasonidos. A: Radial. Imagen de neoplasia esofágica con una adenopatía (cruces), visiones endoscópica y ecográfica. B: Sectorial. Aguja de PAAF dentro de la adenopatía (arriba) y muestra citológica (abajo). Imágenes por cortesía del Dr. Enrique Vázquez-Sequeiros.

por USE” actuaciones diagnósticas. Por ejemplo, cuando se utilizan las agujas de punción para inyectar contraste en el conducto biliar² o pancreático³, o para inyectar colorantes, en tumores endocrinos pancreáticos tatuándolos de cara a su identificación intraoperatoria⁴, o en el wirsung para identificar endoscópicamente la papila menor durante la CPRE⁵. Este tipo de actuaciones pertenecen a la USE intervencionista, pero no tienen carácter terapéutico. Otros ejemplos de esta clasificación inapropiada son la valoración por USE del resultado de tratamientos previos, como la erradicación de varices esofágicas⁶, o la elección de una opción terapéutica basada en la USE, como la resección endoscópica⁷, pero que no se ejecuta bajo control ecográfico en tiempo real. Para clarificar matices, podemos concluir que la USE sectorial es el requisito previo para el desarrollo y la práctica de la USE intervencionista, y que ésta a su vez tiene un componente diagnóstico y otro terapéutico.

Entre las indicaciones establecidas de la USE terapéutica se encuentran las técnicas de inyección, cuyo máximo exponente es la neulolisis del plexo celiaco⁸, y las de drenaje, con los pseudoquistes como primer ejemplo⁹. Recientemente se han consolidado, con la aparición de las primeras series, otras aplicaciones descritas sólo en casos clínicos: la esclerolisis de varices esofágicas guiada por USE¹⁰, como nueva técnica de inyección, y el drenaje biliar¹¹. Consideramos como

experimentales las indicaciones que sólo se han probado en modelos animales o de forma anecdótica (Tabla I).

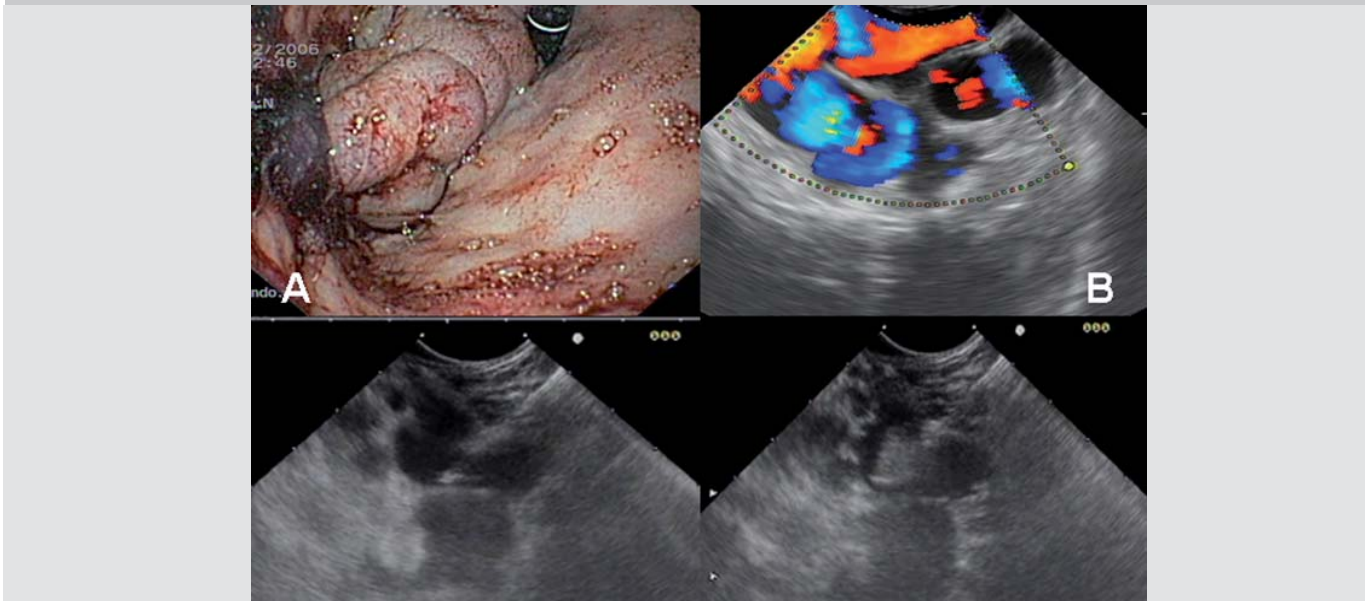
Podemos decir que, de forma parecida a como la esfinterotomía endoscópica y las demás técnicas asociadas a ella mantienen hoy la vigencia de la CPRE, la USE intervencionista mantiene pujante a la ecoendoscopia. De los 100 trabajos originales sobre USE publicados en el periodo de julio del 2004 a junio de 2005, casi la mitad (46%) trataban sobre aspectos relacionados con la punción guiada por USE, lo que resulta muy significativo¹². Si la CPRE no sobreviviera hoy sin su capacidad terapéutica, es muy probable que el elevado coste, la curva de aprendizaje, y el progreso de la tecnología de la imagen, hubiesen ahogado a la USE sin la aparición de los sistemas sectoriales. Así como la USE intervencionista está convirtiéndose en la mayor parte de la USE, la USE terapéutica va ganando terreno a la diagnóstica. Para dar una idea de este avance, cabe mencionar que tres de las quince revisiones que configuran una reciente monografía sobre el estado de la USE se dedican a aspectos terapéuticos: técnicas de inyección¹³, drenaje de pseudoquistes¹⁴ y aplicaciones futuras¹⁵. Destaca también la aparición del primer libro de ecoendoscopia que dedica enteramente dos capítulos separados a la USE terapéutica^{16,17}. La cuarta parte de los artículos sobre USE publicados en inglés a lo largo del año 2006 tratan sobre USE terapéutica. En nuestro medio, también se

Tabla I. Indicaciones de Ecoendoscopia Terapéutica.

Técnicas de inyección	Técnicas de drenaje	Técnicas de sutura
<i>Técnicas antiálgicas:</i>	<i>Colecciones pancreáticas*:</i>	Tratamiento antirreflujo gastroesofágico
Neulolisis del plexo celiaco*	Simple: pseudoquistes	Gastroenteroanastomosis
Neulolisis del plexo hipogástrico	Complejas: abscesos, necrosis	
<i>Alcoholización de neoplasias:</i>	<i>Sistemas ductales*:</i>	
Neoplasias sólidas*	Vía biliar: transmural o transpapilar	
Neoplasias quísticas	Wirsung: pancreático-gastrostomía o rendezvous	
<i>Inyección intravascular:</i>	<i>Otras colecciones:</i>	
Varices esofagogástricas*	Biliomas	
Otras: porta, pseudoaneurismas	Abscesos: mediastínicos, hepáticos o pélvicos	
<i>Inyección parietal:</i>	Terapia antitumoral	
Intramural: acalasia, resección mucosa	<i>Técnicas de ablación:</i>	
Transmural: inserción de PEG	Radiofrecuencia, PDT, HIFU, braquiterapia	
	<i>Técnicas de inyección:</i>	
	Citoimplantes, adenovirus	

PDT = Terapia fotodinámica. HIFU= Ultrasonidos focales de alta intensidad *Por el momento, las únicas aplicaciones con un papel clínico destacable. Las restantes se encuentran en desarrollo, y tienen todavía un marcado carácter experimental.

Figura II. Varices gástricas fúndicas.



A: Visión endoscópica. B: Ecoendoscopia sectorial con Doppler-color. C: Aguja de punción dentro de la variz. D: Imagen hiperecoica tras la inyección de cianoacrilato. Imágenes por cortesía del Dr. Rafael Romero Castro.

percibe un aumento gradual, desde la presencia testimonial de la USE terapéutica en las primeras revisiones sobre USE intervencionista^{18, 19}, a una segunda fase más equilibrada²⁰⁻²². En cuanto a los trabajos originales, ha aparecido la primera publicación²³, y se han hecho varias presentaciones en congresos, que incluyen la neurolisis²⁴, los primeros casos de drenaje biliar²⁵ y de pseudoquistes²⁶, convertidos ya en series^{27, 28}, e innovaciones muy relevantes en la terapia de la hemorragia varicosa²⁹.

Técnicas de inyección

La USE terapéutica mantiene las mismas ventajas que la diagnóstica: cercanía a la lesión diana, gran capacidad de resolución, y posibilidad de identificar mediante Doppler los vasos^{13, 16}. Estas cualidades no sólo la convierten en una alternativa atractiva a tratamientos percutáneos o endoscópicos ya establecidos, sino que abren nuevos horizontes¹⁷. Las técnicas de inyección guiadas por USE incluyen la neurolisis del plexo celíaco (NPC), la alcoholización tumoral, y una miscelánea de indicaciones.

Neurolisis guiada por USE

La NPC consiste en la inyección de alcohol en los ganglios del plexo celiaco, con el objeto de producir una "esplancnectomía química" paliativa del dolor secundario al cáncer de páncreas³⁰. La respuesta analgésica inicial se obtiene en casi el 90% de los casos, y desciende con los meses hasta el 70%. La NPC se ha practicado intraoperatoria o percutáneamente, mediante un abordaje posterior guiado por ecografía o TAC. Las complicaciones son leves, como dolor,

diarrea o hipotensión transitorios, pero puede darse hasta un 2% de complicaciones graves, como paraparesia e incluso paraplejía.

La NPC guiada por USE utiliza un abordaje anterior por vía transgástrica, que proporciona un trayecto de punción mínimo⁸. Los resultados son superponibles a los de la vía percutánea, con la importante excepción de que no se han descrito complicaciones neurológicas. La experiencia con la USE-NPC se limita a unos 150 pacientes, sumando las dos grandes series publicadas^{31,32}. La técnica es sencilla, y puede practicarse en la misma sesión de estadiaje y confirmación diagnóstica mediante USE-PAAF³⁰.

La USE-NPC también se ha empleado en el tratamiento del dolor abdominal refractario de la pancreatitis crónica, inyectando corticoides en lugar de alcohol³². Los resultados son superiores a los de la punción guiada por TAC. Sin embargo, el efecto transitorio de la NPC obliga, en una enfermedad benigna, a sesiones periódicas repetidas, lo que hace a esta indicación menos atractiva. Con los datos actuales, la USE-NPC puede considerarse una opción segura y eficaz para los pacientes con cáncer de páncreas, y todavía experimental en la pancreatitis crónica^{13,30}.

Un estudio preliminar muestra que también resulta técnicamente posible paliar el dolor pélvico de origen neoplásico mediante la inyección transrectal de alcohol guiada por USE en el plexo hipogástrico superior³³.

Alcoholización guiada por USE

Como la NPC, se adapta aquí una técnica percutánea a la USE. Se han comunicado tres casos clínicos en lesio-

nes sólidas, metástasis hepáticas no accesibles al abordaje percutáneo³⁴, un tumor estromal³⁵ y un insulinoma pancreático³⁶. En los tres casos se obtuvo respuesta, que se documentó morfológica y biológicamente. Así como la alcoholización de lesiones hepáticas por ecoendoscopia es claramente una adaptación del abordaje percutáneo a unas circunstancias anatómicas especiales, en los casos del tumor estromal y del insulinoma este abordaje es, sencillamente, imposible.

En un estudio piloto se trataron sin complicaciones²⁵ pacientes asintomáticos con quistes pancreáticos de pequeño tamaño (diámetro medio de 19.4 mm), muchos de ellos neoplásicos (valor medio del CEA de 5916 ng/mL), mediante la aspiración del líquido quístico y lavados con etanol. El 35% de las lesiones desaparecieron, y en 5 pacientes sometidos a resección quirúrgica pudo demostrarse la destrucción del epitelio de los quistes³⁷.

Inyección intravascular

La aplicación más notable pretende mejorar el tratamiento convencional de las varices esofágicas o gástricas. En un primer estudio comparativo se utilizó la USE para valorar la respuesta a la inyección de cianoacrilato en 54 pacientes con varices gástricas, determinando la necesidad de sucesivas sesiones de esclerosis hasta la completa obliteración de la varices⁶. Después se ha demostrado la viabilidad de practicar la inyección con agujas de esclerosis convencionales bajo control ecoendoscópico directo en varices esofágicas³⁸. El último paso en esta línea es un estudio randomizado sobre 50 pacientes con hemorragia por varices esofágicas¹⁰, en el que se hizo escleroterapia con agujas de PAAF dirigidas por USE a las ramas perforantes que alimentan las varices. Los autores sólo pudieron demostrar una “menor tendencia” al resangrado. Cabe cuestionarse si añadir esta complejidad para tan poco beneficio tiene sentido. Sin embargo, cuando se han tratado varices gástricas con hemorragia activa –un problema difícil con medios convencionales- bajo control directo por USE, los resultados preliminares han sido bastante espectaculares²⁹ (Fig.2).

Otras aplicaciones intravasculares de la USE terapéutica tienen todavía categoría de anécdota, como el tratamiento de pseudoaneurismas pancreáticos mediante la inyección de trombina³⁹, o se han practicado sólo en modelos animales, como la inyección de un polímero sintético para trombosar selectivamente la porta⁴⁰. La aplicación clínica de este procedimiento sería la inducción de hipertrofia compensadora en el lóbulo contralateral previamente a una hepatectomía extensa.

Inyección parietal

Se han descrito dos aplicaciones de inyección dentro de la pared del tracto digestivo de cierto interés teórico y dudosa utilidad práctica. La primera sería la inyección de toxina botulínica para el tratamiento de la acalasia, con la esperanza de que el control por USE de la inyección directamente en la capa muscular prolongaría la duración del efecto⁴¹. La inyección de toxina botulínica guiada por USE complica un

tratamiento ya de tercera línea de una entidad infrecuente. Tras la descripción inicial de la técnica, en plena fiebre de la toxina botulínica, su principal uso ha sido citarse en revisiones como esta.

Lo mismo cabe decir de la pretensión de mejorar el control de la inyección submucosa previa a la mucosectomía por medio de ecoendoscopia⁴². Tras la inyección, hay que intercambiar endoscopios y aspirar el contenido líquido del estómago, lo que retrasa el procedimiento y favorece la desaparición del habón¹³.

Se ha empleado con éxito la punción guiada por ecoendoscopia a través de la pared gástrica en tres casos en los que no se pudo insertar una sonda de gastrostomía percutánea por no lograrse la transiluminación⁴³. Este problema ocurre a veces en la práctica, y su solución por medio de USE intervencionista parece sencilla.

Técnicas de drenaje

La endoscopia convencional sólo se había aventurado en el territorio transmural antes de la USE sectorial en el caso de la gastrostomía endoscópica percutánea, guiada por la transiluminación, y en el del drenaje transmural de los pseudoquistes pancreáticos, guiada por la compresión extrínseca sobre el tracto digestivo. Con la USE sectorial el salto transmural a los pseudoquistes¹⁴, y después a dianas menos accesibles, se hizo fácil. Revisaremos el drenaje guiado por USE de pseudoquistes, de la necrosis pancreática, de los sistemas ductales biliar y pancreático, y de una miscelánea de colecciones.

Drenaje de pseudoquistes

Desde antes de disponer de la USE-PAAF, se ha usado la USE para localizar el punto óptimo de punción para el drenaje endoscópico, y evitar así la presencia de vasos, o una distancia a la pared del pseudoquiste mayor de un centímetro¹⁷. El objetivo de esta evaluación mediante USE previa al drenaje era, por tanto, disminuir la incidencia de sangrado y de perforación. Este tipo de USE diagnóstica alteraba el abordaje de un modo negativo: excluyendo pseudoquistes del drenaje endoscópico⁴³.

El drenaje directo guiado por USE amplía las posibilidades de tratamiento, ya que permite el acceso a pseudoquistes próximos al tubo digestivo que no lo comprimen (Fig.3). En el primer caso descrito, tras la punción por USE, se intercambió el ecoendoscopio por un duodenoscopio para insertar el drenaje⁹. Después se han descrito técnicas de inserción directa⁴⁵, facilitadas por los nuevos ecoendoscopios terapéuticos⁴⁶.

En 2006, diez años después de la descripción inicial, cuatro series que suman más de un centenar de pseudoquistes drenados con ecoendoscopios terapéuticos, confirman las expectativas que entonces se suscitaron: drenaje seguro

incluso en casos con hipertensión portal⁴⁷⁻⁴⁹, sin compresión anatómica sobre el tracto digestivo^{49, 50}, y mejoría de las tasas de resolución y complicaciones con respecto al método endoscópico clásico⁴⁹. En resumen, con la USE terapéutica pueden tratarse más pseudoquistes y mejor que sin ella, también los que antaño se contraindicaban para tratamiento endoscópico.

Drenaje de necrosis y abscesos pancreáticos

Aunque el sangrado y la perforación han sido las complicaciones que movían a los pioneros del drenaje de pseudoquistes por USE, en realidad, la complicación más frecuente es la infección, favorecida por la presencia de contenido necrótico sólido. La USE puede identificar la necrosis pancreática organizada (NPO), entidad que procede de la licuefacción parcial de la necrosis sólida de las fases iniciales de la pancreatitis, y aparece entre las 4-6 semanas del inicio⁵¹. La NPO, en cambio, no se diagnostica bien por TAC: se confunde con un pseudoquiste. Al drenar con métodos convencionales la NPO o los abscesos, se sobreinfectan. Varios trabajos que describen modalidades nuevas de desbridamiento o necrosectomía endoscópica se apoyan en la USE^{50, 52}. Dos colecciones iguales por TAC se diagnostican por USE como necrosis o pseudoquiste fácilmente (Fig.3). Pueden anticiparse así tratamientos más agresivos que los empleados en los pseudoquistes simples^{28, 49, 52}.

Drenaje ductal biliar y pancreático

El drenaje de la vía biliar o pancreática guiado por USE se ha usado con carácter paliativo en casos de ictericia neoplásica tras el drenaje fallido por CPRE^{11, 27}, y más rara

vez en patología benigna⁵³. Este drenaje transmural puede llevarse a cabo a través del colédoco desde el duodeno⁵⁴, o por vía transhepática desde el estómago¹¹ o desde un asa yeyunal, en pacientes con gastrectomía total⁵⁵. Pueden emplearse tanto prótesis plásticas⁵³⁻⁵⁵ como metálicas^{11, 27}. En el caso del drenaje transhepático, la punción y colangiografía se siguen de la introducción de una guía sobre la que se avanza la prótesis. Si la guía sobrepasa la estenosis tumoral, puede efectuarse un drenaje transpapilar, similar al drenaje interno por vía percutánea. Cuando la guía no sobrepasa la estenosis, puede hacerse un drenaje retrógrado al estómago o al intestino, que resulta conceptualmente más atractivo que un drenaje externo, ya que evita las pérdidas electrolíticas y el impacto psicológico negativo que ello conlleva (Fig.4).

Se ha descrito un método similar para drenar el wirsung al estómago en cuatro pacientes con transecciones ductales completas⁵⁶. Esta pancreático-gastrostomía sería una alternativa a una pancreatectomía distal. Parece más reproducible otra modalidad de acceso al wirsung guiada por USE en la que se introduce una guía a través de la papila de forma anterógrada, para insertar la prótesis por CPRE mediante rendez-vous^{57, 58}. Con ambas variantes, el total de casos publicados no alcanza la treintena.

Otras colecciones drenables por ecoendoscopia

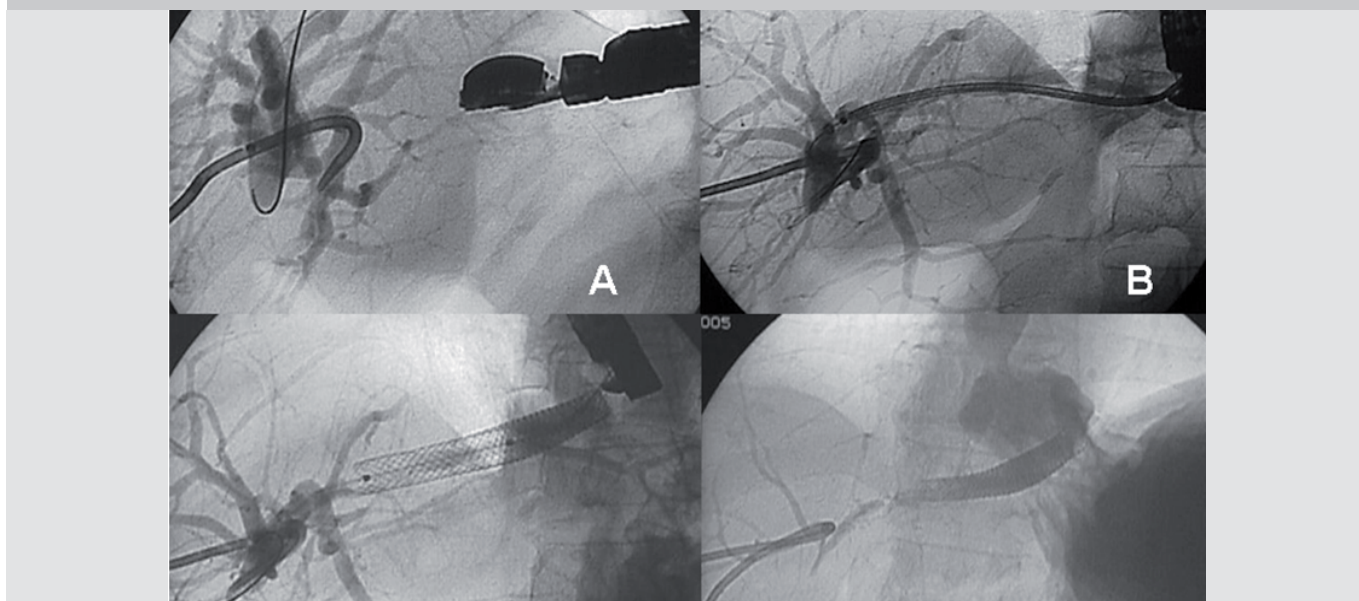
Han sido objeto de drenaje guiado por USE abscesos hepáticos⁵⁹, biliomas⁶⁰, e incluso abscesos extra-abdominales, tanto pélvicos⁶¹ como mediastínicos⁶². Una serie de 20 abscesos mediastínicos drenados por USE impresiona por los resultados: resolución en un promedio de 4 días con una sola complicación (mortalidad del 7%). Para una entidad que

Figura III. Pseudoquiste (A,B) y necrosis pancreática organizada (C,D).



A: Empastamiento difuso de la cara posterior gástrica, sin un área clara para punción. B: Pseudoquiste limpio de 8 cm, con detalle (abajo, izquierda) de la entrada de la aguja. C: Pseudoquiste de 12 cm con algunos tenues ecos dudosos. D: Movilizando el transductor en la misma lesión, se muestra abundante contenido sólido, con fragmentos de hasta 6 cm.

Figura IV. Reconversión por USE de un drenaje biliar externo en interno en un paciente con neoplasia de vesícula irreseccable y transección postquirúrgica de la vía biliar.



A: Guía en la vía intrahepática izquierda, introducida por USE transgástricamente. B: Prótesis biliar metálica recubierta introducida sobre la guía. C: Expansión con balón de la prótesis para anclarla. D: Colangiografía transhepática a través del drenaje percutáneo que muestra una hepaticogastrostomía funcionante.

necesita una cirugía con una mortalidad de hasta el 35%, la aportación del drenaje guiado por USE no es nada desdeñable.

La lógica es la misma de la USE-PAAF: todo lo que puede hacerse por vía percutánea, puede hacerse desde el tubo digestivo con un ecoendoscopio sectorial. O tal vez mejor, como pone de manifiesto el mediastino, casi inaccesible percutáneamente.

Técnicas experimentales

Aunque casi ninguno de los tratamientos comentados hasta ahora se ha probado mediante ensayos clínicos, no hay impedimento para usarlos en pacientes seleccionados a cargo de un equipo experimentado. Las terapias que revisamos a continuación, en cambio, tienen un marcado componente especulativo, y la mayoría sólo se han aplicado en modelos animales. Por lo tanto, su uso clínico pertenece al futuro¹⁵.

Terapia antitumoral guiada por USE

Pueden clasificarse en terapias de ablación mediante la aplicación guiada por USE de diversas formas de energía ya probadas como tratamiento antineoplásico local y en terapias de inyección. En el primer caso, se han empleado la radiofrecuencia, la braquiterapia, la terapia fotodinámica⁶³, y los ultrasonidos focales de alta intensidad o HIFU (high intensity focused ultrasound). Producen áreas bien definidas de necro-

sis en el páncreas o hígado de varios animales de experimentación, sin efectos adversos. Hay resultados preliminares en pacientes con colangiocarcinoma tratados mediante HIFU⁶⁴, y mediante braquiterapia en pacientes con carcinoma anal⁶⁵, pancreático⁶⁶ o pulmonar²³. La inyección local de sustancias antitumorales es una perspectiva novedosa propiciada por la facilidad con que la USE permite practicar la inyección dirigida. Se han probado diversas sustancias con propiedades biológicas teóricamente antitumorales, como “citoimplantes” de linfocitos T activados⁶⁷ o adenovirus modificados^{68,69}. Está todavía por demostrarse algún efecto clínico positivo.

Técnicas de sutura mediante USE

En lo que puede considerarse un tercer nivel de desarrollo de la USE intervencionista, tras las técnicas de inyección y las de introducción de drenajes u otros accesorios, el grupo de Paul Swain en Londres ha descrito un nuevo método para la aproximación tisular y consiguiente formación de suturas transmuralas bajo control ecoendoscópico directo⁷⁰. Posteriormente, los autores utilizaron este método para practicar una gastropexia y corrección de la hernia hiatal en un modelo porcino, logrando demostrar mediante manometría esofágica un aumento estadísticamente significativo de la presión del esfínter esofágico inferior⁷¹. Aunque todavía no se conocen los resultados de su aplicación clínica, teóricamente deberían superar a los de las restantes modalidades de tratamiento endoscópico del reflujo, con las que no se ha llegado a probar tal grado de eficacia objetiva. Otra aplicación conceptualmente atractiva de las técnicas de sutura mediante USE sería la creación de derivaciones gastroentéricas, quizá con mayor facilidad que con otros métodos experimentales⁷².

BIBLIOGRAFÍA

1. Ponsky JL. Gastroenterologists as surgeons: what they need to know. *Gastrointest Endosc* 2005;61:454.
2. Wiersema MJ, Sandusky D, Carr R, Wiersema LM, Erdel WC, Frederick PK. Endosonography-guided cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1996; 43:102-6.
3. Gress F, Ikenberry S, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-directed pancreatography. *Gastrointest Endosc* 1996;44:736-8.
4. Ashida R, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Nakamura T, Tajika M, Kawai H, Shimizu Y. Indocyanine green is an ideal dye for endoscopic ultrasound-guided fine-needle tattooing of pancreatic tumors. *Endoscopy* 2006; 38:190-2.
5. Dewitt J, McHenry L, Fogel E, Leblanc J, McGreevy K, Sherman S. EUS-guided methylene blue pancreatography for minor papilla localization after unsuccessful ERCP. *Gastrointest Endosc* 2004;59:133-6.
6. Lee YT, Chan FK, Ng EK, Leung VK, Law KB, Yung MY, Chung SC, Sung JJ. EUS-guided injection of cyanoacrylate for bleeding gastric varices. *Gastrointest Endosc* 2000 Aug;52:168-74.
7. Miquel JM, Abad R, Souto J, Fabra R, Vila M, Bargallo D, Vazquez-Iglesias JL, Varas Lorenzo MJ. EUS-guided mucosectomy for gastrointestinal cancer. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:591-6.
8. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:656-62.
9. Grimm H, Binmoeller KF, Soehendra N. Endosonography-guided drainage of a pancreatic pseudocyst. *Gastrointest Endosc* 1992;38:170-1.
10. Andrade de Paulo G, Ardengh JC, Nakao FS, Ferrari AP. Treatment of esophageal varices: a randomized controlled trial comparing endoscopic sclerotherapy and EUS-guided sclerotherapy of esophageal collateral veins. *Gastrointest Endosc* 2006;63:396-402.
11. Kahaleh M, Hernandez AJ, Tokar J, Adams RB, Shami VM, Yeaton P. Interventional EUS-guided cholangiography: evaluation of a technique in evolution. *Gastrointest Endosc* 2006;64:52-9.
12. Polkowski M. Endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2006;38:16-21.
13. Klapman JB, Chang KJ. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle injection. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2005;15:169-77.
14. Giovannini M. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic pseudocyst drainage. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2005;15:179-88.
15. Fritscher-Ravens A, Swain P. Future therapeutic indications for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 2005;15:189-208.
16. Nguyen PT. Fine-needle injection therapy. En: Hawes RH, Fockens P, eds. *Endosonography*. Saunders-Elsevier: Filadelfia, 2006;295-302.
17. Fritscher-Ravens A. EUS-guided drainage and anastomosis. En: Hawes RH, Fockens P, eds. *Endosonography*. Saunders-Elsevier: Filadelfia, 2006;303-22.
18. Vázquez-Sequeiros E, Ginès A, Wiersema MJ. Ultrasonografía endoscópica intervencionista diagnóstica y terapéutica. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:48-55.
19. Soria MT, Solé M, Pellisé M, Bordas JM, Ginès A. Ultrasonografía endoscópica intervencionista diagnóstica y terapéutica. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:467-74.
20. Súbtil Iñigo JC, Fernández-Urién I, Muñoz Navas M. Ultrasonografía endoscópica intervencionista: diagnóstica y terapéutica. En: Souto Ruzo J, ed. *Actualizaciones Temáticas Madaus en Gastroenterología*, Tomo II. Glosa: Barcelona, 2002;56-75.
21. Pérez-Miranda Castillo M, Madrigal RE, Barturen Barroso. Ultrasonografía endoscópica intervencionista. En: Rodrigo L, ed. *Actualización terapéutica de las enfermedades digestivas*, 3ª ed. Acción Médica: Madrid, 2004;331-43.
22. Vila Costas JJ. Ultrasonografía endoscópica sectorial: situación actual e indicaciones. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:899-906.
23. Martínez-Monge R, Súbtil JC, López-Picazo JM. Transoesophageal endoscopic-ultrasonography-guided 125I permanent brachytherapy for unresectable mediastinal lymphadenopathy. *Lancet Oncol* 2006;7:781-3.
24. Pérez-Miranda M, Barturen A, Núñez H, Frías F, Alejandro P, Igea F, Goyeneche ML. Impact of interventional endoscopic ultrasound on pancreatic disease management: selective versus routine use [resumen]. *Pancreatology* 2003;3:477.
25. Pérez-Miranda M, Barturen A, Núñez H, García-Pajares F, Frías F, Alejandro P, Goyeneche ML, Caro-Patón A [resumen]. Drenaje biliar transpapilar guiado por ecoendoscopia. 25 Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. <http://www.aeed.org/miembros/comjornadas/textcom0307.htm>, acceso el 5/11/2006.
26. Súbtil JC, Betés M, Fernández-Urién I, Herráiz M, De la Riva S, Carretero C, Prieto de Frías C, Muñoz-Navas M. Utilidad del ecoendoscopia lineal terapéutico para el drenaje en un solo paso de pseudoquistes de páncreas. A propósito de dos casos [resumen]. 26 Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. <http://www.aeed.org/miemb>

bros/comjornadas/texcom 0404.htm, acceso el 5/11/2006.

27. Pérez-Miranda M, Saracíbar E, Mata L, Sánchez-Antolín G, García-Pajares F, Caro-Patón A. Drenaje de la vía biliar y del wirsung por ecoendoscopia: una experiencia en evolución [resumen]. 9 Jornada del Grupo Español de Ultrasonografía Endoscópica. http://www.fienad.com/uploads/l_programa_acido 06.pdf, acceso el 5/11/2006.

28. Pérez-Miranda M, Mata L, Saracíbar E, García-Pajares F, Sánchez-Antolín G, Pons F, Barrio J, Velicia R. La ecoendoscopia dicta y ejecuta la sentencia a los presuntos pseudoquistes: absolución, quistogastrostomía o necrosectomía [resumen]. 9 Jornada del Grupo Español de Ultrasonografía Endoscópica. http://www.fienad.com/uploads/l_programa_acido06.pdf, acceso el 5/11/2006.

29. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Ortiz-Moyano C, Marcos-Sanchez F, Jimenez-Saenz M, Gomez-Parra M, Leria-Yebenes V, Herrerias-Gutierrez JM. EUS-Guided injection of cyanoacrylate and lipiodol at the feeding veins in gastric varices. Results in four cases. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB280.

30. Fernández-Esparrach G, Pellisé M, Ginès A. Neurólisis del plexo celíaco guiada por ultrasonografía endoscópica en pacientes con patología pancreática y dolor resistente al tratamiento médico. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:114-7.

31. 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.

32. Gress F, Schmitt C, Sherman S, Ciaccia D, Ikenberry S, Lehman G. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience. *Am J Gastroenterol* 2001;96:409-16.

33. Ayub K. Endoscopic Ultrasound-guided superior hypogastric plexus neurolysis: a new technique for the management of pelvic pain [resumen]. *Gastrointest Endosc* 2002;56: AB143.

34. Barclay RL, Pérez-Miranda M, Giovannini M. EUS-guided treatment of a solid hepatic metastasis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:266-70.

35. Gunter E, Lingenfelser T, Eitelbach F, Muller H, Ell C. EUS-guided ethanol injection for treatment of a GI stromal tumor. *Gastrointest Endosc* 2003;57:113-5.

36. Jurgensen C, Schuppan D, Nesper F, Ernstberger J, Jung-hans U, Stolzel U. EUS-guided alcohol ablation of an insulinoma. *Gastrointest Endosc* 2006;63:1059-62.

37. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:746-52.

38. Lahoti S, Catalano MF, Alcocer E, Hogan WJ, Geenen JE. Obliteration of esophageal varices using EUS-guided sclerotherapy with color Doppler. *Gastrointest Endosc* 2000;51:331-3.

39. Roach H, Roberts SA, Salter R, Williams IM, Wood AM. Endoscopic ultrasound-guided thrombin injection for the treatment of pancreatic pseudoaneurysm. *Endoscopy* 2005;37:876-8.

40. Matthes K, Sahani D, Holalkere NS, Mino-Kenudson M, Brugge WR. Feasibility of endoscopic ultrasound-guided portal vein embolization with Enteryx. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68:412-5.

41. Hoffman BJ, Knappe WL, Bhutani MS, Verne GN, Hawes RH. Treatment of achalasia by injection of botulinum toxin under endoscopic ultrasound guidance. *Gastrointest Endosc* 1997;45:77-9.

42. Sun S, Wang M. Use of endoscopic ultrasound-guided injection in endoscopic resection of submucosal tumors. *Endoscopy* 2002;34:82-5.

43. Fazel A, Moezardalan K, Kalaghchi B, Forsmark C. A solution to the failed PEG procedure: EUS-FNA guided PEG placement [resumen]. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB259.

44. Fockens P, Johnson TG, van Dullemen HM, Huibregtse K, Tytgat GN. Endosonographic imaging of pancreatic pseudocysts before endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 1997;46:412-6.

45. Wiersema MJ. Endosonography-guided cystoduodenostomy with a therapeutic ultrasound endoscope. *Gastrointest Endosc* 1996;44:614-7.

46. Wiersema MJ, Baron TH, Chari ST. Endosonography-guided pseudocyst drainage with a new large-channel linear scanning echoendoscope. *Gastrointest Endosc* 2001;53:811-3.

47. Sriram PV, Kaffes AJ, Rao GV, Reddy DN. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts complicated by portal hypertension or by intervening vessels. *Endoscopy*. 2005;37:231-5.

48. Kahaleh M, Shami VM, Conaway MR, Tokar J, Rockoff T, De La Rue SA, de Lange E, Bassignani M, Gay S, Adams RB, Yeaton P. Endoscopic ultrasound drainage of pancreatic pseudocyst: a prospective comparison with conventional endoscopic drainage. *Endoscopy* 2006;38:355-9.

49. Antillon MR, Shah RJ, Stiegmann G, Chen YK. Single-step EUS-guided transmural drainage of simple and complicated pancreatic pseudocysts. *Gastrointest Endosc* 2006;63:797-803.

50. Krüger M, Schneider AS, Manns MP, Meier PN. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts or abscesses

- after an EUS-guided 1-step procedure for initial access. *Gastrointest Endosc* 2006;63:409-16.
51. Baron TH, Morgan DE, Vickers SM, Lazenby AJ. Organized pancreatic necrosis: endoscopic, radiologic, and pathologic features of a distinct clinical entity. *Pancreas* 1999;19:105-8.
52. Seewald S, Groth S, Omar S, Imazu H, Seitz U, de Weert A, Soetikno R, Zhong Y, Sriram PV, Ponnudurai R, Sikka S, Thonke F, Soehendra N. Aggressive endoscopic therapy for pancreatic necrosis and pancreatic abscess: a new safe and effective treatment algorithm. *Gastrointest Endosc* 2005;62:92-100.
53. Puspok A, Lomoschitz F, Dejaco C, Hejna M, Sautner T, Gangl A. Endoscopic ultrasound guided therapy of benign and malignant biliary obstruction: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1743-7.
54. Giovannini M, Moutardier V, Pesenti C, Bories E, Lelong B, Delpero JR. Endoscopic ultrasound-guided bilioduodenal anastomosis: a new technique for biliary drainage. *Endoscopy* 2001;33:898-900.
55. Burmester E, Niehaus J, Leineweber T, Huetteroth T. EUS-cholangio-drainage of the bile duct: report of 4 cases. *Gastrointest Endosc* 2003;57(2):246-51.
56. Francois E, Kahaleh M, Giovannini M, Matos C, Deviere J. EUS-guided pancreaticogastrostomy. *Gastrointest Endosc* 2002;56:128-33.
57. Mallery S, Matlock J, Freeman ML. EUS-guided rendezvous drainage of obstructed biliary and pancreatic ducts: Report of 6 cases. *Gastrointest Endosc* 2004;59:100-7.
58. Will U, Fueldner F, Thieme AK, Goldmann B, Gerlach R, Wanzar I, Meyer F. Transgastric pancreaticography and EUS-guided drainage of the pancreatic duct [resumen]. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB:263.
59. Seewald S, Imazu H, Omar S, Groth S, Seitz U, Brand B, Zhong Y, Sikka S, Thonke F, Soehendra N. EUS-guided drainage of hepatic abscess. *Gastrointest Endosc* 2005;61:495-8.
60. Ponnudurai R, George A, Sachithanandan S, Abdullah A, Ganesaligam K, Sanker L, Merican I, Seewald S, Soehendra N. Endoscopic ultrasound-guided drainage of a biloma: a novel approach. *Endoscopy* 2006;38:199.
61. Giovannini M, Bories E, Moutardier V, Pesenti C, Guillemin A, Lelong B, Delpero JR. Drainage of deep pelvic abscesses using therapeutic echo endoscopy. *Endoscopy* 2003;35:511-4.
62. Wehrmann T, Stergion N, Vogel B, Riphaut A, Köckerling F, Frenz MB. Endoscopic debridement of paraesophageal, mediastinal abscesses: a prospective case series. *Gastrointest Endosc* 2005;62:344-9.
63. Chan HH, Nishioka NS, Mino M, Lauwers GY, Puricelli WP, Collier KN, Brugge WR. EUS-guided photodynamic therapy of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2004;59:95-9.
64. Prat F, Lafon C, De Lima DM, Theilliere Y, Fritsch J, Pelle-tier G, Buffet C, Cathignol D. Endoscopic treatment of cholangiocarcinoma and carcinoma of the duodenal papilla by intraductal high-intensity US: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002;56:909-15.
65. Doniec MJ, Loehnert MS, Kovacs G, Kremer B, Grimm HA. Rectal EUS-guided HDR-brachytherapy in patients with anal and perianal malignancies [resumen]. *Gastrointest Endosc* 2000;51:AB106.
66. Sun S, Xu H, Xin J, Liu J, Guo Q, Li S. Endoscopic ultrasound-guided interstitial brachytherapy of unresectable pancreatic cancer: results of a pilot trial. *Endoscopy* 2006;38:399-403.
67. Chang KJ, Nguyen PT, Thompson JA, Kurosaki TT, Casey LR, Leung EC, Granger GA. 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.
68. Bedford RA, Hecht JR, Lahoti, S, Abbruzzese L, So L, Kim D. Tolerability and efficacy of direct injection of pancreatic adenocarcinomas with ONYX-015 under endoscopic ultrasound (EUS) guidance [resumen]. *Gastrointest Endosc* 2000;51(4):AB97.
69. Sangro B, Mazzolini G, Ruiz J, Herraiz M, Quiroga J, Herrero I, Benito A, Larrache J, Pueyo J, Subtil JC, Olagüe C, Sola J, Sádaba B, Lacasa C, Melero I, Qian C, Prieto J. Phase I trial of intratumoral injection of an adenovirus encoding interleukin-12 for advanced digestive tumors. *J Clin Oncol*. 2004;22:1389-97.
70. Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mills TN, Mukherjee D, Park PO, Swain P. A through-the-scope device for suturing and tissue approximation under EUS control. *Gastrointest Endosc* 2002;56:737-42.
71. Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mukherjee D, Yazaki E, Park PO, Mills T, Swain P. Transgastric gastropexy and hiatal hernia repair for GERD under EUS control: a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2004;59:89-95.
72. Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mukherjee D, Mills T, Park PO, Swain CP. Transluminal endosurgery: single lumen access anastomotic device for flexible endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003;58:585-91.

COMENTARIO: INTERVENTIONAL EUS-GUIDED CHOLANGIOGRAPHY: EVALUATION OF A TECHNIQUE IN EVOLUTION

Manuel Pérez-Miranda

Unidad de Endoscopia Digestiva, Hospital del Río Hortega, Valladolid.

A comienzos de los años 1990 se introdujo la ecoendoscopia sectorial, que permite la visión ecográfica de los accesorios introducidos por el canal de trabajo del endoscopio, y cuya principal aplicación es la punción aspirativa diagnóstica.

Ya en 1996 uno de los pioneros de la técnica, Maurits J. Wiersema, describió dos aplicaciones que usaban la misma aguja de punción para hacer justamente lo contrario: inyectar. Estas dos aplicaciones son la neurolisis del plexo celíaco, con la que se inyecta anestesia local y alcohol en los ganglios del plexo celiaco bajo control ecoendoscópico por vía transgástrica¹, y la colangiografía guiada por ecoendoscopia, con la que se inyecta contraste en la vía biliar². La neurolisis del plexo celíaco guiada por ecoendoscopia ha tenido una rápida aceptación, por su eficacia y relativa sencillez con respecto al abordaje percutáneo con el que compite. La colangiografía guiada por ecoendoscopia con intención meramente diagnóstica no tenía futuro en la era de la colangio-RMN, y como antesala de técnicas de drenaje tardó en despegar: pasaron cinco años hasta el primer caso clínico que comunicaba la inserción de una prótesis biliar por medio de ecoendoscopia a través de la pared duodenal, en un paciente con una CPRE fallida³.

El artículo que comentamos describe los resultados del drenaje biliar guiado por ecoendoscopia en una serie retrospectiva de 23 pacientes, siendo la primera que incluye más de 6 casos, algunos ya publicados por los mismos autores^{4,5}. A lo largo de un periodo de tres años, en un centro de referencia terciario estadounidense en el que se practicaron 3501 CPREs, no se consiguió el drenaje por la vía endoscópica convencional en 28 pacientes de entre los 1519 que lo precisaban (2%), por fallarse en el acceso a la vía biliar, o por la falta de resolución de la ictericia tras la inserción de una prótesis. A 26 de éstos pacientes se les ofreció de modo experimental el drenaje por medio de ecoendoscopia, 2 lo rechazaron, y en 1 caso no pudo intentarse. En 23 pacientes se llevó a cabo por medio de alguna de las técnicas que comentaremos brevemente a continuación. La técnica tuvo éxito en 21 (91%), con 4 complicaciones (17%), tres leves (fugas biliar

res y sangrado que no necesitaron tratamiento) y una grave (un biloma que necesitó drenaje percutáneo).

Los autores concluyen que la colangiografía intervencionista guiada por ecoendoscopia se ha convertido en un complemento muy útil de la CPRE, haciendo prácticamente innecesario el abordaje percutáneo, aunque reconocen que su grado de complejidad limita por ahora una aplicación generalizada de la misma.

En cuanto a la población tratada, la mayoría de los pacientes tenían una ictericia obstructiva de origen neoplásico, 5 estenosis de origen benigno, y 1 coledocolitiasis. Las razones del fracaso de la CPRE fueron la incapacidad para sobrepasar la estenosis biliar en 11, una masa duodenal o periampular en 6, derivaciones gastroentéricas previas en 4, y otros factores anatómicos en 2 (distorsión del marco duodenal y papila intradiverticular). En cuanto a la técnica de drenaje empleada, los autores se inclinan por un abordaje transpapilar. Es decir, tras la punción transhepática de la vía biliar periférica desde el estómago proximal o la punción transduodenal de la vía biliar extrahepática, aspiran bilis para confirmar la posición de la aguja, e introducen una guía a su través, que manipulan bajo control radiológico hasta hacerla salir, a través de la estenosis tumoral, por la papila. La prótesis se introduce sobre esa guía bien de forma anterógrada, con el propio ecoendoscopio, o bien retrógrada, recuperándola con la técnica de rendezvous, lo que obliga a intercambiar el endoscopio. Se utilizaron agujas gruesas, de 19G, que admiten una guía estándar de 0.035", aunque en un número no especificado de casos y por razones no aclaradas se utilizaron también agujas de 22G con guías de 0.018".

Este abordaje transpapilar tuvo éxito en 18 casos, mientras que en otros 3 se logró drenar la vía biliar, a pesar de no sobrepasar con la guía la estenosis, por medio de la creación con stents de una fístula bilio-digestiva. De los 21 pacientes drenados de una u otra forma, en 11 casos se usaron stents metálicos y en 10 plásticos, lo que parece reflejar tanto la población de pacientes con neoplasia como la elección de la técnica transpapilar.

En cuanto a las complicaciones, los autores sugieren que la vía transhepática parece menos proclive a dar una fuga biliar que la extrahepática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996;44:656-62.
2. Wiersema MJ, Sandusky D, Carr R, Wiersema LM, Erdel WC, Frederick PK. Endosonography-guided cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1996;43:102-6.
3. 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.
4. Kahaleh M, Yoshida C, Kane L, Yeaton P. Interventional EUS cholangiography: a report of five cases. *Gastrointest Endosc* 2004;60:138-42.
5. Kahaleh M, Wang P, Shami VM, Tokar J, Yeaton P. EUS-guided transhepatic cholangiography: report of 6 cases. *Gastrointest Endosc* 2005;61:307-13.

COMENTARIO: THE VALUE OF EUS IN PREDICTING THE RESPONSE OF GASTRIC MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE LYMPHOMA TO HELICOBACTER PYLORI ERADICATION

Antonio Reyes López

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

El Linfoma MALT es un tipo de linfoma no Hodgkin extraganglionar de células B y bajo grado de agresividad que deriva de la zona marginal parafolicular del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). Se estima que supone un 3% de todas las neoplasias malignas del estomago (1) y entre sus características destaca un curso indolente y un buen pronóstico con tratamiento específico. Existe una fuerte relación con la infección por *Helicobacter Pylori* (Hp) la cual viene avalada por estudios epidemiológicos (2), histológicos (3), inmunológicos (4) y fundamentalmente por la regresión del tumor tras la erradicación del Hp (5).

En los linfomas MALT de bajo grado, Stolte (6) demostró que la erradicación del HP se seguía de la regresión del tumor. Estudios posteriores han demostrado que las tasas de regresión varían fundamentalmente en relación con el estadio, el grado y la profundidad de la neoplasia.

La ultrasonografía endoscópica (USE) juega un papel importante en la evaluación preterapéutica del linfoma MALT al permitirnos valorar el grado de invasión de la pared gástrica por el tumor, el compromiso ganglionar y la afectación de órganos vecinos, con lo que podemos estadiar de forma precisa a los pacientes con la finalidad de optimizar los resultados de la estrategia terapéutica.

Así en el presente estudio, los autores se marcan como objetivo principal determinar el valor de la USE para predecir la respuesta del linfoma MALT de bajo grado a la erradicación del Hp. Para ello se revisan retrospectivamente las Historias de 19 pacientes que fueron diagnosticados de Linfoma MALT gástrico entre 1995 y 2005 a los que se les había realizado estadiaje por USE. El diagnóstico se definió en base a un criterio histológico de Wotherspoon de 5 e identificación histopatológica del Hp. La USE fue realizada por un solo explorador utilizando un ecoendoscopio radial con frecuencia de 12 Mhz.

La estadificación se realizó mediante el sistema TNM. Y para la erradicación se utilizó la terapéutica habitual combinada de un inhibidor de bomba de protones (omeprazol, lanzoprazol, rabeprazol), con diferentes agentes antimicrobianos (amoxicilina, metronidazol, claritromicina). El seguimiento de los pacientes se hizo mediante evaluación endoscópica con biopsia a los tres meses del diagnóstico y posteriormente cada 3 o 4 meses con una duración media de 21 ± 14 meses con un máximo de 55 meses. La regresión de la lesión neoplásica se consideró completa cuando se obtuvo resolución endoscópica y regresión histológica (Wotherspoon < 2). Se consideró regresión parcial cuando sólo se obtuvo resolución de la lesión endoscópica pero no regresión histológica y fracaso cuando no se obtuvo resolución endoscópica ni regresión histológica.

El trabajo muestra claramente que los pacientes con enfermedad limitada a la mucosa gástrica tienen una significativa mayor tasa de remisión completa después de la erradicación del Hp comparada con pacientes en los que la enfermedad infiltra hasta la submucosa (77.8% vs 12.5%, $p=.007$). Los autores concluyen que la determinación del grado de penetración del linfoma en la pared gástrica, USE tiene un significativo impacto en el manejo de estos pacientes por su capacidad para predecir la respuesta del tumor a la erradicación del Hp.

A pesar de que este estudio es retrospectivo e incluye un número reducido de pacientes, procedentes de un único centro con unos criterios de selección muy rígidos, sus resultados confirman los publicados en trabajo anteriores: la USE permite predecir la respuesta de los Linfomas MALT de bajo grado a la erradicación del Hp.

Esta publicación es una muestra más de que la USE es un procedimiento diagnóstico que está ocupando un papel importante en el manejo del paciente con patología digestiva. En el caso concreto del linfoma MALT gástrico, la USE nos puede permitir la detección precoz de recidivas durante

el seguimiento, así como la posibilidad de ofrecer otras alternativas terapéuticas en pacientes con factores predictivos de mala respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gisbert JP, Boixeda D, Martín de Argila C. Infección por *Helicobacter Pylori* y cáncer gástrico. En: Infección por *Helicobacter Pylori*. ¿Dónde está el límite? Boixeda D., Gisbert JP, Martín de Argila C. ed. Prous Science. Barcelona. España. 1.996: 179-197
2. Borda F, Martínez-Peñuela JM, Echarri A, Valenti C. y cols. Linfoma Gástrico primario e infección por *Helicobacter Pylori*: ¿Puede haber una relación epidemiológica de causalidad? *Anales* 1.998; 21 supl.2: 55-59
3. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue after eradication of *Helicobacter Pylori*. *Lancet* 1.993; 342: 575-577
4. Probst M, Buer J, Atzpodien J. Genetic abnormalities during transition from *Helicobacter pylori* associated gastritis to low grade MALToma. *Lancet* 1995; 345: 723-724.
5. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection *Lancet* 1995; 345: 1591-4
6. Stolte M, Eidt S, Healing MALT lymphomas by eradicating *Helicobacter Pylori*? *Lancet* 1.993; 342: 568

COMENTARIO: HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATED WITH RADIOFREQUENCY ABLATION WITH OR WITHOUT ETHANOL INJECTION: A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL

Manuel A. Macías Rodríguez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

En este estudio aleatorizado, los autores comparan la eficacia de la radiofrecuencia (RF) como tratamiento único, frente a su asociación a inyección de etanol (IPA) en el tratamiento percutáneo del carcinoma hepatocelular. En los pacientes asignados a tratamiento combinado, la IPA se realizó inmediatamente antes de la aplicación de RF, procurando alcanzar las zonas en las que probablemente la necrosis por RF podría ser incompleta, como la región subcapsular y áreas próximas a grandes vasos o vesícula. Se incluyeron 133 pacientes con tumor único menor de 7 cm o hasta 3 tumores menores de 3 cm, sin extensión vascular ni extrahepática, y con cirrosis compensada. En los casos de tratamiento combinado la cantidad de alcohol inyectado fue de $11,2 \pm 0,8$ cc (3-40). Cuando la necrosis se demostró incompleta, o se produjo recurrencia, se procedió a repetir el tratamiento inicialmente asignado.

No se consiguió necrosis completa tras una o dos sesiones de tratamiento en un paciente, y no se produjeron complicaciones mayores atribuibles al mismo en ninguno de los grupos. La supervivencia a 3 y 5 años fue significativamente mayor en los pacientes sometidos a tratamiento combinado (75 y 49 % vs 58 y 35 %), pero las diferencias se limitaron al grupo de pacientes con tumores de entre 3 y 5 cm de diámetro. El tamaño tumoral y el tratamiento recibido fueron determinantes del pronóstico, en un análisis multivariante en el que los autores no incluyeron el estadio de Child-Pugh, a pesar de incluir pacientes en grado C. De igual modo, la prevalencia de recurrencia local fue significativamente inferior en el grupo de tratamiento combinado (4 vs 14, $p=0,01$), sin que se registraran diferencias en la de recurrencia a distancia ni metástasis.

Comentario

La ablación local percutánea es el tratamiento de elección del carcinoma hepatocelular localizado no susceptible de resección o trasplante, y también como paliación hasta la realización de este último. Tres estudios controlados rando-

mizados¹⁻³ han demostrado que la RF consigue mejores resultados que la IPA en cuanto a la obtención de necrosis completa del tumor, tasas de recurrencia local y supervivencia de los pacientes. Además, la RF permite completar el tratamiento en 1-2 sesiones en la mayoría de los pacientes, mientras que con la IPA, las lesiones de mayor tamaño precisan 6-8 sesiones. Los inconvenientes de la RF son el empleo de una aguja de mayor calibre, que hace necesaria una mayor sedoanalgesia, su contraindicación en el 15 % de los casos por la localización subcapsular o hiliar, y el teórico mayor riesgo de diseminación tumoral. Sin embargo, no se han demostrado diferencias respecto a IPA en este último aspecto, y la tasa de complicaciones se ha mostrado similar con una adecuada selección de los pacientes. Aun las lesiones menores de 3 cm presentan con frecuencia infiltración capsular, invasión vascular microscópica y nódulos satélites adyacentes, por lo que es importante asegurar un margen de seguridad de 1 cm de necrosis alrededor del tumor. Los equipos actuales de RF monopolar consiguen áreas de necrosis de 3-5 cm, por lo que es de esperar peores resultados en hepatocarcinomas mayores de 3 cm. Livraghi et al⁴, consiguieron la necrosis completa mediante esta técnica en el 90 % de los tumores menores de 3 cm, pero sólo en el 71 % de aquellos que miden entre 3 y 5 cm, y 45 % de los mayores de 5 cm.

Diferentes estrategias se han investigado con la intención de ampliar el área de necrosis obtenida, como la asociación de embolización o quimio-embolización transarterial, oclusión con balón de la arteria hepática, o infusión de suero salino, pero ninguna de ellas ha alcanzado popularidad. La asociación de IPA y RF también ha demostrado aumentar el área de necrosis, pero el estudio comentado es el primero que analiza los resultados a largo plazo, comparándolos además con la RF en tratamiento único.

La estratificación de los pacientes en función del tamaño tumoral confirma resultados anteriores que indican que las lesiones menores de 3 cm son satisfactoriamente tratadas con las terapias ablativas actuales convencionales; quizá las

menores de 2 cm sean las que se pueden tratar indistintamente mediante RF o IPA, a la luz de los estudios controlados existentes.

Por el contrario, los métodos percutáneos (aislados o en asociación) no ofrecen resultados satisfactorios en lesiones mayores de 5 cm, por lo que sólo deben considerarse medidas paliativas. En las lesiones de 3 a 5 cm es donde los autores encuentran diferencias significativas en la supervivencia y tasa de recurrencia a favor de la combinación de RF e IPA. Es posible que los tumores de estos tamaños no formen un grupo homogéneo, sino que existan diferencias en cuanto a su carácter infiltrante o encapsulado, localización, o accesibilidad al tratamiento percutáneo, que hagan aconsejables estudios con mayor número de pacientes que permitan establecer diferencias en la respuesta a las diferentes modalidades terapéuticas.

BIBLIOGRAFIA

1. Lencioni RA, Algaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235–240.
2. Shiina S, Teratani T, Obi S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection therapy for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122–130.
3. Lin S, Lin C, Lin C, Hsu C, Chen Y. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma <4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714–1723.
4. Livraghi T, Lazzaroni S, Meloni F. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Eur J Ultrasound* 2001;13:159–166.

08

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, por parte del beneficiario de la ayuda, para desarrollar la actividad o técnicas aprendidas en el centro de origen.
- 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.