

01 EDITORIAL DESDE ESTADOS UNIDOS

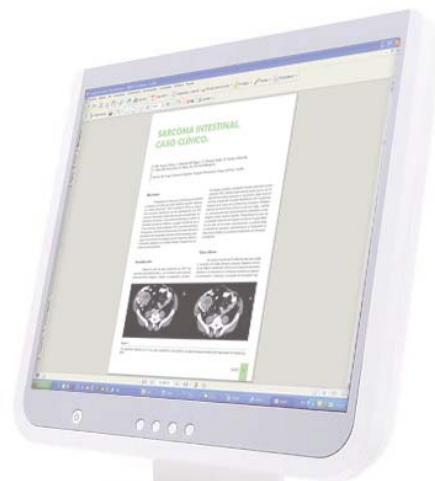
- Clostridium difficile infection - A Pandemic in evolution. Navaneethan U., Giannella R.A. **87**

02 CONTROVERSIAS DEL CONGRESO

- Diarrea Crónica: un reto diagnóstico. Pérez Aisa A., Méndez Sánchez I.M., Albandea Moreno C. **98**
- Enfermedad celiaca refractaria. Pallarés Manrique. **107**
- Alternativas actuales a la colonoscopia. Cápsula colónica (PillCam Colon). Romero Vázquez J. **113**
- Hepatocarcinoma. Nuevos tratamientos. Pascasio Acevedo J.M., Figueruela López B. **119**

03 COMUNICACIONES

- Comunicaciones orales
 - Mesa Comunicaciones I **130**
 - Mesa Comunicaciones II **135**
 - Mesa Comunicaciones III **139**
 - Mesa Comunicaciones IV **144**
- Comunicaciones en póster **150**



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



DIRECTOR
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR ADJUNTO
Javier Romero Vázquez (Sevilla)

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)
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)
J. Esteban Carretero (Almería)
M. Castro Fernández (Sevilla)
M. de la Mata García (Córdoba)

A. Domínguez Macías (Huelva)
J. M.ª García Gil (Granada)
J. M.ª Garjo Forcada (Jaén)

COMITÉ EDITORIAL

E. Baeyens Cabrera (Jaén)
A. Bonetti Munnigh (Almería)
A. Caballero Plasencia (Granada)
I. Carmona Soria (Sevilla)
F. J. Casado Caballero (Granada)
M. Casado Martín (Almería)
A. Caunedo Álvarez (Sevilla)
A. Domínguez Muñoz (Málaga)
J. M.ª Esteban Carretero (Cádiz)
F. J. Fernández Pérez (Málaga)
A. Galindo Galindo (Sevilla)
F. Gallego Rojo (Almería)
M. García Montero (Granada)
F. Gómez Camacho (Córdoba)
A. González Galilea (Córdoba)

P. Guerrero Jiménez (Sevilla)
J. Guilarte López-Mañas (Granada)
A. López Cano (Cádiz)
M. López-Cantarero Ballesteros (Granada)
A. Maté Hurtado (Málaga)
F. Noguera López (Granada)
H. Pallarés Manrique (Huelva)
P. Rendón Unceta (Cádiz)
J. M. Rodríguez Láiz (Almería)
R. Romero Castro (Sevilla)
M. Romero Gómez (Sevilla)
J. Rosell Pradas (Granada)
H. Sánchez Martínez (Almería)
M.ª J. Soria de la Cruz (Cádiz)

COMITÉ INTERNACIONAL

COORDINADOR COMITÉ INTERNACIONAL
J. M. Herrerías Gutiérrez

F. Bernal Sahagún (Méjico)
A. D. Jorge (Córdoba. Argentina)
M. Mascarhenas (Oporto. Portugal)
E. Monteiro (Lisboa. Portugal)
J. R. Nogueira de Rojas (Irapuato. Méjico)

S. Peña (Amsterdam. Holanda)
A. Pulpeiro (Buenos Aires. Argentina)
F. Ramalho (Lisboa. Portugal)
F. Roesch (Veracruz. Méjico)
G. Rojas de Matamoros (San Pedro de Sula. Honduras)
J. Valenzuela (Santiago de Chile. Chile)

>> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE
Juan Esteban Carretero (Almería)

TESORERO
Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

VICEPRESIDENTES

Andalucía Oriental
Julio Pleguezuelo Díaz (Granada)

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

Andalucía Occidental
José Luis Márquez Galán (Sevilla)
Manuel Rodríguez-Téllez (Sevilla)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

VOCALES A LA PRESIDENCIA
Juan de Dios Vega (Córdoba)

Vol. 31

Número 4

Extraordinario Reunión Anual SAPD 2008

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

Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954 15 75 56

Fax. 954 15 00 42

Email: sulime@sulime.net

Web: www.sulime.net

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:

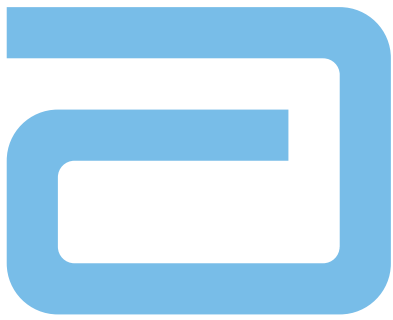
a. Manuscrito en papel (texto y figuras: original más dos copias) más CD-ROM dirigido al Redactor Jefe de la REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Planta 8, Ala A/B. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. **b.** Remitiendo el original (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.



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



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**
adalimumab

 **Abbott**
A Promise for Life

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION- A PANDEMIC IN EVOLUTION

Navaneethan U.

Department of Internal Medicine, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA.

Giannella R.A.,

Division of Digestive Diseases. University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA.

Abstract

Clostridium difficile infection (CDI) is the leading cause of antibiotic associated diarrhea and recently there has been an alarming trend of increasing rates and severity of CDI in the United States and Europe. *C. difficile* produces a wide variety of manifestations ranging from asymptomatic carrier state, mild diarrhea to pseudomembranous colitis, sepsis, multiorgan failure and death. Pathogenic strains of *C. difficile* produce two potent toxins, toxins A and B, which mediate the inflammatory diarrhea seen with CDI.

The pathogenesis of CDI includes the initial alteration of the colonic bacterial flora by antibiotics or cancer chemotherapy; ingestion of *C. difficile* or its spores with colonization; and finally toxin mediated intestinal injury and inflammation. The onset of diarrhea is typically during or shortly after completion of a course of antibiotic therapy. However, up to a third of patients develop diarrhea up to 12 weeks after antibiotics have been discontinued. Diagnosis is based on the demonstration of toxins A or B or both in stool samples. Cell cytotoxicity assay for toxin demonstration is the gold standard test for diagnosis of CDI. The first step in treatment involves stopping the antibiotic, if possible, and empirical therapy should be initiated for *C. difficile* immediately after stool procurement for patients with severe symptoms consistent with CDI. Metronidazole in a dose of 250-500 mg four times a day for 10-14 days or oral vancomycin at 125-500 mg four times a day for 10-14 days is the treatment of choice in patients with mild to moderate CDI.

Vancomycin is the first line treatment for severe CDI and also in patients with mild to moderate CDI who do not improve within 72 hours of initiation of treatment with metronidazole. Up to 20% of patients who develop CDI will have a recurrence following discontinuation of antibiotic treatment and recurrences may be multiple. More appropriate and more limited use of antibiotics and preventive measures are the key if we are control this infection in the near future.

Key Words

Clostridium difficile, Diarrhea, Pseudomembranous

colitis, Antibiotics, Morbidity

Abbreviations

CDI-*Clostridium difficile* infection

IBD- Inflammatory bowel disease

CDC-Center for Disease Control and Prevention

EIA-Enzyme immunoassay

PCR-Polymerase Chain Reaction

GDH-Glutamate dehydrogenase

PMC-Pseudomembranous colitis

Introduction

C. difficile infection (CDI) is the leading cause of antibiotic associated diarrhea and is associated with substantial morbidity and mortality. *C. difficile* is a gram-positive bacillus and found in the human intestine in 1% to 3% of healthy adults and about 20% in patients receiving antibiotics¹. Since the initial report of this bacterium as a cause of antibiotic associated pseudomembranous colitis in 1978,² it has increased in frequency over the years correlating with the increased use of broad spectrum antibiotics. *C. difficile* causes a wide gamut of manifestations ranging from mild diarrhea to pseudomembranous colitis, sepsis, multiorgan failure and death.³ Knowledge of the epidemiology, pathogenesis, risk factors and management of disease caused by *C. difficile* has increased dramatically during the past three decades but has not yet led to any decline in the frequency of *C. difficile* diarrhea and colitis. Recent papers highlight an alarming trend of increasing rates and severity of CDI. This trend is observed not just in the US, but also in Europe⁴⁻¹⁰.

The emergence of a hypervirulent *C. difficile* strain, BI/NAP1/027 is associated with a more severe and complicated disease with a higher mortality has worsened the situation further. This epidemic strain has been reported from the United States and several European countries^{9,10}. In addition to its effect on morbidity and mortality, CDI is also associated

with increasing duration of hospitalization and hence increasing health care costs. The expected health care cost due to CDI alone is estimated up to 3.2 billion dollars per year in the US.¹¹ Clearly the impact of CDI on the health care system is significant and continues to become more complicated with emergence of community-acquired CDI.^{12,13} The emergence of CDI in Inflammatory bowel disease (IBD) patients associated with longer duration of hospitalization and higher mortality is also a major emerging concern¹⁴.

This review article addresses the present understanding of CDI and its rising incidence, treatment and the future management strategies to control this infection.

Review criteria

In September 2008, we searched MEDLINE from 1966 to the present using the Medical Subject Headings terms Clostridium difficile diarrhea, Clostridium difficile diarrhea and pathogenesis, Clostridium difficile diarrhea and treatment and the key word "Clostridium difficile diarrhea". Full papers and abstracts without language restrictions were considered.

Microbiology

C. difficile is a gram positive spore forming rod that is an obligate anaerobe. It was first described in 1935 as part of the normal flora of healthy neonates.¹⁵ It is a relatively large bacillus (2–17 µm in length) and CCFA medium (consisting of cycloserine, cefoxitin, and fructose agar in an egg-yolk agar base) provides a highly selective microenvironment for its growth in the laboratory.

Pathogenic strains of *C. difficile* produce two potent toxins, toxin A, an enterotoxin, and toxin B, a cytotoxin. These toxins mediate the inflammatory diarrhea as seen with CDI. The genes encoding toxin A and B are encoded in the *C. difficile* pathogenicity locus (*tcdA* and *tcdB*) which also encode two additional regulatory genes (*tcdC* and *tcdD*).¹⁶ The *tcdD* gene product up-regulates toxin transcription, while *tcdC* probably encodes a toxin gene repressor.¹⁶ The fifth gene of the pathogenicity locus, *tcdE* is postulated to release both toxins A and B into the colonic lumen by lysing the cell walls.¹⁷ Both toxins A and B have a 49% amino acid homology and possess a N-terminal domain that possess cytotoxic activity, a transmembrane domain that facilitates toxin entry into the cytoplasm and a C-terminal domain that favors toxin binding to the epithelial cells.¹⁶ Both toxins A and B are UDP-glucose hydrolases and glucosyltransferases and contribute to the inflammatory diarrhea; however toxin B may be the major inflammatory toxin¹⁸.

Epidemiology of Clostridium difficile infection

CDI occurs predominantly in hospitalized patients and the incidence is increasing across the United States. Three million new cases of CDI occur in the United States each year; as many as 10% of patients are affected within 2 days of hospitalization.¹⁹ Intestinal carriage in healthy adults varies from 0-3% which increases to 20% in hospitalized patients. Interestingly, only one third of all infected patients developed diarrhea, while the remaining two thirds remain as asymptomatic carriers. Antibiotic-resistant *C. difficile* spores survive in the hospital environment and can be demonstrated on toilets, bedrails, floors, telephones, call buttons, stethoscopes, and the hands of healthcare workers.¹⁹⁻²² Also sharing a room with an infected patient increases the risk of infection¹⁹.

Antibiotic therapy is the major risk factor for CDI and animal studies have shown that as little as two organisms can cause infection in antibiotic treated animals.²³ With as many as 109 organisms per gram of feces from every infected human patient and the common contamination of hospitals with *C. difficile* spores, the prospect of eradication of this infection in the near future is remote.

The CDC reports of community acquired - *C. difficile* colitis in the US has made the picture more concerning. The incidence of community-acquired infection was 6.9 per 100,000 population in 2006 in Connecticut and was 7.6 per 100,000 population in Philadelphia.^{12,13} The traditional risk factors like recent hospitalization, being elderly or having an underlying health condition were frequently absent; close to 25% of patients who developed community acquired - *C. difficile* colitis were young, healthy patients with no recent hospitalization in the past 1-year. This was truly surprising given that CDI is seldom thought of in young healthy patients with diarrhea seen in the clinic.

A recent study from Spain also reported a rising incidence of CDI and postulated that increased clinical awareness and suspicion, widespread antibiotic use, and increasing age were responsible for this²⁴.

Immunity and host factors

The normal bacterial flora in the bowel is an important defense and inhibits the growth of *C. difficile*.²⁵ The gastric acid barrier is another important defense mechanism to protect against ingested microorganisms. The use of proton pump inhibitors and the risk of CDI is a subject of controversy and the results of studies have been conflicting.²⁶ Similarly, the question whether gastric bypass or any gastrectomy procedure increases the risk is not known, but is of potential research interest.

The immune response, particularly humoral arm appears to be important in determining the duration and severity

riety of *C. difficile* colitis. ²⁷ Animal studies show that antibodies to toxin A protects against *C. difficile* colitis. ²⁸ However the protective effect of circulating anti-toxin A and B antibodies in humans is not known. This is because antibodies against *C. difficile* toxins are present in the majority of the adult population. ²⁹ Secretory immunoglobulin A antitoxin inhibits the binding of the toxin and provides protection against infection. ³⁰ In fact, severe or recurrent *C. difficile* colitis is postulated to be due to ineffective immune protection³¹.

Pathogenesis

The various stages in the pathogenesis of CDI include the initial alteration of the normal colonic bacterial flora by antibiotics or other antimicrobial agents or cancer chemotherapy; ingestion of *C. difficile* or its spores with colonization; and finally toxin mediated intestinal injury, inflammation, and intestinal secretion.

The bacterial flora constitutes an important defense mechanism and the protection afforded by the bacterial flora has been termed as colonization resistance. ³² The importance of colonization resistance is demonstrated in studies where the growth of *C. difficile* was inhibited in vitro by human fecal extracts but not by sterile extracts. ³³ Also infants and children below 24 months of age who have poorly developed microflora, colonization resistance is less and hence get colonized by *C. difficile* in close to 80%. ³⁴ However the development of clinically significant infection is rare because of the lack of receptors for toxins in the immature colonic epithelium³⁵.

Antibiotic Use

Almost any antibiotic has been associated with the development of CDI. (Table 1) The risk of CDI varies depending on the type of antibiotic, the frequency of their use, the use of combination therapy, duration of use and the route of administration. ³⁶⁻³⁸ However, even short-term use of prophylactic antibiotics can cause CDI. ³⁹ The most common implicated antibiotics associated with CDI till recently were ampicillin, amoxicillin, cephalosporins, and clindamycin. ³⁶⁻³⁸ However with the widespread use of fluoroquinolones, they are now one of the common predisposing factors for CDI. ³⁹⁻⁴² Cancer chemotherapy, particularly methotrexate ⁴³ and bowel preparation regimens used before colon surgeries disrupt the bacterial colonic flora and predispose to CDI. ³⁷ Restoration of the normal colonic flora allows elimination of *C. difficile* and clinical recovery⁴⁴.

Other Predisposing factors

In addition to the use of drugs disrupting the bacterial flora, intensive care or prolonged hospital stay, and, possibly, proximity to an infected individual are also risk factors for CDI. ^{19, 37} Elderly patients are particularly at high risk of CDI and their risk is 20-fold higher than younger patients. ^{41, 42, 44, 46} Other predisposing factors include the severity of underlying disease in hospitalized patients, a defective immune system

⁴⁷ and, possibly, the use of proton pump inhibitors. The potential role of altered gastric function has been mentioned above. The various predisposing factors are summarized in table 1.

These risk factors should be considered when investigating new onset diarrhea in the hospitalized patient.

Mechanism of CDI

C. difficile produce two potent toxins, toxin A, an enterotoxin, and toxin B, a cytotoxin. The toxins initially attach to non-proteinaceous disaccharide Gal beta 1-4GlcNac residues in the colon. Both toxins play a role in the initial binding to the colonic epithelial cells. After adhesion, the toxin enters the cell through receptor-mediated endocytosis and catalyzes the transfer of a glucose residue from UDP-glucose to guanosine triphosphate-binding rho proteins, ^{16, 48} the intracellular signaling molecules regulating cytoskeletal organization and gene expression. Glucosylation of rho proteins in turn leads to disruption of protein synthesis, and cell death. ⁴⁹ NF-κB and MAP kinases are also activated leading to the release of interleukin (IL)-1β, tumor necrosis factor-α, and IL-8, ⁴⁹ contributing

Table 1. Predisposing factors to Clostridium difficile infection (CDI)

1. Antibiotic use	<p>Frequent:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fluoroquinolones • Cephalosporins • Ampicillin and Amoxicillin • Clindamycin <p>Less Frequent or Rare:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tetracyclines • Sulfonamides • Macrolides • Aminoglycosides • Metronidazole <p>Cancer chemotherapy</p>
2. Recent hospitalization	
3. Intensive care unit stay	
4. Hemodialysis	
5. Advanced age (Age > 65)	
6. Co-morbid diseases	
7. Proximity to CDI positive patient	
8. ? Proton pump inhibitor use	

to the marked intestinal inflammatory response and secretion that is seen. The colonic injury also results from alteration of the enterocyte cytoskeleton with disruption of tight junction function¹⁸.

Clinical presentation

CDI produces a wide variety of clinical manifestations varying from an asymptomatic carrier state to fulminant colitis with megacolon. The various clinical syndromes caused by CDI are listed in [table 2](#).

The most common clinical presentation of CDI is diarrhea associated with antibiotic use. The onset of diarrhea is typically during or shortly after completion of a course of antibiotic therapy. However, up to a third of patients develop diarrhea after antibiotics have been discontinued. Studies show that diarrhea occurs as long as 8 - 12 weeks after the termination of therapy⁶⁰.

Antibiotic-Associated Diarrhea

Although diarrhea may occur as a complication during treatment with antibiotics, only 20% of these cases are due to CDI. The osmotic effect of unabsorbed carbohydrate is probably responsible for the diarrhea. ⁵¹ Patients have watery diarrhea, although mucoid or soft stools also occur, with a characteristic foul odor. Gross bloody diarrhea is rare. Systemic symptoms are rare and sigmoidoscopic examination usually reveals normal colonic mucosa or mild hyperemia of the rectum. Diarrhea stops when antibiotics are discontinued in a majority of patients.

Asymptomatic Carrier

The colonization rate of *C. difficile* increases with hospitalization and these patients act as reservoirs of infection and the perpetuation of infection. ^{19, 20} However treatment of these carriers is not recommended as the carrier state may be prolonged by treatment⁶².

Table II. Clinical syndromes of Clostridium difficile infection (CDI)

Clinical syndrome	Features
Asymptomatic Carrier	<ul style="list-style-type: none"> • Colonization of Clostridium difficile in hospitalized patients. Asymptomatic. • Source of infection • No treatment
Antibiotic-Associated Diarrhea	<ul style="list-style-type: none"> • Watery diarrhea • Gross bloody diarrhea is rare. • Systemic symptoms are rare • Diarrhea stops when antibiotics are discontinued
<i>C. difficile</i> Colitis without pseudomembrane Formation	<ul style="list-style-type: none"> • Malaise, abdominal pain, and watery diarrhea • Systemic symptoms and low-grade fever with a polymorphonuclear leukocytosis • Sigmoidoscopy reveals colitis without pseudomembranes.
Pseudomembranous Colitis	<ul style="list-style-type: none"> • Malaise, abdominal pain, and watery diarrhea. (more severe) • Systemic symptoms are more severe. • Sigmoidoscopy reveals colitis with pseudomembranes.
Fulminant Colitis	<ul style="list-style-type: none"> • Severe disease with paralytic ileus. • May evolve to toxic megacolon. • Increasing abdominal pain, bloody diarrhea, severe hypoalbuminemia • Leukemoid reaction • Bowel perforation may occur • Requires colectomy

C. difficile Colitis without Pseudomembrane Formation

Patients usually present with malaise, abdominal pain, and watery diarrhea. They also have systemic symptoms and low-grade fever with a polymorphonuclear leukocytosis. Sigmoidoscopic examination may reveal colitis without pseudomembranes.

Pseudomembranous Colitis

Pseudomembranous colitis (PMC) is characterized by malaise, abdominal pain, and watery diarrhea, but often more severe, than those of patients with colitis who do not have pseudomembranes. Sigmoidoscopic examination reveals pseudomembranes, raised yellow plaques scattered over the colorectal mucosa. Rectosigmoid area is usually affected in patients with pseudomembranous colitis, but some patients may have disease isolated to the more proximal colon⁵³ in which an abdominal computed tomography scan reveals thickening of the colonic wall.

Fulminant Colitis

CDI can present with or evolve into a fulminant colitis. Severe CDI with pseudomembranes occurs in 3-5% of patients who develop C.difficile infection, particularly in patients who have underlying co morbid illness and associated with a high mortality rate of 65%.⁵⁴ Severe disease may cause paralytic ileus, which may evolve into toxic megacolon characterized by a dilated colon (>7 cm in its greatest diameter), and signs and symptoms of severe toxicity (fever, chills, dehydration, high white count). There is associated dilatation of the small intestine in patients with megacolon mimicking an intestinal obstruction. Bowel perforation may also occur.^{55, 56} Diarrhea may be absent because of paralytic ileus, particularly in postoperative patients who receive narcotics for pain control. Other indicators of severe disease include increased abdominal pain, the development of bloody bowel movements, severe hypoalbuminemia resulting in anasarca.⁵⁷ Patients may present without diarrhea but only with abdominal pain, fever and leukocytosis (a leukemoid reaction with a white blood cell count up to 100,000 cells /cu.mm.)⁵⁷ A high degree of suspicion is required to diagnose CDI in these settings. The complications of CDI are listed in [table 3](#).

Extracolonic manifestations

CDI in addition to affecting the colon also affects the small intestine. Reports thus far are in patients with surgically altered small bowel, which may be a predisposing factor in patients.⁵⁸ In normal patients, peristaltic activity of the small intestine and the mechanical action of the ileocaecal valve prevents C.difficile from colonizing the small intestine.⁵⁹ However this protective mechanism is lost in patients with surgically altered small bowel and also in IBD patients with surgical resection of the colon. Reactive arthritis may also occur in patients with CDI, particularly in patients with HLA-B27 antigen⁵⁸.

Diagnosis of CDI

A variety of laboratory and imaging techniques are used for the diagnosis of CDI. Laboratory diagnosis of stools has superseded imaging techniques because of the ease of use, cost and specificity. Laboratory testing is recommended in patients with a history of current or recent antibiotic use with evidence of diarrhea/colitis. Diagnosis is based on the demonstration of toxins A or B or both in stool samples. In contrast to other infectious diarrheas, stool culture is not used clinically.

Laboratory Investigations

The diagnosis of CDI should be suspected in any patient who develops diarrhea after hospital admission or diarrhea at admission with any recent antibiotic use in the previous 8-12 weeks. In addition, in view of the new hypervirulent strain and its ability to infect healthy, non-hospitalized patients, it should also be considered in young, healthy outpatients with diarrhea.

Table III. Complications of Clostridium difficile infection (CDI)

1. Relapse and/or recurrent CDI
2. Paralytic ileus
3. Toxic megacolon
4. Intestinal perforation
5. Hypoalbuminemia
6. Ascites
7. Leukemoid reaction
8. Hypovolemic or septic shock
9. Multi-organ failure
10. Colectomy
11. Extra-intestinal manifestations:
 - Small bowel enteritis
 - Arthritis
12. Increased severity of inflammatory bowel disease (IBD)
13. Pouchitis (following ileal pouch-anal anastomosis)

Although a variety of laboratory tests are used for the diagnosis of CDI, enzyme immunoassay (EIA) are the most commonly used tests to detect the toxin.

Enzyme linked Immunoassay

These assays are based on the detection of toxins A and/or B using either a monoclonal antibody or a polyclonal antiserum that recognizes the specific toxin. EIA are inexpensive and the results are available within 2-6 hours. The most widely used EIA's for detection of both toxins A and B in stool are somewhat less sensitive (70-90%) than the cell cytotoxicity assay (see below). Up to 30% of tests may be falsely negative in comparison to the cell cytotoxicity assay or culture^{60, 61}. They do demonstrate excellent specificity (99%).⁶¹ The lower sensitivity of these tests can be improved by performing EIAs on 2 or 3 specimens rather than on 1 specimen, which increases the diagnostic yield by 5%–10%.⁶² The lower sensitivity of these tests is because of the higher detection limits up to 10000 pg of toxin⁶³ as compared to 10 pg for cell cytotoxicity assay. Thus, a negative EIA does not reliably exclude a diagnosis of CDI.

Latex Agglutination Assay

Latex agglutination assay is based on the glutamate dehydrogenase (GDH) enzyme produced by *C. difficile*. The sensitivity of these tests approached almost 96%–100% in a recent study.⁶⁴ However certain other organisms can also produce GDH and also the positivity indicates only the presence of the organism, rather than in vivo production of *C. difficile* toxin. It is not recommended for routine clinical use.

Cell Cytotoxicity Assay

Cell cytotoxicity assay is the gold standard test for diagnosis of CDI. It detects as little as 10 picograms of toxin and it is the most sensitive available test for detection of toxin B.⁶⁵⁻⁶⁶ It is based on the principle that the toxins in the stool exert a cytopathic effect characterized by cell rounding which can be demonstrated in tissue culture. A centrifuged and filtered sample of stool diluted in phosphate buffered saline is added to a layer of cultured monolayer of cells, usually fibroblast or Chinese hamster ovary cells and examined after 24-48 hours later for cell rounding. A positive result is defined as a stool sample which causes cell rounding which is blocked by preincubation of the sample with specific *C. difficile* antitoxin.

The high sensitivity (94-100%) and specificity (99%) of the cytotoxicity assay is its major advantage. Disadvantages are its relatively high technical expertise and the 24-48 hours needed to complete the assay⁶⁷.

Clostridium difficile culture

Stool culture is seldom used for routine diagnosis because test turnaround takes 24–48 h and because it is not specific for in vivo production of toxins and can be positive among hospitalized patients who are asymptomatic carriers. However, because culture permits molecular typing of the or-

ganisms, it is essential for monitoring molecular epidemiology and antibiotic susceptibility.⁶⁵ We do not recommend its routine use in the diagnosis of CDI in clinical practice.

Polymerase Chain Reaction for toxin gene detection

Polymerase Chain Reaction (PCR) based primers for the detection of genes for toxins A and is highly sensitive and specific for the diagnosis of CDI.^{68, 69} Culture of the organisms may be required for PCR, which makes the process more technically demanding and challenging. A recent study based on the nested PCR assay reported a 99% concordance with the cytotoxicity assay and a sensitivity of 96.3% and a specificity of 100%⁶⁹.

Imaging

Imaging techniques are not routinely used for the diagnosis of CDI. Colonoscopy or sigmoidoscopy are useful when the diagnosis is doubtful or to assess the disease severity. Colonoscopy is the preferred diagnostic technique because PMC in up to a third of patients will involve the right colon only and will be missed by sigmoidoscopy⁵³.

Plain radiography is usually normal in patients with CDI, unless they have complications like ileus or toxic megacolon or perforation. CT imaging is useful in the diagnosis of PMC or fulminant CDI and the characteristic features include colonic-wall thickening, pericolonic stranding, the "accordion sign," and the "double-halo sign".⁷⁰ The accordion sign is seen with oral contrast and shows the high attenuation in the colonic lumen alternating with a low attenuation inflamed mucosa, while the double-halo sign is seen with intravenous contrast.⁷⁰ The presence of these signs in the right clinical setting justifies a probable diagnosis of CDI.

Treatment of CDI

The first step in treatment involves discontinuing the antibiotic, if possible. The Society for Healthcare Epidemiology of America recommends initiating empirical therapy for *C. difficile* immediately after stool procurement for patients with severe symptoms consistent with CDI.³⁶ Early initiation of treatment is critical in improving the outcome. If the inciting antibiotic cannot be stopped because of other sites of infection, then the antibiotics with the least likely risk of CDI should be used like aminoglycosides, trimethoprim or erythromycin/azithromycin. Agents that decrease the intestinal motility like narcotics, loperamide should be avoided because of the risk of decreasing toxin clearance and increasing the risk of ileus and/or megacolon⁷¹.

Specific antibiotic therapy should be initiated as soon as possible. Metronidazole in a dose of 250-500 mg four times a day for 10-14 days or oral vancomycin at 125-500 mg four times a day for 10-14 days is the treatment of choice in patients with CDI. Bacitracin, teicoplanin and fusidic acid have been used in the treatment of CDI, but their efficacy has not

Table IV. Characteristics of infection with hypervirulent BI/NAP1/027 Clostridium difficile infection (CDI)

1. Epidemiology

- Atypical, hypervirulent
- Isolated in 1984
- Increasing in incidence and severity
- Increased duration of hospitalization and health care costs
- Associated with fluoroquinolone use
- Isolated from 38 states in the US
- Also isolated from Canada, UK, Netherlands, Belgium, France, Austria, Ireland, Spain, Poland, Germany, Scotland, Sweden, Norway, Hungary, Luxembourg, Finland and Japan.

2. Virulence characteristics

- Mutation in TcdC at nucleotide position 117, a negative regulator of toxin production
- Increased toxin production (20-fold)
- Increased sporulation
- Additional gene encoding the binary toxin
- Increased resistance to fluoroquinolones

3. Treatment characteristics

- Associated with recurrent and severe disease
- Decrease in treatment response and increase in treatment failure to metronidazole.
- Oral vancomycin is the drug of choice

been proved superior to vancomycin/metronidazole in large systematic meta-analysis.^{72,73} A recent large meta-analysis of 1157 patients from 12 randomized trials assessed the efficacy of eight antibiotics for the treatment of CDI. None of the antibiotics are superior for symptomatic cure and/or reduction in complications.⁷⁴ Thus metronidazole is the initial drug of choice because of similar efficacy, lower cost and lesser risk of selecting vancomycin resistant enterococci in mild to moderate disease. However in patients with severe disease, multiple studies have shown a failure rate of 22-38% with metronidazole.⁷⁵ Studies have shown similar cure rates in patients with mild disease with either use of metronidazole or vancomycin, while in severe disease the cure rate with metronidazole is 76%, as compared to vancomycin, which gives a cure rate of 97%.⁷⁶ These data support the use of vancomycin as the first line treatment for severe CDI, also in patients with mild to moderate CDI who do not improve within 72 hours of initiation of treatment with metronidazole should be switched to vancomycin. Severe CDI requires aggressive treatment and doses up to 2 g/d of vancomycin may be required in patients with severe disease.

Patients with fulminant colitis require stoppage of the

inciting antibiotic, initiating treatment with oral vancomycin at a high dose of 500 mg every 6 hours which may be administered with a nasogastric tube because of paralytic ileus.

Emergent surgery is required for patients who do not respond to the above medical management and in patients with impending perforation and toxic megacolon. Patients usually undergo a sub total colectomy and a temporary ileostomy and are associated with a high perioperative mortality rate approaching close to 40%⁷⁷.

Decreasing Responsiveness of Clostridium difficile

Recent population based studies demonstrate that over the past 11 years the nature of C difficile colitis is changing with increased rate of C difficile diagnoses, increasing fatality, an increased total mortality rate, and an increased colectomy rate.⁷⁸⁻⁸¹ The increasing severity is thought to be due to increasing resistance of C difficile to standard first-line therapy.⁷⁸ Previously, the response rates to metronidazole was high (90%) and there was a lower recurrence rates with the use of first line metronidazole, but unfortunately recent reports^{41,82} show that the overall effectiveness of metronidazole is decreasing, particularly in patients with severe CDI and in intensive care unit patients⁸³.

Recurrent Disease

Recurrent CDI, including relapse or reinfection is a major problem in CDI and as many as 20% of patients who develop CDI will have 1 more recurrence following discontinuation of the antibiotic treatment. Diarrhea can recur within a week up to a month. Some patients have 5 or more recurrences. The probiotic *Saccharomyces boulardii* 500 mg twice daily is used in addition to antibiotics in studies and has reduced the likelihood of recurrence in two controlled trials.⁸⁴ However *S. boulardii* should not be used in immunocompromised patients and those with central intravenous lines because of the risk of fungemia.

A new antibiotic exposure, advanced age more than 65 years, underlying disease severity, a low serum albumin concentration (<2.5 g/dL) and stay in an intensive care unit are all important risk factors for recurrence.^{85,86} Studies using serotyping, PCR ribotyping, or chromosomal restriction endonuclease analysis prove that new strains of C difficile are responsible for 10-50% of recurrent infections favoring re-acquisition of hospital-based strains.⁸⁷ Also a higher concentration of anti-toxin antibody is associated with a decreased risk of recurrence⁸⁵.

Patients with first relapse, respond well to a repeat 14-day course of metronidazole or vancomycin. Long tapering courses of vancomycin or pulsed treatment reduce recurrence and are suggested for treating second relapse.⁸⁸ Because of the risk of often-irreversible neuropathy with long-term use of metronidazole, it is not used for treatment of second relapse. Recently, several small series reported the efficacy of rifaximin in treating recurrent CDI.⁸⁹ Similarly reconstitution of the fecal flora by administration of stool is effective in small series

⁹⁰ and other treatments including the use of active and passive immunization by administration of immunoglobulins or oral administration of antibodies from colostrum of cows immunized against toxins are under investigation for future use⁸⁶.

Increasing severity of CDI

In a recent study on the *C. difficile* related deaths in the US, the mortality rate has increased from 5.7 per million populations in 1999 to 23.7 per million in 2004. ⁹¹ In fact the paper reported a 35% per year increase in the mortality rate associated with *C. difficile* infection. During the same time, there was a 23% increase in the hospitalizations attributed to CDI from 2000 to 2005. Also there was an absolute increase in CDI hospitalizations, more than double in all age groups with increase in adjusted case-fatality rate for all CDI hospitalizations⁹².

Recent papers have highlighted a hypervirulent form of *C. difficile* strain, BI/NAP1/027 that is associated with a more severe and complicated disease with a higher mortality. The characteristics of the hypervirulent strain are listed in **table 4**. This strain appears to spread in the US and in a recent CDC report on the number of states with the BI/NAP1/027 strain of *C. difficile*, 38 states are identified to carry the hypervirulent strain of the bacterium. ^{12, 13} This particular strain of *C. difficile*: toxinotype III, North American PFGE type 1, and PCR ribotype 027 (NAP1/027) carries the binary toxin gene *cdtB* (cytolethal distending toxin B gene) and an 18–base pair deletion in *tcdC*; it produces 16–23 times more toxin A and B than the routine strain. ^{8, 9, 93} In addition, this hypervirulent strain is also associated with increased disease severity ^{6, 41} and possibly transmissibility and has caused outbreaks in Europe and the United States ^{9, 10, 42}.

The rising use of fluoroquinolones may be one of the reasons for selecting the hypervirulent BI/NAP1/027 *C. difficile* strain since it is resistant to this class of antibiotics and possibly less responsive to other antibiotics. This is occurring not only in the United States but also in UK and across Europe. Fluoroquinolones were most strongly associated with the development of *C. difficile* (attributable hazard ratio, 3.4) when compared to other antibiotics. ⁴¹ The increasing severity of *C. difficile* colitis may also be because of the increasing acuity of illness of hospitalized patients in the United States. Recent papers have reported a 23% increase in the hospitalizations and 35% per year increase in the mortality rate associated with *C. difficile* infection^{91, 92}.

Inflammatory bowel disease and CDI

Almost three decades before, LaMont et al postulated that *C. difficile* toxin complicates chronic inflammatory bowel disease (IBD) and contribute to relapse in some patients. ⁹⁴ Since then, isolated case series of *C. difficile* toxin contributing to symptomatic relapse in patients with IBD were

reported. ⁹⁵ More recently, studies from single tertiary care institutions as well as large nationwide inpatient databases have demonstrated an increase in incidence and severity of CDI in patients with IBD. ^{14, 96–97} *C. difficile* was the most common infection occurring in 5% of hospitalized IBD patients and 20% of those patients requiring colectomy. ⁹⁶ In addition to the increased susceptibility of acquiring CDI among patients with IBD, studies show that IBD may also be a risk factor for worse outcome when associated with CDI as compared to those without underlying IBD. ¹⁴ In all the studies published thus far, patients with Ulcerative colitis (UC) are at a greater risk of CDI as compared to Crohn's disease (CD) patients and non-IBD patients. The high frequency of immunomodulator use is proposed to be responsible for increased infection rate in the IBD population. ⁹⁶ Also colonic disease was an independent predictor of CDI. ⁹⁶ In addition to the increased mortality, CDI was associated with close to 46% increase in the length and cost of hospitalization among UC patients and 63 % increase in the length and cost of hospitalization among CD patients⁹⁷.

Economic impact of CDI

CDI is associated with rising health care costs. Kyne et al reported that each patient with CDI incurred a 54% higher hospitalization cost and stayed 3.6 days longer as compared to patients without CDI with a direct impact of \$1.1 billion per year. ⁹⁸ This did not include patients in nursing homes or long-term facilities with CDI and thus the health care costs may be much higher than what has been studied. In fact the health care expenditure is expected to be close to \$ 3.2 billion dollars. ⁹⁹ The effects of *C. difficile* infection certainly go beyond costs. A Retrospective analysis of its morbidity in surgical patients has shown that *C. difficile* was an independent predictor of length of stay, which increased by 16 days, cost of hospitalization increased by \$77,483 and the mortality rate increased by 3.4-fold compared with patients who did not acquire *C. difficile*¹⁰⁰.

Conclusions

CDI has continuously evolved over the years rising from a benign diarrhea with antibiotic use to a significant public health problem with epidemic proportions. CDI poses substantial challenge to epidemiologists, infection control practitioners, gastroenterologists, surgeons and hospital administration. The rising incidence, with increasing hospitalization rates and duration, and increasing morbidity and mortality is of great concern. Heightened public awareness of the increasing disease burden of CDI is an important first step in controlling this epidemic. In addition, preventive measures are the key and require concerted effort from all quarters from epidemiologists to hospital administration and clinicians if we are to control this infection in the near future.

REFERENCES

1. Weir E, Flegel K. Protecting against Clostridium difficile illness. CMAJ. 2005; 172: 1178.
2. Bartlett JG, Chang TW, Gurwith M, et al: Antibiotic-associated pseudo membranous colitis due to toxin-producing clostridia. N Engl J Med 1978; 298:531-534
3. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of Clostridium difficile and Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2008; 46 (Suppl 1). S4-11.
4. Morris AM, Jobe BA, Stoney M, et al. Clostridium difficile colitis: an increasingly aggressive iatrogenic disease? Arch Surg. 2002; 137:1096-1100.
5. Dallal RM, Harbrecht BG, Boujoukas AJ, et al. Fulminant Clostridium difficile: an underappreciated and increasing cause of death and complications. Ann Surg. 2002; 235:363-372.
6. Pepin J, Valiquette L, Alary ME, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. CMAJ. 2004; 171:466-472.
7. Wysowski DK. Increase in deaths related to enterocolitis due to Clostridium difficile in the United States, 1999-2002. Public Health Rep. 2006; 121:361-2.
8. Warny M, Pepin J, Fang A, et al. Toxin production by an emerging strain of Clostridium difficile associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. Lancet. 2005;366(9491):1079-1084
9. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, et al. Emergence of an epidemic, toxin gene variant strain of Clostridium difficile responsible for outbreaks in the United States between 2000 and 2004. N Engl J Med. 2005; 353:2433-41.
10. Kazakova SV, Ware K, Baughman B, et al. A hospital outbreak of diarrhea due to an emerging epidemic strain of Clostridium difficile. Arch Intern Med. 2006; 166: 2518-24.
11. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, Davidson DM. The emerging infectious challenge of clostridium difficile-associated disease in Massachusetts hospitals: clinical and economic consequences. Infect Control Hosp Epidemiol. 2007; 28: 1219-27. Epub 2007 Oct 3.
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for community-associated Clostridium difficile--Connecticut, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008; 57(13): 340-3.
13. CDC. Severe Clostridium difficile-associated disease in populations previously at low risk---four states, 2005. MMWR 2005; 54:1201-5.
14. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG. Excess hospitalization burden associated with Clostridium difficile in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2008;57;205-210
15. Hall IC, O'Toole E. Intestinal flora in newborn infants with description of a new pathogenic anaerobe. Am. J. Dis. Child 1935; 49:390-402
16. Warny M and Kelly CP. Pathogenicity of Clostridium difficile toxins. In: Microbial Pathogenesis and the Intestinal Epithelial Cell, 2003; 503-523. ed. Hecht G. Washington, DC: ASM Press.
17. Tan KS, Wee BY, Song KP: Evidence for holin function of tcdE gene in the pathogenicity of Clostridium difficile. J Med Microbiol 2001; 50:613-619.
18. Riegler M et al. Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. J Clin Invest 1995; 95:2004-2011.
19. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, et al. Nosocomial acquisition of Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 1989; 320:204-210.
20. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, et al. Nosocomial Clostridium difficile colonization and disease. Lancet 1990; 336: 97-100
21. Fekety R, Kim KH, Brown D, et al. Epidemiology of antibiotic-associated colitis; isolation of Clostridium difficile from the hospital environment. Am. J. Med. 1981; 70:906-908
22. Kim KH, Fekety R, Batts DH, et al. Isolation of Clostridium difficile from the environment and contacts of patients with antibiotic-associated colitis. J. Infect. Dis. 1981; 143:42-50
23. Larson HE, Price AB, Honour P, et al: Clostridium difficile and the etiology of pseudomembranous colitis. Lancet 1978; 1:1063-1066.
24. Asensio A, Vaque-Rafart J, Calbo-Torrecillas F, et al. Increased rates in Clostridium difficile infection among hospitalized patients, Spain 1999-2007. Euro Surveill. 2008; 13. 18943
25. Borriello SP. The influence of the normal flora on Clostridium difficile colonization of the gut. Ann. Med. 1990; 22:61.67
26. Choudhry MN, Soran H, Ziglam HM. Overuse and inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in patients with Clostridium difficile-associated disease. QJM. 2008; 101:445-8. Epub 2008 Apr 14.
27. Kelly CP. Immune response to Clostridium difficile infection. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996; 8:1048-53
28. Kim PH, Iaconis JP, Rolfe RD. Immunization of adult hamsters against Clostridium difficile-associated ileocectitis and transfer of protection to infant hamsters. Infect. Immun. 1987; 55:2984-92
29. Viscidi R, Laughon BE, Yolken R, et al. Serum antibody response to toxins A and B of Clostridium difficile. J. Infect. Dis. 1983; 148:93-100
30. Kelly CP, Pothoulakis C, Orellana J, et al. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to Clostridium difficile toxin A inhibit toxin A-receptor binding. Gastroenterology 1992; 102:35-40
31. Warny M, Vaerman JP, Avesani V, et al M. Human antibody response to Clostridium difficile toxin A in relation to clinical course of infection. Infect. Immun. 1994; 62:384-89
32. Wilson KH, Freter R: Interaction of Clostridium difficile and Escherichia coli with microfloras in continuous-flow cultures and gnotobiotic mice. Infect Immun 1986; 54:354-358.
33. Borriello SP, Barclay FE: An in vitro model of colonization resistance to Clostridium difficile infection. J Med Microbiol 1986; 21:299-309.
34. Kelly CP, LaMont JT: Clostridium difficile infection. Annu Rev Med 1998; 49:375-390
35. Eglow R, Pothoulakis C, Itzkowitz S, et al: Diminished Clostridium difficile toxin A sensitivity in newborn rabbit ileum is associated with decreased toxin A receptor. J Clin Invest 1992; 90:822-829.
36. Gerding DN, Johnson S, Peterson LR, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and colitis. Infect Control Hosp Epidemiol 1995; 16:459-77.
37. Bignardi GE. Risk factors for Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 1998; 40:1-15.
38. Bartlett JG. Clinical practice: antibiotic-associated diarrhea. N Engl J Med 2002; 346:334-9.
39. Sunenshine RH, McDonald LC. Clostridium difficile-associated disease: new challenges from an established pathogen. Cleve Clin J Med 2006; 73:187-97.

40. Gaynes R, Rimland D, Killum E, et al. Outbreak of Clostridium difficile infection in a long-term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis* 2004; 38:640–5.
41. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for Clostridium difficile-associated diarrhea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1254–60.
42. Loo VG, Poirier L, Miller MA, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med* 2005; 353:2442–9.
43. Anand A, Glatt AE. Clostridium difficile infection associated with antineoplastic chemotherapy: a review. *Clin Infect Dis* 1993; 17:109–13.
44. Viscidi R, Willey V, Bartlett JG. Isolation rates and toxigenic potential of Clostridium difficile isolates from various patient populations. *Gastroenterology* 1981; 81:5-9.
45. Aronsson B, Mollby R, Nord CE. Diagnosis and epidemiology of Clostridium difficile enterocolitis in Sweden. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14(Suppl D): 85–95.
46. Karlstrom O, Fryklund B, Tullus K, et al. A prospective nationwide study of Clostridium difficile-associated diarrhea in Sweden. The Swedish C. difficile Study Group. *Clin Infect Dis* 1998; 26:141–5.
47. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med* 1982; 306:1010–2.
48. Pothoulakis C: Pathogenesis of Clostridium difficile-associated diarrhea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:10411047.
49. Warny M, Keates AC, Keates S, et al: p38 MAP kinase activation by Clostridium difficile toxin A mediates monocyte necrosis, IL-8 production, and enteritis. *J Clin Invest* 2000; 105:1147-1156.
50. Mogg GA, Keighley MR, Burdon DW, et al. Antibiotic-associated colitis—a review of 66 cases. *Br J Surg* 1979; 66:738–42.
51. Young VB, Schmidt TM. Antibiotic-associated diarrhea accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *J Clin Microbiol* 2004; 42:1203–6.
52. Johnson S, Homann SR, Bettin KM, et al. Treatment of asymptomatic Clostridium difficile carriers (fecal excretors) with vancomycin or metronidazole. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1992; 117:297-302
53. Tedesco FJ, Corless JK, Brownstein RE. Rectal sparing in antibiotic associated pseudomembranous colitis: a prospective study. *Gastroenterology* 1982; 83: 1259-60
54. Rubin MS, Bodenstien LE, Kent KC: Severe Clostridium difficile colitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:350-354.
55. Morris JB, Zollinger RM Jr, Stellato TA. Role of surgery in antibiotic induced pseudomembranous enterocolitis. *Am. J. Surg.* 1990; 160:535-39
56. Morris LL, Villalba MR, Glover JL. Management of pseudomembranous colitis. *Am. Surg.* 1994; 60:548-52
57. Tedesco FJ, Barton RW, Alpers DH. Clindamycin-associated colitis: a prospective study. *Ann Intern Med* 1974; 81:429–33
58. Jacobs, A, Bernard K, Fishel R, et al. Extracolonic manifestations of Clostridium difficile infections. Presentation of 2 cases and review of literature. *Medicine (Baltimore)* 2001 Mar; 80 (2): 88-101.
59. Kralovich KA, Sacksner J, Karmy-Jones RA et al. Pseudomembranous colitis with associated fulminant ileitis in the defunctionalized limb of a jejunal-ileal bypass. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 622-624.
60. Delmee M, Van Broeck J, Simon A, et al. Laboratory diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea: a plea for culture. *J Med Microbiol* 2005; 54:187–91
61. O'Connor D, Hynes P, Cormican M, et al. Evaluation of methods for detection of toxins in specimens of feces submitted for diagnosis of Clostridium difficile-associated diarrhea. *J Clin Microbiol* 2001; 39:2846–9.
62. Manabe YC, Vinetz JM, Moore RD, et al. Clostridium difficile colitis: an efficient clinical approach to diagnosis. *Ann Intern Med* 1995; 123:835–40.
63. Viscidi R, Laughon BE, Hanvanich M, et al. Improved enzyme immunoassays for the detection of antigens in fecal specimens. Investigation and correction of interfering factors. *J Immunol Methods* 1984; 67:129–43.
64. Ticehurst JR, Aird DZ, Dam LM, et al. Effective detection of toxigenic Clostridium difficile by a two-step algorithm including tests for antigen and cytotoxin. *J Clin Microbiol* 2006; 44:1145–9.
65. Wilkins TD, Lyerly DM. Clostridium difficile testing: after 20 years, still challenging. *J Clin Microbiol* 2003; 41:531–4.
66. Merz CS, Kramer C, Forman M, et al: Comparison of four commercially available rapid enzyme immunoassays with cytotoxin assay for detection of Clostridium difficile toxin(s) from stool specimens. *J Clin Microbiol* 1994; 32:1142-1147.
67. National Clostridium difficile Standards Group: report to the Department of Health. *J Hosp Infect* 2004; 56(Suppl 1):1–38.
68. Morelli MS, Rouster SD, Giannella RA et al: Clinical application of polymerase chain reaction to diagnose C. difficile in hospitalized patients with diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 669-674.
69. Alonso R, Munoz C, Gros S, et al: Rapid detection of toxigenic Clostridium difficile from stool samples by a nested PCR of toxin B gene. *J Hosp Infect* 1999; 41:145-149.
70. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK. Pseudomembranous colitis: spectrum of imaging findings with clinical and pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19:887–97.
71. Walley T, Milson D: Loperamide-related toxic megacolon in Clostridium difficile colitis. *Postgrad Med J* 1990; 66:582
72. Kelly CP, LaMont JT: Treatment of Clostridium difficile diarrhea and colitis. In: Wolfe MM, ed. *Therapy of Digestive Disorders*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006: 734-744.
73. Zimmerman MJ, Bak A, Sutherland LR: Review article: Treatment of Clostridium difficile infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:1003-1012.
74. Nelson R. Antibiotic treatment for Clostridium difficile associated diarrhea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3: CD004610.
75. Miller MA. Clinical management of Clostridium difficile associated disease. *Clin Infect Dis* 2007; 45 (Suppl 2): S122-28.
76. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 302-7.
77. Synnott K, Mealy K, Merry C, et al: Timing of surgery for fulminating pseudomembranous colitis. *Br J Surg* 1998; 85:229-231.
78. Layton BA, McDonald LC, Gerding DN, et al. Changing patterns of Clostridium difficile disease: a report from infectious diseases physicians. In: Program and abstracts of the Infectious Diseases Society of America 2004 Annual Meeting; September 30-October 4, 2004; Boston, MA. Abstract 563

79. Ricciardi R, Rothenberger DA, Madoff RD, et al. Increasing Prevalence and Severity of Clostridium difficile Colitis in Hospitalized Patients in the United States. *Arch Surg*. 2007; 142:624-631
80. DuPont HL, Garey K, Caeiro JP, et al. New advances in Clostridium difficile infection: changing epidemiology, diagnosis, treatment and control. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21:500-7.
81. Dubberke ER, Butler AM, Reske KA, et al. Attributable outcomes of endemic Clostridium difficile-associated disease in nonsurgical patients. *Emerg Infect Dis*. 2008 ;14:1031-8.
82. Musher DM, Aslam S, Logan N, et al. Relatively poor outcome after treatment of Clostridium difficile colitis with metronidazole. *Clin Infect Dis*. 2005; 40: 1586-90.
83. Fernandez A, Anand G, FriedenberG F. Factors associated with failure of metronidazole in Clostridium difficile-associated disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38:414-18.
84. McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of Saccharomyces boulardii in combination with standard antibiotics for Clostridium difficile disease. *JAMA* 1994; 271: 1913-18
85. Kyne L, Warny M, Qamar A, et al. Association between antibody response to toxin A and protection against recurrent Clostridium difficile diarrhea. *Lancet* 2001; 357: 189-93.
86. Nair S, Yadav D, Corpuz M, et al. Clostridium difficile colitis: factors influencing treatment failure and relapse—a prospective evaluation. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1873-76
87. Noren T, Akerlund T, Back E, et al. Molecular epidemiology of hospital-associated and community-acquired Clostridium difficile infection in a Swedish county. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 3635-43
88. McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1769-75
89. Johnson S, Schriever C, Galang M et al: Interruption of recurrent C. difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. *Clin Infect Dis* 2007; 846-848.
90. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing Clostridium difficile diarrhea in six patients. *Lancet* 1989; 1:1156-60.
91. Redelings MD, Sorvillo F, Mascola L. Increase in Clostridium difficile-related mortality rates, United States, 1999-2004. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2007 Sep [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/EID/content/13/9/1417.htm>
92. Zilderberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Increase in adult Clostridium difficile-related hospitalizations and case fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 929-31.
93. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, et al. tcd C genotypes associated with severe TcdC truncation in an epidemic clone and other strains of Clostridium difficile. *J Clin Microbiol* 2007; 45:215-21
94. LaMont JT, Trnka YM. Therapeutic implications of Clostridium difficile toxin during relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Lancet* 1980; 1: 381-83
95. Trnka YM, LaMont JT. Association of Clostridium difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 693-96
96. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 345-51
97. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol*. 2008 ;103:1443-50. Epub 2008 May 29.
98. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, et al. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to Clostridium difficile. *Clin Infect Dis*. 2002 1; 34:346-53. Epub 2001 Dec 17.
99. O'Brien JA, Lahue BJ, Caro JJ, et al. The emerging infectious challenge of clostridium difficile-associated disease in Massachusetts's hospitals: clinical and economic consequences. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007; 28: 1219-27. Epub 2007 Oct 3.
100. Zerey M, Paton BL, Lincourt AE, et al. The burden of Clostridium difficile in surgical patients in the United States. *Surg Infect (Larchmt)*. 2007; 8: 557-66

su web
de referencia
sobre **información**
gastrointestinal



www.infogastro.es

Servicio Bibliográfico

Solicitud y envío gratuito de artículos

Formación Médica Continuada

Proyecto Yamada (acreditado)

GH Continuada

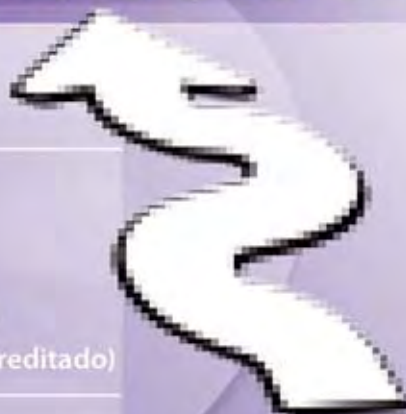
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

Lesiones por AINE y medidas de prevención (acreditado)

Calculadora de Digestivo

Banco de imágenes

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



NEX-00-0000-A


Nexium[®]
esomeprazol

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

DIARREA CRÓNICA: UN RETO DIAGNÓSTICO

Pérez Aisa A., Méndez Sánchez I.M., Albadea Moreno C.

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Introducción

La diarrea crónica supone un reto diagnóstico en la práctica clínica habitual, ya que es un cuadro sindrómico con diagnóstico complejo en el que están implicadas múltiples etiologías. De igual forma, se han ensayado y están disponibles numerosas pruebas diagnósticas, de rentabilidad más ó menos exacta, con una aplicabilidad en algunos casos dudosa y una accesibilidad que también puede variar según en el ámbito en el que nos encontremos.

En relación con la literatura, hay escasos estudios, tanto epidemiológicos como para evaluar las diferentes estrategias diagnósticas ó terapéuticas, con diseño apropiado. Las guías clínicas se basan en opiniones de expertos ó bien en unidades especializadas y no en criterios de medicina basada en la evidencia. En ocasiones llegamos al diagnóstico por exclusión y a la hora de plantear el tratamiento este resulta frustrante. En este artículo intentaremos resolver algunas de las cuestiones en cuanto al manejo diagnóstico de los pacientes con diarrea crónica. Por ello, vamos a establecer seis retos diagnósticos: 1) Establecer el concepto, 2) Buscar pautas para el diagnóstico, 3) Establecer la etiología, 4) Clasificar tipo de diarrea y correlacionarla con etiología, 5) Utilizar las múltiples pruebas diagnósticas de una forma racional y 6) Proponer un algoritmo de actuación.

Primer reto: establecer el concepto

Se define la diarrea crónica por tres ó más deposiciones al día, de consistencia disminuida¹ y con un peso total de las heces superior a 250 g/día, durante al menos cuatro semanas.

La prevalencia en la población general no está bien establecida, ya que los estudios existentes son muy diferentes en cuanto al diseño, definición y características de la población^{2,3}. Si nos basamos en la definición de la diarrea crónica como un aumento en la frecuencia de las deposiciones, la prevalencia en Estados Unidos se establece en el 5% de la población general^{3,4,5}.

La primera cuestión es si realmente nos encontramos ante una diarrea crónica verdadera, descartando una falsa diarrea ó bien si se puede tratar de una diarrea funcional asociada a síndrome de intestino irritable (**Figura 1**). Debemos considerar los datos en relación al número de deposiciones diarias, la consistencia de estas, y el peso de las deposiciones. Al igual, es importante diferenciar diarrea orgánica de funcional. Sugieren organicidad la presencia de los siguientes criterios: duración corta (menos de tres meses), nocturnidad, carácter continuo del cuadro (todos los días y no intermitente), comienzo súbito, pérdida ponderal (más de 5 kilos), au-

Figura 1. Diagnóstico diferencial entre diarrea verdadera, falsa diarrea y diarrea funcional

	DIARREA CRONICA	FALSA DIARREA	DIARREA FUNCIONAL
>3 Deposiciones /día	SI	SI	SI
Heces líquidas	SI	SI	Inconstante
Heces >250 gr/día	SI	NO	NO

mento de VSG, niveles bajos de albúmina y hemoglobina, y peso de heces > 400g/día^{7,8}. La presencia de al menos tres de estos criterios tienen una especificidad en torno al 90%⁷. La falsa diarrea se produce en pacientes con estenosis del colon distal ó recto que permite sólo el paso de heces líquidas. De esta forma aunque el paciente presenta al menos tres deposiciones líquidas al día, éstas son de escaso volumen por lo que su peso total es inferior a 250 g/día. En estos casos siempre se deberá evaluar la posibilidad de patología tumoral. En la diarrea funcional asociada al síndrome del intestino irritable (SII) las heces no suelen ser persistentemente líquidas siendo su volumen diario normal. Además en estos casos hay dolor abdominal que tiende a mejorar tras la deposición⁶.

Segundo reto: buscar pautas para el diagnóstico

En todo proceso diagnóstico la anamnesis es una pieza clave y en este cuadro sindrómico cobra aún mayor importancia. La anamnesis debe de incluir recogida de información en relación con (Figura 2)⁹:

- Características de las heces: presencia de sangre (puede sugerir la presencia de neoplasias ó enfermedad inflamatoria intestinal (EII), esteatorrea (sugere de malabsorción ó maladigestión), coloración, nocturnidad.

- Volumen de las heces: heces muy voluminosas indican patología en intestino delgado; heces poco voluminosas indican patología en colon
- Presencia de dolor abdominal: Habrá que valorar como posibles etiologías: SII, isquemia intestinal, obstrucción intestinal.
 - Momento de aparición: si se desencadena el despeño diarreico tras la ingesta (sospechar malabsorción ó maladigestion) ó con carácter nocturno (diarrea secretora).
 - Duración de los síntomas
 - Pérdida de peso: Si no hay pérdida de peso a pesar de presentar diarrea durante varias semanas indica que tanto la digestión como la absorción están conservadas, sugiriendo que la diarrea es de tipo secretor, manteniéndose en periodos de ayunos⁶. En cambio, si hay pérdida de peso sugiere una malabsorción, maladigestión ó proceso neoplásico.
 - Investigar la posibilidad de viajes recientes que nos puede poner sobre la pista de diarrea infecciosa, diarrea idiopática secretora.
 - Factores de riesgo asociados como son la infección por VIH
 - Presencia de incontinencia fecal, que puede se descrita como diarrea por el paciente aunque realmente se trate de escapes.
 - Cirugía previa: Debe ser cuidadosa la recogida de datos en relación a gastrectomía, vagotomía, colecistec-

Figura II. Claves para una buena anamnesis e implicaciones de hallazgos en relación a valorar posibles etiologías

CUESTIONES	IMPLICACIONES
Características de las deposiciones: Sangre Esteatorrea - alimentos Coloración Nocturnidad	Neoplasia - EII Malabsorción - Maladigestión Celíaquia Orgánica
Presencia de dolor abdominal	SII - Isquemia intestinal - Obstrucción
Pérdida de peso	Malabsorción - Insuficiencia pancreática - Neoplasias
Fármacos - Drogas	Colitis pseudomembranosa - Efectos secundarios de fármacos - Enteritis postrádrica - Abuso laxantes - VIH
Síntomas extraintestinales	Hipertirodismo - DM - Vasculitis - Whipple - TBC- EII
Intolerancia a alimentos (leche, verdura, otros...)	Lactosa - Fructosa - Sorbitol
Presencia de meteorismo	Intolerancia a carbohidratos - SIBO
Cirugía previa	Postquirúrgica - Postcolecistectomía
Historia familiar	Celiaquia - EII - Neoplasias endocrinas múltiples - Defectos congénitos de absorción
Viajes - Agua contaminada	Diarrea infecciosa
Historia sexual	VIH

tomía, resección intestinal⁷ porque en un alto porcentaje de casos, hasta en un 39% en unidades especializadas que evalúan diarrea refractaria o no diagnosticada, la etiología de ese cuadro diarreico finalmente guarda relación estrecha con la intervención quirúrgica¹⁷.

- Historia familiar: Puede existir agrupación familiar en enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, neoplasia colorrectal, neoplasia endocrina múltiple.

- Presencia de otros síntomas concomitantes: Nos puede hacer pensar en patología como EII, hipertiroidismo, diabetes mellitus, enfermedad de Whipple, tuberculosis, mastocitosis.

- Toma de medicación ó determinados alimentos: Se debe ser exhaustivo en el interrogatorio sobre antibióticos (colitis pseudomembranosa), fármacos de nueva instauración (efectos secundarios), valorar el antecedente de radioterapia (enteritis actínica. Se tiene que establecer si la presencia de diarrea guarda relación con el consumo de algunos alimentos (lactosa, fructosa, sorbitol).

La exploración física puede ayudarnos aunque rara vez da un diagnóstico definitivo. Tenemos que prestar atención en el balance hídrico, estado nutricional (puede estar deteriorado en situaciones relacionadas con malabsorción), coloración de la piel y mucosas (anemia: EII, neoplasia), presencia de adenopatías (neoplasia, infección por VIH), exoftalmos y masa tiroidea (hipertiroidismo), rash cutáneo, lesiones cutáneas (pypoderma gangrenoso en EII) (Figura 3), aftas bucales ó dermatografismo, cicatriz abdominal de cirugía previa. La exploración abdominal nos puede poner de manifiesto masas, hepatomegalia, distensión abdominal ó ascitis. Es importante realizar una adecuada exploración rectoanal para identificar fisuras (Figura 4) ó fístulas y valorar el tono esfinteriano (bajo tono en incontinencia fecal).

Las exploraciones complementarias que se pueden plantear de inicio son múltiples pero se propone realizar de inicio: analítica con hemograma, electrolitos, función tiroidea, albúmina, proteínas totales y test de sangre oculta en heces⁹. La utilización de la proteína C reactiva (PCR) como parámetro de inflamación y su utilidad como cribaje no está claramente demostrada. Aunque la diarrea de origen infeccioso no es de las causas más frecuentes en pacientes inmunocompetentes,



Figura 3

Pyoderma gangrenoso en paciente con enfermedad inflamatoria intestinal.



Figura 4

Exploración rectoanal: Fisura perianal profunda.

si hay que descartar su presencia y la realización de coprocultivos es recomendado por todas las guías. Se debe valorar la presencia de *Clostridium difficile* si sobre todo ha habido consumo previo de antibióticos. La ecografía abdominal es siempre útil como primera medida en el diagnóstico etiológico de la diarrea crónica asociada a pérdida de peso por su capacidad para valorar el hígado, la vía biliar y el páncreas, su accesibilidad, carácter no invasivo y bajo coste⁶. En relación con las exploraciones endoscópicas, se plantea la cuestión de la rentabilidad de rectosigmoidoscopia con biopsias o ileocolonoscopía; en este sentido la revisión de la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)¹² recomienda inicialmente la primera opción (rectosigmoidoscopia y toma de biopsias del colon descendente, sigma y recto) aunque, si existe pérdida ponderal significativa, sangre oculta en heces positiva, alteración en ileon terminal ó en colon proximal en prueba de imagen, o datos no concluyentes en rectosigmoidoscopia previa, recomiendan ileocolonoscopía con biopsias.

Tercer reto: establecer la etiología

La prevalencia de las diferentes etiologías varía en función del nivel socioeconómico del paciente. Si consideramos en países desarrollados⁷:

Etiologías según orden de frecuencia:

- Enfermedad inflamatoria intestinal: Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa.
- Síndromes de malabsorción.
- Fármacos: antibióticos, antiácidos, laxantes, antiarrítmicos, antineoplásicos, antihipertensivos, AINES, misoprostol.
- Aditivos alimentarios y dietéticos o determinados alimentos: sorbitol, fructosa, cafeína, alcohol.
- Cirugía gastrointestinal: gastrectomía, vagotomía, colecistectomía, resección intestinal, by-pass.
- Infecciones crónicas/recurrentes: giardia, amebiasis, *Clostridium difficile*.
- Endocrino-metabólicas: hipertiroidismo, diabetes mellitus, insuficiencia adrenal.
- Enteritis actínica.
- Isquemia intestinal.

- Diarrea paradójica: Cáncer colon.
- Impactación fecal: pseudodiarrea.
- Diarrea funcional.

Las etiologías más infrecuentes corresponden a:

• Colitis microscópica: Colitis colágena y linfocítica: Aparece entre un 4% y 13%^{18, 19} de los pacientes con diarrea crónica. Además, es una entidad en la que su incidencia está incrementándose con el tiempo (0.8/100.000 personas en el período 1985-89 comparado con 19.1/100.000 personas en el período 1998-2001 en series americanas)²⁰ probablemente por su búsqueda activa con biopsias generalizadas

• Tumores productores de hormonas: Vipoma, gastrinoma, adenoma vellosa, carcinoide, carcinoma medular de tiroides, ganglioneuroma, feocromocitoma, mastocitosis.

• Enfermedades sistémicas: Amiloidosis, esclerodermia.

- Linfoma intestinal.
- Alergia alimentaria.
- Diarrea idiopática crónica autolimitada

Cuarto reto: clasificación de la diarrea y correlación con la etiología

Podemos clasificar la diarrea según su fisiopatología en tipos que a su vez están correlacionados con una etiología concreta:

1) Diarrea inflamatoria

Las características de este tipo de diarrea es su asociación a fiebre, dolor abdominal, rectorragia y, suele acompañarse de síntomas extraintestinales.

La etiología en la que se debe pensar ante un cuadro de estas características⁹:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), diverticulitis, yeyunoileitis ulcerativa.
- Infecciosas: colitis pseudomembranosa, infecciones bacterianas enteroinvasivas (TBC, yersinia), infecciones virales (citomegalovirus, herpes simplex), amebiasis u otras parasitosis.
- Colitis isquémica
- Enteritis actínica
- Neoplasias: adenocarcinoma de colon ó linfoma

Para su diagnóstico se han buscado parámetros indicativos de inflamación. La utilidad de los leucocitos fecales como parámetro de inflamación es dudosa ya que su sensibilidad es del 70% y su especificidad 50%¹⁰, por lo que no es un buen método diagnóstico para este tipo de diarrea. La calprotectina fecal ó la lactoferrina fecal (marcadores de polimorfonucleares) no se utilizan en la práctica clínica habitual debido a que no se disponen estudios concluyentes que demuestren su utilidad^{9,11}.

2) Diarrea secretora

Es aquel tipo de diarrea caracterizada por heces muy voluminosas, acuosas, indoloras, persisten después del ayuno y presentan un hiato osmótico inferior a 50mOsm/kg. Entre las posibles etiologías tenemos⁹:

- Abuso de laxantes, fármacos ó alcohol.
- Postcolecistectomía ó malabsorción ileal de sales biliares.
- Síndromes genéticos: clorhidrorrea.

- Infecciones bacterianas.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, colitis microscópica, diverticulitis.
- Vasculitis.
- Alteraciones de la motilidad: postvagotomías, postsimpatectomías, neuropatía autonómica diabética, hipertiroidismo, SII.
- Tumores neuroendocrinos: gastrinoma, VIPoma, somatostatina, carcinoide, carcinoma medular de tiroides, mastocitosis.
- Neoplasias: colon, linfoma, adenoma vellosa.
- Enfermedad de Addison.
- Diarrea secretora idiopática.

En el planteamiento diagnóstico deberemos además de excluir de forma fehaciente la posibilidad de infección, indicar la realización de un estudio radiológico de intestino delgado (tránsito intestinal ó enteroclis) y la realización de pruebas más específicas como la determinación en plasma de somatostatina, gastrina, VIP y calcitonina; en orina, determinación de 5 hidroxindolacético, metanefrinas e histamina; determinación de niveles de TSH, estimulación con ACTH, determinación de inmunoglobulinas y proteinograma. En caso de sospecha de malabsorción de sales biliares realizar el test específico ó tratamiento de prueba con resinas de intercambio iónico.

3) Diarrea osmótica

La sobrecarga de sustancias hiperosmóticas en la luz intestinal, poco absorbibles, atraen líquido e impiden su reabsorción en el colon. Los solutos hiperosmolares pueden ser o bien sustancias ingeridas, como laxantes osmóticos, o bien formarse intraluminalmente como consecuencia de una malabsorción y/o maladigestión.

Las características de este proceso es su larga duración, el estar asociado a pérdida ponderal significativa con parámetros asociados de desnutrición y anemia.

Las causas que pueden dar lugar a una diarrea osmótica pueden ser⁹:

- Laxantes osmóticos, antiácidos y reconstituyentes con magnesio, laxantes aniónicos con sulfatos o fosfatos. Probablemente para su exclusión necesitaremos además de una alta sospecha diagnóstica, alguna prueba específica como la determinación de magnesio en heces, detección de antraquinónicos o emetina o presencia de melanos coli.
- Malabsorción mucosa: si cursa sin esteatorrea se plantea la posibilidad de una malabsorción de hidratos de carbono bien por ausencia o disminución de las disacaridasas de origen congénito o adquirido (lactosa, fructosa). En pacientes con riesgo de sobrecrecimiento bacteriano también se produce malabsorción intestinal. Si cursa con esteatorrea habrá que valorar la posibilidad de etiologías como la celiaquía, enfermedad de Whipple ó isquemia mesentérica.

4) Diarrea con esteatorrea

Las heces esteatorreicas son heces voluminosas, sin forma, de color amarillo grisáceo, que flotan en el agua por su menor densidad y contenido en gas¹³. Estas heces son típicas de la malabsorción y maladigestión¹⁴.

Síndrome de malabsorción: Enfermedades de la mucosa (celiaquía, Whipple), síndrome de intestino corto, so-

brecrecimiento bacteriano, isquemia mesentérica crónica.

Síndrome de maladigestión: En casos de insuficiencia pancreática exocrina secundaria a¹⁵ pancreatitis crónica, fibrosis quística, resección pancreática, gastrectomías, síndrome de intestino corto, déficit de alfa 1 antitripsina, hemocromatosis hereditaria, o cuando existe una concentración inadecuada de ácidos biliares en la luz del intestino.

Existen una gran variedad de test diagnósticos pero el gold-standard es la cuantificación de grasa fecal mediante el test de Van de Kamer¹⁶, aunque hoy en día, se pueden utilizar otros test diagnósticos más sencillos que comentaremos más adelante.

Quinto reto: uso de las pruebas diagnósticas de una forma racional

A la hora de afrontar un procedimiento diagnóstico en la diarrea crónica es necesario, por un lado, tener conocimiento de las diferentes pruebas diagnósticas disponibles para llevar a cabo dicho diagnóstico, y por otro, la utilización de los mismos de una forma racional.

1) Pruebas diagnósticas para valorar malabsorción

Las pruebas de malabsorción han sido usadas clásicamente para distinguir los defectos de absorción en la mucosa de intestino delgado.

Dentro de este grupo se incluye el Test de la D-Xilosa, cuya base se sustenta en la capacidad que tiene la D-Xilosa para absorberse directamente en duodeno y yeyuno proximal, sin sufrir ningún proceso de digestión. Para llevar a cabo dicha prueba diagnóstica es necesario que se conserve la integridad de la mucosa, tanto anatómica como funcional. El procedimiento consiste en la administración por vía oral de 25 gramos de D-Xilosa diluidos en 600 ml de agua, con recogida de orina de 5 horas posteriores (se considera patológico la presencia de niveles inferiores a 5 gramos) y muestras sanguíneas basales, a los 15, 30 y 60 minutos (una concentración plasmática menor a 20 mg/dl a los 60 minutos tras la sobrecarga se considera patológica) (Figura 5).

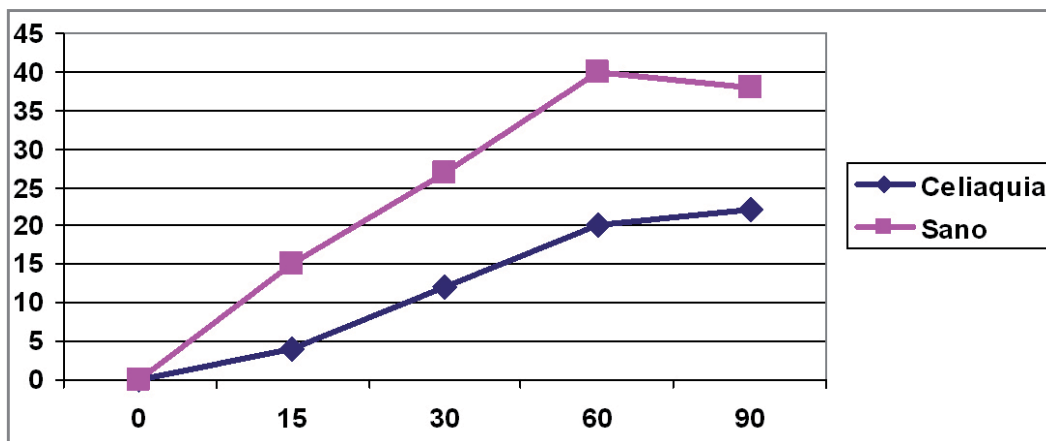


Figura 5

Test de D-xilosa en sujeto sano y en paciente con enfermedad celíaca (malabsorción mucosa y D-xilosa positiva)



Figura 6

Gastrolyzer: medidor de hidrógeno para test de aliento espirado (ISOMED)

En caso de obtener resultados patológicos sería obligado realizar biopsia intestinal, ya que ésta supone el diagnóstico específico en diferentes enfermedades entre las que destacan enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia, linfoma Intestinal primario, enteritis eosinofílica, enfermedades parasitarias, linfangiectasia intestinal y enfermedad celíaca.

Otra prueba diagnóstica que se incluye dentro de este grupo son los Test de malabsorción de carbohidratos. Por un lado, el Test de tolerancia a la Lactosa convencional, consiste en cuantificar niveles de glucemia basal, y tras administración de 50 gr de lactosa disuelta en 200 ml de agua, realizar determinaciones sanguíneas secuenciales a los 30, 60 y 120 minutos tras la administración de la solución²¹. Se considera normal una elevación de la glucemia mayor a 20 mg/dl respecto a la cifra basal en cualquiera de las muestras. La realización de esta prueba mediante determinaciones sanguíneas presenta el inconveniente de las fluctuaciones en las concentraciones séricas endógenas de glucosa, lo cual limitaba la sensibilidad y especificidad de la prueba. Por dicha razón, se ha propuesto la realización de esta prueba con de-

terminaciones de aliento en medidores de hidrógeno espirado (Figura 6). Este procedimiento consiste en la determinación en aliento de hidrógeno espirado antes, y cada 30 minutos durante 3 horas, tras la administración de 50 g de lactosa diluida en 200 ml de agua. Niveles superiores a 20 ppm (partes por millón) de hidrógeno espirado respecto a los niveles basales, son considerados como patológicos. Es necesario señalar que hasta un 10% de los individuos no poseen flora bacteriana capaz de producir hidrógeno, no produciendo una señal de hidrógeno en respuesta a la malabsorción de carbohidratos, pudiendo constituir un porcentaje de falsos negativos²¹. Por otro lado, se puede evaluar la tolerancia a otros carbohidratos como el Test de tolerancia a fructosa, cuya realización se asemeja a la anteriormente descrita con recogida de muestras de hidrógeno de forma secuencial después de una determinación basal y la sobrecarga de fructosa en dilución de 50 gr de fructosa en 200 ml de agua.

Por último, destacar los Test de malabsorción de sales biliares. La malabsorción de sales biliares a menudo se pone de manifiesto ante situaciones que comprometen el ileon terminal (tales como resecciones extensas de ileon terminal, enfermedad del ileon terminal), infección HIV o anomalías primarias en absorción sales biliares. En estas situaciones, suele existir una buena respuesta a la administración de forma empírica de resinas de intercambio (colestiramina). Sin embargo, aquellos pacientes con diarrea crónica y resección ileon terminal que no responden a colestiramina o aquellos con enfermedad de Crohn ileal que a pesar de tratamiento antidiarreico o terapia específica no responden, podrían presentar la denominada enteropatía colérea, la cual se puede diagnosticar mediante el test ⁷⁵SeHCAT. Dicha prueba consiste en la administración de 1 cápsula con 10 microCi oral de Selenio⁷⁵ asociado a ácido biliar sintético (ácido se-homotaurócico) y cuantificación posterior, mediante tomografía axial computerizada o gammagrafía la actividad del marcador a las 3 horas y a los 4 y 7 días. Se considera patológica si existe retención de ⁷⁵SeHCAT < 25% a los 4 días o < 12% a los 7 días. Sin embargo, presenta un elevado coste y no esta accesible en todos los medios, motivo por el cual no se suele emplear^{6, 21}. Una prueba alternativa a ésta, se encontraría en la determinación cuantitativa de ácidos biliares en heces en

aquellos pacientes que no respondieron a colestiramina.

2) Pruebas diagnósticas para valorar maladigestión

La insuficiencia pancreática exocrina avanzada se pone de manifiesto a través de la maladigestión de grasas y proteínas y pérdida de peso, si bien éstos aparecen cuando existe una pérdida de la función glandular de al menos un 90%. En el abordaje diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina serán objeto de estudio las denominadas pruebas de función pancreática indirectas. Estos, se caracterizan por ser más simples y de más sencilla ejecución que las pruebas directas, si bien son menos sensibles para el diagnóstico de los estadios iniciales de insuficiencia pancreática exocrina.

En este grupo de pruebas de función pancreática indirectas se incluye, en primer lugar, la cuantificación de grasa fecal, conocido como Test de Van de Kamer, basado en la cuantificación de grasa en heces colectadas durante 72 horas en un individuo que ingiere 100 gr grasa/día. Se considera patológico si existe eliminación superior a 14 gr/día²². Dicha prueba tiene importantes desventajas que limitan su uso en la práctica clínica como es la recogida de heces durante 3 días, el procesamiento posterior y la dificultad de asegurar la ingesta de la grasa adecuada: Se une el hecho de que la malabsorción de grasas también puede ponerse de manifiesto en enfermedades de la mucosa de intestino delgado, disminuyendo así su especificidad para enfermedad pancreática.

En segundo lugar se incluye la determinación de Quimiotripsina y Elastasa-1 en las heces²⁵. Ambas sustancias son productos enzimáticos de secreción pancreática que permanecen relativamente estables a través del transporte del tracto gastrointestinal. La determinación de la actividad de la quimiotripsina en heces, ya sea con o sin estimulación hormonal, ha demostrado una buena correlación respecto a las pruebas directas (estimulación con secretina-colecistoquina), mostrando una sensibilidad del 85%. Se ha establecido como patológico niveles <3 U/gr en heces. Un inconveniente que presenta dicha prueba es que se ve influenciada por el tratamiento con enzimas pancreáticas, motivo por el cual

Figura VII. Características de los test fecales de función pancreática

	Quimiotripsina fecal	Elastasa E1 fecal
Determinación	Actividad enzimática - Tirimetría - Colorimetría	ELISA
Valor límite normal	3 - 6U/g	200µg/g
Muestra	3días	1día
Especificidad	Limitada	Alta
Influencia de tratamiento	Si	No
Estabilidad durante el tránsito	Menor	Mayor



Figura 8

IRIS para valoración de Triglicéridos marcados (ISOMED).

debiera suspenderse dicho tratamiento dos días antes de la prueba²⁵. La elastasa-1 parece presentar un comportamiento más estable durante su paso por el tracto gastrointestinal, que la quimiotripsina. Existe una relación directa entre los niveles de elastasa-1 en fluido pancreático y en heces. Usando las pruebas de función pancreática directas como referencia, la elastasa-1 tiene un 100% sensibilidad y una especificidad de 93% para insuficiencia pancreática severa, lo cual sugiere una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con quimiotripsina. Mencionar que dicha especificidad se ve comprometida en enfermedades del intestino delgado, tales como enfermedad Crohn, síndrome de intestino corto y enteropatía sensible al gluten (Figura 7). Ante una sospecha de insuficiencia pancreática exocrina deberemos evaluar la realiza-

ción de otras técnicas diagnósticas como son ecoendoscopia, colangiografía pancreática o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Como alternativa al test de Van de Kamer se ha desarrollado un Test de aliento con Triglicéridos marcados con C13, que consiste en la administración oral de sustratos marcados con C13 en una comida prueba para valorar la insuficiencia pancreática exocrina. Estos sustratos son hidrolizados a lo largo del intestino en proporción a la cantidad de actividad de lipasa pancreática. Dichos productos son absorbidos y metabolizados, y eventualmente eliminados a través del endotelio pulmonar como CO213. Se cuantifica la eliminación de CO213 mediante espectrofotómetro de infrarrojos (Figura 8). Presenta una buena correlación respecto al gold-standard, con una sensibilidad y especificidad superior al 90%, y es de fácil realización. Al igual que el resto de pruebas indirectas, no es adecuado para el diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina moderada.

3) Valoración de sobrecrecimiento bacteriano

El sobrecrecimiento bacteriano se caracteriza por la malabsorción de nutrientes asociado a un incremento del número y/o tipo de bacterias en el tracto gastrointestinal. Los pacientes afectados pueden estar asintomáticos o bien presentar un espectro de síntomas entre los que se incluyen el dolor abdominal, diarrea acuosa, dispepsia referida como distensión abdominal y pérdida de peso.

La prueba gold-standard para el diagnóstico de sobrecrecimiento bacteriano ha sido tradicionalmente la demostración de una concentración excesiva de bacterias en el aspirado yeyunal, que se puede llevar a cabo mediante endoscopia o fluoroscopia con intubación yeyunal¹². El sobrecrecimiento bacteriano clínicamente significativo es diagnosticado cuando las bacterias exceden de 100.000 organismos/ml en yeyuno (normal < 10.000). Sin embargo, el

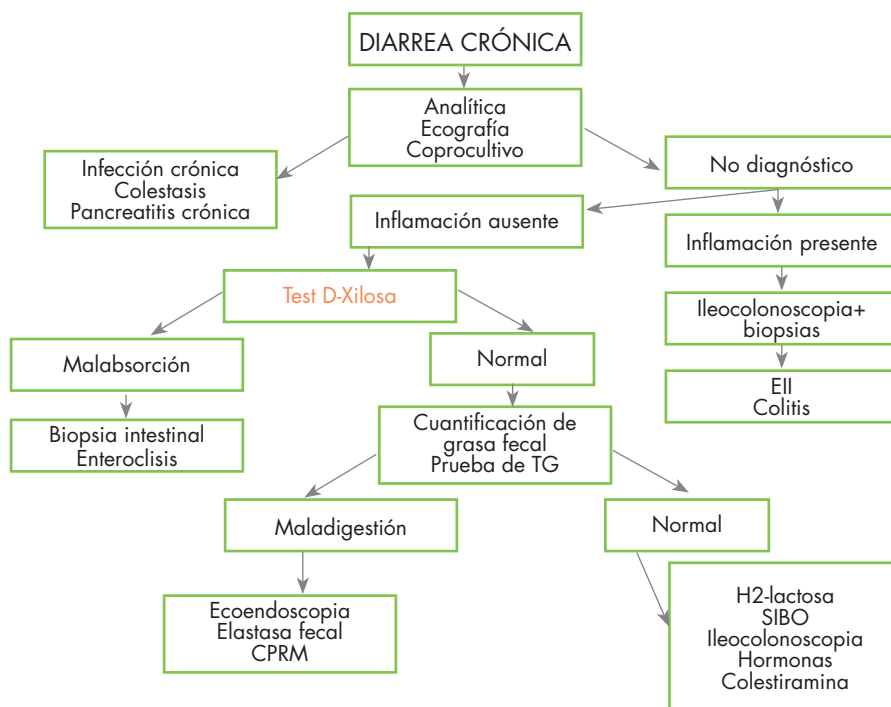


Figura 9

Algoritmo diagnóstico en diarrea crónica

aspirado yeyunal presenta algunas limitaciones, tales como la posibilidad de contaminación por parte de la flora orofaríngea, requerir una cuidadosa técnica microbiológica para cultivo de organismos anaerobios o la existencia de una amplia variedad de bacterias en el intestino.

Otro método validado para el estudio del sobrecrecimiento bacteriano es el test de aliento con hidrógeno espirado^{12, 23}. Dicha prueba consiste en la administración de una sobrecarga oral de lactulosa o glucosa (50-70 gr en 200 ml de agua), y la determinación de aire espirado cada 15 minutos durante 3 horas tras la administración del sustrato. La base fisiopatológica de esta prueba radica en que en condiciones normales no se produce hidrógeno en nuestro intestino, de tal forma que en aquellos pacientes en los que existe sobrecrecimiento bacteriano, se produce un fenómeno de fermentación previo a la absorción, constatándose una elevación de los niveles de hidrógeno en el aire espirado superior a 20 partes por millón (ppm) de H₂. La capacidad diagnóstica del test ha sido comparada con el gold-standard, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la rentabilidad diagnóstica. En el caso de sobrecarga oral de lactulosa es posible que no se evidencie una elevación de la producción de hidrógeno en aire espirado (Figura 6), en caso que éste se haya convertido en metano o sulfuro de hidrógeno, como consecuencia del consumo de hidrógeno de las microbacterias²⁴.

Algoritmo diagnóstico en diarrea crónica

Después de la valoración inicial con una analítica general, ecografía y coprocultivos si no se ha llegado a un diagnóstico, nos deberemos de plantear, ante la presencia de datos y/o signos de inflamación, la realización de una ileocolonoscopía con toma de biopsias ya que puede valorar una enfermedad inflamatoria intestinal y/o colitis.

Si no existen datos inflamatorios hay que plantearse la realización de una prueba para valorar la absorción como es la D-xilosa. Si esta resulta patológica, la alteración se encuentra a nivel de la mucosa y se debe realizar una biopsia intestinal y/o enteroclasia. Si la D - xilosa es normal se puede descartar malabsorción y podemos encontrarnos ante un problema de maldigestión por lo que se debe realizar una cuantificación de grasa fecal o un test de aliento con TG marcados con C13. Si existe esa maldigestión la realización de elastasa fecal nos pondrá en evidencia una alteración pancreática y por ese motivo habrá que plantear estudios específicos de patología pancreática como ecoendoscopia, colangiorenoscopia pancreática o colangiografía retrógrada endoscópica.

Si no existe maldigestión se deben continuar estudiando la tolerancia a carbohidratos como a lactosa y/o a fructosa, la posibilidad de un sobrecrecimiento bacteriano, la realización de una ileocolonoscopía si hasta ese momento no se había realizado y ante la sospecha de una alteración de la secreción y/o absorción de sales biliares un tratamiento de prueba con colestiramina (Figura 9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wenzl HH; Fine KD, Schiller LR, Fordtran JS. Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea. *Gastroenterology* 1995; 108:1792.
2. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991; 101(4):927-34.
3. Talley NJ, Weaver AL, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136(2):165-77.
4. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112(6):1830-8.
5. Talley NJ, O'Keefe EA, Zinsmeister AR, Melton LJ 3rd. Prevalence of gastrointestinal symptoms in the elderly: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102(3):895-901.
6. Domínguez Muñoz JE. *Medicine* 2004; 9(3):204-08.
7. Donowitz M, Kokke FT, Saidi R. Evaluation of patients with chronic diarrhea. *NEJM* 1995; 332: 725-729
8. Bertomeu A, Ros E, Barragán V, Sachje L, Navarro S. Chronic diarrhea with normal stool and colonic examinations: organic or functional? *J Clin Gastroenterol* 1991; 13(5):531-6.
9. Bonis P.A.L., LaMont J.T. Approach to the patient with chronic diarrhea. Uptodate 2008.
10. Huicho L, Sanchez D, Contreras M, Paredes M, Murga H, Chinchay L et al. Occult blood and fecal leukocytes as screening tests in childhood infectious diarrhea: an old problem revisited. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12(6):474-7.
11. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D et al. Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(6):1309-14.
12. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999; 116(6):1464-86.
13. Iborra Herrera J., Calleja Panero J.J., Cacho Acosta G., Albillos Martínez A. *Medicine* 1996; 177-9.
14. Schiller LR. Evaluation of Chronic Diarrhea. En: Lichtenstein G and Wu G.D (eds). *The Requisites in Gastroenterology. Small and Large Intestine*. Mosby, Philadelphia. 2004: 31-51.
15. Stevens T., Conwell D. Pancreatic exocrine function tests. Uptodate 2008.
16. Benini L, Callari S, Bonfante F, Bardelli E, Castellani G, Sembeni C et al. Fecal fat concentration in the screening of steatorrhea. *Digestion* 1992; 53(1-2):94-100.
17. Schiller LR, Rivera LM, Santangelo W. Diagnostic value of fasting plasma peptide concentrations in patients with chronic diarrhea. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 2216.
18. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 318-326.
19. Fernández-Bañares F, Salas A, Forne M et al. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: a 5-year population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 418-423.
20. Pardi DS. Microscopic colitis: An update. *Inflamm Bowel Dis*. 2004; 10 (6): 860-870.
21. Domínguez Muñoz JE. Indicaciones e interpretación de las pruebas diagnósticas de absorción intestinal. *Protocolos Medicine*. Pag 54-59. Ed Doyma 2004.
22. Fine KD, Fordtran JS: The effect of diarrhea on fecal fat excretion. *Gastroenterology* 1992; 102: 1936.
23. Stotzer PO, Kilander AF. Comparison of the 1-gram (14) C-D-

- xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2000; 61: 165-71.
24. Rhodes JM, Middelton P, Jewell DP. The lactulose hydrogen breath test as a diagnostic test for small-bowel bacterial overgrowth. *Scand J Gastroenterol* 1979; 14: 333.
25. Aparisi L, Martínez-Costa C, Calvete J, Sabater L. ¿Aún es necesaria la manipulación de las heces? Elastasa fecal vs quimotripsina fecal En: *Enfermedades del páncreas. Pancreatitis crónica*. Domínguez E, Iglesias JE (eds). La Coruña: Congrega; 2001. pág 95-104

ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA

Pallarés Manrique H., Benítez Rodríguez B.

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Introducción

La enfermedad celíaca es una enteropatía inducida por el gluten de la dieta, está mediada por un mecanismo inmune en sujetos genéticamente predisuestos (HLA-DQ2, HLA-DQ8).

El gluten (presente en el trigo, cebada y centeno) es rico en glutamina y prolina, proteínas mal digeridas en el tracto gastrointestinal de los seres humanos, en concreto es la gliadina (fracción soluble del gluten en alcohol) la que contiene la mayor parte de los componentes tóxicos, siendo la molécula no digerida de gliadina (péptido de la fracción alfa-gliadina de 33 aminoácidos) la que ante determinadas circunstancias, como infecciones intestinales, es capaz de atravesar la barrera epitelial intestinal, interactuando con las células presentadoras de antígeno de la lamina propia, desencadenando la consecuente respuesta inmune inflamatoria¹.

La retirada del gluten se acompaña de la recuperación clínica e histológica en la mayoría de los pacientes, sin embargo en un pequeño porcentaje de sujetos (< 5%) no existe respuesta a la dieta, correspondiendo al llamado grupo ENFERMEDAD CELIACA REFRACTARIA².

La enfermedad celíaca refractaria es una entidad de aparición en la edad adulta, muy infrecuente y puede cursar con una elevada morbimortalidad³.

Definición de Enfermedad Celíaca Refractaria (ECR)

Tras el inicio de una dieta sin gluten, se aprecia una mejoría importante en la clínica del paciente, no así en las lesiones histológicas que pueden tardar más en recuperarse e incluso persistir en un 20-30% de los casos en ausencia de sintomatología⁴.

En un tercio de los pacientes, realizando de forma correcta una dieta sin gluten, pueden seguir presentando signos clínicos de enfermedad, en estos casos hay que revisar de forma metódica el diagnóstico y descartar otras causas que pudieran ocasionar una falta de respuesta a la dieta³. (Tabla 1).

Tabla 1. Causas de no respuesta a dieta exenta en gluten

Incumplimiento de la dieta (latente o desconocido)
Intolerancia a otros alimentos (lactosa, fructosa)
Sobrecrecimiento bacteriano
Insuficiencia pancreática
Colitis microscópica o colitis colágena
Enfermedad inflamatoria intestinal
Esprue colágeno
Giardiasis
Yeyunitis ulcerativa
Enteropatía autoinmune
Linfoma intestinal
Otros tumores
Enfermedad celíaca refractaria

Antes de diagnosticar a un celíaco de refractario ante la falta de respuesta a la dieta sin gluten se deben descartar otras causas:

- El incumplimiento de la dieta (conocido o no), destacando los fármacos que en su excipiente llevan gluten⁵.
- Intolerancia a otros alimentos, sobre todo a hidratos de carbono (lactosa, fructosa), para ello sería conveniente realizar test de hidrogeno espirado, ya que es frecuente la asociación de intolerancia a la lactosa con la enfermedad celíaca⁶.
- Sobrecrecimiento bacteriano, para lo cual también se tendría que realizar un estudio con test de hidrógeno espirado⁷.
- Insuficiencia pancreática exocrina, debiendo de realizar pruebas como la quimotripsina y elastasa en heces para el diagnóstico e indicar tratamiento con suplementos enzimáticos⁸.
- Colitis microscópica o colitis colágena, debiendo de tomar muestras de intestino para descartarlas, aunque compartan el antígeno de histocompatibilidad HLA⁶.
- Enfermedad inflamatoria intestinal, debiendo de discernir de forma adecuada entre la enfermedad celíaca y la enfermedad

inflamatoria, aunque exista una mayor prevalencia de enfermedad celiaca en la población con enfermedad inflamatoria⁹.

- Esprue colágeno, debiendo descartarse tras una biopsia.
- Giardiasis, un coprocultivo y toma de muestras de intestino delgado es fundamental en un estudio de diarrea crónica.
- Yeyunitis ulcerativa, al ser una entidad autoinmune puede confundirse con la enfermedad celiaca¹⁰.
- Enteropatía autoinmune, al ser otra enfermedad de origen autoinmune¹¹.
- Incontinencia anal⁶.
- Linfoma intestinal, como complicación de una enfermedad celiaca¹².
- Otros tumores (adenocarcinoma de intestino delgado), para ello prestar especial atención a los síntomas de alarma (dolor abdominal, diarrea, fiebre, pérdida de peso una vez establecida la dieta sin gluten).

La enfermedad celiaca refractaria se diagnosticará por exclusión tras haber descartado las entidades anteriormente descritas. Esta entidad fue descrita por primera vez por Trier et al en 1978, para definir a los pacientes con atrofia vellositaria y diarrea persistente sin respuesta a la dieta sin gluten durante al menos 6 meses¹³. La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) la ha definido como la persistencia de atrofia vellositaria y malabsorción clínica que no responde a la dieta sin gluten¹⁴.

Esta situación de no respuesta a la dieta sin gluten puede suceder desde un inicio (primaria) o bien aparecer un tiempo después de haber respondido a la dieta (secundaria)¹⁵. En general se preconiza que cuando una persona no responde al tratamiento inicial de la dieta sin gluten se debe de revisar el diagnóstico ya que pudiera tratarse de otra entidad.

Patogenia y clasificación

El mecanismo patogénico de la enfermedad celiaca ha avanzado de forma importante en los últimos años y se fundamenta en la respuesta inmune frente al gluten en la lámina propia. Los linfocitos presentes en la lámina propia reaccionan frente a los péptidos de gliadina una vez deaminados por la enzima transglutaminasa tisular. La presentación de estos péptidos está mediada por DQ2 y DQ8. Una vez reconocidos los péptidos de gliadina por estos linfocitos T (CD4+), se activan y secretan interferón-gamma, que desencadena la respuesta inflamatoria y se relaciona directamente con la atrofia vellositaria¹⁶.

Se conoce menos el mecanismo por el cual existe un aumento de los linfocitos intraepiteliales (CD8+, con un aumento de expresión del receptor para el antígeno de tipo gamma-delta), que aparecen ya en las primeras fases de la enfermedad y no disminuyen con la dieta sin gluten, parece ser que la interleucina¹⁵ (producida por los enterocitos) interviene en la aparición de estos linfocitos intraepiteliales y en su potencial transformación en la enfermedad celiaca refractaria y el desarrollo de linfomas¹⁷.

En sujetos sanos y pacientes con una enfermedad celiaca no complicada, los linfocitos intraepiteliales (LIE) expresan en superficie el marcador CD103, que los diferencia de los linfocitos de la lámina propia. Además, mayoritariamente tienen un fenotipo de linfocito T CD3+ CD8+, y pueden expresar el receptor de célula T alfa-beta o gamma-delta

(TCR). En función de las características de esta población de linfocitos intraepiteliales se diferencian dos tipos de ECR (con distinto tratamiento y pronóstico)¹⁸.

– **ECR tipo I:** La población de linfocitos intraepiteliales presenta el fenotipo de marcadores de superficie similar a los pacientes con EC activa sin haber comenzado dieta sin gluten. Además, cuando por técnicas de biología molecular se analiza el reordenamiento de los genes del receptor de la célula T, se observa que es policlonal.

– **ECR tipo II:** En este caso el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales se encuentra alterado, constituyendo una población «aberrante», con pérdida de los marcadores de superficie (CD3, CD8 y TCR), conservando el CD103 (que la caracteriza como intraepitelial), así como la expresión de CD3 intracitoplasmático. Además, esta población presenta un reordenamiento oligoclonal o monoclonal del receptor de células T. Debido a estas características, a este tipo II de la enfermedad celiaca refractaria también se le denomina «linfoma críptico intestinal de célula T», considerado como un linfoma T latente¹⁹.

Clínica

Los pacientes con ECR tipo I representa un estadio precoz de la enfermedad y el pronóstico es mejor que en el tipo II, aunque el riesgo de desarrollar un linfoma existe. En los pacientes con ECR tipo I hay que enfatizar en una dieta sin gluten, ya que algunos de ellos pueden remitir al aplicar una dieta estricta²⁰.

En los pacientes con ECR I a menudo desarrollan enfermedades autoinmunes concomitantes, infecciones y complicaciones tromboembólicas. Los pacientes con ECR II suelen ser de edad más avanzada (entre los 50-60 años) y desarrollan una clínica de malabsorción severa con pérdida de peso, dolor abdominal y diarrea. Algunos pacientes presentan lesiones dérmicas tipo pioderma gangrenoso o ulceraciones en pies, manos y caras, infecciones de repetición o fiebre de origen desconocido¹⁸.

Diagnóstico

Para llegar al diagnóstico nos podemos ayudar de las pruebas de imagen y de endoscopia, apreciando mediante la endoscopia una pérdida de pliegues en el duodeno y ulceraciones que pueden hacer sospechar una yeyunitis ulcerativa, en algunos casos se puede apreciar estas ulceraciones a nivel de estómago y colon en pacientes con ECR II. Con la ayuda del enteroscopia de doble balón y más recientemente con la cápsulaendoscopia nos podemos ayudar en la visualización del intestino delgado y tomar biopsia de lesiones sugestivas de linfoma o yeyunitis ulcerativa²¹. Tanto el TAC como la RMN son útiles para excluir linfoma, pudiendo investigarse la presencia de adenopatías mesentéricas, sin que ello quiera decir que exista un linfoma².

Tabla II. Otras causas de atrofia vellositaria, excluida la enfermedad celiaca

- Aumento del número de linfocitos intraepiteliales
- Giardiasis
- Esprue tropical
- Diarrea postinfecciosa
- Esprue colágeno
- Intolerancia a las proteínas
- Normal el número de linfocitos intraepiteliales
- Tuberculosis
- SIDA
- Síndrome de inmunodeficiencia común variable
- Enfermedad de Whipple
- Enteritis por radiación
- Enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado
- Enfermedad de Crohn
- Gastroenteritis eosinofílica
- Enteropatía autoinmune

(citoplasma) y el primer dato que orienta hacia una ECR II (a diferencia de la enfermedad celiaca clásica y de la ECR I) es que los linfocitos intraepiteliales no se tiñen con CD8²². Mucho más útil es la citometría de flujo en muestras de biopsia para categorizar las poblaciones linfocitarias y cuantificar la población aberrante de linfocitos intraepiteliales; en la ECR II existe una población mayoritaria de CD 103 en superficie, pero no expresa el CD3 ni el CD8 de superficie²³. La presencia de oligoclonalidad o monoclonalidad suele estar asociada a ECR II, aunque no es imprescindible para el diagnóstico, la población de linfocitos aberrantes en la ECR II se puede encontrar en las biopsias de duodeno, estómago, colon y sangre periférica, por lo que se puede decir que esta entidad no está solo delimitada al intestino delgado²¹.

Algunos autores sugieren que para poder diagnosticar ECR I debe de existir una población de linfocitos intraepiteliales con CD 8 y TCR + superior al 50% del total de los linfocitos; en la ECR II se aprecian linfocitos aberrantes intraepiteliales positivos para CD 103 y CD 7 y citoplásmico CD3²⁴.

Histología

La histología presenta una clara atrofia vellositaria, de la misma forma que si no hubiera iniciado tratamiento de dieta sin gluten, aunque hay que distinguir también de varias entidades que cursan con atrofia vellositaria² (tabla 2). Para poder diferenciar los dos tipos de ECR tendríamos que recurrir a técnicas de inmunohistoquímica con tinciones frente a CD3 y CD8. Con dichas técnicas veríamos que existe un aumento de linfocitos intraepiteliales que se tiñen con CD3

Evolución y pronóstico

La enfermedad celiaca refractaria tiene un mal pronóstico, con una supervivencia inferior al 50% a los 5 años del diagnóstico, siendo las causas de muerte más frecuente el linfoma y las infecciones recurrentes. Pudiera ser que la ECR I podría representar un estadio más precoz de la enfermedad que la ECR II, posiblemente con una evolución menos agresiva³.

El pronóstico suele ir ligado a la presencia y tamaño de la población de linfocitos intraepiteliales aberrantes, ya

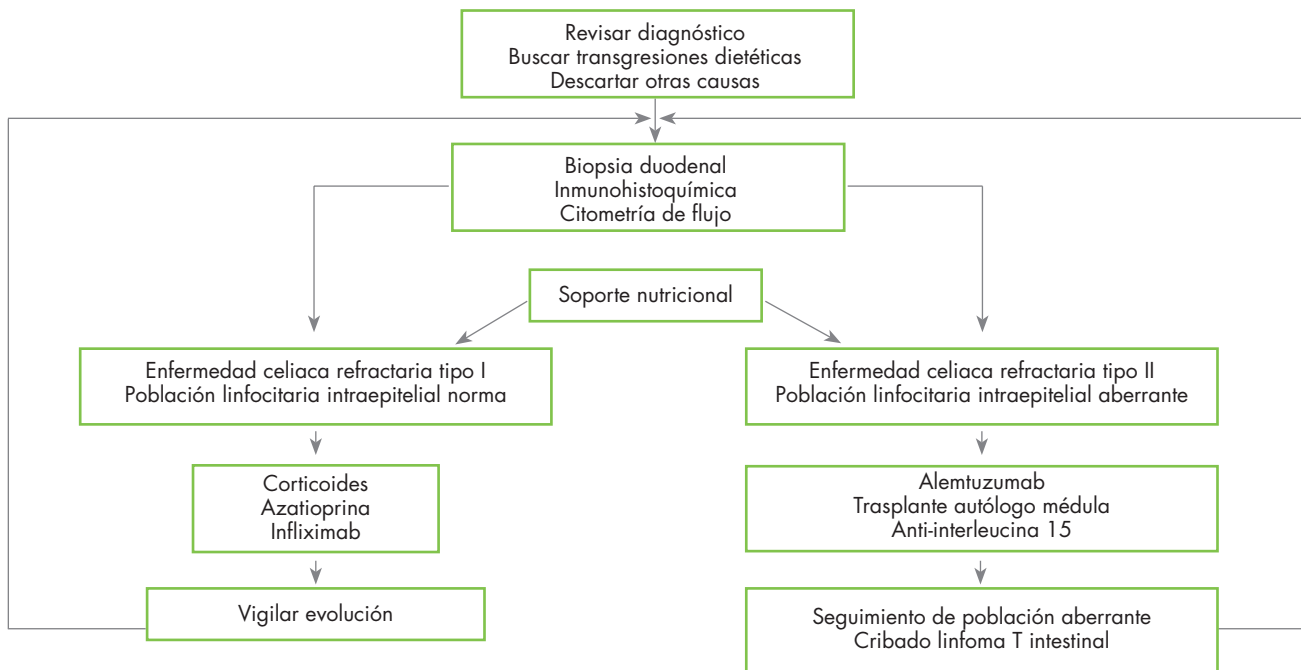


Figura 1

Algoritmo de manejo de enfermedad celiaca refractaria³

que condiciona el riesgo de desarrollo de linfoma intestinal²⁵. La presencia de clonalidad de TCR observada en la ECR tipo II se aprecia también en las muestras de linfoma intestinal, esto sugiere una transformación de los linfocitos aberrantes que se aprecian en la ECR II en un linfoma T de alto grado²⁶. No está establecido el seguimiento de un paciente con ECR para una detección precoz del linfoma, la capsulaendoscopia puede visualizar lesiones precoces en intestino delgado, al igual que el PET que podría diferenciar entre una ECR y un linfoma desarrollado²⁷.

Como normal general se debe de realizar un seguimiento clínico del paciente y buscar la aparición de una posi-

ble neoplasia ante el deterioro del paciente o la aparición de síntomas de alarma como pérdida de peso o sudoración nocturna. La toma de biopsias para el estudio de histológico, inmunohistoquímico y citometría de flujo debería de hacerse al menos cada 6 meses hasta la resolución de la refractariedad, aunque en un paciente con ECR II habría que individualizar su seguimiento³. (Figura 1).

Como complicaciones de la ECR se han descrito a la yeyunitis ulcerativa, linfoma intestinal células T, otros tipos de linfomas y otros tumores del tracto gastrointestinal, apreciando diferencias histológicas evidentes entre las dos primeras entidades y la ECR tipo I y II²⁴. (Tabla 3).

Tabla III. Hallazgos clinicopatológicos²⁴.

Enfermedad	Clínica	Histología	Inmunohistoquímica	Hallazgos moleculares
Enfermedad celiaca (EC)	Diarrea Esteatorrea Pérdida de peso Falta crecimiento	Aumento LIE Hiperplasia criptas Atrofia vellositaria Infiltrado inflamatorio en lámina propia Alteración enterocitos	Mayoría LIE: CD3+, CD7+, CD8+, TCR+	LIE policlonal HLA DQ2/8 en >90%
Enfermedad celiaca refractaria I	Igual EC más: Eventos tromboembólicos Infecciones Enfermedades autoinmunes	Igual EC más: Colágeno subepitelial Inflamación bajo criptas Delgadez mucosa Metaplasia gástrica Heterotopia glándulas oxínticas	Igual EC	LIE policlonal Aumento homocigoto para HLA-DQ2
Enfermedad celiaca refractaria II	Igual EC más: Lesiones dérmicas Infecciones pulmonares Fiebre		Mayoría LIE: CD103+, CD7+, cCD3+ sCD3), CD4), CD8), TCR)	LIE monoclonal Aumento homocigoto para HLA-DQ2
Yeyunitis ulcerativa	Igual EC más: Hemorragia Perforación Obstrucción	Igual EC más: Ulceración Colágeno subepitelial (ocasional) Metaplasia gástrica (ocasional)	Igual ECR II más: Mixed T cells (CD4+/CD8+, CD4-/CD8-) en úlceras	LIE monoclonal Células T monoclonal en úlceras
Linfoma T intestinal	Dolor abdominal Perforación	Tipo 1: Células medianas Núcleo angulado Nucleolo prominente Moderada eosinofilia Citoplasma Ocasionales células anaplásicas Tipo 2: Población monomórfica Células pequeñas Núcleo hiper cromático Citoplasma pequeño	CD3+, CD7+, TIA+ gránulos CD30+ en células anaplásicas CD4-, CD8-, CD5-, CD56- CD3+, CD8+, CD56+, TIA+ gránulos CD4-	Monoclonal Mayoría HLA-DQ2 Monoclonal Mayoría genotipo distinto HLA DQ2/8

Tratamiento

En el tratamiento es fundamental una dieta estricta sin gluten y a partir de este punto, realizar un tratamiento de soporte, fundamentalmente nutricional, tanto por vía enteral como parenteral si fuese necesario, corrigiendo las alteraciones hidroelectrolíticas y el déficit de minerales y vitaminas.

Tratamiento de la enfermedad celiaca refractaria tipo I

Junto al tratamiento nutricional habitual, los fármacos más utilizados en este tipo de pacientes son los corticoides a dosis de 1 mg/kg de prednisona y prednisolona, de la misma forma se ha utilizado la budesonida con eficacia similar²⁸. En general la respuesta clínica de los corticoides es buena a corto plazo, a pesar de que la mejoría histológica no se observa en un alto porcentaje de pacientes, siendo frecuente la recidiva al suspenderlos². Los casos de recaída tras suspender los corticoides o los de remisión clínica que han pasado una ECR I podrían ser candidatos a tratamiento inmunosupresor de larga duración. El fármaco inmunosupresor más utilizado ha sido la azatioprina con un elevado índice de respuesta clínica e histológica, no habiendo sido establecidas las dosis ni la duración del tratamiento, no obstante, se recomienda seguir la misma pauta que en una enfermedad inflamatoria intestinal²⁰.

Otros fármacos que se han utilizado en casos aislados son la ciclosporina A, metotrexate, tacrolimus e infliximab, siendo éste último el que parece que ha presentado mejores resultados, pudiendo utilizarse en situaciones de intolerancia a la azatioprina o falta de respuesta a ésta²⁹.

Tratamiento de la enfermedad celiaca refractaria tipo II

No existe un tratamiento establecido para esta entidad, pero ante la presencia de una población de linfocitos en la biopsia de tipo aberrante y clonal, su tratamiento debe ser más agresivo³⁰. Los corticoides o infliximab pueden favorecer una mejoría clínica transitoria, pero no tienen efecto sobre la proliferación clonal. En esta entidad los inmunosupresores como la azatioprina esta proscrita ya que puede favorecer la progresión a linfoma. Se ha empleado la interleucina 10 humana recombinante para inhibir la respuesta inmune frente a la gliadina, pero no ha demostrado eficacia clínica en una serie de 10 casos. Se han ensayado fármacos antineoplásicos utilizados en el manejo de leucemias y linfomas con la cladribina y alemtuzumab^{25, 31, 32}. El trasplante autólogo de médula después de una quimioterapia intensiva ha presentado buenos resultados clínicos, histológicos y de reducción de la población linfocitaria clonal^{32, 33}.

La realidad actual es que no existe un tratamiento idóneo para esa población clonal existente en la ECR II, por lo que se siguen realizando estudios para poder llegar a un tratamiento efectivo. Una vía de estudio puede ser el bloqueo de la interleucina¹⁵, ya que esta citoquina se encuentra aumentada por el epitelio de los pacientes con ECR II, de esta forma, bloqueando su actividad se lograría no solo eliminar la población de linfocitos aberrantes sino prevenir la destrucción del epitelio³⁴.

Conclusión

Antes de diagnosticar a un paciente con una enfermedad celiaca refractaria, hay que descartar otras enfermedades intestinales e incluso la toma de gluten de forma voluntaria o por contaminación. En los últimos años la identificación molecular y la caracterización clínica de los pacientes han hecho que se puedan dividir en dos entidades (ECR I y ECR II). En la ECR I los linfocitos intraepiteliales muestran un fenotipo normal y una reordenación policlonal de TCR, enfermedades autoinmunes y terapia inmunosupresora en esta entidad es un argumento a favor de enfermedad autoinmune. En la ECR II se caracteriza por una reducción de la expresión de los antígenos de células T, clonalidad de TCR y en algunos casos se desarrolla un linfoma; el tratamiento no está establecido y el futuro pudiera estar en un bloqueo de la interleucina¹⁵.

Estudios multicéntricos puede ayudar a mejorar el conocimiento de esta entidad tanto desde el punto de vista clínico, diagnóstico y terapéutico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez-Vázquez A, Rodrigo L, Fuentes D, Riestra S, Bousono C, García-Fernández S, Martínez-Borra J, González S, Lopez-Larrea C. MHC class I chain related gene A (MICA) modulates the development of coeliac disease in patients with the high risk heterodimer DQA1*0501/DQB1*0201. *Gut* 2002; 50: 336-340.
2. Daum S, Cellier C, Mulder CJ. Refractory coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 413-24.
3. Vivas Alegre S, Ruíz de Morales JM. Enfermedad celiaca refractaria. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 310-6.
4. Grefte JM, Bouman JG, Grond J, Jansen W, Kleibeuker JH. Slow and incomplete histological and functional recovery in adult gluten sensitive enteropathy. *J Clin Pathol*. 1988; 41: 886-91.
5. Vahedi K, Mascart F, Mary JY et al. Reliability of antitransglutaminase antibodies as predictors of glutenfree diet compliance in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1079-1087.
6. Abdulkarim AS, Burgart LJ, See J, Murray JA. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2016-21.
7. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in celiac patients with persistence of gastrointestinal symptoms after gluten withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 839-43.
8. Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112: 1830-1838.
9. Yang A, Chen Y, Scherl E, Neugut AI, Bhagat G, Green PH. Inflammatory bowel disease in patients with celiac disease. *InflammBowel Dis* 2005; 11: 528-32.
10. De Tomas J, Muñoz Calero A, González Lara V, Louredo A, Escat JL, Fuenmayor ML, et al. Ulcerative jejunitis: a complication of celiac disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1994; 86: 761-3.
11. Corazza GR, Biagi F, Volta U, Andreani ML, De Frances-

- chi L, Gasbarrini G. Autoimmune enteropathy and villous atrophy in adults. *Lancet* 1997; 350: 106-9.
12. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* 2007; 109: 412-21.
 13. Trier JS, Falchuk ZM, Carey MC, Schreiber DS. Celiac sprue and refractory sprue. *Gastroenterology* 1978; 75: 307-16.
 14. Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
 15. Trier JS. Celiac sprue. *N Engl J Med* 1991; 325: 1709-19.
 16. Sollid LM. Coeliac disease: dissecting a complex inflammatory disorder. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 647-55.
 17. Di Sabatino A, Ciccocioppo R, Cupelli F, Cinque B, Millimaggi D, Clarkson MM, et al. Epithelium derived interleukin 15 regulates intraepithelial lymphocyte Th1 cytokine production, cytotoxicity, and survival in coeliac disease. *Gut* 2006; 55: 469-77.
 18. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000; 356: 203-8.
 19. Isaacson PG. Relation between cryptic intestinal lymphoma and refractory sprue. *Lancet* 2000; 356: 178-9.
 20. Goerres MS, Meijer JW, Wahab PJ, Kerckhaert JA, Groenen PJ, Van Krieken JH, et al. Azathioprine and prednisone combination therapy in refractory coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 487-94.
 21. Verkarre V, Asnafi V, Lecomte T, Patey Mariaud-de Serre N, Leborgne M, Grosdidier E, et al. Refractory coeliac sprue is a diffuse gastrointestinal disease. *Gut* 2003; 52: 205-11.
 22. Patey-Mariaud De Serre N, Cellier C, Jabri B, Delabesse E, Verkarre V, Roche B, et al. Distinction between coeliac disease and refractory sprue: a simple immunohistochemical method. *Histopathology* 2000; 37: 70-7.
 23. Cellier C, Patey N, Mauvieux L, Jabri B, Delabesse E, Cervoni JP, et al. Abnormal intestinal intraepithelial lymphocytes in refractory sprue. *Gastroenterology* 1998; 114: 471-81.
 24. Recent advances in refractory coeliac disease: a review. Ho-Yen C, Chang F, van der Walt J, Mitchell T & Ciclitira P. *Histopathology* 2008 DOI: 10.1111/j.1365-2.2008.03112.x.
 25. Vivas S, Ruiz de Morales JM, Ramos F, Suárez-Vilela D. Alemtuzumab for refractory celiac disease in a patient at risk for enteropathy-associated T-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2514-5.
 26. Daum S, Weiss D, Hummel M, Ullrich R, Heise W, Stein H, et al. Frequency of clonal intraepithelial T lymphocyte proliferations in enteropathy-type intestinal T cell lymphoma, coeliac disease, and refractory sprue. *Gut* 2001; 49: 804-12.
 27. Hoffmann M, Vogelsang H, Kletter K, Zetting G, Chott A, Raderer M. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography (18F-FDG-PET) for assessment of enteropathy-type T cell lymphoma. *Gut* 2003; 52: 347-51.
 28. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion* 2006; 73: 60-8.
 29. Gillet HR, Arnott IDR, McIntyre M et al. Successful infliximab treatment for steroid-refractory celiac disease: a case report. *Gastroenterology* 2002; 122: 800-805.
 30. Cellier C, Cerf-Bensussan N. Treatment of clonal refractory celiac disease or cryptic intraepithelial lymphoma: a long road from bench to bedside. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1320-1.
 31. Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, Von Blomberg BM, Wahab PJ, Kerckhaert JA, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1322-7.
 32. Al-Toma A, Verbeek W, Mulder C. Update on the Management of Refractory Coeliac Disease. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; 16: 57-63.
 33. Al-Toma A, Visser OJ, van Roessel HM, Von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007; 109: 2243-9.
 34. Mention JJ, Ben Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 730-45.

ALTERNATIVAS A LA COLONOSCOPIA: CÁPSULA COLÓNICA (PILLCAM COLON)

Romero Vázquez, J.

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Introducción

La patología colónica presenta una elevada prevalencia en la población y una alta heterogeneidad, pues podemos encontrarnos patología benigna (diverticulosis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis infecciosa, isquémica...) y maligna (cáncer colorectal) muy variada y extensa.

Además, el cáncer colorectal constituye un problema sanitario de primer orden, considerándose actualmente la segunda neoplasia en prevalencia en países desarrollados. Sin embargo, se trata de una enfermedad prevenible, pues el 99% de los casos se desarrollan a partir de adenomas y curable, ya que la supervivencia a los 5 años es del 75-90%. Estas dos características reseñadas hacen que el cáncer colorectal sea una patología susceptible de cribado o screening en población de alto riesgo, permitiendo con ello una disminución de hasta el 90% en la incidencia de neoplasia¹⁻².

Hasta hace unos años, el estudio de la patología colónica se realizaba mediante distintas técnicas como la enema opaca / enema de doble contraste, la colonoscopia y, en los últimos años, la colonoscopia virtual.

Sin duda, la colonoscopia se considera actualmente el gold standard en el despistaje de las lesiones colónicas. Sin embargo, a pesar de sus ventajas, se trata de una técnica que puede llegar a resultar molesta-dolorosa para el paciente, incompleta en el 5-20% de los casos, con poca adhesión en los programas de screening, y no exenta de posibles complicaciones hasta en el 2% de los procedimientos (perforación, hemorragia, infecciones, derivadas de la sedación, reacción vagal...)

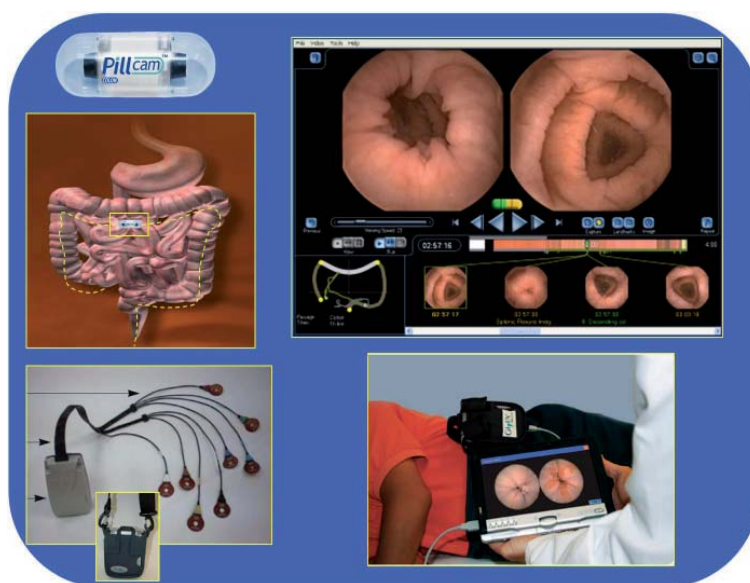


Figura 1

Cápsula Colónica. Material: PillCam Colon, sensores y cinturón para la grabadora, programa RAPID® 5, visor en tiempo real.

Figura II. Estudios disponibles hasta la fecha comparando la PillCam Colon con la Colonoscopia.

Investigador	n	Estado	Comparativa	Referencia
Prof. R. Eliakim (Israel)	91	Terminado	Colonoscopia	Endoscopy 2006
Prof. J. Deviere (Bélgica)	41	Terminado	Colonoscopia	Endoscopy 2006
Prof. B. Lewis (USA)	51	Terminado	Colonoscopia + Virtual	ACG 2006
MA-53 (EPCCSG)*	320	En marcha	Colonoscopia	DDW 2008

*(EPCCSG): European PillCam™ Colon Capsule Study Group

Figura III. Resultados de la PillCam Colon en comparación con la Colonoscopia en la detección de lesiones colónicas en los diversos estudios.**Pólipos (cualquier tamaño)**

Investigador	n	Sensib	Especif	VPP	VPN
Prof. R. Eliakim (Israel)	91	69%	81%	74%	78%
Prof. J. Deviere (Bélgica)	41	76%	64%	83%	54%
MA-53 (EPCCSG)*	320	76%	80%	88%	63%
GLOBAL	452	75%	79%	85%	65%

Pólipos (lesiones significativas: >6 mm ó >3 de > 3 mm)

Investigador	n	Sensib	Especif	VPP	VPN
Prof. R. Eliakim (Israel)	91	63%	94%	67%	91%
Prof. J. Deviere (Bélgica)	41	60%	73%	46%	83%
MA-53 (EPCCSG)*	320	66%	82%	72%	77%
GLOBAL	452	65%	84%	69%	80%

En el año 2006, emerge un nuevo método para el estudio de la patología colónica, la Cápsula colónica (PillCam Colon), tras el desarrollo previo de otros modelos para el estudio de la patología del Intestino Delgado (PillCam SB) y esofágica (PillCam ESO). Surge como técnica complementaria a la colonoscopia, encontrándose actualmente en fase de desarrollo y en clara curva de aprendizaje.

PillCam Colon: Técnica

Se trata de un dispositivo, de tamaño ligeramente mayor a la PillCam SB convencional, de 31 x 11 mm, con doble óptica mejorada (control automático de la luz y mayor ángulo y profundidad), capaz de tomar 4 imágenes por segundo (dos por cada una de las cámaras ubicadas en los extremos del dispositivo, con activación/inactivación programada (para garantizar que la cápsula pueda explorar el colon) y batería de 9-10 horas. Los dispositivos accesorios (sensores y grabadora) son similares a los utilizados por la PillCam SB o PillCam SO.

El software empleado (RAPID® 5) es una versión mejorada y adaptada al colon de los empleados previamente en intestino delgado o esófago, con novedosas características: a) diagrama de localización del dispositivo (colon derecho, transversal o izquierdo) una vez marcadas las distintas localizaciones anatómicas (primera imagen cecal, flexura hepática, flexura esplénica y última imagen rectal) y; b) capacidad de resaltar las características de las imágenes tomadas (color, brillo, contraste).

Además, está provisto de un visor en tiempo real, de gran importancia, pues permite conocer en cada momento en qué localización se encuentra la cápsula, siendo de especial relevancia en ciertos momentos de la preparación, pues algunos fármacos empleados (fosfato sódico, que debe administrarse unas 2 horas después de la cápsula) retrasan el tránsito gástrico y en consecuencia podrían impedir que el dispositivo alcanzase el colon o imposibilitar la completa visualización colónica durante la vida de la batería (Figura 1).

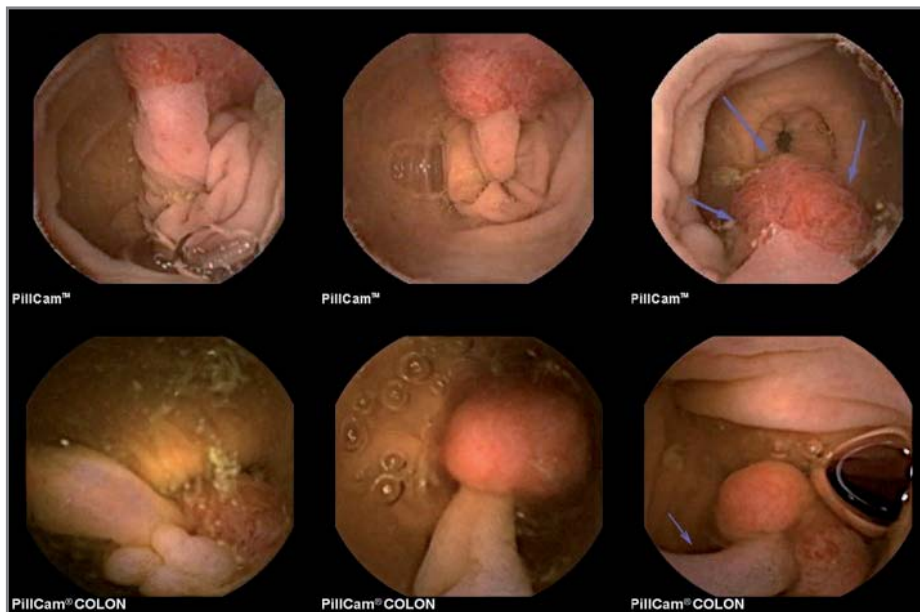


Figura 4

Imágenes de pólipos colónicos pediculados diagnosticados por la PillCam Colon.

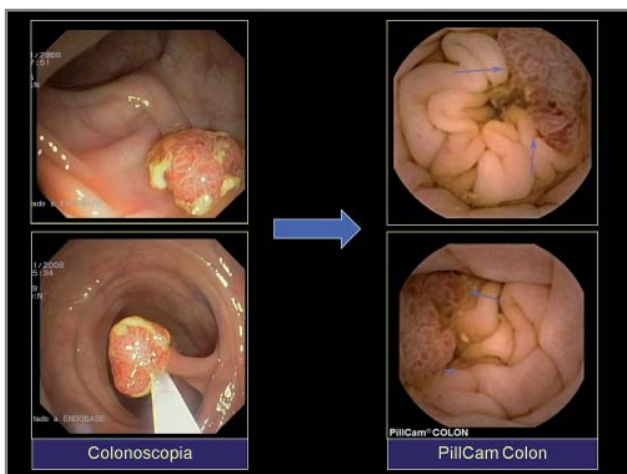


Figura 5

Imágenes de pólipos colónicos diagnosticados por PillCam Colon y Colonoscopia.

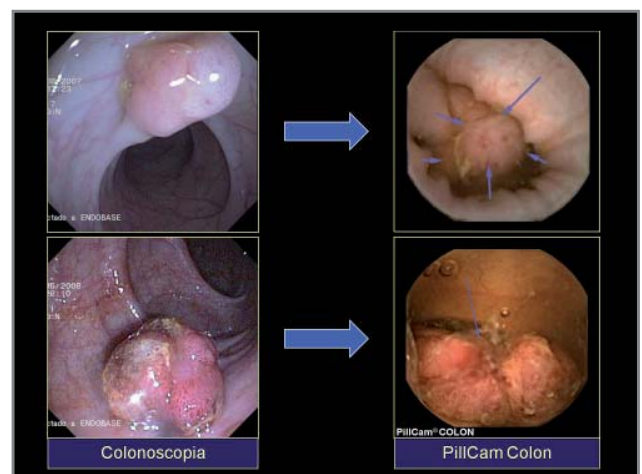


Figura 6

Imágenes de pólipos colónicos diagnosticados por PillCam Colon y Colonoscopia.

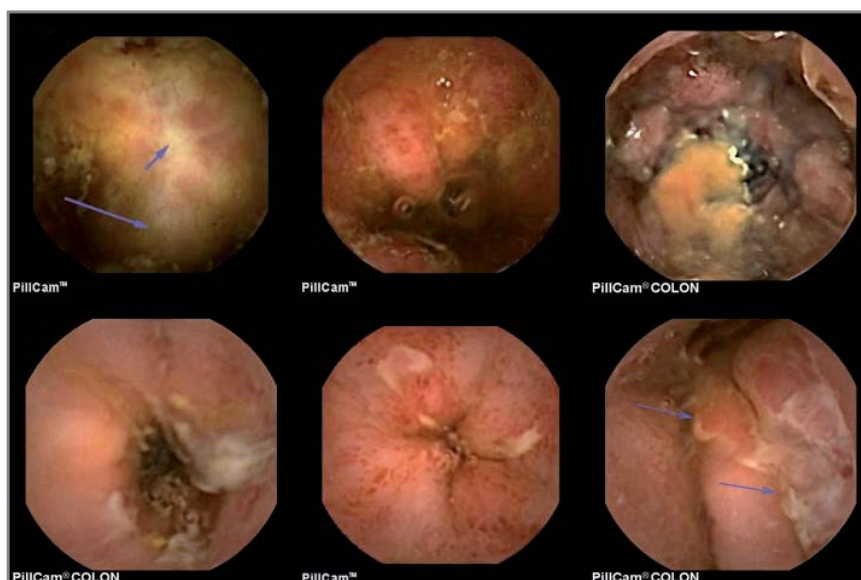


Figura 7

Imágenes de proctitis ulcerosa (arriba) y enfermedad de Crohn colónicas (abajo) diagnosticadas por PillCam Colon.

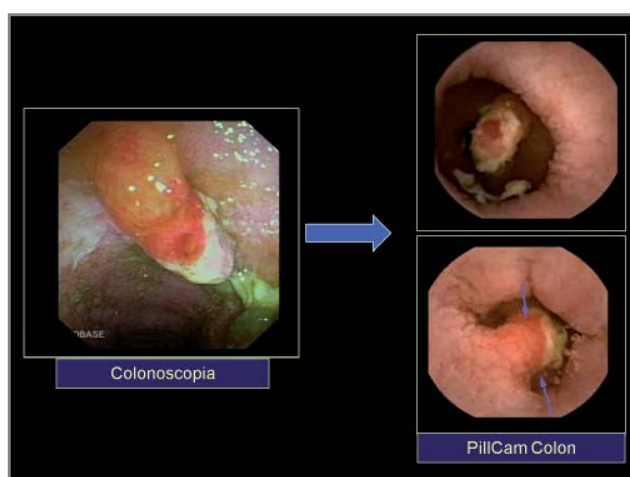


Figura 8

Imagen de pseudopólipo inflamatorio por Colonoscopia y PillCam Colon.

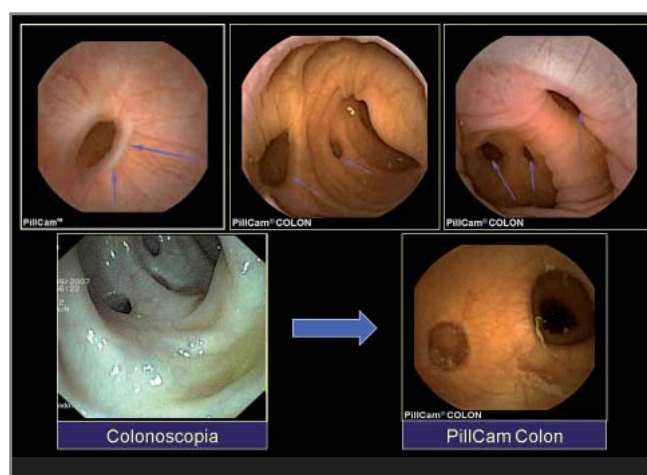


Figura 9

Imágenes de divertículos evidenciados por PillCam Colon (arriba) y comparativa entre Colonoscopia y PillCam Colon (abajo).



Figura 10

Imágenes de otros hallazgos colónicos por PillCam Colon: angiodisplasias (1-2), oxiuros (3), melanosis coli (4) y hemorroides internas (5-6).

PillCam Colon: Preparación

La realización de la técnica requiere la correcta limpieza colónica mediante la ingesta de soluciones evacuantes y procinéticos en algunos casos, lo que implica un estricto protocolo de preparación.

En líneas generales, la preparación hasta la ingesta de la cápsula es similar a la colonoscopia: dieta sin residuos los dos días antes y líquida el día previo, donde el paciente ingiere la solución de limpieza colónica. Sin embargo, tras la ingestión del dispositivo, a diferencia de la colonoscopia, el paciente debe ingerir laxantes y procinéticos adicionales con el objetivo de que la cápsula alcance el colon y lo explore en su totalidad hasta su excreción durante la vida de la batería.

Las primeras preparaciones, idénticas al protocolo de limpieza en una colonoscopia, se mostraron deficientes, pues no más del 25% de las cápsulas se excretaban durante el tiempo de la batería. Modificaciones en los regímenes iniciales han permitido alcanzar tasas del 74-90% según los distintos estudios publicados³⁻⁵. En un trabajo multicéntrico, actualmente en marcha, en el cual participan ocho centros europeos, y cuyos resultados preliminares han sido publicados sólo en forma de abstract, las tasas de excreción de la cápsula alcanzan el 93% y en el 71% de las exploraciones el nivel de limpieza fue excelente o bueno⁶.

PillCam Colon: Resultados

Hasta la fecha, se han desarrollado 4 estudios prospectivos, uno actualmente en marcha, que comparan la Cápsula Colónica con la colonoscopia convencional, cada uno de ellos ciegos para los resultados de ambas técnicas³⁻⁶ (Figura 2). Además, en uno de los estudios se comparan los hallazgos de ambas técnicas comentadas con la colonoscopia virtual⁵.

De estos 4 estudios, sólo los 2 primeros han visto publicados sus resultados, pues los otros 2 se han presentado en forma de abstract.

El objetivo fundamental de los distintos estudios fue valorar el rendimiento diagnóstico de la PillCam Colon en la detección de lesiones colónicas (pólipos o tumores) comparado con la colonoscopia como técnica gold standard.

Los resultados pueden dividirse básicamente en dos grandes grupos: a) hallazgos de cualquier tipo de pólipos y b) hallazgos de lesiones significativas, entendidas las mismas como la presencia de pólipos > 6 mm o más de 3 pólipos > 3 mm.

El rendimiento de la PillCam Colon comparada con la colonoscopia en los 2 estudios publicados y en el multicéntrico actualmente en marcha se muestra en la figura 3. Para cualquier tipo de pólipos, los valores globales de los 3 estudios de S, E, VPP y VPN son 75%, 79%, 85% y 65% respectivamente. Para las lesiones significativas, los valores globales de S, E, VPP y VPN son 65%, 84%, 69% y 80% respectivamente.

El estudio publicado en forma de abstract por Lewis B, et al⁵, tiene la peculiaridad de que no sólo compara la PillCam colon con la colonoscopia, sino también con otra técnica para el estudio de la patología colónica actualmente en

auge, la colonoscopia virtual. Los valores de S, E, VPP y VPN para la PillCam Colon son 79%, 53%, 70% y 81% respectivamente y para la colonoscopia virtual 32%, 97%, 86% y 70% respectivamente.

Por otra parte, la tasa de complicaciones relacionadas con la PillCam colon fue nula.

Las conclusiones de los 4 estudios mencionados pueden resumirse en: a) La PillCam colon parece una técnica segura para la detección de pólipos en sujetos con alto riesgo de CCR; b) Puede ser una técnica complementaria a la colonoscopia (colonoscopia contraindicada, incompleta, negativa del paciente); y c) Parece más sensible que la colonoscopia virtual en la detección de pólipos pequeños, con un mayor VPN.

Los principales hallazgos de nuestra serie se muestran en las figuras 4 - 10.

PillCam Colon: coste-efectividad

Hasta la fecha, un único estudio ha valorado el coste-efectividad de la PillCam Colon en el cribado del cáncer colorrectal comparado con la colonoscopia⁷. Se desarrolló a través de un modelo matemático de Markov, en el que se estimaba una población hipotética de 100000 habitantes de más de 50 años, sometidos a cribado cada 10 años. En líneas generales, si la tasa de "adherencia" al programa de cribado es elevada para la colonoscopia, ésta es más coste-efectiva que la PillCam Colon. Sin embargo, si la tasa de adherencia para la PillCam Colon es un 30% mayor que para la colonoscopia, la cápsula colónica es más coste-efectiva. Más aún, si la tasa de adherencia es un 20% mayor para la PillCam colon y asumimos una buena sensibilidad en la tasa de detección de pólipos, también sería la PillCam Colon más coste-efectiva. Por tanto, el coste-efectividad de la PillCam Colon depende de su capacidad para mejorar el cumplimiento de los programas de cribado.

PillCam Colon: Nuestra experiencia en un estudio multicéntrico actualmente en marcha

Nuestro grupo está actualmente participando en un estudio multicéntrico para evaluar un nuevo procedimiento de preparación colónica nocturna, en el cual se quiere valorar no sólo el rendimiento diagnóstico de la PillCam colon, sino también la posible ventaja que supondría ingerir la cápsula de noche y que el estudio colónico se realice mientras el paciente duerme.

Hasta la fecha, en nuestro centro, se han incluido 16 pacientes (11 hombres y 5 mujeres), con sospecha de patología colónica. Se visualizó el colon en 15 de los 16 pacientes (93.75%), siendo el grado de limpieza colónica regular-malo en los primeros 9 pacientes. En los restantes, se modificó ligeramente el protocolo de preparación, mejorando la limpieza colónica de manera global.

En cuanto a los resultados, la PillCam Colon detectó la presencia de pólipos > 3 mms en todos aquellos casos evidenciados por la Colonoscopia. Además detectó pólipos > 3 mm (dos de 4, uno de 5 y otro de 7 mm) no objetivados por Colonoscopia en 3 de los 16 pacientes (18.75%). Además,

identificó 3 angiodisplasias en 2 pacientes y divertículos no observados por Colonoscopia. Un aspecto importante fue su capacidad para detectar hallazgos extracolónicos, principalmente en esófago e íleon terminal. Así, se estableció la sospecha diagnóstica de Esófago de Barrett en un paciente e ileitis de Crohn en otro.

PillCam Colon: Conclusiones

1. La PillCam Colon es una técnica endoscópica que permite la visualización del colon de forma cómoda y no invasiva para el paciente.
2. Precisa un estricto protocolo de investigación.
3. Presenta una buena capacidad diagnóstica y aceptable correlación con los hallazgos observados por la colonoscopia, si bien, la evidencia disponible hasta la fecha es escasa.
4. Se requieren estudios más amplios (comparativos con la colonoscopia, con otras técnicas y evaluación del coste-efectividad)

Bibliografía

1. Betes Ibanez M, Munoz-Navas MA, Duque JM, Angos R, Macías E, Subtil JC, Herraiz M, de la Riva S, Delgado-Rodríguez M, Martínez-González MA. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 634-641
2. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
3. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, Lachter J, Koslowsky B, Adler SN. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy* 2006; 38: 963-970.
4. Schoofs N, Deviere J, Van Gossum A. PillCam colon capsule endoscopy compared with colonoscopy for colorectal tumor diagnosis: a prospective pilot study. *Endoscopy* 2006; 38: 971-977.
5. Lewis B, Rex D, Lieberman D. Capsule Colonoscopy: An Interim Report of a Pilot 3 Arm, Blinded Trial of Capsule Colonoscopy, Virtual Colonoscopy and Colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: S545-S561 (A1470).
6. Deviere J, Munoz-Navas M, Fernández-Urién I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, Lapalus MG, Ponchon T, Costamagna G, Riccioni ME, Spada C, Neuhaus H, Philipper M, Frazer DM, Postgate A, Fitzpatrick A, Hagenmuller F, Keuchel M, Schoofs N, Van Gossum AM. PillCam® Colon Capsule Endoscopy Compared to Colonoscopy in Detection of Colon Polyps and Cancers. *Gastroenterology* 2008; 134: 282 (A38).
7. Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy* 2008; 40: 414-421.

HEPATOCARCINOMA. NUEVOS TRATAMIENTOS.

Pascasio Acevedo J.M.¹, Figueruela López B.²

Unidad de Gestión Clínica de Gastroenterología y Hepatología. H.H.U.U. Virgen del Rocío. Sevilla.¹
Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. H.U. Valme. Sevilla.²

1. Introducción

El hepatocarcinoma (HCC) constituye un importante problema de salud, siendo el sexto cáncer más frecuente en todo el mundo, con más de medio millón de casos anuales, y la tercera causa de muerte por cáncer¹. Su incidencia ha ido aumentando en los últimos años² y en la actualidad es la principal causa de muerte en los pacientes cirróticos^{3,4}. Ello es debido fundamentalmente, por una parte, a la mayor supervivencia de los pacientes cirróticos, consecuencia del mejor manejo de las complicaciones de la cirrosis⁴ y, por otra, a la epidemia de infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) entre los años 1960 y 1980, cuyas consecuencias, en forma de cirrosis y HCC, estamos viendo ahora y seguiremos viendo al menos en las dos próximas décadas². El HCC asienta en más del 90% de los casos sobre un hígado cirrótico, siendo la cirrosis de cualquier etiología el principal factor de riesgo para el desarrollo de HCC, con el VHC como agente causal predominante en los países occidentales y Japón, y el VHB en África y Asia⁵. En los últimos años se han ido generalizando los programas de vigilancia recomendados para la detección precoz del HCC, mediante la realización periódica (cada 6 meses) de ecografía abdominal ± determinación de alfafetoproteína (AFP) sérica^{6,7} en los pacientes cirróticos, y ello ha permitido incrementar progresivamente el número de enfermos diagnosticados de HCC en estadio precoz y con posibilidad de tratamiento curativo, que ha pasado del 5-10% de los casos, en los años 1980-1990, al 30-60% en la actualidad, en los países occidentales y Japón^{4,8}.

Una vez establecido el diagnóstico, el abordaje terapéutico del enfermo con HCC difiere del de otras neoplasias por el hecho de asentar casi siempre sobre un hígado cirrótico, de manera que el pronóstico del paciente no sólo está condicionado por el estadio tumoral, sino que también depende de la función hepática y de la existencia de hipertensión portal, y estos factores son determinantes a la hora de decidir el posible tratamiento. En este sentido, la estadificación de los enfermos, siguiendo el esquema propuesto por el BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer), que incluye variables relacionadas con el estadio tumoral, función hepática y presencia de hipertensión portal y estado físico y síntomas relacionados con cáncer (performance status), es la clasificación estándar para el manejo clínico del HCC, pues asocia estadio del HCC y estrategia de tratamiento y pronóstico^{5,9}.

El trasplante hepático, la resección quirúrgica y la ablación percutánea (inyección de alcohol y radiofrecuencia) son los tratamientos potencialmente curativos aplicables a los pacientes con HCC en estadios tempranos en función de las características del paciente^{5,7}. La expansión de la indicación de trasplante más allá de los criterios de Milán¹⁰⁻¹³, la infraestadificación del HCC previa al trasplante¹⁴⁻¹⁵ y la posible indicación y modalidad de tratamiento paliativo durante el tiempo en lista de espera¹⁶⁻¹⁷ son aspectos que levantan gran controversia y todavía no resueltos. A medida que se va disponiendo de más experiencia e información, la radiofrecuencia parece ir desplazando a la inyección de alcohol como técnica de ablación percutánea, con resultados incluso equiparables a la resección quirúrgica¹⁸. La quimioembolización ha demostrado aumento en la supervivencia en el HCC en estadio intermedio¹⁹ y era el único tratamiento paliativo con eficacia demostrada. Muy recientemente, el sorafenib, un inhibidor multicinasa oral que actúa bloqueando dos vías principales de señalización implicadas en el proceso de hepatocarcinogénesis, ha mostrado aumento en la supervivencia del HCC avanzado y ha sido aprobado para su tratamiento²⁰. Este descubrimiento constituye un hito importante en el tratamiento del HCC pues es el primer fármaco que ha conseguido aumentar su supervivencia y proporciona la base para la realización de nuevos ensayos clínicos, combinando sorafenib con otros fármacos o con otros tratamientos como la quimioembolización, o investigando la posible eficacia de este tipo de fármacos para prevenir la recurrencia tras la resección quirúrgica o la ablación percutánea del HCC²¹. A partir de este momento, los nuevos tratamientos en el HCC avanzado deberán testar su eficacia frente al sorafenib²².

2. Estadaje del hepatocarcinoma

La mayoría de los HCC en nuestro medio asientan sobre un hígado cirrótico y el tratamiento del HCC ha de tener en cuenta este hecho y el estado funcional y pronóstico de la enfermedad hepática, así como la situación general del paciente y la presencia de enfermedades asociadas. Por ello, una vez establecido el diagnóstico del HCC con los criterios actualmente establecidos⁷, debe realizarse el estadaje del

paciente. La clasificación del BCLC^{5,9} es la aceptada universalmente en la práctica clínica y ha sido modificada en el estadio avanzado con el descubrimiento del sorafenib (Figura 1).

2.1. Estadios tempranos (0 y A)

Incluye los estadios en los que es posible aplicar tratamientos potencialmente curativos (resección, trasplante, ablación percutánea). En cuanto a las características que debe cumplir el HCC se aceptan en general los criterios de Milán²³, esto es un nódulo único ≤ 5 cm o hasta un máximo de 3 nódulos ≤ 3 cm de diámetro. Se encuentran en estos estadios el 30-40% de los pacientes y cabe esperar una supervivencia a los 5 años del 50-70%^{4,8}.

En los pacientes con tumores únicos < 2cm, a partir de estudios patológicos realizados en Japón, ha surgido el concepto de HCC muy temprano (estadio 0 de la clasificación del BCLC), que sería el equivalente al estadio de Ca in situ, para tumores de apariencia vagamente nodular, frecuentemente hipovasculares, bien diferenciados, sin invasión vascular²⁴ y que tienen un excelente pronóstico con una supervivencia a los 5 años del 93% con resección y una tasa de

recurrencia del 8% a los 3 años²⁵. Desafortunadamente no todos los HCC < 2 cm corresponden a este tipo y su diferenciación no es posible preoperatoriamente.

Dentro del estadio temprano (estadio A del BCLC) estarían los tumores únicos ≤ 5 cm y los multinodulares de hasta 3 nódulos con un diámetro máximo no superior a los 3 cm en cada uno de ellos.

El tipo de tratamiento a aplicar depende de las características del tumor (único o múltiple) y del enfermo. Los pacientes con HCC multinodular o con función hepática deteriorada (grado B o C de Child Pugh) o presencia de hipertensión portal no son candidatos a resección²⁶. De igual forma, los enfermos en estadio C de Child Pugh sólo pueden beneficiarse de trasplante hepático y no deben ser candidatos a tratamiento ablativo percutáneo²⁷.

2.1.2. Estadio intermedio (B), avanzado (C) y terminal (D)

El pronóstico de los HCC no reseccables, que sobrepasan los criterios antes referidos, es pobre, con una mediana de supervivencia de menos de 1 año. Constituyen un grupo

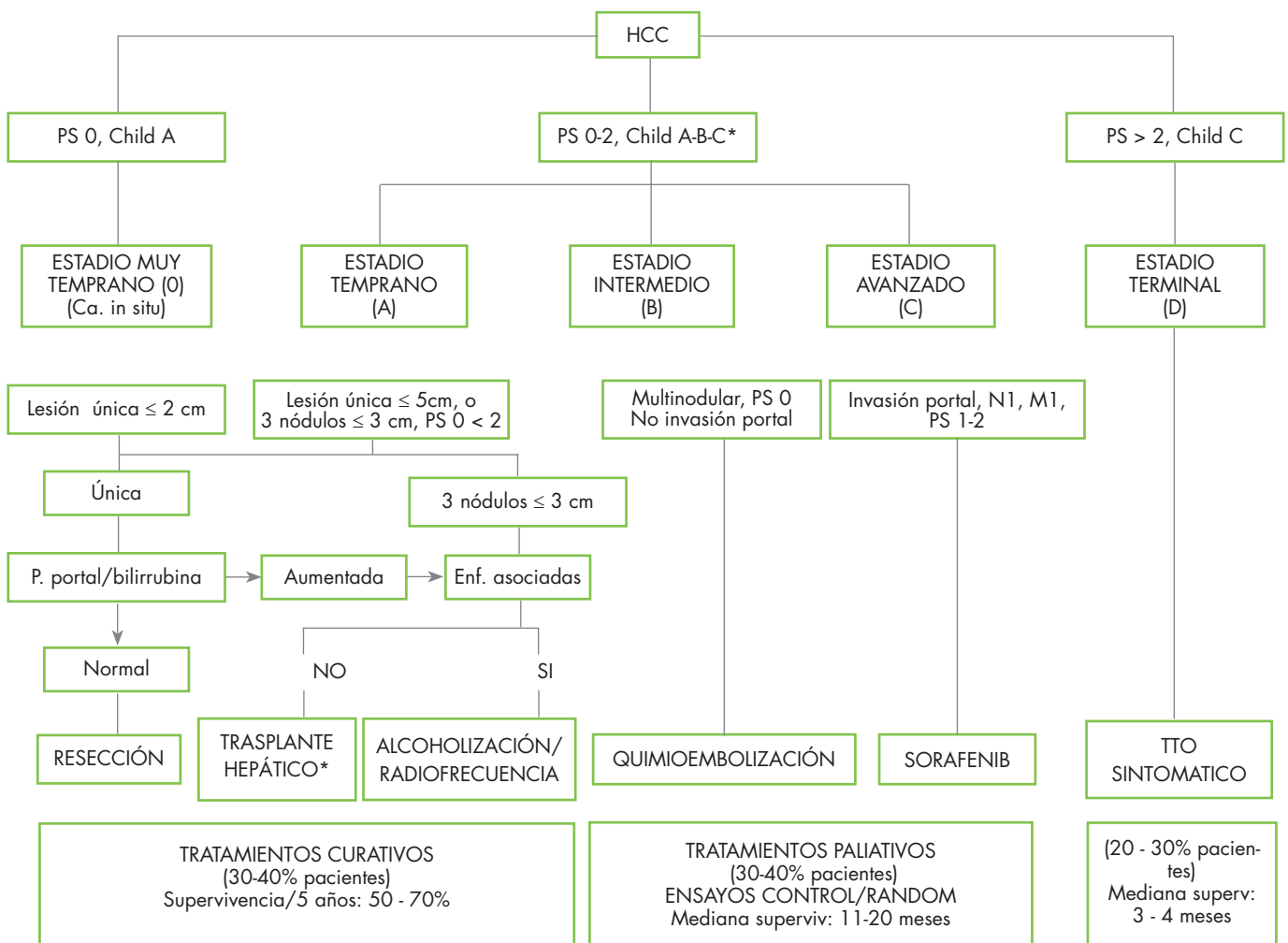


Figura 1

Estadaje y tratamiento asignados a pacientes con HCC de acuerdo a la propuesta del BCLC. PS (Status Performance). (Adaptado de Llovet et al²²).

de enfermos muy heterogéneos con supervivencias muy variables del 10-72% al año y del 8-50% a los 2 años¹⁹, en el que pueden hacerse tres categorías de acuerdo a la clasificación del BCLC:

• **Estadio intermedio (B):** multinodular, grado A-B de Child Pugh, asintomático (performance status 0), sin invasión vascular ni extensión extrahepática. Tienen una mediana de supervivencia a los 5 años de 16 meses. La quimioembolización prolonga la supervivencia hasta una mediana de 19-20 meses¹⁹ y es considerado el tratamiento estándar en este estadio^{5,7}.

• **Estadio avanzado (C):** invasión vascular y/o extensión extrahepática, grado A-B de Child Pugh y/o síntomas generales (performance status 1-2). Tienen una mediana de supervivencia de 6-7 meses, que varía en función del grado de Child Pugh. Recientemente, el sorafenib ha demostrado incremento en la mediana de supervivencia de casi 3 meses, frente a placebo, y ha sido aprobado para el tratamiento del HCC avanzado²².

• **Estadio terminal (D):** tumor muy avanzado, con síntomas generales (performance status 3-4). Tienen una mediana de supervivencia de 3-4 meses y sólo son subsidiarios de tratamiento sintomático. Igualmente, los pacientes en estadio C de Child Pugh no candidatos a trasplante hepático tienen un pronóstico muy pobre, independientemente del tamaño tumoral, y se incluyen en este estadio⁹.

3. Tratamiento del hepatocarcinoma

La **tabla 1** muestra los diferentes tratamientos utilizados en el HCC y los beneficios obtenidos valorados según

los niveles de evidencia.

3.1. Resección quirúrgica

Es el tratamiento de elección para el HCC en pacientes no cirróticos, que representan menos del 5% en los países occidentales, pero cerca del 40% en países asiáticos endémicos de infección por el VHB, alcanzando supervivencias del 30-50% a los 5 años en algunas series⁸.

La resección del HCC en un hígado cirrótico viene limitada por la función hepática y la presencia de hipertensión portal. Con una buena selección de candidatos, la mortalidad operatoria es < 3%, los requerimientos transfusionales se dan en < 10% y la supervivencia a los 5 años es > 50%, pero sólo el 5% de los pacientes cirróticos con HCC son candidatos a resección²⁸. Los mejores resultados se obtienen en enfermos con un tumor único, asintomáticos, con función hepática preservada, definida por una bilirrubina sérica < 1 mg/dl y la ausencia de hipertensión portal significativa (gradiente de presión portal < 10 mmHg o ausencia de varices esofagogástricas o esplenomegalia y plaquetas > 100.000 / mm³)²⁶. Con estos criterios se obtiene una supervivencia a los 5 años del 74 %. La presencia de hipertensión portal reduce la supervivencia al 50% y si se asocia a bilirrubina > 1 mg/dl, disminuye al 25%, a los 5 años²⁶. Ante resecciones mayores, algunos grupos, especialmente de Japón, aplican la embolización de las ramas portales que irrigan la porción hepática que va a ser resecada para provocar una hipertrofia compensadora del hígado residual²⁹, pero la eficacia de esta técnica no ha sido adecuadamente testada en amplios estudios controlados⁸.

Los principales factores que influyen en la supervivencia tras la resección son: el tamaño, el número de nódulos y la presencia de invasión vascular^{7,8}. Un amplio estudio

Tabla I. Tratamientos ensayados en el HCC.

Tratamientos quirúrgicos		
Tratamiento	Beneficio	Evidencia
Resección quirúrgica	+ Supervivencia	3iiA
Tratamientos adyuvantes	Incierto	1iiA-D
Trasplante hepático	+ Supervivencia	3iiA
Tratamientos neoadyuvantes	Respuesta al tratamiento	2iiDiii
Tratamientos loco-regionales		
Tratamiento	Beneficio	Evidencia
Tratamientos percutáneos	+ Supervivencia	3iiA
Inyección de alcohol		
Radiofrecuencia	Mejor control local	1iiD
Quimioembolización	+ Supervivencia	1iiA
Quimioterapia arterial	Respuesta al tratamiento	3iiDiii
Radioterapia interna (I131, Y90)	Respuesta al tratamiento	3iiDiii
Tratamientos sistémicos		
Tratamiento	Beneficio	Evidencia
Sorafenib	+ Supervivencia	1iA
Tamoxifen	Ninguno	1iA
Quimioterapia sistémica	Ninguno	1iA
Interferón	Ninguno	1iiA

Diseño del estudio: 1 = controlado randomizado, metaanálisis (i: doble ciego / ii: no ciego) 2 = controlado no randomizado. 3 = series de caso (i: población / ii: no población / iii: no consecutivos). Objetivo del estudio: A = s supervivencia. B = mortalidad causa-específica. C = calidad de vida. D = Datos indirectos (Di = supervivencia libre de enfermedad / Dii = supervivencia libre de progresión / Diii = respuesta del tumor). (Adaptado de Llovet et al²²)

nacional en Japón mostró una supervivencia a los 5 años del 66% en los pacientes con HCC \leq 2 cm, frente al 53% en los HCC entre 2 y 5 cm y al 37% entre 5 y 10cm; por otra parte, los pacientes con HCC único tuvieron una mayor supervivencia (57%) que los que tenían 2 nódulos (45%) o \geq 3 nódulos (27%) y los que presentaban invasión vascular mostraron peor supervivencia (35%) que los que no la tenían (57%)³⁰.

El principal inconveniente de la resección es la recurrencia del HCC que ocurre en $>$ 70% de los casos a los 5 años^{7, 8}, incluyendo metástasis intrahepáticas (verdaderas recurrencias), que representan el 60-70% de los casos, y tumores de novo, que suponen el 30-40% restante⁸. Las metástasis intrahepáticas se presentan en los 2 primeros años después de la resección y corresponden a tumores no detectados en el momento de la cirugía. Y es que, incluso con técnicas de imagen de última generación, existe infraestimación en relación a los hallazgos en la pieza quirúrgica en un 30% de los casos³¹, lo que pone de manifiesto la capacidad limitada de la tomografía computarizada (TC) y en menor grado de la resonancia magnética (RM) para la detección de nódulos $<$ 2 cm y sobre todo $<$ 1 cm^{31, 32}. En este sentido, la ecografía con contraste intraoperatoria es la mejor técnica para detectar nódulos de 0,5-1 cm y debe realizarse sistemáticamente antes de la resección, para minimizar los nódulos no detectados y guiar resecciones anatómicas³³. Los tumores de novo característicamente aparecen después de los 2 años de la resección³⁴.

El mayor tamaño tumoral, la multinodularidad y la presencia de nódulos satélites o nódulos adicionales, invasión vascular y un bajo grado de diferenciación celular en la pieza quirúrgica, así como los valores elevados de AFP, son predictores de alto riesgo de recurrencia tumoral^{26, 34-36}. Las estrategias para prevenir y tratar las recurrencias varían en función del tipo de recurrencia. Las metástasis intrahepáticas podrían ser tratadas teóricamente mediante quimioembolización preoperatoria, quimioterapia adyuvante, radiación interna o inmunoterapia adoptiva por linfocitos activados, sin que hasta el momento ninguna de estas terapias pueda ser recomendada, si bien la radioterapia interna con I131 y la inmunoterapia parecen mostrar alguna actividad antitumoral^{7, 8}. Los tumores de novo, cuya aparición está en relación con factores relacionados con la carcinogénesis (cirrosis, actividad de la hepatitis, multinodularidad), podrían ser prevenidos por agentes como los retinoides o el interferón que, en estudios iniciales, muestran efectos beneficiosos^{7, 8}. Las terapias moleculares podrían teóricamente ser de utilidad en ambos tipos de recurrencia y en el momento actual están en marcha estudios para evaluar el posible beneficio del sorafenib en este campo⁹.

El tratamiento de la recurrencia del HCC tras la resección es un área pobremente investigada. La recurrencia única en hígado no cirrótico podría ser tratada mediante nueva resección, pero en la mayoría de los pacientes la recurrencia suele ser multifocal por diseminación intrahepática del tumor primario y con escasa probabilidad de aplicar tratamientos radicales⁷. Aunque se ha sugerido que la opción del trasplante hepático de rescate (salvage transplantation) es una alternativa aplicable en los pacientes con recurrencia tras la resección³⁷⁻³⁹, lo cierto es que, en la práctica, sólo las recurrencias por tumores de novo pueden beneficiarse de la resección repetida o del trasplante de rescate⁴⁰. Dado que el examen patológico de la pieza permite identificar los principales predictores de recurrencia (invasión vascular, nódulos

satélites o adicionales y pobre diferenciación celular), algunos autores han propuesto que los pacientes que presenten estos hallazgos y no sobrepasen los criterios de Milán deberían ser listados inmediatamente para trasplante^{40, 41}.

3.2. Trasplante hepático

Es el único tratamiento que cura el HCC y la cirrosis subyacente y el único aplicable a pacientes con mala función hepática y/o tumor multinodular^{5, 7, 8}. Con los criterios de Milán²³, se obtiene una supervivencia global $>$ 70% y una tasa de recurrencia $<$ 15 % a los 5 años^{23, 26, 42, 43}.

El principal inconveniente del trasplante es la escasez de donantes y el tiempo de permanencia en lista de espera que si es muy larga puede hacer que progrese el tumor y sobrepase los criterios de indicación de trasplante. Se estima que el 11 % de los pacientes serán excluidos de la lista si ésta alcanza los 6 meses y el 38% si supera los 12 meses²⁶. Esta tasa de exclusión se ve significativamente aumentada si se incluyen pacientes que sobrepasen los criterios de Milán⁷. Por este motivo, la supervivencia del trasplante en análisis con intención de tratamiento es peor que si se consideran sólo los pacientes trasplantados (69% vs 75%)²⁶.

3.2.1. Priorización en la lista de espera

Para reducir la tasa de exclusión en lista de espera, muchos grupos han establecido políticas de priorización. El índice MELD (Model for End-Stage Liver Disease), obtenido a partir de las cifras de creatinina, bilirrubina e INR, ha demostrado su utilidad para predecir el riesgo de muerte a los 3 meses por insuficiencia hepática en los pacientes cirróticos⁴⁴ y es utilizado desde el año 2002 en Estados Unidos (UNOS) para colocar a los pacientes en la lista de espera de trasplante hepático atendiendo a su gravedad (mayor puntuación MELD)⁴⁵. Este sistema no sirve para los pacientes incluidos en lista por HCC, ya que en éstos la exclusión se debe a progresión tumoral y no a muerte por insuficiencia hepática. Por ello, a estos pacientes se les adjudicó una puntuación fija en función del tamaño y del número de nódulos, que se redujo posteriormente al observarse que los HCC salían muy beneficiados, en detrimento de los pacientes con insuficiencia hepática. Por otra parte, la priorización pasó a aplicarse solamente a los pacientes en estadio T2 (equivalente al estadio A del BCLC) y no a los T1 (estadio 0 del BCLC) al encontrar que un 20% de los pacientes trasplantados con diagnóstico de HCC $<$ 2 cm, y que habían sido priorizados, no tenían HCC en el explante^{46, 47}. Siguiendo esta política, en Andalucía de forma pionera, y de forma progresiva en la mayoría del resto de las autonomías de España, se instauró el criterio de priorización de la lista de espera según el índice MELD. Los resultados de esta política en nuestro medio, que precisa de evaluación permanente, parecen favorables⁴⁸. El principal problema de la priorización del HCC es la dificultad para identificar a los pacientes con más riesgo de progresión.

3.2.2. Exclusión de la lista de espera

No existen criterios uniformes de cuándo sacar a un paciente de la lista; en la práctica suele hacerse cuando se detecta invasión vascular macroscópica o metástasis extrahepáticas y generalmente no se hace si sólo se objetiva aumento del tamaño del HCC¹⁶. Los factores que se han visto relacionados con la salida de la lista han sido el mayor tamaño y multicentricidad del HCC, la AFP $>$ 100 ng/ml y el cre-

cimiento tumoral, habiéndose observado como factores más discriminantes, el crecimiento del tumor en más del 50% de su tamaño en los últimos 6 meses y la AFP > 200 ng/ml, de manera que la presencia de estos factores conllevó un riesgo de salida de la lista del 23% y del 52% a los 6 y 12 meses, respectivamente; por el contrario, cuando no se presentaron estos factores, el riesgo era sólo del 3%¹⁶. Tampoco está claro el protocolo de seguimiento que debe realizarse en estos pacientes durante su permanencia en lista de espera. Se recomienda realizar ecografía abdominal y determinación de AFP cada 3 meses y TC o RM de abdomen, junto con TC de tórax y gammagrafía ósea, cada 6 meses. En caso de detectar elevación de la AFP debe investigarse la existencia de invasión vascular o metástasis¹⁶.

3.2.3. Tratamientos neoadyuvantes en la lista de espera

Las posibles terapias para disminuir la progresión del tumor durante la espera en lista de trasplante son la quimioembolización, la ablación percutánea (inyección de alcohol y radiofrecuencia) y la resección quirúrgica. Pueden hacerse también un abordaje multimodal (tratamiento combinado).

No se dispone de estudios controlados que permitan extraer conclusiones definitivas acerca de la eficacia de estos tratamientos, a pesar de lo cual, la mayoría de los grupos los realizan de forma empírica cuando la lista de espera es larga. El más ampliamente utilizado ha sido la quimioembolización. Estudios de costo-eficacia justifican el tratamiento local percutáneo para listas de espera > 6 meses y la resección quirúrgica cuando son > 12 meses⁴⁹.

La información disponible parece mostrar que la radiofrecuencia obtiene mayores tasas de necrosis completa (12-55%)⁵⁰⁻⁵² que la quimioembolización (22-29%)⁵³⁻⁵⁷, especialmente en tumores ≤ 3 cm, donde llega a alcanzar el 63% de los casos⁵⁰.

Algunos estudios sugieren un impacto favorable en cuanto a disminución en la tasa de exclusión de la lista de espera, especialmente con la radiofrecuencia en los HCC dentro de los criterios de Milán. Así, en una serie de 50 pacientes (41 nódulos únicos; media de diámetro: 27,5 mm), con un tiempo medio de espera hasta el trasplante de 290 días, el tratamiento con radiofrecuencia percutánea determinó un 0% de salida de la lista de espera, una recurrencia postrasplante del 4% y una supervivencia del 83% a los 3 años⁵⁰.

En cuanto a la recurrencia y supervivencia, es difícil evaluar el posible impacto. No hay estudios con radiofrecuencia percutánea en los que haya grupo control, por lo que no puede saberse su posible beneficio, si bien las tasas de recurrencia han sido bajas (0-8% a los 3 años)⁵⁰⁻⁵². Con la quimioembolización, los resultados no han mostrado diferencias en cuanto a supervivencia entre el grupo tratado y el no tratado, mientras que las recurrencias parecieron más relacionadas con el estadio tumoral que con el tratamiento^{53, 56, 57}.

3.2.3.1. Resección hepática y trasplante de rescate

La escasez de donantes y el largo tiempo de permanencia en lista de espera ha llevado a algunos grupos a plantear la resección en pacientes con buena función hepática, realizando un trasplante hepático de rescate en caso de insuficiencia hepática, presencia de datos histológicos en la

pieza quirúrgica desfavorables o en caso de recurrencia. En este sentido, el examen patológico de la resección puede ser útil para guiar la estrategia posterior⁴⁰⁻⁴¹. Los resultados de esta pauta (resección seguida de trasplante de rescate), comparada con el trasplante hepático de entrada, han sido discordantes^{37-41, 58-60}, por lo que no hay un acuerdo unánime¹⁷.

3.2.4. Expansión de los criterios de trasplante hepático e infraestadificación en lista de espera

Los malos resultados obtenidos en la etapa inicial en que se trasplantaban pacientes con tumores muy avanzados, junto con la escasez de donantes, han hecho mantener a la mayoría de los grupos una política de selección estricta del HCC dentro de los criterios de Milán^{7,23}. Sin embargo, el aumento del número de pacientes con HCC y el hecho de que muchos pacientes que sobrepasan discretamente los criterios de Milán tengan una supervivencia después del trasplante aceptable (> 50% a los 5 años), ha llevado a algunos grupos a ampliar discretamente los criterios de indicación de trasplante¹⁰⁻¹³. Además, los criterios más restrictivos se desarrollaron cuando las técnicas de imagen eran menos precisas que actualmente y suponían mayor grado de infraestimación de los hallazgos posteriormente encontrados en el explante, en relación al momento actual, y éste ha sido otro argumento para justificar una moderada expansión más allá de los criterios de Milán.

Yao et al¹⁰, al analizar la supervivencia en función del estadio del tumor en la pieza quirúrgica, encontró una supervivencia del 74% a los 5 años, en los pacientes en estadio T3, que tenían un tumor único ≤ 6,5 cm o hasta 3 nódulos, ninguno de ellos mayor de 4,5 cm y la suma total de nódulos ≤ 8 cm. Establecieron así los denominados criterios de la Universidad de California-San Francisco (UCSF), que han recibido como crítica que, al haberse hecho sobre los hallazgos del explante, sus resultados no pueden extrapolarse al diagnóstico radiológico pretrasplante, teniendo en cuenta que puede existir un grado variable de infraestadificación tumoral en el examen radiológico, respecto a los hallazgos en el explante³¹, máxime cuando los tiempos de permanencia en lista de espera son cada vez más prolongados. Resultados comunicados posteriormente por el mismo grupo, parecen validar estos criterios aplicados al estadiaje radiológico pretrasplante¹¹. Posteriormente, Herrero et al¹², siguiendo criterios expandidos de HCC (1 nódulo ≤ 6 cm o 2-3 nódulos ≤ 5 cm), no encuentran diferencias en cuanto a supervivencia y recurrencia entre los pacientes trasplantados por HCC dentro de los criterios de Milán y los que excedían estos criterios pero cumplían los suyos (suponían un 30% de todos los HCC trasplantados); únicamente tenían mayor tendencia a quedar excluidos de la lista de espera por progresión tumoral. Tampoco Onaka et al¹³, con otros criterios expandidos (1 nódulo ≤ 5 cm o 2-4 nódulos ≤ 5 cm determinados en el explante), encuentran diferencias. A la vista de estos resultados, parece que sería posible expandir modestamente los criterios de Milán, sin empeorar los resultados. Sin embargo, esta decisión ha de tomarse con datos mucho más consistentes que los habidos hasta el momento, por el impacto que podría tener en todos los programas de trasplante hepático⁷⁻⁸. En este sentido, el proyecto Metroticket (www.hcc-olt-metroticket.org) trabaja con una base de datos amplia y multicéntrica de enfermos con HCC trasplantados con criterios expandidos para aportar información sólida y estimar la supervivencia del trasplante en función del número y tamaño de los nódulos.

Otro punto de controversia es si pacientes que inicialmente sobrepasan los criterios de Milán podrían ser trasplantados si tras tratamiento previo (quimioembolización, ablación percutánea, tratamiento combinado) se consigue una reducción tumoral hasta quedar dentro de los criterios aceptados para trasplante. Existe poca información disponible, pero parece que este abordaje, podría ser posible en pacientes con HCC que sobrepasaran sólo discretamente los criterios de Milán^{14, 15}.

En este sentido, el estudio más sugerente es el de Yao et al¹⁴ que, con un manejo agresivo de tratamiento multimodal con radiofrecuencia/inyección de alcohol/quimioembolización, aplicado a una serie de 61 pacientes con HCC en estadio T3 (un nódulo entre 5 y 8 cm / 2-3 nódulos con al menos uno > 3 cm y ≤ 5 cm con un diámetro tumoral de todas las lesiones ≤ 8 cm / 4-5 nódulos, todos < 3 cm con un diámetro tumoral de todas las lesiones ≤ 8 cm), consiguen infraestadiar hasta los criterios de Milán a un 70% de los enfermos; de ellos son trasplantados el 77% (el 85% presentan un estadio en el explante ≤ T2), con una supervivencia del 92% a los 4 años y sin ninguna recurrencia, tras una mediana de seguimiento postrasplante > 25 meses. Sólo hubo 2 fallecimientos relacionados con el tratamiento y la supervivencia global de la serie fue del 69% a los 4 años, que resulta muy similar a la obtenida por otros grupos cuando se aplican los criterios de Milán^{23, 26, 42, 43}.

Al igual que con la expansión de los criterios de indicación de trasplante para el HCC, es necesaria más información antes de preconizar la generalización de esta práctica⁸. Es muy probable que en el futuro próximo el mayor conocimiento de la biología tumoral, a través de estudios moleculares o genéticos en el momento del diagnóstico del HCC, permita sentar las bases para definir mejor los criterios de indicación del trasplante hepático^{8, 22}.

3.2.5. Trasplante hepático de donante vivo

El trasplante de donante vivo constituye una alternativa para evitar la progresión tumoral en la lista de espera y se estima que es coste-efectivo cuando ésta es mayor de 7 meses⁶¹. Sin embargo, en nuestro medio, su aplicabilidad es tan sólo del 20%, al margen de las consideraciones éticas derivadas de la mortalidad y complicaciones del donante (0,3%-0,5% y 20-40%, respectivamente)⁷. Los resultados parecen similares a los obtenidos con donante de cadáver y, con los criterios de Milán, se ha comunicado una supervivencia del 79% y una tasa de recidiva del 2,5% a los 3 años⁶². Algunos grupos permiten criterios algo expandidos para el HCC respecto a los criterios de Milán, basados en alcanzar una supervivencia del 50% a los 5 años⁶³, pero no todos están de acuerdo en que los criterios de indicación de trasplante hepático sean diferentes según que el donante sea cadavérico o vivo. En nuestro medio, en las comunidades autónomas, como Andalucía, donde existe un sistema de priorización para el trasplante de cadáver para los pacientes con insuficiencia hepática o con hepatocarcinoma, la aplicabilidad del trasplante de donante vivo es muy baja.

3.3. Tratamientos percutáneos

La ablación percutánea es la mejor opción de tratamiento en los pacientes en estadios tempranos (estadios 0 y A del BCLC) que no cumplen criterios para resección quirúrgica ni para trasplante hepático⁷. Los mejores candidatos son los pacientes en estadio A de Child Pugh y con tumor único

< 2 cm (estadío 0 del BCLC), donde se alcanzan supervivencias del 68-78% a los 5 años^{18, 64, 65}. En pacientes en estadio B de Child Pugh, con tumores mayores (3-5 cm) o múltiples, la indicación o no del tratamiento percutáneo ha de valorarse individualmente⁸.

El tratamiento percutáneo puede realizarse con agentes químicos (alcohol, ácido acético, suero salino hirviendo) o modificando la temperatura de las células tumorales (radiofrecuencia, microondas, laserterapia, crioblación)⁶⁶. Las contraindicaciones al tratamiento percutáneo incluyen: ascitis importante, dilatación de vías biliares intrahepáticas y mal estado de coagulación (plaquetas < 50.000/mm³, actividad de protrombina < 50%)⁶⁷. Los más utilizados son la inyección percutánea de alcohol (IPA) y la radiofrecuencia (RF).

3.3.1. Inyección percutánea de alcohol

Es un procedimiento fácil de realizar, de bajo coste, prácticamente sin mortalidad y escasas complicaciones importantes (0-2,2%)^{65, 68, 69}, que incluyen sangrado, absceso hepático y diseminación neoplásica en el trayecto de la aguja (muy raro en HCC < 2 cm)⁶⁷. La respuesta depende del tamaño tumoral, alcanzando tasas de respuesta completa > 95% en < 2 cm, > 80% entre 2 y 3 cm (64,69-71) y 50% en HCC entre 3 y 5 cm^{64, 71}.

La supervivencia global a los 5 años oscila entre el 27 y el 78%, en función del tamaño y número de nódulos, del grado de insuficiencia hepatocelular y de la respuesta inicial al tratamiento^{64, 65, 67-73}. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con grado A de Child Pugh y HCC < 2 cm que alcanzan respuesta completa inicial, con una supervivencia a los 5 años del 63-78%^{64, 65, 73}.

El principal inconveniente de la IPA es la alta tasa de recurrencias, que tiende a ser algo superior a la observada tras resección quirúrgica (> 70-80% a los 5 años)^{64, 65, 67, 71}, relacionada también con el estadio tumoral, grado de diferenciación celular y con la respuesta inicial al tratamiento⁶⁴; incluso tras respuesta completa inicial, la recurrencia es aproximadamente del 50% a los 5 años⁶⁴.

3.3.2. Radiofrecuencia

Puede aplicarse de forma percutánea, por laparoscopia o mediante laparotomía. La RF va desplazando progresivamente a la IPA por obtener similares resultados en tumores ≤ 2 cm, pero significativamente mejores en HCC > 2 cm^{71, 74}, precisando además de menor número de sesiones^{66, 67}. Como inconvenientes, tiene mayor coste, mayor mortalidad (0,1-0,5%) y mayor frecuencia de complicaciones graves (2-20%), especialmente sangrado, complicaciones sépticas y siembra tumoral en el trayecto de la aguja (0-1,6%)^{69-71, 75-77}. Esta última, que ha sido descrita en una serie en hasta un 12%⁷⁸, ocurre casi exclusivamente en tumores de localización subcapsular y con pobre diferenciación histológica. Otras contraindicaciones de la RF, añadidas a las del tratamiento percutáneo, son la arritmia cardíaca (el procedimiento ha de hacerse con el paciente monitorizado) y la localización del tumor en la proximidad de vasos importantes, en el hilio hepático o próxima al corazón, intestino o vesícula biliar⁷⁵. La proximidad de la lesión a grandes vasos puede disminuir el efecto necrosante de la RF por el enfriamiento producido por la sangre⁶⁶.

Al igual que se observa con la IPA, la tasa de respuesta completa depende del tamaño tumoral y alcanza el 90-94% en nódulos < 3 cm^{64, 69, 71, 75, 79}, y el 95-100% en HCC < 2 cm^{18, 64, 71}. La supervivencia reportada a los 5 años en las series iniciales fue del 33-40% en HCC < 3-3,5 cm⁵. Trabajos posteriores han comunicado supervivencias del 98% a los 2 años (HCC < 3 cm)⁷⁰ y del 74% (HCC < 4 cm) o 78% (HCC < 2 cm) a los 3 años⁷¹. Livraghi et al han comunicado muy recientemente una supervivencia del 89% y 68% a los 3 y 5 años, respectivamente, en HCC < 2 cm en estadio A de Child Pugh¹⁸ y Shiina et al, del 74% a los 4 años en HCC dentro de los criterios de Milán⁷⁹.

Las recurrencias tras la RF son también muy frecuentes con tasas > 60% (HCC entre 2 y 4 cm) y del 51% a los 3 años⁷¹ y del 80% a los 5 años¹⁸ en HCC < 2 cm.

Los estudios que han comparado RF e IPA han mostrado menores tasas de recurrencia local con RF que con PEI (a los 2 años: 2-18% vs 11-45%)^{70, 71, 74, 79}. También la supervivencia global es mayor con RF que con IPA (a los 4 años: 74% vs 57%)⁷⁹, especialmente en los tumores > 2 cm^{70, 71, 74}. Ha sido postulado que la difusión del alcohol está interferida por la presencia de posibles septos fibrosos y/o por la cápsula del tumor, lo que limita la capacidad de esta técnica en los tumores > 2 cm. Esto no ocurre con la RF que puede extender la necrosis hasta un anillo de seguridad de tejido no tumoral alrededor del tumor, que puede eliminar pequeños focos neoplásicos satélites no detectados⁸.

3.3.3. ¿Resección quirúrgica o tratamiento percutáneo?

Aunque analizados por separado, en pacientes con buena función hepática y tumores pequeños, los tratamientos percutáneos, especialmente la RF, llegan a mostrar unos resultados similares a los referidos con la resección quirúrgica, las series retrospectivas amplias que han comparado ambos procedimientos tienden en general a mostrar mejor supervivencia y menores tasas de recurrencia con la resección quirúrgica^{73, 80-82}. Sin embargo, dos estudios controlados randomizados no encontraron diferencias en las tasas de supervivencia y de recurrencia entre IPA⁸³ o RF⁸⁴ y resección quirúrgica, aunque ambos estudios han sido criticados metodológicamente. Se hace, por tanto, necesario, realizar nuevos estudios controlados randomizados comparando el tratamiento percutáneo y la resección en pacientes con HCC pequeño, con buena función hepática y ausencia de hipertensión portal significativa⁸².

3.4. Quimioembolización y otros tratamientos locorregionales

3.4.1. Quimioembolización

La quimioembolización (QE) es el tratamiento primario más ampliamente utilizado para el HCC no resecable. El fundamento es inducir extensa necrosis en HCC muy vascularizados. Los agentes embolizantes (gelatina, microesferas) se mezclan con quimioterapia intraarterial (daxorubicina, mitomicina, cisplastino) y lipiodol para provocar amplia necrosis del HCC, lo que se consigue en el 15-55% de los casos y retraso en la progresión del tumor y en la invasión vascular⁸⁵. El síndrome post-QE (dolor abdominal, íleo y fiebre) se presenta en el 60-80% de los pacientes, mientras que complicaciones severas (colecistitis isquémica, absceso hepático, estenosis

biliar) ocurren en < 10% de los casos; la mortalidad es < 4% en candidatos seleccionados, pero alcanza el 10-20% en pacientes en estadio B o C de Child Pugh⁸⁵. La quimioterapia intraarterial tiene similares efectos a la administración sistémica⁸⁵.

La embolización o la lipiodolización o quimioterapia intraarterial aisladas no han mostrado beneficio en la supervivencia⁸⁵. Un metaanálisis de siete estudios controlados randomizados (QE frente a placebo) mostró aumento en la supervivencia en el grupo tratado (mediana de supervivencia: 20 meses frente a 16 meses)¹⁹. Los mejores candidatos son los pacientes con tumores multinodulares asintomáticos, con función hepática conservada (grado A de Child Pugh), sin invasión vascular ni extensión extrahepática, incluidos en el estadio B (intermedio) del BCLC y que representan el 12% de los pacientes con HCC⁸⁶, en los que constituye la primera línea de tratamiento. Los pacientes en estadio funcional B o C de Child Pugh deberían ser excluidos por el riesgo de efectos adversos graves⁸. Tampoco deberían incluirse enfermos con trombosis de alguna de las ramas portales por el mayor riesgo de desencadenar fallo hepático⁸⁵.

3.4.2. Otros tratamientos locorregionales

Ninguna de las otras terapias locorregionales, tales como la radioterapia interna con lipiodol-I131 o con Y90 han demostrado aumento en términos de supervivencia, aunque sí respuesta objetiva en la masa tumoral⁸. Recientemente la radioembolización con Y90 parece ofrecer resultados prometedores en pacientes con HCC avanzado, incluso con trombosis de alguna de las ramas portales, con escasa tasa de síndrome postembolización (5%) y de efectos secundarios graves, obteniendo respuesta tumoral parcial en > 40% de los casos⁸⁷. Dado que tendría su indicación en pacientes con HCC avanzado, el siguiente paso que se podría plantear es un ensayo controlado randomizado comparativo frente al sorafenib o frente a la combinación de sorafenib e Y90⁸⁷.

3.4.3. Combinación de quimioembolización y tratamiento percutáneo

Tanto la IPA como la RF parece que pueden ser potenciadas por la asociación con la QE⁷⁷ y la combinación de QE y tratamiento percutáneo puede ser útil tanto en tumores pequeños⁸⁸ como en tumores de mayor tamaño⁸⁹. Un estudio en pacientes con HCC < 3 cm comparando IPA+QE frente IPA, mostró menor tasa de recurrencia (a los 3 años: 19,3% vs 39,3%) y mejor supervivencia (sólo en HCC < 2 cm) (a los 3 años: 100% vs 62%) en el grupo tratado con IPA+QE⁸⁸. La posible explicación sería que la QE podría reducir pequeños focos satélites neoplásicos peritumorales a los que no alcanzara la acción del alcohol⁸⁸. En otro estudio en el que se comparan RF aislada, QE aislada y RF+QE, en pacientes con HCC con ≤ 3 nódulos, de tamaño entre 3 y 7,5 cm, se demostró que el tratamiento combinado se asoció a mayor supervivencia que la QE o la RF aisladas; así con una mediana de seguimiento de 28,5 meses, la medianas de supervivencia fueron de: RF+QE (37 meses), RF (22 meses) y QE (24 meses). En este caso, la QE, al reducir el aporte de sangre al tumor, podría potenciar el efecto necrosante de la RF.

3.5. Tratamientos sistémicos

Ningún tratamiento sistémico de los ensayados (tamoxifen, quimioterapia sistémica, interferón, octeótrido, seo-

calcitol) han demostrado beneficios en términos de supervivencia en el HCC.

3.6. Tratamientos moleculares

El mayor conocimiento en la patogenia molecular del HCC, así como la introducción de terapias dirigidas contra dianas moleculares en el campo de la oncología, ha llevado a la investigación de este tipo de drogas en el tratamiento del HCC. La **tabla 2** muestra los tratamientos moleculares testados en ensayos clínicos en fase II y III en el HCC. La mayoría de ellos bloquean vías relacionadas con la proliferación y supervivencia celular, mientras que otros bloquean factores de crecimiento y señales de diseminación de la enfermedad (angiogénesis, activación de la telomerasa)⁸.

3.6.1. Vías de señalización en el HCC

Las principales vías de señalización implicadas en el proceso de hepatocarcinogénesis son^{8, 90, 91}:

• **Vías de señalización de diferenciación celular:** Wnt- β -catenina y Hedgehog.

Al menos un tercio de los pacientes con HCC tienen activada la vía Wnt- β -catenina, que está implicada en la regulación de la proliferación, motilidad, interacción entre células, organogénesis y la autorrenovación de células troncales pluripotenciales y se ha sugerido que desempeñaría un papel en el mantenimiento de las células troncales cancerosas, por lo que los componentes de esta vía constituirían dianas ideales para la terapia contra el cáncer. No se disponen todavía de drogas que bloqueen su activación sin efectos secundarios importantes.

• **Vías de señalización de proliferación celular:**

Se encuentran activadas en otro tercio de los enfermos con HCC.

- *Vías dependientes de receptores de membrana tirosina cinasa.*

Gran parte de los agentes en investigación bloquean los receptores de membrana tirosina cinasa. Los ligandos de estos receptores incluyen, entre otros, el EGF, PDGF, VEGF y el HGF/c-MET, que activan la vía de señalización RAS/MAPK e inducen transcripción de genes de la familia API, como el c-fos y c-jun, que son elementos clave en la inducción de proliferación celular. Como se ha descrito en otras neoplasias, mutaciones somáticas de los receptores, especialmente del EGFR, pueden activar esta vía en el HCC.

- *Vía de PI3K/AKT/mTOR*

Esta vía aparece activada en la mitad de los pacientes con HCC y podría ser teóricamente bloqueada por la rapamicina (inhibe la actividad mTOR). Dado que este fármaco está aprobado para su uso como inmunosupresor en el HCC, podría ser razonable utilizarlo como tratamiento de primera línea anti-rechazo en los pacientes trasplantados por HCC.

Un abordaje lógico de tratamiento del HCC podría ser combinar drogas que actúen bloqueando a diferentes niveles de las principales vías de señalización⁹¹.

3.6.2. Sorafenib

Es un inhibidor multicinasa oral que actúa bloqueando dos de los principales mecanismos implicados en la hepatocarcinogénesis. Por una parte, bloquea la angiogénesis (VEGFR y PDGFR) y la proliferación celular, inhibiendo la vía de señalización RAS/MAPK (Raf-1 y B-Raf)^{8, 21}. Inicialmente fue aprobado para el tratamiento del cáncer renal y muy recientemente se ha aprobado su uso para el HCC avanzado⁸. Su aprobación en el HCC se ha obtenido a partir de un estudio controlado frente a placebo, randomizado y doble ciego, realizado en 602 pacientes con HCC avanzado (82% estadio C y 18% estadio B de la clasificación del BCLD), 38% con invasión vascular macroscópica y 51% con extensión extrahepática (principalmente afectación ganglionar y/o pulmonar), el 97% en estadio A de Child Pugh y el 92% de los enfermos con performance status ≤ 1 . Sorafenib (400 mg dos veces al día por vía oral) incrementó la supervivencia en relación al placebo en 2,8 meses (mediana de supervivencia: 10,7 meses vs 7,9 meses), con un incremento en la tasa de supervivencia al año (sorafenib 44% vs placebo 33%). La mejora en la supervivencia se mantuvo después de ajustar por todas las variables que tuvieron valor pronóstico (estadio de Child Pugh, AFP, albúmina, fosfatasa alcalina y bilirrubina) y en todos los subgrupos seleccionados (invasión vascular, extensión extrahepática, performance status). Curiosamente la mejora en la supervivencia ocurrió a pesar de no haber apenas respuesta radiológica (sólo 2% de respuesta parcial y 71% de enfermedad estable en el grupo de sorafenib), sin diferencias con el grupo placebo (1% de respuesta parcial y 67% de enfermedad estable), lo que indica que su beneficio no está ligado a la reducción de la masa tumoral como clásicamente ha sido en los tratamientos oncológicos. Los efectos secundarios que resultaron más frecuentes con sorafenib que con placebo fueron: diarrea, pérdida de peso, síndrome cutáneo mano-pie, alopecia, anorexia y cambios en la voz. Hubo más efectos

Tabla II. Tratamientos moleculares probados en ensayos clínicos en el HCC.

Tratamiento	Diana/s molecular/es	Fase del ensayo
Sorafenib	RAF, VEGF, PDGFR	III-positivo
Erlotinib	EGFR	II-cerrado
Cetuximab	EGFR	II-actual
Lapatinib	EGFR	II-actual
Sunitinib	PDGFR, VEGFR, KIT	II-cerrado
Erlotinib + Bevacizumab	EGFR, VEGF	II-cerrado
Bevacizumab	VEGF	II-cerrado
Bortezomib	Proteosoma	II-negativo
Retinoides acíclicos	Diferenciación	III-diseño
Nolatrexed	Timidilato sintasa	III-negativo
T138067	Tubulina	III-negativo

(Tomado de Llovet et al⁸)

adversos de grado 3 en el grupo con sorafenib, incluyendo diarrea (8% vs 2%), síndrome cutáneo mano-pie (8% vs < 1%) e hipertensión arterial (2% vs < 1%). Redujeron la dosis el 26% de los tratados con sorafenib, motivado, sobre todo, por diarrea (8%), síndrome cutáneo mano-pie (5%) y rash o descamación cutánea (3%). Tuvieron que interrumpir el tratamiento por efectos de la medicación el 38% del grupo con sorafenib (37% en el grupo placebo), el 11% de forma definitiva, siendo las causas más frecuentes los síntomas gastrointestinales (6%), fatiga (5%) y disfunción hepática (5%)²⁰.

El sorafenib es el primer fármaco que consigue prolongar la supervivencia del HCC y cambia el marco de referencia de la investigación de nuevos tratamientos en el HCC que, a partir de ahora, deberán testar su eficacia frente al sorafenib²². Por otra parte, el descubrimiento del sorafenib, más allá de lo que supone el modesto incremento en la supervivencia del paciente con HCC avanzado, abre la puerta a la investigación de su posible utilidad en otros escenarios, como tratamiento adyuvante después de la resección o de la ablación percutánea, para reducir la recurrencia, o asociado a la quimioembolización u otras terapias locorregionales. Asimismo, da soporte a la investigación de otros posibles fármacos dirigidos a dianas moleculares implicadas en la patogenia del HCC y a la combinación de drogas que actúen a diferentes niveles de las vías de señalización de la hepatocarcinogénesis^{20, 21, 91}.

BIBLIOGRAFÍA

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
- El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750.
- Benvegnù L, Gios M, Boccatto S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004; 53: 744-749.
- Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004; 126: 1005-1014.
- Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
- Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008; 48: S20-S37.
- Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Sem Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33:1394-1403.
- Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transpl* 2007; 7: 2587-2596.
- Herrero JI, Sangro B, Pardo F, Quiroga J, Iñarrairaegui M, Rotellar F, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma across Milan criteria. *Liver Transpl* 2008; 14: 272-278.
- Onaca N, Davis GL, Goldstein RM, Jennings LW, Klintmalm GB. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13: 391-399.
- Yao FY, Kerlan RK, Hirose R, Davern III TJ, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819-827.
- Hanje J, Yao FY. Current approach to down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2008; 13: 234-240.
- Majno P, Giostra E, Morel P, Hadengue A, Mentha G, for the Geneva Liver Cancer Study Group. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. *J Hepatol*; 2005; 42 (Suppl 1): S134-143.
- Di Bisceglie AM. Pretransplant treatments for hepatocellular carcinoma: Do they improve outcomes? *Liver Transpl* 2005; 11 (Suppl 1): S10-S13.
- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?. *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, De Oliveira AC, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
- Roberts LR. Sorafenib in liver cancer. *N Engl J Med* 2008; 359: 420-422.
- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698-711.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
- Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an eastern point of view. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl1):S3-S8.
- Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998; 28: 1241-1246.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
- Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360).
- Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Sem Liver Dis* 2005; 25: 181-200.
- Makuchi M, Sano K. The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004; 10:S46-S52.
- Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al.

- Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004; 101: 796-802.
31. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003; 38: 1034-1042.
 32. Pascasio JM. Estrategia diagnóstica y terapéutica en las lesiones focales de pequeño tamaño en el paciente con cirrosis hepática. *Rev And Pat Digest* 2005; 28 (Supl): 8s-18s.
 33. Torzilli G, Olivari N, Moroni E, Del Fabbro D, Gambetti A, Leoni P, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrosis. *Liver Transpl* 2004; 10: S34-S38.
 34. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya S, et al. Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997; 25: 87-92.
 35. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risks factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207.
 36. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Del Gaudio M, Gardini A, Cescon M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 237: 536-543.
 37. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: An outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31: 899-906.
 38. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg* 2002; 235: 373-382.
 39. Margarit C, Escartín A, Castells L, Vargas V, Allende E, Bilbao I. Resection for hepatocellular carcinoma is a good option in Child-Turcotte-Pugh class A patients with cirrhosis who are eligible for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11: 1242-1251.
 40. Scatton O, Zalinski S, Terris B, Lefevre JH, Casali A, Massault PP, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; 14: 779-788.
 41. Sala M, Fuster J, Llovet J, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1294-1300.
 42. Bismuth H, Mahno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 311-322.
 43. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2000; 33: 1080-1086.
 44. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in candidates with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470.
 45. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper H, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8: 851-858.
 46. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper a, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl* 2004; 10: 7-15.
 47. Wiesner RH, Freeman RB, Mulligan DC. Liver transplantation for hepatocellular cancer: the impact of the MELD allocation policy. *Gastroenterology* 2004; 127: S261-S267.
 48. De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for End-Liver Disease Score-based allocation of donors for liver transplantation: A Spanish multicenter experience. *Transplantation* 2006; 82: 1429-1435.
 49. Llovet M, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-128.
 50. Mazzaferro V, Battiston C, Perone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romisto R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004; 240: 900-909.
 51. Lu DS, Yu NC, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Britten C, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1130-1137.
 52. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumour recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11: 1127-1126.
 53. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997; 226: 688-701.
 54. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, Koenigsrainer A, Nachabaur K, Jaschke W, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumour progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* 2003; 9: 557-563.
 55. Maddala YK, Stadheim L, Andrews JC, Burgart LJ, Rosen CB, Kremers WK, et al. Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* 2004; 10: 449-455.
 56. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of petransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005; 11: 767-775.
 57. Porrett PM, Peterman H, Rosen M, Sonnad S, Soulen M, Markmann JF, et al. Lack of benefit of pre-transplant locoregional hepatic therapy for hepatocellular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl* 2006; 12: 665-673.
 58. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Rêgimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2003; 238: 885-892.
 59. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascak G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy?. *Ann Surg* 2003; 238: 508-518; discussion 518-519.
 60. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, et al. Liver Transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transpl* 2008; 8: 1177-1185?
 61. Sarasin F, Majno P, Llovet JM, Mentha J, Bruix J, Hadengue A. Liver donor transplantation for early hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness perspective. *Hepatology* 2001; 33: 1073-1079.
 62. Todo S, Furukawa H. Living donor transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann*

- Surg 2004; 240: 451-459.
63. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-524.
 64. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360.
 65. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005; 43: 458-464.
 66. Callstrom MR, Charboneau JW. Technologies for ablation of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1831-1841.
 67. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 323-327.
 68. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, De Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995; 197: 101-108.
 69. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radiofrequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999; 210: 655-661.
 70. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003; 228: 235-240.
 71. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < 4 cm. *Gastroenterology* 2004; 127: 1714-1723.
 72. Yamamoto J, Okada K, Shimada T, Okusaka T, Yamasaki S, Ueno H, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical resection. *Hepatology* 2001; 34: 707-713.
 73. Arai S, Yamaoka S, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000; 32: 1224-1229.
 74. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomized controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005; 54: 1151-1156.
 75. Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Brú C. Radiofrecuencia en el tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24: 303-301.
 76. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumours with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003; 226: 441-451.
 77. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Bartolozzi C. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: State-of-the-Art. *Liver Transpl* 2004; 10 (Suppl 1): S91-S97.
 78. Llovet JM, Vilana R, Brú C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001; 33: 1124-1129.
 79. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005; 129: 122-130.
 80. Hasegawa K, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N, Arai S, Okazaki M, et al. Surgical resection vs percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: a preliminary report of the Japanese nationwide survey. *J Hepatol* 2008; 49:589-594.
 81. Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg* 2008; 195: 829-836?
 82. Petrowsky H, Busutil RW. Resection or ablation of small hepatocellular carcinoma: what is the better treatment? *J Hepatol* 2008; 49: 502-504.
 83. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242: 36-42.
 84. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *A Surg* 2006; 243: 321-328.
 85. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-S188.
 86. Llovet JM, Real MI, Montanya X, Planas R, Coll S, Aponte AJ, et al. Arterial embolization, chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734-1739.
 87. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atasi B, Ryu RK, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71-81.
 88. Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A, Oyama K, Okamoto K, Idobe Y, et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 1516-1524.
 89. Cheng BQ, Jia CQ, Liu CT, Fan W, Wang QL, Zhang ZL, et al. Chemoembolization combined with radiofrequency ablation for patients with hepatocellular carcinoma larger than 3 cm. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 1669-1677.
 90. Tovar V, Villanueva A, Llovet JM. Biología celular y genética en el cáncer de hígado. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 360-369.
 91. Newell P, Villanueva A, Llovet JM. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma: from pre-clinical models to clinical trials. *J Hepatol* 2008; 49: 1-5.

XXXIX REUNIÓN SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA. HUELVA 2008.

COMUNICACIONES ORALES Mesa Comunicaciones I

17.00h. ¿CUAL ES LA DURACION OPTIMA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DEL HELICOBACTER PYLORI CON UN INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES, CLARITROMICINA Y AMOXICILINA, EN PACIENTES DISPEPTICOS? ¿7 o 10 DIAS?.

Pérez Pastor MA, Grande Santamaría L, Lamas Rojas E, Romero Gómez M, Castro Fernández M.

HOSPITAL VALME. SEVILLA.

Introducción

El tratamiento de primera elección de la infección por *H. pylori*, según consensos europeos, es la triple terapia con un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina y amoxicilina (IBPCA), durante 7 días. Un ensayo clínico realizado en España muestra que los pacientes con dispepsia funcional, pero no los pacientes con dispepsia ulcerosa, se benefician de una forma significativa con un tratamiento más prolongado (10 días) y, por extensión, se puede considerar que este beneficio se podría obtener también en los pacientes con dispepsia no investigada (estrategia "test and treat").

Objetivos

1. Valorar, en situación de práctica clínica habitual, la efectividad del tratamiento con IBPCA, durante 7 ó 10 días, en pacientes dispépticos con infección por *H. pylori*.
2. Valorar si hay diferencias significativas, en la efectividad del tratamiento, en el grupo total de pacientes y en los distintos subgrupos según presenten dispepsia no investigada, dispepsia funcional y dispepsia ulcerosa.

Pacientes y métodos

Diseño: Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico. Período de inclusión 2005-2007. Pacientes: 500 pacientes consecutivos, con dispepsia e infección por *H. pylori* que realizan tratamiento con omeprazol 20 mg/12 h (u otro IBP a dosis dobles), claritromicina 500 mg/12 h y amoxicilina 1 g/12 h, durante 7 (47.4%) ó 10 días (52.6%), según elección del facultativo responsable. La edad media de los pacientes fue de 48.11+/-14.63 años, siendo 55.6% varones y 44.4% mujeres. El 45% de los pacientes se diagnosticó

de dispepsia funcional (DF) y el 22% de dispepsia ulcerosa (DU). La endoscopia no se consideró indicada en un 33% de los pacientes siendo diagnosticados de dispepsia no investigada (DNI). Se constató el cumplimiento del tratamiento mediante interrogatorio y su efectividad mediante prueba del aliento a las 6-8 semanas. La duración del tratamiento (7 vs 10 días) resultó similar en los tres grupos de pacientes. Se realiza análisis de los resultados "por protocolo".

Resultados

El tratamiento erradicador resultó efectivo en el 61.6% de los pacientes tratados durante 7 días y en el 73% de los pacientes tratados durante 10 días, siendo la diferencia significativa ($p=0.007$). El tratamiento de 10 días resultó más efectivo en los tres grupos de pacientes. DNI: 78.5% vs 61.1%; DF: 66.7% vs 60.8%; DU: 78.7% vs 63.5%. Las diferencias alcanzaron significación estadística únicamente en los pacientes con DNI ($p=0.015$). En el estudio multivariante el único factor independiente capaz de predecir la erradicación es la duración del tratamiento (10 días vs 7 días) con OR 1.68; IC 95% (1.15-2.45) ($p=0.007$).

Conclusiones

1.-En pacientes dispépticos infectados por *H. pylori* el tratamiento erradicador con un IBP, claritromicina y amoxicilina durante 10 es significativamente más beneficioso que el tratamiento durante 7 días. 2.- La diferencia es más evidente en la población con dispepsia no investigada siendo, por tanto, 10 días la duración óptima del tratamiento erradicador de *H. pylori* en la estrategia "test and treat".

17.10h. EFICACIA DE OMEPRAZOL, LEVOFLOXACINO Y AMOXICILINA, DURANTE 10 DIAS, COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCION EN LA ERRADICACION DEL HELICOBACTER PYLORI.

Pérez Pastor MA, Jover Cobos M, Lamas Rojas E, Romero Gómez M, Castro Fernández M.

HOSPITAL VALME. SEVILLA.

Introducción

Omeprazol, claritromicina y amoxicilina (OCA) sigue siendo el tratamiento de primera elección de la infección por *H. pylori*. La eficacia de este tratamiento ha disminuido en los últimos años y actualmente en nuestra experiencia, y con una duración de 10 días, es del 73%.

Caso clínico

Enfermo de 77 años de edad intervenido de adenocarcinoma de recto con radioterapia preoperatoria y quimioterapia adyuvante. Tres años más tarde aparecieron dos metástasis pulmonares y se procedió a su resección. Se produjo, con posterioridad, invasión mediastínica. Al año de este evento el paciente presentó disfagia progresiva a sólidos con grave desnutrición consecuyente. La endoscopia mostró una infiltración mucosa por la masa mediastínica y estenosis en esófago distal (unos 5 mm de luz). Por ello se procedió a la aplicación de una sonda de nutrición nasogástrica con la ayuda de un endoscopio ultrafino transnasal (vídeo).

Objetivo

Valorar la eficacia y el cumplimiento del tratamiento con omeprazol, levofloxacino y amoxicilina, durante 10 días, como terapia de primera elección en la erradicación de *H. pylori*.

Resultados

4 pacientes (3.5%) no completaron el tratamiento por efectos adversos. El tratamiento resultó eficaz en 85 de los 109 pacientes restantes. Las tasas de erradicación, por protocolo y por intención de tratar, resultaron respectivamente del 78% y 75%.

Conclusión

El tratamiento erradicador con omeprazol, levofloxacino y amoxicilina puede ser una alternativa válida al tratamiento habitual con OCA, en áreas donde esta última terapia muestre un descenso apreciable de su eficacia. Es un tratamiento bien tolerado, con alto grado de cumplimiento (> 95%), pero su eficacia, inferior al 80% en nuestra experiencia, no se puede considerar muy satisfactoria. a de primera elección en la erradicación de *H. pylori*.

17.20h. INFLUENCIA DEL GRADIENTE DEL TEST DEL ALIENTO (TAU) EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE RESCATE DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*.

Gonzalo Marín J, Navarro Jarabo JM, Pérez Aísa A, Albandea Moreno C, Aguilar Urbano V.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

Los factores conocidos que influyen en el fracaso del tratamiento erradicador de la infección por *Helicobacter Pylori* son la resistencia a antibióticos y el cumplimiento terapéutico. Se ha postulado que el gradiente que se obtiene en la deter-

minación del test de aliento con urea marcada (TAU) podría ser un marcador indirecto del grado de colonización del *H. pylori* en la mucosa gástrica, y que podría tener influencia en la eficacia del tratamiento erradicador.

Objetivo, material y método

Nos proponemos analizar el impacto que ha tenido este gradiente en la eficacia de nuestros tratamientos de rescate de segunda línea, y para ello hemos reevaluado retrospectivamente un subgrupo de pacientes de nuestro registro, en los que el TAU de control de erradicación tras un tratamiento de primera línea resultó positivo, siendo el gradiente de éste el valor de referencia del análisis, que es descriptivo, con medidas de tendencia central y de dispersión en variables continuas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. En el análisis bivariado, se tomó como variable principal el resultado del tratamiento para la comparación de subgrupos, para las variables continuas se utilizó el test de la U de Mann-Whitney para muestras no apareadas y el test de Rangos de Wilcoxon para muestras apareadas, y en cuanto a las variables cualitativas se utilizó el test de la Chi-Cuadrado, o de Fisher, en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en $p < 0.05$.

Resultados

Se analizaron 126 pacientes (62 varones, 64 mujeres). En 9 (7.1%) de ellos no se hizo endoscopia, en los 117 restantes se encontró ulcera gastroduodenal (UGD) en 59 (46.9%) y no hubo lesión endoscópica en 58 (46%). Los tratamientos administrados fueron: Cuádruple terapia en 62; Triple con Levofloxacino en 53, y en 11 se utilizaron otras. La duración del tratamiento fue > de 7 días en 95 (78.5%) casos, en el resto fue de 7 días. El gradiente de TAU en los casos que erradicaron la infección fue de 45.1 (IC 36-53.6), mientras que el de los que no erradicaron fue de 37.9 (IC 31-44.7), no presentando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.42$). Los regímenes con levofloxacino resultaron más eficaces que la cuádruple terapia: 62.3 Vs 46.8%, aunque sin significación estadística ($p = 0.07$). Se analizó el gradiente TAU por separado en ambos subgrupos de tratamiento y tampoco se obtuvieron diferencias de gradiente entre curados y no curados. Sí se obtuvieron diferencias de gradiente según la lesión endoscópica: 24.8 en la UGD Vs 45.58 en no ulcerosos ($p = 0.022$). No obstante no hubo diferencias de curación entre el grupo UGD y el grupo sin lesión: 45.8 Vs 58% ($p = 0.2$). Se analizó por último si el tratamiento había provocado algún efecto en el gradiente de los no curados, y tampoco se observaron diferencias entre el gradiente previo y el posterior al tratamiento: 38.2 Vs 40.2 ($p = 0.63$).

Conclusión

Al menos en los pacientes más difíciles de tratar que no responden a terapias de primera línea, el gradiente de TAU no influye en la eficacia del tratamiento erradicador. Creemos que se debe investigar este efecto en pacientes naïve. Los pacientes con ulcera gastro-duodenal tienen menor gradiente que los no ulcerosos, pero sin implicación clínica, aunque este hallazgo debería corroborarse en un estudio de diseño prospectivo

17.30h. INTOLERANCIA A LA FRUCTOSA: UN MUNDO POR DESCUBRIR.

Aguilar Urbano VM, Albadea Moreno C, Pérez Aisa A, Gonzalo Marín J, Sánchez Cantos AM.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

La intolerancia a la fructosa puede explicar algunos síntomas que aparecen en pacientes con síndrome de intestino irritable en adultos y en casos de diarrea crónica no explicada. Constituye una causa de malabsorción de hidratos de carbono, escasamente sospechada y sin embargo con una prevalencia de hasta un 46% en sujetos sanos. La realización de un test de sobrecarga oral con hidrógeno espirado es una técnica diagnóstica fácil y de gran utilidad.

Objetivos

- Describir las principales variables: edad, sexo, síntomas, pruebas realizadas y resultados del test de intolerancia a la fructosa.
- Analizar distintos aspectos de la realización del test de tolerancia a la fructosa.

Material y método

Estudio descriptivo-retrospectivo de los pacientes en los que se realizó el test de tolerancia a la fructosa en nuestro hospital entre Junio 2007 y Junio 2008. Utilizamos test de hidrógeno espirado con sobrecarga oral de fructosa (25 gr disueltos en 250 ml de agua) medida mediante "Gastrolyzer" (Isomed) considerando positivos aquellos test con eliminación de hidrógeno por encima de 20 ppm en condiciones estándar. Analizamos edad, sexo, manifestaciones clínicas, pruebas previas realizadas, score de síntomas durante el test y resultados del test de fructosa. El análisis se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados

El estudio incluyó 22 pacientes, de los que 16 (72,7%) eran mujeres, con una edad media de 40 años (DE= 18,93, 6– 8).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes presentadas fueron: diarrea en el 77,3% (17), dolor abdominal en el 71,4% (15), distensión abdominal en el 47,6% (10) y sensación nauseosa en el 28,6% (6).

Previa a la realización del test de tolerancia a la fructosa, nuestros pacientes fueron sometidos a distintas pruebas: colonoscopia en el 54,5% (12) con toma de biopsias en el 45,5% (10), gastroscopia en el 50% (11), ecografía abdominal en el 50% (11), despistaje de celiaquía en el 81,8% (18), despistaje de EII en el 54,5% (12), test de intolerancia a la lactosa en el 77,3% (17), encuesta alimentaria dirigida en el 81,8% (18).

El test de tolerancia a la lactosa fue positivo en el 36,4% (8). De estos pacientes, el 75% (6) fue intolerante a la fructosa y con buena tolerancia en el 25% (2).

El resultado del test de fructosa fue positivo en el 68,2% (15) de los estudios realizados.

Con respecto al test de fructosa, el valor basal medio fue de 1,95 (DE= 3,327), siendo el tiempo medio de positividad del test de 80 minutos (DE= 42,42).

Durante la prueba presentaron síntomas el 45,5% de los pacientes, siendo los mismos: deposiciones diarreicas en el 40,9% (9), dolor abdominal en el 9,1% (2), sensación nauseosa 9,1% (2) y aumento del peristaltismo en el 9,1% (2).

El tiempo de seguimiento después de indicar dieta restrictiva en fructosa fue de 1,5 meses.

Conclusiones

1. El 68,2% de los pacientes con sospecha clínica (síndrome de intestino irritable o estudio de diarrea crónica) presentaron test de tolerancia a la fructosa patológico
2. Durante la sobrecarga con fructosa el 45,5% de los pacientes presentaban síntomas, siendo la diarrea el más frecuente.
3. Hay una coincidencia entre intolerancia a la lactosa y fructosa del 36,4% de los casos.
4. El tiempo de seguimiento con dieta restrictiva ha sido breve, lo que nos impide analizar por el momento su resultado.

17.40h. GASTROPLICATURA ENDOSCOPIA Y ABLACIÓN CON RADIOFRECUENCIA DEL EEI COMO TRATAMIENTO DE LA ERGE: RESULTADOS DE UN CENTRO DE ANDALUCÍA DESDE 2001.

Morales Barroso ML, Rodríguez-Téllez M, Carmona Soria I, Jurado C, Argüelles Arias F, Pérez Pozo JM, Sánchez-Yagüe A, Pellicer FJ, Herrerías JM.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA.SEVILLA.

Introducción

La gastroplicatura endoluminal (Endocinch®) y la ablación por radiofrecuencia del esfínter esofágico inferior (EEI) (Stretta®) son dos de las técnicas endoscópicas utilizadas en el tratamiento a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Presentamos los resultados del seguimiento de estos enfermos.

Pacientes y métodos

desde 2001 se han realizado 33 procedimientos Endocinch (9 retratamientos) y 25 Stretta a pacientes diagnosticados de ERGE.

En cada visita (basal, 1er mes, 6º mes y anuales) se valoró la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y se utilizó un cuestionario específico de síntomas de ERGE. Se realizó endoscopia, manometría esofágica, pHmetría de 24h en la cita basal y al año del tratamiento. Se comparan los resultados obtenidos con Endocinch y Stretta.

Comentarios

Las complicaciones más frecuentes tras la colocación de un stent de colon son migración y obstrucción del

mismo, así como perforación del colon. La rotura es excepcional. Su mecanismo es desconocido, pero podemos sugerir que la fuerza de compresión constante de las paredes del colon contra una estructura metálica junto con la angulación del stent por su localización (ángulo esplénico) podrían ser las causas principales de la fractura del mismo, sin poder descartar defectos de fabricación. Factores favorecedores serían los movimientos peristálticos del colon y la impactación fecal a ese nivel.

Resultados

Seis de los 49 pacientes tratados se perdieron durante el seguimiento. Se consiguió una mejora significativa de los síntomas en el 58% de los Endocinch vs 36% del Stretta. Dejaron de tomar IBP el 50% de los Endocinch vs 40% de los Stretta. La satisfacción global fue mayor en el grupo de los Endocinch (58% vs 48%). La pHmetría y manometría basal y a los 6 meses no presentaba diferencias significativas en ninguno de los dos procedimientos. La disminución de la respuesta clínica en el grupo tratado con Endocinch se produjo a los 2 años de media, no observándose alteraciones en el tratado mediante Stretta. Cuatro pacientes Endocinch y 3 Stretta aceptaron la funduplicatura quirúrgica tras el fallo del tratamiento endoscópico.

Conclusiones

Endocinch es más eficaz que Stretta en el control de los síntomas a los 6 y 12 meses del tratamiento, pero la clínica reaparece en un periodo medio de 2 años. Estos resultados sugieren que Endocinch y Stretta no son técnicas endoscópicas adecuadas para lograr el control definitivo de los síntomas y el abandono del tratamiento con IBP en una enfermedad crónica como es la ERGE.

17.50 h. IDONEIDAD DE LAS INDICACIONES DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA EN UNA UNIDAD DE ACCESO ABIERTO.

Ledro Cano D, Kassem Dacur A.

HOSPITAL CIUDAD DE CORIA.CORIA. CÁCERES.

Introducción

La solicitud de la endoscopia digestiva (ED) por el médico generalista de atención primaria puede acortar sensiblemente el tiempo de espera para esta exploración y agilizar la toma de decisiones en pacientes con patología del tracto digestivo. El objetivo de este estudio es medir la idoneidad de las indicaciones de la ED diagnóstica entre médicos generalistas en unidades de endoscopia de acceso abierto.

Pacientes y métodos

Las indicaciones de la ED se evaluaron prospectivamente durante 9 meses mediante los criterios de idoneidad de un panel de expertos europeos (EPAGE). Evaluamos 60 solicitudes de endoscopia digestiva (37 Gastroscopias y 23 Colonoscopias)

Resultados

13 (21.6%) pacientes remitidos por médicos generalistas tenían una indicación inapropiada, de ellas 11 (29.7%) peticiones correspondían a gastroscopias y 2 (8.6%) a colonoscopias.

Las principales indicaciones de solicitud de gastroscopia fueron: 1) Síntomas de Alarma 13 (35.1), 2) ERGE no complicado 11 (29.7%) y 3) Dispepsia no complicada 9 (24.3%). Según los criterios del EPAGE, 2 (15.3%) pacientes con síntomas de alarma, 4 (30.6%) pacientes con erge no complicado y 5 (55.5%) pacientes con dispepsia no complicada tenían una indicación inapropiada.

Las principales indicaciones de solicitud de colonoscopia fueron: 1) Hematoquecia 5 (21.7%), 2) Diarrea no complicada 4 (17.3%) y 3) Cribaje de Cáncer Colorrectal 3 (13 %). Según los criterios del EPAGE, 1 (20%) paciente con hematoquecia y 1 (33.3%) paciente evaluado por cribaje de cáncer colorrectal tenían una indicación inapropiada.

Conclusión

El porcentaje de indicaciones inapropiadas de gastroscopia fue 29.7%, casi tres veces mayor que lo comunicado en la literatura. Las indicaciones con mayor número de solicitudes y mayor porcentaje de idoneidad fueron pacientes con dispepsia no complicada, erge no complicado y presencia de síntomas de alarma.

Las razones que pudieran esgrimirse serían:

En el caso de la dispepsia no complicada, la falta de estudio y tratamiento de la infección por *H. pylori*, así como la falta de utilización de IBPs.

En el caso de la erge no complicada, la infrautilización de los IBPs en dosis y tiempo.

Finalmente, en el caso de la presencia de síntomas de alarma, la petición de gastroscopia previa a la colonoscopia.

Sin embargo, en el caso de las indicaciones de colonoscopia, el porcentaje de falta de idoneidad es casi tres veces menor a lo comunicado en la literatura.

Las soluciones que se proponen son la adherencia a las guías formuladas por la EPAGE y la SEMFyC, así como las sesiones conjuntas de atención primaria y atención hospitalaria.

18.00 h. DIFICULTADES TECNICAS EN EL DRENAJE GUIADO POR ECOENDOSCOPIA DE PSEUDOQUISTES Y ABSCEOS PANCREATICOS.

Romero Castro R, Pellicer Bautista F, Ortiz Moyano C, Leria Yebenes V, Arguelles Arias F, Herrerias Gutiérrez JM.

HOSPITAL VIRGEN MACARENA.SEVILLA.

Introducción

El tratamiento inicial de los pseudoquistes (PQP) y

abscesos pancreáticos (ABSP) se basa actualmente en el drenaje endoscópico guiado por ecoendoscopia (USE).

Sin embargo, hay factores, dependientes de la lesión o de la propia técnica endoscópica, que pueden complicar el drenaje endoscópico de estas lesiones.

Objetivo

Exponer los factores que, en nuestra experiencia, pueden dificultar el drenaje guiado por USE de PQP y ABSP.

Material y métodos

En 3 años hemos realizado 24 drenajes por USE en 21 pacientes con 20 PQP (4 infectados) y 4 ABSP en la sala de endoscopia y control fluoroscópico, con intubación orotraqueal y profilaxis antibiótica. Edad media 53.5±4 años. Tamaño medio de las lesiones pancreáticas 9±4 cm (4-19 cm). En 5 casos había fallado un tratamiento percutáneo previo (21%) y en 11 casos no había impronta (46%). En 16 procedimientos empleamos la técnica "caliente" usando el cistostomo de Cremer de 10F con corriente de corte puro a 80 w y en 7 casos la técnica "fría", puncionando la lesión con aguja de 19G, pasando guía de 0.035" y dilatando con balones neumáticos progresivos. En ambas técnicas se colocan prótesis plásticas de calibre y longitud variable. En un caso hicimos una gastrostomía endoscópica y necrosectomía tras punción con aguja de 19G y dilatación con balones neumáticos.

Resultados

En 22 de los 24 procedimientos (92%) el resultado fue técnica y clínicamente satisfactorio.

En un caso empleando la técnica en frío la prótesis no se colocó en el PQP y en otro no pudo realizarse al romperse la uña elevadora.

En un caso se produjo inyección retroperitoneal y un hemoperitoneo localizado.

Un absceso recidivó al retirar la prótesis, resolviéndose al colocar otra. En un caso se traspasó la lesión con el cistostomo y en otro se perdió la guía.

A mayor longitud y calibre de prótesis, mayor dificultad en su colocación, perdiéndose 4 prótesis, debiendo colocarse otras en su lugar. Una prótesis se introdujo en el interior del PQP.

En un caso con técnica en frío no se pudo dilatar con balones neumáticos y tuvo que dilatarse con cistostomo. En dos casos no se pudo pasar el cistostomo y se tuvo que dilatar con balones.

Conclusiones

Distintos factores técnicos pueden complicar el procedimiento debiendo contarse con todo el material adecuado y disponer de la capacidad de poder utilizar en un caso concreto las distintas técnicas endoscópicas, cambiándose a otra en un momento dado, para poder completar con éxito el drenaje de estas lesiones pancreáticas.

18.10 h. COMPARACION DE DOS MODOS DE CAPSULA ENDOSCOPICA PARA DETECCION DE LA PAPILA.

Sánchez Yagüe A, Rosales Zabal JM, Chaves Elena A, Méndez Sanchez IM, Pérez Aisa A, Sanchez Cantos AM.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA (MÁLAGA).

Introducción

Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF) pueden presentar polipos intestinales y adenomas de papila. La cápsula endoscópica (CE) se ha recomendado en estos pacientes para descartar la presencia de polipos intestinales pero no puede recomendarse para la detección de adenomas papilares por su baja sensibilidad para la localización de la papila. Los estudios publicados hasta la fecha se han realizados con la PillCam SB1 sin embargo la nueva PillCam SB2 presenta un ángulo de visión de 156° y un área de visualización un 120% mayor.

Objetivos

Determinar si la PillCam SB2 mejora la sensibilidad para la detección de la papila comparada con la PillCam SB1 y si es suficiente para ser utilizada como screening de adenoma papilar.

Material y métodos

Se revisaron los estudios mediante CE realizados en nuestro centro hasta Julio 2008. Se revisó cada capsula imagen por imagen y se marcaron todas las fotografías que incluían la papila. Se relleno una hoja de datos incluyendo el tipo de CE, el número de imágenes de la papila y de la papila completa y la calidad de la preparación a nivel teórico de la papila.

Resultados

En total revisamos 48 estudios en 47 pacientes (17H: 30M; Edad media: 43.5años). 20 se realizaron con la SB1 y 38 con la SB2. Se visualizó la papila en 16 estudios (27.6%), 5 con la SB1 (25%) y 11 con la SB2 (39%). La mediana de imágenes papilares con la SB1 fue de 3 (rango: 1-70) y con la SB2 de 5 (rango: 1-20). La papila se visualizo completa en 4 estudios SB1 (20%) y 7 estudios SB2 (25%). Entre los estudios en los que no se visualizo la papila se apreció una mala calidad de la imagen en 6 SB1 (6/15: 40%) y 7 SB2 (7/17: 41%).

Conclusiones

La sensibilidad de la CE para la detección de la papila es baja. La PillCam SB2 presenta una mayor sensibilidad que la SB1 pero esta no es suficiente para recomendarla como prueba de screening de adenoma papilar. La mala calidad de la imagen en el paso por segunda porción duodenal puede suponer un factor importante para la baja sensibilidad de esta técnica.

COMUNICACIONES ORALES

Mesa Comunicaciones II

08.30 h. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO.

Pérez Pastor MA, Grande Santamaría L, Guerrero Jiménez P, Artura Serrano A, Castro Fernández M.

HOSPITAL VALME. SEVILLA.

Introducción

Es frecuente el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en mujeres en edad fértil y clásicamente se considera que esta enfermedad influye negativamente en el embarazo. Recientemente se ha publicado un estudio que muestra que las mujeres gestantes con EII no presentan una mayor tasa de complicaciones o eventos adversos (abortos, recién nacidos de bajo peso o cesáreas).

Objetivos

Evaluar el impacto de la enfermedad inflamatoria intestinal sobre el embarazo. Se analiza la tasa de complicaciones o eventos adversos (cesáreas, abortos, y recién nacidos de bajo peso) durante el embarazo de mujeres con EII atendidas en nuestro hospital en el periodo comprendido entre 1990 y 2007.

Pacientes y métodos

Diseño: Estudio observacional y prospectivo. Pacientes: 53 mujeres embarazadas con diagnóstico previo de EII, bien colitis ulcerosa (4 casos) o enfermedad de Crohn (49 casos), con edad media de 30+/-4.4 años. Se registran 5 abortos (9.4%), 12 cesáreas (22.6%) y 36 partos vaginales (67.9%). Solo hubo 4 (7.5%) recién nacidos de bajo peso (<2500 gr). Se comparan estos datos con las presentes en la población de mujeres gestantes, sin EII, atendidas en nuestro hospital durante el mismo periodo de tiempo.

Resultados

No detectamos diferencias significativas en cuanto a la tasa de partos vaginales vs cesáreas ($p=0.1$), abortos ($p=0.67$) ni recién nacidos de bajo peso ($p=0.53$) al comparar los dos grupos.

Conclusiones

La enfermedad inflamatoria intestinal, en nuestra experiencia, no influye negativamente en el desarrollo del embarazo y no implica una tasa de complicaciones o eventos adversos mayor que los existentes en la población general.

08.40 h. ¿DISPONEMOS DE ALGUN PARAMETRO CLÍNICO O ANALÍTICO CAPAZ DE PREDECIR LA RECIDIVA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Rodríguez Perálvarez ML, Soto Escribano P, García Sánchez V, Iglesias Flores E, Vida Pérez L, Gómez Camacho F.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología crónica que cursa con brotes de actividad separados por periodos asintomáticos de duración variable. El objetivo fundamental del tratamiento de mantenimiento es conseguir que estos periodos de remisión sean lo más prolongados posible. En el momento actual no disponemos de ningún parámetro clínico ni analítico capaz de predecir la aparición de un brote de actividad. La identificación de algunos de estos marcadores, fáciles y rápidos de determinar, permitiría seleccionar a aquellos pacientes con alto riesgo de recidiva con el fin de ajustar el tratamiento y mejorar así, la evolución de la enfermedad y la calidad de vida del paciente.

Objetivos

Identificar parámetros clínicos y analíticos capaces de predecir en la práctica clínica habitual la recidiva de los pacientes con EII.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyeron 136 pacientes diagnosticados de EII en remisión clínica (índice de TW < 11 puntos para la colitis ulcerosa (CU) y CDAI < 150 puntos para la enfermedad de Crohn (EC)) durante al menos un mes de evolución. En el momento de su inclusión se recogieron datos clínicos relacionados con su enfermedad y se extrajo una muestra de sangre venosa para la determinación de parámetros analíticos. Todos los pacientes fueron revisados en consulta cada dos meses hasta completar un año, así como si presentaban alguna sintomatología. En cada visita se medía el índice de actividad de la enfermedad correspondiente. La recidiva clínica se definió como un índice de TW ≥ 11 puntos o CDAI ≥ 150 puntos. Durante el seguimiento, todos los pacientes mantuvieron una dosis estable de la medicación (mesalazina y/o inmunomoduladores). Al final del estudio, los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de si sufrieron o no una recidiva clínica. Se realizó un estudio descriptivo y analítico con el fin de identificar aquellas variables capaces de predecir la recidiva de la enfermedad.

Resultados

La edad media de los pacientes incluidos fue de 38.6 \pm 12,6, siendo 79 (56.8%) hombres. Setenta y un pacientes tenían una CU (51.1%) y 68 una EC (48.9%). Del total de pacientes, 97 (71.3%) permanecieron en remisión y 39 (28.7%) presentaron una recidiva. El tiempo medio hasta la recidiva fue de 6 \pm 3.1 meses. En el grupo de pacientes con CU la recidiva se produjo en 22 (31%) y en EC en 19 (28.4%). El tiempo medio hasta la recidiva fue de 5.8 \pm 2.8 y 6.2 \pm 3.4 meses respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias entre el grupo de pacientes en remisión y aquellos que recidivaron en cuanto a la edad, sexo, duración de la enfermedad, número de recidivas previas, localización de la CU, patrón evolutivo de la EC, presencia de enfermedad perianal, tipo de

tratamiento o cirugía previa. Si se encontró que la recidiva fue mayor en pacientes fumadores (46.1 vs 53.8%, $p=0,031$), con afectación ileal en EC (35.7 vs 64.2, $p=0,038$) y con una menor duración de la remisión (11.8 vs 18.1 $p=0,037$). En cuanto a las variables analíticas, no se encontraron diferencias entre el grupo de pacientes en remisión y que recidivaron en relación al recuento de leucocitos y plaquetas, cifras de hemoglobina, volumen corpuscular medio, velocidad de sedimentación globular, hierro, proteínas totales, albúmina, proteína C reactiva y orosomucoide. Sin embargo, el valor de alfa 1 antitripsina basal fue mayor en el grupo de pacientes que sufrieron una recidiva (120.38 vs 131.82, $p= 0.031$). En el análisis multivariante, las únicas variables capaces de predecir una recidiva clínica fueron la afectación del ileon en pacientes con EC, la menor duración de la remisión y un valor más alto de alfa 1 antitripsina.

Conclusiones

En este estudio se ha encontrado que la menor duración de la remisión, la afectación del ileon en pacientes con EC y un valor más alto de alfa 1 antitripsina en sangre venosa podrían predecir el riesgo de recidiva futura. Por el momento, estos datos podrían tener interés para llevar a cabo una vigilancia más estrecha en este grupo de pacientes.

08.50 h. PAPEL DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: NUESTRA EXPERIENCIA.

Moreno Garcia A, Perez Aisa A, Mendez Sanchez Im, Fernandez Perez F, Sanchez Cantos A.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

En el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal nos podemos encontrar situaciones complejas, donde debemos valorar el cambio de terapia dentro del abanico de posibilidades que disponemos. En muchas ocasiones, un enfermo no termina de evolucionar favorablemente, no pudiendo enmarcar completamente los síntomas con un brote de su enfermedad, debiendo descartar el Síndrome de Sobrecrecimiento Bacteriano como desencadenante del problema, dada la escasa complejidad técnica del test.

Pacientes y métodos

Incluimos pacientes diagnosticados de Enfermedad Inflamatoria con evolución no satisfactoria con tratamiento, con persistencia de diarrea, distensión abdominal, meteorismo o artralgias, en los que previamente a avanzar al siguiente escalón terapéutico se le practica un Test de Hidrogeno Espirado con Sobrecarga de Glucosa. El test se realiza bajo unas condiciones básicas (no utilización de laxantes 30 días previos, dieta pobre en fibra 48 horas, ayunas de 12 horas, no fumar desde la noche previa, no tomar antibióticos 4 semanas antes). Consideramos patológica una curva de 20 ppm ó basal mayor de 10 ppm.

Resultados

Del total de 49 pacientes a los que se realiza el Test, se subanalizan 11 pacientes con Enfermedad Inflamatoria, 8 mujeres y 3 hombres con Edad Media de 40.85 años. Respecto al tipo de enfermedad incluimos 7 Enfermos Crohn (3 con patrón Fistulizante; 3 Inflamatorio y 1 Estenosante) y 4 de Colitis Ulcerosa Extensa. El tiempo medio de evolución en ambas entidades fue de 5 años. Del total, 6 pacientes (54,54%) habían sufrido cirugía de resección: 4 Enf. Crohn (resección ileocecal 3 casos y hemicolectomía derecha 1 caso) y 2 Colitis (Colectomía subtotal con reservorio J). El síntoma guía fue Distensión abdominal 6 casos (54,54%); Diarrea 4 casos (36,36%) y Dolor abdominal 1 caso (9%). Presentaban artralgias 5 pacientes (45,45%) (2 Colitis Ulcerosas y 3 Crohn). El Test fue positivo en 2 casos (18,18%) de Enfermedad de Crohn con antecedentes de cirugía resectiva intestinal, de más de 5 años de evolución y en tratamiento con Azatioprina uno y Adalimumab otro. Se pauta tratamiento con Rifaximina 400mg/8h durante 10 días, logrando remisión de los síntomas en ambos y un Test de Control negativo.

Conclusiones

-Debemos pensar en este Síndrome en nuestros pacientes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal antes de pasar al siguiente escalón terapéutico agotando el mismo.
-Con la limitación del escaso número de pacientes de esta serie, creemos útil la utilización del Test de Hidrogeno Espirado, dada su fácil realización, en la evaluación pacientes con evolución no satisfactoria.

09.00 h. CALPROTECTINA FECAL. VALOR EN EL DIAGNOSTICOS DE LA EII ACTIVA EN ADULTOS Y NIÑOS.

Leo Carnerero E, Del Castillo Corzo F, Herrera Justiniano JM, Rodríguez Herrera* A, Espin B*, Dominguez Abascal F.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Objetivos

Conocer qué factores influyen sobre los niveles de calprotectina fecal (CF). Determinar los valores de CF en adultos y niños que mejor discriminan Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) activa.

Material y métodos

Incluimos retrospectivamente 185 pacientes en los que se determina CF, 128 adultos y 57 niños. Entre los adultos 101 son pacientes con EII (77 Enfermedad de Crohn-EC- y 24 colitis ulcerosa -CU-) y 18 presentan patología funcional. Entre los niños 20 pacientes con EII (11 con EC y 9 con CU), 12 funcionales, 7 con intolerancia a la lactosa y 7 patología infecciosa (GEA o infección por Helicobacter pylori).

Analizamos en los adultos la edad, sexo, hábito tabáquico, características fenotípicas de la EII, actividad clínica y, en algunos casos, endoscópica de la EII y valor de PCR.

En los niños tan solo analizamos el tipo de enfermedad.

Resultados

37 pacientes adultos con EC presentan actividad clínica (48%) y 14 de los afectados de CU (58%). Entre los niños presentan actividad 9/11 EC y 4/9 CU.

El análisis mediante curva ROC muestra que la CF en adultos por encima de 190 mcg/g es el valor que mejor discrimina la EII activa (Sensibilidad 76,5%, Especificidad 79%), mientras que en niños éste desciende a 82,5 mcg/g con una S del 84,6% y E del 86,4%.

En los adultos con EC activa los niveles de CF son superiores a los pacientes inactivos (490 vs 144 mcg/g; $p < 0,005$), sin diferencias de estos últimos respecto a los pacientes funcionales (147 mcg/g). Los niveles de CF entre los pacientes con EC activa tienden a ser inferiores en el fenotipo estenosante (380,8 mcg/g vs 554,6 en el fenotipo inflamatorio y 484 en el fistulizante, p n.s.), mientras que según la localización los pacientes con colon afecto tienen valores superiores (608 vs 365, $p = 0,05$), alcanzando significación si se afectan a la vez colon e íleon terminal (CF 759 mcg/g).

Algo similar ocurre en los pacientes con CU activa (955 vs inactiva 130). En los pacientes con CU la afectación de rectosigma exclusiva se asocia a valores inferiores (217 mcg/g), aunque superiores a los pacientes funcionales. Entre los pacientes adultos con EII y colonoscopia realizada, los pacientes activos ($n = 38$) presentan CF de 644 y los inactivos ($n = 9$) 177 mcg/g. La curva ROC muestra que el valor que mejor discrimina la existencia de EII es de 167 mcg/g (S 81% y E 78%).

Los valores de CF no se correlacionan con el hábito tabáquico ni el sexo, pero sí con la edad del paciente e incluso entre los adultos existe correlación positiva entre los valores de CF y la edad.

También existen diferencias entre la EC y CU activa en niños (354 y 399 mcg/g) respecto a los inactivos y a pacientes funcionales (16,8 mcg/g), intolerancia a la lactosa (23,9) y origen infeccioso (76 mcg/g). Los valores medios en niños son significativamente inferiores a los encontrados en adultos.

Conclusiones

La CF es un buen marcador de actividad de EII. El valor discriminante es superior en adultos (190 mcg/g) que en niños (82 mcg/g). También entre los adultos existe una correlación positiva entre la edad y el valor de CF.

Se asocia a la extensión de la enfermedad, tanto en la EC como en la CU. En la EC el patrón estenosante, con actividad clínica, provoca una menor elevación de la CF posiblemente en relación con que parte de los síntomas son por la estenosis.

Los valores son similares cuando analizamos los pacientes en los que la actividad se determina en base a criterios endoscópicos.

No es útil para diferenciar entre EII inactiva y patología funcional.

09.10 h. INFLUENCIA DE LAS MUTACIONES DEL GEN NOD2 SOBRE EL FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.

Del Castillo Corzo F, Leo Carnerero E, Herrera Justiniano JM, García Lozano* JR, Marquero Galán JL.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Objetivos

Conocer la influencia de las mutaciones del gen NOD2 en las manifestaciones fenotípicas de los pacientes con Enfermedad de Crohn.

Material y métodos

Estudio retrospectivo que incluye 81 pacientes con Enfermedad de Crohn en los que se analiza la existencia de mutaciones del gen NOD2 (3020 LC, 2104 LC y 2722 LC) relacionándolo con la localización y comportamiento de la enfermedad, afectación perianal, edad del diagnóstico de la EC y manifestaciones extraintestinales.

Resultados

27 de los 81 pacientes (33%) presentan mutaciones (M) en el gen NOD2 y 54 no (NM). No existen diferencias en la edad al diagnóstico de la EC (M: 26,3 vs NM: 28,1 años), ni en la distribución por sexos ni el tiempo de seguimiento de ambos grupos (M: 9,3 vs NM: 9,6 años).

La mutación del gen NOD2 no influye sobre la afectación de tramos altos (14,8% en ambos grupos) ni a nivel perianal (M: 33,3% vs NM: 27,8%). Sin embargo sí es más frecuente la afectación ileal en los pacientes con mutaciones, aunque sin alcanzar significación estadística (88,9 vs 72,2%; $p = 0,07$).

Respecto al comportamiento de la enfermedad en los pacientes con mutaciones es más frecuente el patrón estenosante (44,4% vs 22,2%). El análisis multivariante muestra que la afectación ileal y la duración de la enfermedad son factores independientes que predicen el riesgo de estenosis y no la existencia de mutaciones NOD2.

La presencia de manifestaciones extraintestinales es independiente de la mutación NOD2 (37% en ambos grupos), sin diferencias en función del tipo de manifestación (artropatía periférica, estomatitis aftosa, pioderma, eritema nodoso, patología trombotica), aunque destaca que entre los 6 pacientes con artropatía axial ninguno presenta las referidas mutaciones.

Conclusiones

1. La presencia de mutaciones en el gen NOD2 se asocia a una mayor frecuencia de afectación a nivel ileal por la EC, aunque a la existencia de patología perianal o afectación de tramos altos no se ve influida.

2. Igualmente parece asociarse al patrón estenosante, pero el análisis multivariante demuestra que el mismo tan solo se ve afectado de forma independiente por la afectación ileal y el tiempo de evolución de la EC.

3. Las manifestaciones extraintestinales no se asocian a la mutación NOD2, aunque destaca que ningún paciente con artropatía axial presente mutaciones de dicho gen.

09.20 h. MUTACIONES DEL GEN NOD2 Y GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN.

Herrera Martín P, Leo Carnerero E, González Escribano* F, Herrera Justiniano JM, Crivell Charneco C.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Objetivos

Determinar si la gravedad en la evolución de la Enfermedad de Crohn (EC) depende de la existencia de la mutación NOD2.

Material y métodos

Incluimos 81 pacientes con EC y analizamos de forma retrospectiva las mutaciones del gen NOD2, el número de intervenciones quirúrgicas (excluyendo patología perianal o reconstrucción del tránsito intestinal), el riesgo de recidiva postquirúrgica y la necesidad de uso de fármacos inmunosupresores o biológicos.

Resultados

Veintisiete pacientes (33%) de los 81 presentan mutaciones en el gen NOD2. No existen diferencias en la edad al diagnóstico de los pacientes, tiempo de evolución de la EC o hábito tabáquico. Los pacientes con mutaciones presentan mayor riesgo de afectación ileal (88,9% vs 72,2%) aunque sin alcanzar significación estadística.

El 55% (15/27) de los pacientes con mutación NOD2 requiere cirugía durante su evolución, frente al 46% del grupo control (p n.s.). Tampoco existen diferencias en cuanto al número de intervenciones por pacientes (1,5 en los mutados vs 1,3). El análisis multivariante muestra la localización ileal y el tiempo de evolución como factores de riesgo independientes para la cirugía, y no la mutación del gen NOD2 o el tabaquismo.

El tiempo de seguimiento postquirúrgico es superior en los pacientes con mutaciones, pero sin diferencia significativa (111,2 meses vs 86,6). Tampoco alcanza significación el riesgo de recidiva postquirúrgica, superior en los pacientes control (70% vs 46,7%). El análisis multivariante indica que son factores de riesgo independiente de recidiva postquirúrgica el tiempo de evolución desde la intervención, siendo mayor en los fumadores (p=0,08).

El uso de fármacos inmunosupresores es similar en ambos grupos (63% en los mutados vs 72% en los no mutados), así como la necesidad de tratamiento biológico (18% vs 22%).

Conclusiones

Las mutaciones del gen NOD2 no influyen en el pronóstico de la EC. No aumenta el riesgo de intervención quirúrgica ni de recidiva, así como tampoco de la necesidad de usar terapia inmunosupresora o fármacos biológicos.

El tiempo de evolución de la enfermedad y la localización ileal incrementan el riesgo de cirugía, mientras que el riesgo de recidiva se relaciona con el tiempo de seguimiento postquirúrgico y el tabaquismo, aunque este último no alcance significación estadística.

09.30 h. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON INFILIXIMAB EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CORTICODEPENDIENTE: RESULTADOS PRELIMINARES.

Maldonado Pérez B, Castro Laria L, Caunedo Álvarez A, Romero Vázquez J, Argüelles Arias F, Pellicer Bautista FJ, Herreñas Gutiérrez JM.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Objetivos

Realizamos un estudio descriptivo sobre la eficacia del tratamiento de mantenimiento con Infliximab en Colitis Ulcerosa corticodependiente, analizando como factores de respuesta una mejoría en el índice clínico de Truelove, la retirada de esteroides y la necesidad de cirugía.

Métodos

Incluimos a 25 pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con Infliximab (5 mg/kg) cada 8 semanas por Colitis Ulcerosa corticodependiente. El tiempo medio de tratamiento previo con esteroides es de 32,96 meses de media (DE 22,71). Todos los pacientes reciben tratamiento concomitante con inmunosupresores. Se analiza la respuesta al tratamiento de mantenimiento con Infliximab. Como factores de respuesta se analizan la retirada de corticosteroides y la necesidad de colectomía y tanto basal como a los 6 meses se evalúan hemoglobina, el número de deposiciones y la presencia de sangre en éstas y el índice clínico de Truelove.

Resultados

Presentamos 25 pacientes con Colitis Ulcerosa corticodependiente, con una edad media de 40,2 (DE 13,45) y una duración media de la enfermedad de 8,52 años (DE 5,49). La localización de la enfermedad es proctosigmoiditis en 6 pacientes, colitis izquierda en 11 pacientes, colitis extensa en 2 pacientes y pancolitis en 6 pacientes. El tiempo medio de tratamiento previo con esteroides es de 32,96 meses de media (DE 22,71), siendo continuo el tratamiento en 16/25 pacientes (64%), y discontinuo en 9/25 pacientes (36%). Consiguen suspender el tratamiento con esteroides 21 pacientes (84%). Existe respuesta clínica en 16/25 pacientes (64%). Como factores de respuesta a la terapia de mantenimiento con Infliximab encontramos una mejoría estadísticamente significativa tanto en los niveles de hemoglobina (basal 11,57 g de media; DE 1,85 vs 12,71 g de media a los 6 meses; DE 1,65), como en la reducción en el nº de deposiciones: (basal

6,48 de media ;DE 4,68 vs 3,55 deposiciones a los 6 meses; DE 2,59), y en la presencia de sangre en las mismas (basal en 92% vs en el 64% a los 6 meses). El índice de Truelove basal es leve en 10 pacientes (40%), moderado en 13 pacientes (52%) y grave en 2 pacientes (8%), presentando una mejoría estadísticamente significativa a los 6 meses: leves 17 (68%) y moderados 8 (32%). En el grupo de no respuesta al tratamiento con infliximab, se incluyen 9/25 pacientes (36%): 6 pacientes por necesidad de colectomía (24%), un paciente por abandono voluntario del tratamiento (4%), un paciente por efecto secundario (4%) y un paciente por ineficacia al tratamiento (4%). La tolerancia al tratamiento es buena, apareciendo efectos secundarios en 7/25 pacientes (28%), en su mayoría leves.

Conclusiones

El tratamiento de mantenimiento con Infliximab es eficaz en el tratamiento de la Colitis Ulcerosa corticodependiente, con un perfil riesgo/beneficio favorable.

09.40 h. EFICACIA DEL ADALIMUMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y FRACASO PREVIO A LA TERAPIA CON IFX (DATOS PRELIMINARES).

Cordero Ruiz, P, Castro Márquez C, Méndez Rufián V, Castro Laria L, Caunedo Álvarez A, Herrerías Gutiérrez JM.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Objetivo

Valorar la eficacia de la utilización de adalimumab durante al menos tres meses, en pacientes con fracaso del tratamiento previo con infliximab (IFX) en el manejo de la enfermedad de Crohn (EC).

Pacientes y métodos

Hasta la fecha han sido incluidos 25 pacientes con EC (15 mujeres/10 hombres); con una edad media de 38,32 ± 12,39 y con una duración media de la enfermedad de 10,64 ± 5,46 años. De éstos, el 12% (3) presentaban EC ileal, el 56% (14) EC ileocólica y el 32% (8) EC colónica. El tiempo medio de tratamiento con IFX fue de 30 ± 20.81 meses. La principal causa de cambio de fármaco fue pérdida de eficacia en el 80% (20), falta de respuesta inicial en el 8% (2), reacciones adversas en el 8% (2) e imposibilidad de canalización de vía venosa periférica en el 4% (1). Se analiza la respuesta al tratamiento con adalimumab calculando el valor del Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn (CDAI) y la PCR antes y después de la terapia.

Resultados

16/25 pacientes (64%) presentaron una mejoría, de los cuales: 4/16 (25%) pasaron de brote moderado a leve; 6/16 (37,5%) pasaron de brote leve a inactivo y 6/16 (37,5%) pasaron de brote moderado a inactivo. 2/25 pacientes (8%) empeoran, de los cuales: 1/2 (50%) pasó de inactivo a brote leve, y 1/2 (50%) pasó de brote leve a moderado. 7/16 pacientes (28%) no presentaron cambio en la actividad de la enfermedad, de los cuales: 4/7 (57,14%) presentaban un es-

tado inactivo; 1/7 (14,29%) presentaban un brote leve y 2/7 (28,57%) presentaban un brote moderado. El 64% de los pacientes (16/25) presentaron una disminución en la PCR después del tratamiento con adalimumab, en el 24% (6/25) aumentó el valor y en el 12% (3/25) permaneció igual. Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre los valores de CDAI y PCR antes ($208,14 \pm 78,53$; $21,94 \pm 26,96$) y después del tratamiento con adalimumab ($124,34 \pm 72,74$ y $10,07 \pm 11,78$).

Conclusiones

A la luz de estos resultados preliminares, el tratamiento con adalimumab proporciona una mejoría clínica y analítica en pacientes con EC y fracaso previo a la terapia con IFX.

COMUNICACIONES ORALES

Mesa Comunicaciones III

16.30 h. RELEVANCIA DE LA CARGA FAMILIAR EN UN PROGRAMA DE PREVENCIÓN CÁNCER COLORECTAL OFERTADO A FAMILIARES EN PRIMER GRADO.

Castillo Molina L, Vida Pérez L, Hervás Molina A, Naranjo Rodríguez A, Agüera Arroyo B, De Dios Vega J.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda neoplasia más frecuente en España y gracias al cribado poblacional es posible lograr una disminución de la mortalidad por esta causa. Determinadas enfermedades hereditarias confieren un riesgo muy elevado a las familias que lo presentan, existiendo dos bien definidas: la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCRHSP). El porcentaje de de CCRHSP varía entre el 1 y el 5% de los cánceres de colon diagnosticados, utilizándose para su identificación los criterios de Ámsterdam.

Objetivo

Identificar las características familiares y personales de la población que accede al programa de prevención de CCR por antecedentes familiares de primer grado. Analizar los hallazgos relevantes en la colonoscopia según la carga familiar. Verificar la adecuación de la indicación de la colonoscopia de cribado.

Pacientes y métodos

Inclusión prospectiva de pacientes que acuden a consultas externas para inicio o continuación de un programa de prevención de CCR por antecedentes familiares entre el 01-09-2007 y el 16-05-2008. Recogida prospectiva y protocolizada de los antecedentes familiares. Recopilación de las colonoscopias de cada paciente en base de datos informatizada

desde Abril de 2001. Se define edad de comienzo adecuada cuando la primera colonoscopia se realiza a la edad indicada por las guías de práctica clínica o con + 5 años.

Resultados

Se han realizado en nuestro centro un total de 332 colonoscopias en 230 pacientes dentro del programa de prevención de CCR por antecedentes familiares de primer grado de CCR en el período citado. La edad media fue de 51 ± 11.9 años, siendo 91 hombres (39.6%) y 139 mujeres (60.4%). La media de familiares afectados fue de 2 ± 1.3 (rango 1-8). Ciento cincuenta y siete pacientes (68.3%) tenían en su historia familiar una generación afectada y 73 (31.7%) más de una generación. La edad media del familiar diagnosticado a una edad más joven fue de 58.4 ± 15.3 años (rango 13-90 años). Veintidós pacientes (9.6%) cumplían los criterios de Ámsterdam. Sesenta y nueve pacientes (30%) tenían antecedentes de pólipos. La edad media de realización de la colonoscopia de cribado fue de 49.6 ± 12 años (rango 19-81 años). Sesenta pacientes (26.1%) se realizaron más de una colonoscopia. Del total de colonoscopias se completaron hasta ciego 200 (87.7%). Ciento setenta y cinco exploraciones fueron normales (76.1%), se hallaron adenomas en 40 casos (17.4%), 10 adenomas avanzados (4.3%) y cinco CCR (2.2%). El hallazgo patológico en la colonoscopia se asocia, con significación estadística con la edad del familiar afectado más joven, los antecedentes de pólipos y la edad adecuada de realización de la primera colonoscopia. El 50% (115) de las colonoscopias cumplían adecuación en cuanto a la edad de realización, pero sólo 16 (26.7%) se ajustaban a los intervalos de tiempo establecidos.

Conclusiones

El 6,5 de la población estudiada presenta lesiones avanzadas o carcinomas asintomáticos. El hallazgo de pólipos adenomatosos incrementa el riesgo personal de nuevos pólipos en el futuro. Es necesario concienciar a la población para comenzar con colonoscopias de cribado a una edad adecuada.

16.40 h. ADENOMA SESIL SERRADO DE COLON. NUEVA VIA DE CARCINOGENESIS.

Cordero Fernández C, Sánchez Chávez E, Pizarro Moreno A, Garzón Benavides M, Gómez Izquierdo L.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Introducción

El adenoma serrado de colon representa una vía de carcinogénesis en estudio que marca un reto diagnóstico clínico y anatomopatológico. Se pueden asociar a Inestabilidad de Microsatélites, mutaciones en el Gen BRAF y cambios epigenéticos (fenotipo metilador).

Objetivo

Describir características de los pacientes con carcinoma colorrectal sobre adenoma serrado diagnosticados en nuestro hospital.

Pacientes y metodo

Análisis retrospectivo de las características clínicas, endoscópicas, histológicas y moleculares en 8 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal sobre adenoma serrado entre Marzo 2007 y Febrero 2008 en nuestro hospital. Se realizaron, mediante técnicas de Inmunohistoquímica, estudios de inestabilidad de microsatélites en todas las muestras.

Resultados

Se analizaron 8 pacientes, 37,5 % hombres (3) y 62,5% mujeres (5), con una media de edad de 62,5 años (37 – 79). El síntoma común en todos fue la anemia, con cifras entre 66 y 106 g/L. En dos pacientes (25%) el motivo de ingreso fue una perforación intestinal.

El tiempo medio de retraso en el diagnóstico fue 13,8 meses siendo el método diagnóstico la colonoscopia en 7 pacientes y TAC Abdominal en 1 de ellos. En todos se realizó hemicolectomía derecha. El tamaño tumoral osciló entre 0,9 cm y 11 cm y estadios de entre I y IIIB. El 75 % de los tumores eran de tipo mucinoso.

Se encontró pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 (IMS) en 4 pacientes.

Conclusiones

La anemia precedió a los síntomas intestinales en todos los pacientes estudiados siendo la complicación más frecuente la perforación intestinal. El retraso diagnóstico fue considerable en la mayoría de los casos.

Todos los tumores se asentaron sobre adenoma serrado de colon derecho y la mayoría eran de tipo mucinoso. En la mitad de los casos se demostró inestabilidad de microsatélites.

Son necesarios más estudios para determinar asociaciones que permitan la prevención temprana.

16.50 h. GRANDES ADENOMAS SESILES RECTALES. RECURRENCIA LOCAL TRAS POLIPECTOMIA ENDOSCOPICA Y /O CIRUGIA TRANSANAL.

De La Cruz Ramírez MD, Pizarro Moreno A, Garzón Benavides M, López Ruiz TJ, Cordero Fernández C.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Introducción

La escisión local de los grandes adenomas rectales tiene baja morbilidad y mortalidad y mantiene la función anorrectal y sexual.

Objetivo

Evaluar el resultado del tratamiento local de las lesiones tratadas con polipectomía endoscópica o cirugía trans-

anal, evolución, recurrencia, y posibles factores predictivos.

Material y Método

Estudio prospectivo protocolizado de 23 pacientes con adenomas sesiles rectales mayores de 2 cm se consideró la polipectomía terapéutica en adenomas completamente extirpados con cualquier grado de displasia y con carcinoma intramucoso (CIM) o invasor con criterios favorables (CICF). Se realizó colonoscopia total inicial y revisión de ampolla rectal cada 3 meses tras el tratamiento hasta comprobar en dos revisiones ausencia de neoplasia. Para los adenomas con cáncer invasor con criterios desfavorables (CICD) se indicó intervención quirúrgica que en ningún caso se realizó por diferentes motivos .

Resultados

Edad media de los pacientes 62,47 años. El 95,7% tenían adenomas vellosos y el 69,6% tenían DAG. Ocho pacientes (34,7%) tenían pólipos con carcinoma: 5 CIM y 3 CICD. Tamaño inicial de los pólipos de entre 2 y 10 cm. El tratamiento inicial fue polipectomía en 12 (52%) y cirugía trans-anal en 11 (48%).

La primera revisión mostró recurrencia de la lesión en 14 pacientes (56%). Nueve tenían adenomas vellosos y 8 DAG. Dos tenían CIM. Tamaño de la lesión entre 2 y 5 cm. Se trataron con polipectomía 13 pacientes (93%) y con cirugía trans-anal 1 (75).

La segunda revisión endoscópica mostró recurrencia en 6 pacientes (43%). Cuatro tenían adenomas vellosos y DAG y 1 tenía un carcinoma intramucoso. Tamaño medio de 15,6 mm. Todos se trataron con polipectomía endoscópica. Se les realizó tercera revisión a 6 pacientes. En 3 había recurrencia. Todas las lesiones fueron menores de 2,5 cm., 2 eran adenomas vellosos y uno tenía además DAG.

En dos pacientes fueron necesarias 8 revisiones para conseguir la remisión completa de la lesión. Uno de los pacientes tratados localmente de un CICD desarrolló, a los 4 años del tratamiento, un carcinoma de 1,5 cm. sobre la cicatriz, tras varias endoscopias previas normales.

Conclusiones

El tratamiento local de los grandes adenomas rectales puede evitar una cirugía agresiva no exenta de morbi-mortalidad. A pesar de la aparente escisión completa, las lesiones recurren con gran frecuencia a los pocos meses de su extirpación. Son necesarios controles precoces para completar el tratamiento. En nuestra serie, la recurrencia de la lesión durante el seguimiento no se asoció de forma significativa con el tipo de tratamiento inicial del pólipo, su tamaño ni la presencia de DAG.

En los pólipos con carcinoma invasor con criterios desfavorables la polipectomía no debe considerarse terapéutica.

17.00 h. REGISTRO ANDALUZ DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF) RESULTADOS PRELIMINARES.

Garzón Benavides M, Cordero Fernández C, Hervás Molina AJ, Herrero Grijalbo MI, García Lozano R.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Introducción

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por la mutación en el gen APC. El 100% de los pacientes desarrollarán carcinoma colorrectal (CCR) si no hacen tratamiento profiláctico. La creación de registros familiares de PAF permite conocer a las personas afectas y mejora el pronóstico de la enfermedad, disminuyendo la prevalencia del CCR.

Objetivos

Valorar el funcionamiento del Registro en sus 3 primeros años y el cumplimiento de los objetivos marcados: ofrecer un diagnóstico precoz a todos los familiares en riesgo y facilitar la atención igualitaria y el diagnóstico genético en todas las provincias andaluzas, así como recoger las características fenotípicas y genotípicas de la PAF en nuestra región.

Pacientes y metodo

En 2005 se diseñó el Registro Andaluz de PAF (Servicio de Documentación Clínica del HUV del Rocío). En sucesivas Reuniones de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, se presentó a representantes de 14 hospitales de las 8 provincias. Se nombraron de forma consensuada responsables del registro en cada hospital. Se centralizó el estudio genético en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Servicio de Inmunología)

Resultados

De los 14 hospitales invitados han cumplimentado el registro 4. Se han registrado 71 pacientes de 27 familias. La mediana de edad al diagnóstico clínico de los pacientes ha sido de 25,7 años (P25-75: 15-37 años). Todos siguen controles protocolizados en sus hospitales respectivos. Sólo 8 (11,3%) tenía poliposis degenerada al momento del diagnóstico.

Todas las familias han sido estudiadas genéticamente. En 21 se ha encontrado la mutación, y en 3 no se ha encontrado. 3 familias están pendientes de resultado. Se han encontrado 11 mutaciones nuevas, no descritas.

Conclusiones

El registro ha permitido diagnosticar a los familiares en riesgo afectos, a edades muy tempranas y, en un 88,7% de ellos en que la poliposis no estaba degenerada, ha permitido realizar tratamiento preventivo del CCR.

El bajo índice de participación indica la baja estimación de la importancia del registro y de los estudios genéticos como métodos de aproximación diagnóstica.

Es preciso seguir insistiendo en los distintos Hospitales de la necesidad de registrar las familias con cáncer hereditario y de crear consultas de prevención de CCR para

disminuir la incidencia de esta neoplasia.

17.10 h. PROTEINA C REACTIVA COMO MARCADOR DE CÁNCER COLORECTAL Y PREDICTOR DE METASTASIS.

Pérez Pastor A, Sánchez Muñoz D, Ortiz Moyano C, Rodríguez Alonso C, Guerrero Jiménez P.

HOSPITAL VALME. SEVILLA.

Objetivos

Valorar la utilidad de la proteína C reactiva (PCR) como marcador de cáncer colorrectal (CCR) y como predictor de estadios avanzados de la enfermedad.

Pacientes y métodos

Se incluyeron 120 pacientes con diagnóstico de CCR mediante colonoscopia más biopsia y se comparó con un grupo control de 216 sujetos sanos mayores de 50 años con colonoscopia normal. Se excluyeron pacientes con evidencia de infección activa, otras neoplasias, enfermedades cardiovasculares y/o enfermedad inflamatoria intestinal. Se excluyeron también otras neoplasias colónicas distintas del adenocarcinoma. A todos se les realizó determinación de bioquímica general y hepática, incluyendo antígeno carcinoembrionario (CEA) y PCR, así como estudio de extensión mediante TAC toracoabdominal. En pacientes con cáncer de localización rectal se realizó además ecografía endorrectal o RNM pélvica. Los pacientes se clasificaron en enfermedad localizada o diseminada. En pacientes con tratamiento quirúrgico se tomó como referencia la pieza quirúrgica cuando no habían recibido radioterapia previa. Mediante curva ROC se determinaron puntos de máxima sensibilidad (S) y especificidad (E) para el diagnóstico de CCR y/o metástasis, así como sus valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), y cocientes de probabilidad positivo (CPP) y negativo (CPN).

Resultados

Las determinaciones de PCR fueron significativamente más elevadas en pacientes con CCR que en controles ($36,95 \pm 54,38$ vs $4,82 \pm 6,21$; $p < 0,0001$). Asimismo, los pacientes con enfermedad avanzada presentaban cifras de PCR significativamente más elevadas que los pacientes con enfermedad localizada ($72,71 \pm 68,61$ vs $10,73 \pm 13,18$; $p < 0,0001$). Existió una correlación débil, aunque estadísticamente significativa, entre la PCR y el CEA en pacientes con CCR ($r = 0,286$; $p = 0,003$), aunque no hubo correlación entre ambos marcadores en controles ($r = 0,067$; $p = 0,578$). La PCR en pacientes con CCR no se modificó en función del sexo ni del índice de masa corporal. Sin embargo, los pacientes con CCR de localización distinta del recto presentaron PCR más elevadas que los pacientes con cáncer rectal ($43,18 \pm 60,24$ vs $23,04 \pm 34,92$; $p = 0,013$). Cifras de PCR $> 4,1$ (S: 80%; E: 63,8%; VPP: 71,1%; VPN: 74,2%; CPP: 2,22; CPN: 3,19; AUC: 0,82) y $> 15,23$ (S: 89,6%; E: 80,8%; VPP: 81,1%; VPN: 89,4%; CPP: 4,66; CPN: 7,08; AUC: 0,887) predicen la existencia de CCR y la existencia de metástasis respectivamente.

Conclusiones

En pacientes con sospecha de CCR, la determinación de PCR es una prueba útil y sencilla para predecir su presencia. Del mismo modo, en pacientes con CCR, cifras elevadas de PCR predicen la existencia de diseminación metastásica.

17.20 h. ¿PUEDE INDICARSE EL ESTUDIO CON CÁPSULA ENDOSCÓPICA EN LOS PACIENTES CON EXCRECIÓN RETRASADA DE LA CÁPSULA AGILE PATENCY?

Rosales Zabal JM, Sánchez Yague A, Chaves Elena A, Delgado Rodríguez I, Pérez Aisa A, Sánchez Cantos AM.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

La cápsula endoscópica (CE) permite el estudio del intestino delgado de forma no invasiva. La complicación más importante es la retención de la cápsula que puede requerir una eventual intervención quirúrgica la cual puede no ser adecuada para ciertos pacientes. Las situaciones que aumentan el riesgo de retención (sospecha de tumores, resección intestinal previa, enfermedad de Crohn, toma de AINEs...) suponen una contraindicación para la realización de CE. La cápsula AGILE Patency tiene las mismas dimensiones y proporciones que la Pillcam SB, pero está compuesta por un polímero biodegradable que inicia su disolución en el organismo tras 30 horas y un marcador de radiofrecuencia. Su uso está indicado en los casos de riesgo de retención. Una vez administrada, si se comprueba su excreción en un plazo máximo de 30 horas sin dolor, permite la realización de una CE convencional según a ficha técnica del producto.

Objetivo

Estudio preliminar para determinar si la excreción de la cápsula AGILE Patency por encima de las 30 horas es una contraindicación absoluta para la realización de un estudio con la CE convencional.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo Desde Octubre 2007 a todos los pacientes a los que se le administró cápsula AGILE Patency. Al paciente se le administró una preparación mínima para limpieza intestinal que simulara el estudio habitual con cápsula endoscópica. Se realizó RX abdominal a todos los pacientes que no eliminaron la Patency a las 30 horas, repitiéndose seriamente cada 24 horas después si no se excretaba. En caso de localizarse en intestino delgado se realizaron cortes de TC abdominal para localizar el lugar de estenosis. Se indicó al paciente que recogiera la cápsula tras su excreción para comprobar el estado de degradación.

Resultados

De las 56 peticiones de CE registradas se realizó estudio con AGILE patency en 11 pacientes (4H: 7M; edad media: 41años). La indicación más frecuente de CE fue la

presencia de hemorragia de origen oscuro (HDOO) o anemia crónica (5 casos, 45,5%) seguida de la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal (4 casos, 36,4%). En un caso se indicó por poliposis y en otro por dolor abdominal. El estudio previo con cápsula Agile Patency se indicó en 4 casos (36,4%) por sospecha de EII con riesgo de estenosis, en tres (27,6%) por cirugía intestinal previa, en dos (18,2%) por uso radioterapia y en otros dos (18,2%) por consumo crónico de AINES. La capsula se excretó antes de las 30 horas en 2 pacientes, en ambos la capsula estaba intacta y el estudio convencional se realizó sin problemas. En 9 pacientes la capsula se excretó tras 30 horas. En estos pacientes la RX de abdomen demostró que la cápsula estaba todavía en intestino delgado en 6, de estos se disolvió completamente en dos y se excretó deformada en 4 por lo que se contraindicó la realización de la CE convencional. En los otros 3 pacientes la RX abdomen visualizaba la cápsula en colon y esta se excretó intacta tras 40-120 horas por lo que se realizó el estudio mediante CE convencional que se completo sin complicaciones.

Conclusiones

La presencia de la capsula AGILE patency en el organismo tras 30 horas no constituye un marcador fiable para la contraindicación de una CE convencional. La demostración de la AGILE en colon a las 30 horas indicaría la posibilidad de realización de una CE. Hasta que se describa otro marcador pronóstico la objetivación del estado de degradación de la capsula AGILE patency resulta necesario para determinar la indicación de una CE convencional en los casos de excreción tras las 30 horas.

17.30 h. PILLCAM COLON VS COLONOSCOPIA PARA LA VALORACION DE LA PATOLOGIA COLONICA. RESULTADOS PRELIMINARES PROPIOS DE UN ESTUDIO COMPARATIVO MULTICENTRICO.

Romero Vázquez J, Caunedo Álvarez A, Maldonado Pérez B, Pellicer Bautista F, Herrerías Gutiérrez JM.

HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Introducción

La PillCam Colon es un modelo de cápsula endoscópica recientemente desarrollada.

Objetivos

Evaluar la eficacia de la PillCam Colon en la detección de lesiones colónicas (pólipos y otras patologías), comparada con la colonoscopia tradicional y valorar un nuevo procedimiento nocturno de limpieza del colon. Estudio comparativo multicéntrico actualmente en marcha (MA-108, Given Imaging, Israel). Presentamos nuestros resultados preliminares.

Material y métodos

Dieciséis pacientes (11H/5M; 32-74 años) con indicación de Colonoscopia por sospecha de patología colónica se han incluido en nuestro centro hasta la fecha. Todos se sometieron a PillCam Colon la noche antes y a Colonoscopia

en las doce horas siguientes a la ingesta de la cápsula. Cada técnica fue valorada por un investigador distinto, ciego para los resultados del otro procedimiento. Tras los primeros 9 pacientes se varió ligeramente el protocolo de preparación.

Resultados

La PillCam Colon fue ingerida sin dificultad y no se registraron complicaciones en ninguna de las exploraciones. Se excretó la cápsula durante la vida de la batería en 14 de los 16 pacientes (87.5%) y se visualizó todo el colon (desde válvula ileocecal a plexo hemorroidal) en 15 de los 16 (93.75%). El nivel de limpieza colónica fue regular-malo en los primeros 9 pacientes; si bien, al modificar el protocolo de preparación inicial, mejoró de forma generalizada. La PillCam Colon detectó la presencia de pólipos > 3 mms en todos aquellos casos evidenciados por la Colonoscopia. Además, detectó pólipos mayores de 3 mms (dos de 4, uno de 5 y otro de 7 mms) no objetivados por Colonoscopia en 4 de los 16 pacientes (25%). Igualmente, apreció 3 angiodisplasias en 2 pacientes (12.5%) y divertículos de pequeño tamaño no observados por Colonoscopia. Sus hallazgos extracolónicos establecieron la sospecha diagnóstica de ileitis de Crohn en un paciente y de esófago de Barrett en otro.

Conclusiones

Según los datos preliminares de nuestro centro, en pacientes con sospecha de patología colónica, la PillCam Colon tiene un rendimiento igual o superior a la Colonoscopia en la detección de pólipos > 3 mms, así como en el diagnóstico de otras lesiones. El grado de limpieza debe mejorar para una óptima valoración de la mucosa colónica.

17.40 h. UTILIDAD DE UN PROTOCOLO DE INTERVENCION BASADO EN EL USO DE VISOR EN TIEMPO REAL DE RAPID READER RT PARA EVITAR ESTUDIOS INCOMPLETOS DE LA CAPSULA ENDOSCOPICA: RESULTADOS PRELIMINARES.

Sánchez Yagüe A, Chaves Elena A, Rosales Zabal JM, Delgado Rodríguez I, Pérez Aisa A, Sánchez Cantos AM.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

La Cápsula Endoscópica ha demostrado su utilidad para el estudio del intestino delgado (ID). Sin embargo, existe un porcentaje de casos (hasta el 16%) en los que no se consigue alcanzar el ciego lo cual puede afectar a la validez del estudio por visualización incompleta del ID. Esto se debe en algunos casos se debe a una causa reconocible que impide el paso de la capsula (tumores, estenosis por AINES...) mientras que en otros se ha achacado a tránsito gástrico enlentecido o simplemente a causas desconocidas ya que la capsula se excreta posteriormente sin complicaciones. Para evitar los casos de retención se diseñó la capsula AGILE patency mientras que para el resto (que llega a suponer el 13% de los estudios) no se ha descrito una estrategia a seguir.

Objetivo

Evaluar la utilidad de un protocolo basado en el uso del visor en tiempo real Rapid Reader RT para evitar estudios incompletos por tránsito enlentecido o de causa desconocida.

Material y métodos

Se incluyeron de forma prospectiva todos los pacientes sometidos a capsuloendoscopia que aceptaron las condiciones del estudio. Los pacientes se prepararon con dieta de colonoscopia y la toma de 2 sobres de cassenglicol por noche 1 uno por la mañana. Se administró motilium el día previo y la mañana del estudio. El protocolo consistía en la determinación de la localización de la CE a los 30 min. Si la CE no había alcanzado duodeno se realizaba una nueva lectura a los 60 minutos y si tampoco lo había alcanzado se iniciaba una perfusión de 250mg de eritromicina i.v. en 30 minutos. Si a los 45 minutos no se había alcanzado duodeno se procedía a realizar una endoscopia para depositar la CE en duodeno. Una vez alcanzado ID se realizaba una nueva lectura a las 4 horas para ver si había alcanzado ciego. Si todavía estaba en ID se realizaban visualizaciones cada 30 min. hasta alcanzar las 6h 30min de estudio momento en el que se administraba un sobre de CassenGlicol. Esta maniobra se repetía cada 30 min. hasta que se objetivaba ciego o el final de la vida de la batería.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes (15H: 15M; Edad media: 48 años). En 27 pacientes (90%) la CE se encontraba en ID en los primeros 60 minutos (en uno de ellos se introdujo la CE directamente mediante endoscopia por presentar un sangrado activo). En 3 pacientes (10%) se administró eritromicina por persistir la cápsula en estómago (2) o esófago (1). Este fue el único paciente (3.33%) en que se realizó la endoscopia alta para depositar la CE en duodeno. En dos pacientes (6.66%) la CE quedó retenida por causa conocida: estenosis duodenal con necesidad de EDA para avanzar la CE y una ileostomía. De los 28 restantes la CE alcanzó ciego antes de 6h 30 minutos en 24 (85.7%) mientras que en los otros 4 se administró un solo sobre de CassenGlicol alcanzándose ciego en todos los casos antes del final de la vida de la batería. No se produjeron estudios incompletos por tránsito enlentecido ni causas desconocidas.

Conclusiones

Nuestro protocolo de estudio basado en el uso del visor en tiempo real Rapid Reader RT resulta eficaz para evitar estudios incompletos por tránsito enlentecido o causas desconocidas.

COMUNICACIONES ORALES
Mesa Comunicaciones IV

09.00 h. TRATAMIENTO DE VARICES GÁSTRICAS GUIADO POR ECOENDOSCOPIA.

Romero Castro R, Pellicer Bautista F, Marcos Sanchez F, Caparrós Escudero C, Sanz Solís R, Herrerías Gutiérrez JM.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Objetivos

Demostrar la posibilidad, seguridad y eficacia en conseguir la obliteración de las varices gástricas (VG), inyectando cianoacrilato en las venas perforantes (grupo 1) o liberando coils en las mismas (grupo 2), mediante ecoendoscopia (USE).

Pacientes y Métodos

Se trataron 6 pacientes inyectando cianoacrilato en las venas perforantes y un paciente liberando coils con control de USE.

Siete pacientes con VG fueron incluidos desde Mayo de 2005 a Febrero de 2008. Edad media 67±5 años. VG aisladas en fundus (IGV1) se encontraron en 4 pacientes, mientras que varices gastroesofágicas (GOV1) se observaron en 3 casos.

Se emplea un ecoendoscopio sectorial con canal de trabajo de 3.8 mm y Doppler.

Grupo 1: un ml de una mezcla (1:1) de N-butyl-2-cianoacrilato (Histoacryl[®] o Glubran2[®]) más lipiodol[®] fue inyectada en la VG en la entrada de la vena perforante, a nivel de la capa muscular, con aguja de 22G. Si la variz no se obliteró completamente, se realizó otra sesión inyectando 1 cc de la mezcla de cianoacrilato-lipiodol, pasada una semana de la sesión anterior, hasta conseguir la obliteración completa de la VG.

Grupo 2: la inyección de cianoacrilato en una VG del tipo IGV1 con shunt gastrorrenal fue considerada peligrosa. Se insertaron 4 coils con aguja de 19G (IMWCE-35-5-10). Una semana después, 9 coils fueron liberados (IMWCE-35-5-15). En ambas ocasiones los coils se liberaron en el interior de las VG. En otra sesión se liberaron 9 coils (IMWCE-35-5-10) en una de las dos perforantes que formaban las VG.

La inyección del cianoacrilato o la liberación de los coils era controlada en tiempo real por US y fluoroscopia.

Se administró profilaxis antibiótica en todos los pacientes.

Resultados

Grupo 1: La inyección de cianoacrilato en las venas perforantes guiada por US consiguió la erradicación de las VG en los 6 casos tratados (100%). En 3 casos tras una sesión y en 3 después de 2 sesiones. Media de sesiones de 1.5 y media de cianoacrilato-lipiodol[®] administrado 1.5 ml (1-2 ml).

Grupo 2: No se observaron cambios tras la primera sesión de liberación de coils y sí trombosis, localizada donde se liberaron los 9 coils, aunque la total obliteración de la VG no fue conseguida. Sí se observó trombosis en el territorio alimentado por la perforante en la que se liberaron los coils.

No hubo resangrado ni complicaciones mayores ni menores en ningún grupo.

Conclusiones

La inyección de cianoacrilato en las venas perforantes guiada por US parece posible, segura y efectiva en obliterar las VG. La liberación de coils en las VG fue posible en el caso descrito, aunque más cuestiones técnicas, necesarias para conseguir la obliteración de la VG se plantean. Se necesitan estudios comparando métodos endoscópicos convencionales y los guiados por USE.

09.10 h. IMPLICACIONES CLINICAS DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO DE LA CIRROSIS HEPATICA.

Navarro Jarabe JM, Méndez Sánchez I, Pérez Aísa MA, Montiel Quetzel* N, Albandea Moreno C, Perea-Milla** E.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

En la cirrosis hepática es característico el mayor riesgo de infecciones (bacteriemias, infecciones urinarias, peritonitis bacteriana, respiratorias). La traslocación bacteriana (TB), que se produce en el 30% de los cirróticos, está implicada en muchas de estas infecciones. El sobrecrecimiento bacteriano (SB) en la luz intestinal es un factor patogénico importante de la TB. El SB se puede analizar indirectamente mediante la determinación de hidrógeno en el aliento tras sobrecarga de glucosa (TAH). Se considerará indicativo de SB cuando el TAH detecta más de 20 ppm en la determinación basal ó cuando se detecta un pico por encima de 12 ppm respecto al valor basal.

Objetivo

Pretendemos analizar si hay asociación clínica entre SB e infecciones en un grupo de pacientes cirróticos.

Metodología

Estudio transversal, se realiza TAH y se recogen variables clínicas (edad, sexo, infecciones, etiología, asociación VIH), y analíticas a pacientes cirróticos de nuestro centro. En un pilotaje previo detectamos que el TAH realizado con glucosa dibujaba una curva en una mayoría de pacientes cirróticos, y decidimos arbitrariamente incluir en el análisis a aquellos pacientes que presentaban un gradiente ≥ 4 ($> 30\%$ del valor de curva diagnóstico). Se analizaron los datos en paquete estadístico spss.

Resultados

Se analizan 26 pacientes cirróticos con antecedentes de descompensación. 4 (15.4%) tuvieron gradiente > 12 ppm, y en otros 6 (23%) se obtuvo una curva $> 30\%$ del valor diagnóstico. Estos 10 pacientes (que definimos SIBO+) se compararon con 16 que no desarrollaron curva (SIBO-). Por sexos, 4/6 mujeres (66.7%) fueron SIBO+, Vs 30% (6/20) varones (p 0.16). No se obtuvieron diferencias relacionadas con la etiología de la cirrosis, ni con status VIH (aunque sólo 4

pacientes, 2 con SIBO+ no fueron suficientes para tener potencia estadística). Se detectó SIBO+ en 7 de 13 pacientes con antecedentes de infección (53.8%), Vs 23.1% (3/13) de pacientes sin antecedentes de infección, aunque sin significación estadística (p 0.1) probablemente por pequeño tamaño muestral. El desglose por tipos de infección se resume en esta tabla:

	SIBO + n; (%)	P
Infección Si/ No	(13/13) 7 (53.8%) / 3 (23%)	0.1
PBE Si/ No	(3/23) 2 (66.7%) / 8 (34.8%)	0.53
Bacteriemia Si/ No	(5/21) 3 (60%) / 7 (33.6%)	0.34
ITU Si / No	(10/16) 5 (50%) / 5 (31.3%)	0.42
Respiratorias Si/No	(2/ 24)1 (50%) / 9 (37.5%)	0.7

Se encontró asociación, aunque sin significación estadística por tamaño muestral, de 1) albúmina: SIBO +: 3 mg/dl (CI95:2.5-3.5) Vs SIBO-: 3.48 mg/dl (CI 3.1-3.8) (p 0.09); 2) Bilirrubina total: 4.59 mg/dl (CI 1.9-8.9) Vs 1.47 mg/dl (CI 0.9-1.9) (p 0.2); y 3) Act. Prot: 65% (CI 49-80) Vs 83% (CI 70-96). No se encontró asociación con la edad, score Child-Pough, MELD, triglicéridos, colesterol, creatinina, recuento de leucocitos y de monocitos.

Conclusiones

1) En el 15.4% de pacientes cirróticos se detecta sobrecrecimiento bacteriano. 2) Una cuarta parte de los pacientes cirróticos (23%) presentan una curva de detección de hidrógeno que se asocia clínicamente con desarrollo de infecciones y parámetros de disfunción hepática. 3) Se precisa incrementar el tamaño muestral para verificar si estos datos adquieren potencia estadística.

09.20 h. CARACTERIZACIÓN DE LESIONES FOCALES HEPATICAS MEDIANTE ECOGRAFIA ABDOMINAL CON CONTRASTE.

Llamoza Torres CJ, Gata Cuadrado M, Vignote Alguacil ML, Reyes López A, Casais Juanena L, de Dios Vega JF.

HOSPITAL. HOSPITAL REINA SOFIA. CÓRDOBA.

Introducción

La ecografía abdominal con contraste utiliza la distribución del ecopotenciador en la vasculatura de la lesión y su comportamiento a través del tiempo para caracterizarlas.

Objetivo

Caracterizar el comportamiento del contraste en las lesiones focales hepáticas.

Material y métodos

Se describe 21 pacientes a los que se realizó ecografía abdominal con contraste de segunda generación (SonoVue), entre marzo y junio del 2008 en un hospital universitario (13 mujeres, 8 hombres, media de edad 52 años), con diagnóstico previo mediante otras técnicas de imagen y correlación clínica.

Resultados

Los diagnósticos fueron 6 angiomas, 5 metástasis, 4 carcinomas hepatocelular, 3 adenomas, 1 hiperplasia nodular focal, 1 nódulo de regeneración, 1 esteatosis focal. Los angiomas presentaron en fase arterial en 100% (6/6) un tipo hipercaptante, nodular periférico 66.6% (4/6) con un llenado hipercaptante 66.6% (4/6) en fase porto-venosa con cinética centrípeta en 83.3% (5/6) y llenado homogéneo tardío. Las lesiones metastásicas presentaron en fase arterial un llenado hipercaptante rápido en 60% (3/5); con un patrón en anillo en 60% (3/5), en la fase porto-venosa una captación hipoecogénica en todos (5/5) sin cinética centrípeta, manteniéndose así de forma tardía. Los hepatocarcinomas en fase arterial fueron isocaptantes en un 100% (4/4) con un patrón difuso homogéneo en un 75% (3/4). En fase porto-venosa y tardía fueron isocaptantes en un 75% (3/4). Los adenomas en fase arterial fueron hipercaptantes en todos (3/3), con un patrón difuso homogéneo en 2/3 sin captación nodular periférica. En la fase porto-venosa y tardía fueron isocaptantes en todos. El caso de hiperplasia nodular focal y nódulo de regeneración presentaron en fase arterial un patrón difuso homogéneo hipercaptante, con una fase porto-venosa hipercaptante sin cicatriz central. El caso de esteatosis parcellar en las tres fases presentó un patrón isocaptante.

Conclusiones

La base de la caracterización de las lesiones focales hepáticas mediante la ecografía abdominal con contraste es la comparación del nivel y forma de captación del contraste en la lesión; comparada con el parénquima hepático normal durante las tres fases del contraste: arterial, porto-venoso y tardía; aunque puede depender de otras características de las lesiones para poder especificar un comportamiento único; como son el tamaño, grado de diferenciación tisular y vascularización.

09.30 h. COINCIDENCIA DE ECOGRAFIA ABDOMINAL CON ECOPOTENCIADOR Y TAC/RNM CON CONTRASTE PARA LESIONES FOCALES HEPATICAS.

Llamoza Torres CJ, Vignote Alguacil ML, Reyes López A, López Ruiz DJ, de Dios Vega JF.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La detección y caracterización de las lesiones focales hepáticas es un tópico importante y en desarrollo. Muchos estudios describen el grado de concordancia y coincidencia utilizando la ecografía abdominal con contraste y la tomografía axial computarizada y/o resonancia magnética con contraste.

Objetivo

Medir la coincidencia del tipo de captación del contraste entre ecografía abdominal y la TAC/RNM de lesiones focales hepáticas.

Material y método

Estudio de coincidencia retrospectivo de pacientes a los que se les practicó ecografía de contraste abdominal de segunda generación (SonoVue) e imágenes mediante TAC y/o RMN con contraste, con el diagnóstico preliminar de masa hepática. Se compararon los resultados por separados de la ecografía y las otras técnicas de imágenes, utilizando tablas de contingencia y el coeficiente Kappa se obtuvo por evaluación interobservador.

Resultados

Se evaluaron 31 pacientes entre marzo y junio del 2008 de un hospital universitario (13 mujeres, 8 hombres, media de edad 52 años). Los diagnósticos fueron 6 angiomas, 5 metástasis, 4 carcinomas hepatocelular, 3 adenomas, 1 hiperplasia nodular focal, 1 nódulo de regeneración, 1 esteatosis focal. Diez se excluyeron por tener estudio de imágenes de TAC/RMN sin contraste. La más alta tasa de concordancia fue el tipo de captación hipercaptante en fase arterial 100% ($k > 0.55$), el patrón nodular periférico 80% ($k > 0.85$); y la captación centrípeta 100% (k aprox 1). La concordancia en la fase porto-venoso fue menor; siendo el patrón predominante el hipercaptante 66% ($k > 0.58$).

Conclusiones

La ecografía de contraste muestra alta coincidencia con las técnicas de TAC/RMN en nuestra serie, principalmente en fase arterial.

09.40 h. EL TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR HVC PUEDE MEJORARSE IMPLMENTANDO CAMBIOS ASISTENCIALES: IMPACTO DE LA ADHERENCIA Y DOSIS DE RIBAVIRINA EN LA EFICACIA EN LOS GENOTIPOS 1 Y 4.

Navarro Jarabe JM, Moreno Mejías P, Mendez Sanchez I, Albameda Moreno C, Rivera Irigoin R, Aguilar Urbano V.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

El tratamiento de la infección por VHC en los genotipos 1 y 4 es un problema clínico de primer orden ya que la curación se consigue en un número limitado de pacientes. Los datos de eficacia proceden en su mayoría de los estudios de registro. Sin embargo, los resultados de la práctica clínica suelen ser diferentes y están condicionados por factores difíciles de medir (por ejemplo: tipo de pacientes seleccionados, el impacto que el tipo de asistencia ofertada al paciente tiene en la adherencia al tratamiento, grado de especialización de la consulta, optimización de dosis, etc.). En nuestro centro, desde 2005, se implementa una asistencia específica a nuestros pacientes debido a los pobres resultados previos (RVS del 30%, adherencia determinada por dosis óptima de 40%). A la mayoría de pacientes con genotipos 1 y 4 se les propuso optimizar tratamiento con dosis de ribavirina más altas ajustadas a peso (no superando 1500 mg/día) y un subgrupo aceptó prolongar tratamiento a 72 semanas (propuesto en caso de histología desfavorable ó RNA + a primer mes).

Objetivo, material y método

Análisis retrospectivo de nuestros resultados en los genotipos 1 y 4 en el periodo 2005-2006 determinando la eficacia según el estándar de respuesta sostenida (RVS), y la seguridad de la ribavirina mediante la determinación del nivel de Hb más bajo alcanzado durante el tratamiento. Se consideró para el análisis un nivel de Hb de 10 gr/dl. La cinética viral se determinó según estándar de respuesta a tercer mes (RVP), y de un subgrupo se obtuvo la respuesta al mes (RVR, definida como RNA -). Se determinaron variables asociadas a eficacia de tratamiento mediante paquete estadístico spss.

Resultados

De un total de 111 pacientes tratados, 74 correspondieron a los genotipos 1 (n= 67) y gen 4 (n= 7). La RVS se consiguió en 38 casos (51.4%), superior a la obtenida en periodos previos (29.8%) (p.0019). Se retiró tratamiento por ineficacia o efectos secundarios en 30 pac (40.5%). En 44 pacientes que consiguieron RVP el tratamiento llegó a su término. En 9 de ellos se prolongó tratamiento a 72 semanas, consiguiendo RVS en los 9 (100%), comparado con el 71.4% de los tratados 48 semanas (p 0.009). La dosis media de ribavirina no fue diferente entre pacientes con RVS (15,7 mg/kg – CI 95 14.9- 16.4)) y no respondedores (15.6 mg/kg –CI95 14.8-16.5), aunque sí se administró más dosis que en los estudios de registro. No encontramos asociación entre dosis de ribavirina y nivel de Hb más bajos (Nivel de Hb \leq 10: 15.3 mg/Kg Vs 15.4 mg/Kg en pacientes con nivel Hb > 10 mg/dl). Se consiguió adherencia óptima en 37 de los 44 (84%) con RVP. Las variables que resultaron asociadas a RVS fueron la adherencia óptima a tratamiento (RVS 76% Vs no RVS 40%; p 0.059), RVR: 100% Vs 14% (p 0.01), RVP: 82.1% Vs 0% (p 0.01), BMI (25.2 Vs 28.2; p 0.020), Glucemia basal (96 Vs 109; p 0.038); ALT intra-tratamiento (22 Vs 43; p 0.01); GGT basal (49 Vs 67; p 0.02) en intra-tto (31 Vs 47 ; p 0.03).

Conclusiones

Desde 2005 hemos conseguido mejorar nuestros resultados en el tratamiento de la infección VHC gracias a un cambio en nuestra política asistencial, que nos ha permitido ganar en adherencia al tratamiento. La dosis media ribavirina ha sido superior a la administrada en los ensayos clínicos y probablemente haya influido en la eficacia (Estudio IDEAL: Dosis entre 12.1-13.4 mg/kg/día; RVS 40%). El incremento de dosis de ribavirina se ha mostrado seguro, sin impacto en la anemia. Creemos que la prolongación de tratamiento se debe ofrecer al subgrupo de pacientes que a priori responden peor (cinética viral más lenta y/o histología desfavorable).

09.50 h. IDENTIFICACION DE UN CRITERIO QUE DEFINIR A LAS 4 SEMANAS LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INTERFERON PEGILADO Y RIBAVIRINA EN PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA VHC.

Aguilar Reina J, Verdejo C, Fernández Palacín A.

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Introducción

En los últimos años se ha establecido que la ausencia de respuesta precoz (descenso de la carga viral ≥ 2 log10 a las 12 semanas respecto a la basal) al tratamiento con IFN-pegilado y ribavirina tiene valor predictivo negativo respecto a la respuesta sostenida, por lo que es unánimemente aceptado que si no tiene lugar dicho descenso debe suspenderse el tratamiento ya que la posibilidad de respuesta es sólo del 2%. La respuesta rápida (ARN-VHC negativo en suero a las 4 semanas de tratamiento) tiene relación con la respuesta sostenida, pero no valor predictivo negativo, por lo que no se utiliza para suspender el tratamiento. Sin embargo, no se ha explorado la posibilidad de que algún nivel de reducción de la carga a las 4 semanas tenga valor predictivo respecto a si aparecerá respuesta precoz a las 12 semanas, y así poder suspender el tratamiento en los que previsiblemente éste no tendrá éxito.

Objetivo

Determinar un valor de corte del descenso de la carga viral a la 4ª semana de tratamiento que sea capaz de predecir la respuesta a la semana 12.

Pacientes y métodos

Entre enero de 2006 y diciembre de 2007 iniciaron tratamiento con IFN pegilado y ribavirina 144 pacientes en los que se había comprobado previamente carga viral y genotipo del VHC. Sólo se admitieron los pacientes que habían recibido el tratamiento a dosis completa hasta las 12 semanas al menos. El protocolo de seguimiento durante el tratamiento incluía determinación de la carga viral a las 4 y 12 semanas de tratamiento y, según la metodología aceptada internacionalmente, a la semana 24 si se había producido respuesta precoz y, en caso de negatividad, a las 48 y 72 semanas. Se realizó estudio estadístico comparando el descenso de la carga a las 4 semanas respecto a la carga basal separando 2 grupos: los que tuvieron respuesta precoz (a las 12 semanas) y los que no la tuvieron, determinando la sensibilidad y la especificidad de los valores obtenidos. Se realizó estudio univariante de la influencia de otros factores que influyen en la respuesta: genotipo, índice de masa corporal, consumo de alcohol, fibrosis hepática, edad, sexo, carga viral basal, así como regresión logística.

Resultados

Se excluyeron 9 pacientes (6 por no contar con las tres determinaciones de ARN-VHC exigidas y 3 por reducción de la dosis). El resto, 135 pacientes constituyeron la cohorte a estudiar. Se comprobó que, para la cohorte completa, el descenso de la viremia igual o mayor a 1,5711 log10 a las cuatro semanas presenta sensibilidad = 1 y especificidad = 0,77; el área bajo la curva COR fue de 0,913. Cuando se considera únicamente el subgrupo infectado por genotipo 1, el mismo valor de descenso de la carga presenta sensibilidad = 1 y especificidad = 0,72; y el área bajo la curva COR es 0,87. La única variable que se relaciona independientemente con la respuesta, además del descenso de la carga igual o mayor a 1,5711 log10 es la fibrosis hepática.

Conclusiones

Se ha encontrado un valor de descenso de la viremia al primer mes de tratamiento por debajo del cual se habría podido retirar la medicación a las 4 semanas al 72% de los paciente con genotipo 1 sin error en cuanto a la posibilidad de que hubieran respondido a las 12 semanas; y se habrían tratado sólo el 28% de los que no tendrían respuesta a la semana 12. hasta los 3 meses. Esto supone ahorro de mediación, recursos y efectos secundarios en un porcentaje muy alto de pacientes que no tendrán respuesta posteriormente. El 28% de pacientes que seguirían tratamiento sin que finalmente tuvieran respuesta precoz sólo lo recibirían durante 2 meses adicionales.

10.00 h. TRATAMIENTO PERCUTANEO DEL CHC. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.

Santamaría Rodríguez GJ, Rendón Unceta P, Macías Rodríguez MA, Navarro López MC, González Montero E.

HOSPITAL PUERTA DEL MAR. CÁDIZ.

Introducción

Según el esquema terapéutico del grupo de Barcelona, la inyección percutánea de alcohol (IPA) se propone como tratamiento del Hepatocarcinoma (CHC) en pacientes no quirúrgicos.

Objetivos

Analizar los resultados del tratamiento mediante IPA del CHC de pequeño tamaño, y las variables relacionadas con la supervivencia.

Población y métodos

Se trataron 106 pacientes (49 ♀, 57 ♂, 68 años de edad media) que presentaban un nódulo único < de 6 cm o un máximo de 3 nódulos < de 3 cm. Al mes se realizó RNM/TAC para objetivar resto tumoral, en cuyo caso, se inició un nuevo ciclo de tratamiento. Realizamos seguimiento cada 3 meses mediante ecografía y cada 6 meses con RNM/TAC. Ante recidiva se planteó nuevo tratamiento.

Resultados

Fueron tratados 94 pacientes con nódulo único y 12 pac con más de 1 nódulo, de un tamaño medio de 31 mm, 85 en grado A de Child y 21 en grado B. Tras un seguimiento medio de 34 meses (1.1-136m) la supervivencia global a 1, 3, 5, y 7 años fue del 85.3, 54, 28.2, y 17.4 % respectivamente. La supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes en grado A de child (54.1 meses) que en grado B (24.8 meses). No observamos diferencia en función del tamaño tumoral, ni niveles séricos de AFP. Se consiguió necrosis completa en el 73.5%, y recidivaron 64 %. En 24 de 32 pacientes con recidiva se realizó nuevo tratamiento, en éstos la supervivencia fue mayor que en los no tratados.

Comentario

La IPA es eficaz en el tratamiento del CHC de pequeño tamaño, especialmente en sujetos en estadio A de Child-P. Un seguimiento estrecho y el retratamiento en casos de recidiva local o a distancia podrían mejorar la supervivencia.

10.10 h. TERAPIA ANTIVIRAL EN EL POST-TRASPLANTE HEPATICO TRAS RECURRENCIA DE HEPATITIS VIRUS C: FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA.

Castillo Molina L, Poyato González A, Fraga Rivas E, Barrera Baena P, Costán Rodero G, De la Mata García M.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La infección por virus C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (Tx). Desagraciadamente la reinfección del injerto ocurre de forma universal tras el Tx, evolucionando a cirrosis hasta en un 25% de casos en 5 años. No existen estrategias eficaces para evitar la reinfección por lo que en la actualidad, la mejor opción es tratarla en el post-Tx una vez que se ha producido.

Objetivo

Identificar los factores asociados a respuesta viral sostenida (RVS) en el post-Tx.

Pacientes y métodos

Trasplantados por VHC (años 2000-2007) con confirmación de recidiva viral, tratados durante un año con Interferón pegilado y Ribavirina y seguimiento suficiente para comprobar la RVS (negatividad de la carga viral 6 meses post-tratamiento). La muestra final fue de 30 casos.

Resultados

De 19 variables iniciales, se seleccionaron para el estudio univariante ($p < 0.25$): edad en el trasplante, toma de alcohol, tiempo postrasplante de la reinfección y respuesta durante el tratamiento. Mediante regresión logística resultaron significativas la determinación de parámetros de respuesta viral durante el tratamiento y la edad del receptor (tabla).
Test razón Verosimilitud $G=17.956$; $GL=3$; $p < 0.001$
Estadístico Hosmer-Lemeshow $C=5.43$; $GL=7$; $p=0.608$
 $AUC\ ROC=0.875$ (IC95% 0.724-1.026)

Conclusión

Los únicos factores predictivos de RVS en el tratamiento de la infección VHC post-Tx son la negativización precoz de la carga viral durante el tratamiento y la edad del paciente.

Tabla 1

	B	E.T.	Wald	gl	Sig	Exp(B)	ICC95%	(Exp(B))
							Inf	Sup
Predict1			9.279	2	.010			
Predict1 (1)	4.354	1.543	7.962	1	.005	77.826	3.781	1602.060
Predict1 (2)	1.068	1.612	.439	1	.508	2.908	.123	68.522
EdadTx	-.134	.091	2.152	1	.142	.875	.731	1.046
Constante	3.619	4.034	.805	1	.370	37.318		

POSTERS

P-1. ERGE: ¿Y DESPUES DE LA CIRUGÍA QUE?

Aguilar Urbano VM, Gonzalo Marín J, Albadea Moreno C, Pérez Aisa A, Rivera Irigoín R.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

El tratamiento quirúrgico está indicado cuando el tratamiento farmacológico fracasa o aparecen complicaciones en la ERGE. En algunos casos la funduplicatura no resulta del todo eficaz para el control de la enfermedad.

Objetivos

- Describir las principales variables: edad, sexo, indicación de la cirugía, necesidad de fármacos y síntomas después de la cirugía.
- Determinar las diferencias entre la indicación de la cirugía y la evolución posterior.

Material y método

Estudio descriptivo-retrospectivo de la evolución postquirúrgica de los pacientes con ERGE en los que se realizó funduplicatura en nuestro hospital entre Enero 2004 y Diciembre 2007. Analizamos edad, sexo, indicación quirúrgica, síntomas postquirúrgicos, necesidad de IBP postcirugía y realización de pruebas tras la cirugía. El análisis se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados

El estudio incluyó 81 pacientes, 47 (58%) varones, edad media de 47,58 [24-76 (DE=12,36)] años. El tiempo medio de seguimiento de la muestra fue de 5 meses por parte de cirugía, siendo de 10,6 meses en los pacientes en los que se realizó alguna prueba postcirugía.

La principal indicación de cirugía fue por mal control de síntomas con IBP a dosis doble (64,2%), dependencia de la toma de IBP (28,4%), voluntad del paciente (3,7%) y otros motivos (2,5%).

En el 43,7% de los pacientes se produjeron síntomas postquirúrgicos: pirosis en 13,8%, regurgitación en 12,5%, disfagia en 16,3% y oclusión intestinal en 1,3% (1 caso). Se encontraban asintomáticos en el 56,3% de los casos. Tras la cirugía hubo necesidad de IBP en el 26,3% de los casos, no necesiéndolos el 73,8%.

Se realizó algún tipo de prueba diagnóstica en 23 casos (28,8%): manometría esofágica en 1 caso, PHmetría esofágica en 3 casos, Manometría + PHmetría en 5 casos, test del aliento en 2 casos y EDA en 12 casos.

Cuando la indicación quirúrgica fue por voluntad del paciente, se produjo regurgitación en 33,3% y disfagia en 66,7%; mientras que si la indicación fue por dependencia o por mal control con IBP, los porcentajes de los síntomas fueron menores del 16%.

Necesitaron tomar IBP en un 33,3% los pacientes con voluntad de cirugía y un 29,4% los mal controlados con IBP.

Se realizó algún tipo de prueba en un 26,1% si IBP dependiente, 31,4% si mal control con IBP y 33,3% si voluntad del paciente.

Conclusiones

1. El 56% de los pacientes en los que se ha realizado funduplicatura permanecían asintomáticos en un período de seguimiento de 1 año.
2. En un 26,3% de los casos se precisó de la toma de IBP.
3. En más de ¼ parte de los pacientes se volvió a realizar algún tipo de prueba, siendo la EDA la más frecuente, cuya indicación fue la de dispepsia o malestar abdominal.

P-2. ERGE: RELACION SINTOMAS Y PRUEBAS REALIZADAS

Aguilar Urbano VM, Pérez Aisa A, Albadea Moreno C, Gonzalo Marín J, Rivera Irigoín R.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

El diagnóstico de ERGE se apoya en datos clínicos y pruebas diagnósticas. Las lesiones producidas se objetivan clásicamente por endoscopia digestiva alta. Existen diferencias entre los síntomas y la severidad de los daños en la mucosa y en ocasiones asocian síntomas dispépticos u otras alteraciones.

Objetivos

- 1.- Describir las principales variables: edad, sexo, hallazgos endoscópicos y pruebas funcionales.
- 2.- Subanalizar los pacientes con dispepsia asociada y los pacientes con síntomas atípicos valorando los hallazgos endoscópicos, de manometría y phmetría esofágicas.

Material y método

Estudio descriptivo-retrospectivo de ERGE en los que se realizó endoscopia, phmetría o manometría esofágica previa a funduplicatura en nuestro hospital entre Enero de 2004 y Diciembre de 2007. Analizamos la edad, sexo, antecedentes clínicos, hallazgos endoscópicos, manométricos y en la phmetría esofágica. El análisis se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados

En el período de estudio se realizaron 81 funduplicaturas, de las cuales a 65 se le realizó algún tipo de prueba.

ba prequirúrgica. Del total 38 eran varones (58,5%), con una edad media de 45,62 [24-71 (DE= 11,769] años.

En relación con la clínica 32 pacientes presentan síntomas dispépticos asociados (49,2%) y 8 pacientes (12,3%) síntomas atípicos (consistentes en laringitis posterior, tos crónica o asma bronquial).

Subanalizando los pacientes con dispepsia (50,6% del total): el 50% presentaban hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI) por manometría y el 40,6% cuerpo esofágico normal. En este grupo los hallazgos en la pmetría de 24 horas demuestran un reflujo gastroesofágico (RGE) patológico severo en el 75%, RGE patológico leve en el 9,4% y RGE patológico moderado en el 6,3%. Endoscópicamente se observó en los pacientes con dispepsia un 43,8% de hernia de hiato, 40,6% ERGE erosiva + Hernia hiatal y 12,6% ERGE sin hernia de hiato.

En los pacientes con síntomas atípicos: el 25% presentaban hipotonía del EEI por manometría, 62,5% cuerpo esofágico normal y 12,5% hipoperistalsis. El RGE patológico severo estaba presente en el 87,5% de los pacientes con síntomas atípicos y RGE fisiológico en el 12,5%. Endoscópicamente se observó en los pacientes con síntomas atípicos un 62,5% de hernia de hiato, 12,5% ERGE erosiva + Hernia hiatal y 12,5% Barret + Hernia de hiato.

Conclusiones

- 1.- En los pacientes que presentaban dispepsia, el 50% presentaban hipotonía del EEI.
- 2.- El RGE patológico severo estaba presente en el 75% de los pacientes con dispepsia, mientras que era el 87,5% en los pacientes con síntomas atípicos.
- 3.- En el 87,5% de los pacientes con dispepsia se observaba hernia de hiato (asociada a algún grado de esofagitis en la mitad de los casos), y en los pacientes sin síntomas dispépticos del 75,7%.
- 4.- En los pacientes con síntomas atípicos, el 62,5% presentaban cuerpo esofágico normal en la manometría.

P-3. SINDROME DE MALLORY-WEISS: ¿ES LA EDAD UN FACTOR DETERMINANTE?

Aguilar Urbano VM, Moreno García AM, Albandea Moreno C, Gonzalo Marín J, García Fernández G.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

El Síndrome de Mallory-Weiss (SMW) se denomina al desgarramiento en la unión esófago-gástrica producido tras náuseas o vómitos intensos. Es característica la ingesta de alcohol previa a la hematemesis. En la literatura está descrito que los pacientes con mayor edad tienen peor pronóstico en los casos de HDA.

Objetivos

Ver si la edad determina un comportamiento distinto en el síndrome de Mallory-Weiss.

Material y método

Estudio descriptivo-retrospectivo. Se incluyeron los pacientes con SMW registrados entre Enero del 2002 y Marzo del 2008. Analizamos la edad, el sexo, antecedentes, ingesta de alcohol en las 24 horas previas, hallazgos y tratamientos endoscópicos. Dividimos a los pacientes en dos grupos: Grupo A: < 60 años y Grupo B: >= 60 años y analizamos los siguientes parámetros: aspecto de la lesión, hemostasia primaria, resangrado y estancia hospitalaria. El análisis se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 99 pacientes, 77 (77,8%) varones, con edad media de 52,42 [20-92 (DE =19,27)] años.

En nuestros pacientes un 19,2% había consumido antiagregantes, 14,1% AINEs y 6,1% anticoagulantes.

Hubo ingesta de alcohol en las 24 horas previas en el 31,37%, con una media de 66,7 (DE=23) gr.

Los hallazgos por EDA fueron: 35,4% aspecto fibrinado, 31,3% sangrado activo y 28,3% coágulo adherido.

Se realizó tratamiento endoscópico en el 52,5%: inyección de adrenalina en 29,3% y asociación de adrenalina+esclerosante en 14,1%. Se consiguió hemostasia primaria en el 100%, con un 2% de resangrado. Precisaron transfusión sanguínea el 15,2%.

En el grupo A (< 60 años) se incluyeron 66 (66,66 %) pacientes y en el grupo B (>= 60 años) 33 (33,33%). Al analizar en los grupos A y B se encontraron los siguientes resultados: La ingesta previa de alcohol en el grupo A fue del 40,9% (27) y del 12,1% (4) en el grupo B (con una p< 0,05); la toma de medicamentos gastrolesivos fue del 25,7% en el grupo A y 66,7% de en el grupo B; la localización más frecuente de la lesión fue en la unión esófago-gástrica en ambos grupos, con un 81,8% (54) en el grupo A y 81,8% (27) en el grupo B; en el grupo A el resangrado fue del 3% mientras en el grupo B fue de 0%; en el grupo A la necesidad de transfusión fue de 18,2%, mientras en el grupo B fue de 9,1%; la estancia media fue de 36 horas con una DE 26,29 en el grupo A y en el grupo B de 34,36 horas con una DE 23,65 siendo las diferencias, salvo en el primer caso, no estadísticamente significativas.

Conclusiones

La hemorragia por SMW tiene similares tasas de resangrado, necesidad de transfusión y estancia media hospitalaria en pacientes menores de 60 años y mayores.

La ingesta previa de alcohol fue más prevalente en los pacientes menores de 60 años con una p< 0,05.

La prevalencia de consumo de gastrolesivos es superior en el grupo B debido al mayor porcentaje de comorbili-

dad asociada a cardiopatía isquémica y otros fenómenos que precisan antiagregación.

El tratamiento endoscópico más utilizado fue la inyección de adrenalina en ambos grupos.

P-4. ASPECTOS CLINICOS Y CRITERIOS DE CONDUCTA AGRESIVAS EN LOS TUMORES DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

Bejarano García A, Nuñez Sousa C, Rojas Fera M, Osuna Molina C, Pozo Moreno R, Gata Cuadrado M.

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ. HUELVA.

Introducción

Se engloban bajo el término de GISTs los tumores mesenquimales primarios del tracto gastrointestinal, epíplon, mesenterio y retroperitoneo, positivos para CD117. Suponen alrededor del 1% de las neoplasias del tubo digestivo. Entre un 10 y un 30% tiene un comportamiento muy agresivo. El gran avance diagnóstico y terapéutico ha posibilitado nuevas expectativas a este grupo de pacientes.

Objetivos

Conocer las formas de presentación de este tipo de tumores, así como los factores que se asocian a un mayor riesgo de conducta agresiva.

Material y método

Estudio observacional retrospectivo. Revisión de los casos diagnosticados en nuestro centro entre 2000 y 2006. Análisis de las características clínicas, endoscópicas, histológicas e inmunohistoquímicas. Análisis estadístico mediante el programa SPSS 15.0 para Windows.

Resultados

Se revisaron 15 casos de GIST (8 mujeres, 7 hombres; edad media 63,4 años) diagnosticados en nuestro centro entre Enero de 2000 y Diciembre de 2006. La localización tumoral fue gástrica en 53,33% (8 pacientes), yeyunal en 13,33%, y presentándose un caso (6,66%) en cada una de las siguientes localizaciones: duodenal, colónica, ileocólica, pancreática y retroperitoneal. La forma de debut más frecuente fue la HDA 10/15 (66,66%), siendo la media de edad de este subgrupo de 62,8±18,83 años (no diferencias significativas respecto a la edad del grupo que debutó con otra sintomatología) y la localización tumoral más frecuente la gástrica (70%). La endoscopia oral proporcionó el diagnóstico de sospecha en 9/10 pacientes (90%).

La biopsia endoscópica fue diagnóstica en sólo 1 de los 9 casos (11,1%), precisándose el estudio de la pieza quirúrgica en el resto. El 93,33% de los tumores expresaban CD 117, y el 80% CD 34. Un 33,33% del total se asociaron a un riesgo alto de conducta agresiva (criterios de Fletcher), presentándose todos ellos en localización extragástrica. Se observó un mayor riesgo de conducta agresiva en la localización extragástrica, con OR de 3,5 IC95% (1,085-11,29). No

se observaron diferencias en la conducta agresiva del tumor entre los individuos mayores y menores de 65 años.

Conclusiones

La localización más frecuente es la gástrica, asociándose a un menor riesgo de conducta agresiva, la mayoría debutan clínicamente como hemorragia digestiva alta. La edad no se asocia a mayor potencial de agresividad. La endoscopia es una herramienta válida en su estudio, principalmente en los que cursan con sangrado de origen alto. No obstante, la biopsia endoscópica no logra conseguir material suficiente para establecer su catalogación definitiva, necesiándose en casi la totalidad de casos el estudio de la pieza quirúrgica.

P-5. ESTUDIO DE FIABILIDAD ENTRE PRUEBAS DE IMAGEN PARA DIAGNOSTICO DE EXTENSION DEL CANCER COLORECTAL

Viñolo Ubiña C, Morales Ruiz J, Heredia Carrasco C, Ruiz-Cabello Jiménez M, De Teresa Galván J.

HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) supone un importante problema de salud pública, debido a su alta incidencia y mortalidad. Para conseguir rentabilidad diagnóstica surge el proceso asistencial integrado de CCR en Andalucía en 2004. En nuestro estudio pretendemos valorar la concordancia entre las distintas pruebas de imagen, tomando como gold standard la anatomía patológica obtenida en los pacientes una vez intervenidos.

Material y métodos

Realizamos estudio retrospectivo incluyendo 171 pacientes diagnosticados de CCR desde octubre 2006 a octubre 2007. Se recogen clínica, estudio de extensión, clasificación TNM, cirugía e histología. Los resultados son analizados mediante programa estadístico SPSS-15.

Resultados

La edad media de los pacientes estudiados fue de 70 años (con un mínimo de 38 y un máximo de 92), siendo un 57% varones y el estadio T3N0M0 el más frecuente diagnosticado en el 29%.

El PET-TAC con un valor predictivo negativo (VPN) del 52% y/o PET con 61% con respecto a la ecografía (58%), no es mejor técnica para detectar adenopatías abdominales ni metástasis hepáticas, sin embargo tiene la ventaja de poder detectar metástasis a otros niveles: adenopatías mediastínicas (14.6%), metástasis pulmonares (28.2%), otras metástasis (óseas, vejiga) (23.9%).

Metástasis hepáticas	Índice kappa
Ecografía abdominal y PET	0.846
Ecografía abdominal y PET-TAC	0.730

Conclusiones

1. La ecografía con respecto a las otras técnicas se muestra con una fiabilidad muy similar para adenopatías abdominales y metástasis hepáticas.
2. El PET-TAC permite detectar metástasis a otros niveles: pulmonares, mediastínicas, óseas, vesicales,...

P-6. ANALISIS DE NUESTRA EXPERIENCIA CON LA PROTESIS AUTOEXPANDIBLE EN LA RESOLUCION DE LA OBSTRUCCION MALIGNA DE COLON

Reina Soriano F, Garre Urrea A, Martínez Tirado P, Maté Ambeles A, Martín Ruiz JL.

HOSPITAL CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Introducción

Las prótesis metálicas autoexpandibles (PMA) permiten tratar la obstrucción maligna de colon con fines paliativos y como maniobra previa a cirugía de exéresis, obviando la ostomía de descarga y la morbimortalidad asociada.

Objetivo

Revisar nuestra experiencia en colocación de PMA en colon por lo que respecta a indicaciones, resultados y complicaciones.

Material y métodos

estudio retrospectivo de colocación endoscópica de PMA en colon entre Enero de 2007 y Junio de 2008.

Resultados

Se revisan 18 pacientes consecutivos. 11 hombres (61.1%) la edad media de la muestra fue de 73 años (48-92). En 17 casos la indicación fue obstrucción colónica por adenocarcinoma y en 1 caso una fístula rectovaginal (carcinoma de endometrio tratado con cirugía/radioterapia). La indicación de PMA fue como tratamiento paliativo en 9/17 casos y en los 8 restantes como paso previo a cirugía. El tiempo medio entre la colocación de la prótesis y la cirugía fue de 19 días (4-48 días), y la demora entre establecer la indicación y su colocación fue muy variable (entre 5 y 48 horas). La localización del tumor fue rectosigma en 14 casos (82,4%), 2 casos (11,8%) en colon en descendente-ángulo esplénico y un caso en transversal (5.9%).

Se consiguió la inserción adecuadamente en el 100% de las prótesis con resolución de la obstrucción en 16 de 18 pacientes (88.9%). En el caso de la fístula rectovaginal la PMA migró distalmente, y en otro caso se produjo una perforación de ciego, a las 48 horas de su colocación (prótesis en recto) sin aparente mecanismo directo. Una de las prótesis funcionantes migró distalmente y fue necesario colocar otra al mes del primer intento.

Discusión

La colocación de PMA en colon es una técnica míni-

mamente invasiva con la se consigue reestablecer con éxito el tránsito de colon en un alto porcentaje de pacientes.

El éxito de la colocación y su viabilidad no parecen depender del tiempo de demora entre indicación y colocación, siempre que no se indique en un cuadro de deterioro importante.

Nuestra experiencia no permite establecer la necesidad de equipo y medios disponibles a lo largo de una jornada completa.

P-7. EVALUACION DEL TRATAMIENTO CON HIERRO INTRAVENOSO EN ANEMIA FERROPENICA CRONICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN NUESTRO MEDIO

Viñolo Ubiña C, Gómez García M, Morales Ruiz J, Heredia Carrasco C, De Teresa Galván J.

HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

Introducción

La anemia ferropénica es una complicación frecuente en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) (36-42% pacientes), con impacto significativo en su calidad de vida. El tratamiento con hierro oral es actualmente de elección, aunque presenta inconvenientes: intolerancia gastrointestinal, menor absorción, leve respuesta clínica. El hierro vía intravenosa (IV) puede convertirse en alternativa para mejorar la adherencia y respuesta al tratamiento.

Objetivos

Valorar la eficacia de la administración de hierro intravenoso en pacientes con anemia crónica refractaria al tratamiento oral y EII.

Material y métodos

Incluimos 34 pacientes diagnosticados de EII con anemia ferropénica crónica sin respuesta o con intolerancia al hierro oral, con síntomas invalidantes de anemia, administrándoles hierro IV. Se realiza estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

Resultados

La edad media es 45,15 años (mínimo 17, máximo 79), siendo un 57,6% mujeres. El 51,5% presentaban colitis ulcerosa y el restante 48,5% enfermedad de Crohn (uno de los diagnosticados inicialmente de colitis ulcerosa finalmente fue Crohn), teniendo como tiempo medio de evolución de la EII 6,84 años. La mayoría de los pacientes tomaban mesalazina (90,9%), y un 45,5% inmunosupresores.

HEMOGLOBINA INICIO TRATAMIENTO 8,77 (mínimo 6,4- máximo 11,4)
 Nº INFUSIONES HIERRO 16,3 (mínimo 1 – máximo 56)
 HEMOGLOBINA ACTUAL 11,5 (mínimo 7 – máximo 15,2)

Un paciente presentó reacción alérgica que no im-

pidió continuar tratamiento, otro de ellos intolerancia gastro-intestinal que obligó a suspenderlo. En general la respuesta clínica fue buena, mejorando los síntomas derivados de anemia, salvo en un caso donde subyacía cáncer de colon. Otro paciente presentó gangrena de Fournier que precisó cirugía, siendo éxitus por Insuficiencia Renal.

Conclusiones

1. La administración de hierro IV se presenta como alternativa segura y eficaz en el tratamiento de anemia ferropénica en EII.

2. Ante la no mejoría clínica de los pacientes sometidos a este tratamiento debemos descartar otras causas de anemia ferropénica como neoplasias.

P-8. ACTIVIDAD DE LA TIOPURINA METILTRANSFERASA (TPMT) EN PACIENTES CON EII EN NUESTRA POBLACION Y SU RELACION CON LA APARICION DE COMPLICACIONES. SU DETERMINACION, ¿ES UNA ESTRATEGIA COSTO-EFECTIVA?

Soto Escribano MP, Rodríguez Perálvarez ML, Iglesias Flores E, García Sánchez V, Castillo Molina L, Gómez Camacho F.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La azatioprina (AZA) y su metabolito la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de las purinas con actividad inmunomoduladora que se emplean en el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La TPMT es la enzima encargada de la metilación de la 6-MP y de catabolizar los nucleótidos de la 6-tioguanina (6-TG) responsables tanto de la actividad como de la toxicidad de estos fármacos. Aunque se ha observado que los pacientes con baja actividad de la TPMT pueden presentar una mayor incidencia de efectos secundarios, su valor normal o alto no descarta su aparición y por este motivo, todos los pacientes en tratamiento con estos fármacos precisan realizarse controles analíticos seriados. Además, la incidencia de complicaciones no es elevada y en la mayoría de los pacientes no conlleva consecuencias terapéuticas agresivas. Por todas estas razones, la determinación de la actividad de la TPMT antes de iniciar el tratamiento con AZA o 6-MP, resulta una estrategia coste-efectiva controvertida.

Objetivos

Describir la distribución de la actividad de la TPMT en pacientes con EII de nuestra población, la prevalencia de aparición de efectos secundarios a la toma de AZA/6-MP y su relación con la actividad enzimática. Por otro lado, pretendemos valorar la utilidad clínica de la determinación de la TPMT antes de iniciar el tratamiento.

Métodos y pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se han incluido a 210 pacientes con EII en los que se determinó la actividad de la TPMT durante el periodo comprendido entre

Abril del 2005 y Junio de 2007. El 71.4% de estos pacientes iniciaron tratamiento con AZA/6-MP tras su determinación. Todos los pacientes fueron revisados en consulta a las 2 y 4 semanas de comenzar el tratamiento y cada 3 meses durante el seguimiento, mediante valoración clínica y analítica, con el fin de determinar la eficacia y detectar de forma precoz la aparición de efectos adversos. En todos los pacientes se recogieron variables clínicas (edad, sexo, hábitos tóxicos, enfermedades concomitantes, datos relacionados con la EII, medicación en el momento de la determinación de la actividad de la TPMT) y se le extrajo una muestra de sangre venosa para la determinación de la actividad de la TPMT. Se describió la indicación del fármaco así como su eficacia. El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados

El 65.4% de los pacientes tenían una enfermedad de Crohn (EC) y el 34.6%, una colitis ulcerosa (CU). La duración media de la enfermedad era de 92 meses. El 60,5% de los pacientes (127) eran hombres y el 39,5% (83) mujeres, con una edad media de 39,6 años. El valor medio de la TPMT fue de 20.9 U/ml (\pm 4.7). La distribución de la actividad de la TPMT fue de un 0.5% con valores bajos ($<$ 5 U/ml), un 9% con valores intermedios (5-13.7 U/ml) y un 90.5% con valores altos (\geq 13.8 U/ml). Las indicaciones de tratamiento con AZA/6-MP más frecuentes fueron: 50.3% (89) por corticoides dependencia, 15.8% (28) por EC con patrón fistulizante o enfermedad perianal y 14.7% (26) para la prevención de la recurrencia postquirúrgica. El tratamiento fue eficaz en el 64.8% de los casos, sin mostrar relación con la actividad enzimática. En un 34.5% (61) de los pacientes tratados aparecieron efectos secundarios. Los más frecuentes fueron: gastrointestinales en un 39.3% (24), mielotoxicidad en un 26.2% (16: 11 con leucopenia y 5 con aplasia medular), hepatotoxicidad en un 11.5% (7) y pancreatitis en un 4.9% (3). No se encontró relación estadísticamente significativa entre el valor de la TPMT y la probabilidad de aparición de efectos secundarios, aunque uno de los pacientes con aplasia presentaba un valor de 0.82 U/ml. Tampoco se encontró que el valor de la TPMT se relacionara con otras variables como la edad, el sexo, la toma de aminosalicilatos, glucocorticoides o AZA en el momento de la determinación. Tan sólo la administración concomitante de fármacos biológicos se asoció con un valor más bajo de actividad de la TPMT (33.3% vs 9%, $p < 0,05$).

Conclusiones

Tan solo el 0.5% de los pacientes de nuestra serie tuvieron una actividad enzimática baja. La probabilidad de aparición de efectos secundarios fue del 34.5% con un 2,4% de aplasias medulares. La aparición de efectos secundarios no se relacionó con una actividad baja de la TPMT, salvo en uno de los pacientes con aplasia medular (0.82 U/ml). Es posible que la determinación de la TPMT no sea una estrategia coste-efectiva en la práctica clínica, pero el hecho de que podamos evitar un caso de aplasia medular, hace que, desde el punto de vista ético, su determinación deba estar disponible antes de comenzar el tratamiento con estos fármacos.

P-9. CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA RESERVORITIS EN NUESTRO MEDIO

Núñez Sousa C, Bejarano Garcia A, Rojas Feria M, Gata Cua-

drado M, Pallares Manrique H, Ramos Lora M.

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ. HUELVA.

Introducción

La reservoritis es una inflamación inespecífica, aguda o crónica, del reservorio, de causa no clara, que aparece en pacientes colectomizados a los que se les realiza anastomosis ileoanal. El riesgo acumulado a los 5 años de la intervención se estima en un 50%.

Objetivo

Describir las características epidemiológicas y la evolución de los pacientes con reservoritis en seguimiento en nuestro hospital.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de los pacientes diagnosticados de reservoritis en nuestro medio en los últimos diez años.

Resultados

Se incluyeron 11 pacientes (6 mujeres/5 hombres; edad 48.5 ± 13.8 años) con colitis ulcerosa (CU) que, tras ser intervenidos quirúrgicamente, desarrollaron reservoritis. Un 18.1% de los pacientes presentaban historia familiar de EII y el 45.4%, manifestaciones extraintestinales, como artritis o aftas bucales. No se observó ningún caso de colangitis esclerosante primaria. El 45.4% presentaban hábito tabáquico. No se observaron diferencias entre el hábito tabáquico y la evolución clínica de la reservoritis ($p=0.62$). El tiempo medio entre el diagnóstico de CU y la cirugía fue de 4.5 ± 5.5 años, siendo la indicación más frecuente el brote agudo grave refractario a tratamiento médico (63.6%). La técnica quirúrgica de elección fue la proctocolectomía con reservorio ileoanal, que se llevó a cabo en el 81.8% (9/11) de los pacientes, practicándose ileostomía de protección en el 66.6% de ellos. El tiempo medio para el desarrollo de reservoritis fue de 33 ± 25.8 meses, sin observarse diferencias significativas en el tiempo entre los grupos con/sin ileostomía. El 72.7% (8/11) de los pacientes presentaban un buen control de la enfermedad. De ellos, el 75% (6/8) necesitó más de un fármaco para su control, el 62.5% (5/8) requirió azatioprina y el 50% (4/8), infliximab.

Conclusiones

1. El hábito tabáquico no guarda relación con la evolución de la reservoritis. 2. El tiempo medio de presentación de la reservoritis desde la intervención fue de 33 ± 25.8 meses. 3. La ileostomía de protección no retrasó la aparición de reservoritis. 4. El 62.5% de los pacientes requerían inmunomoduladores, asociados o no a infliximab, para un buen control de la enfermedad.

P-10. LINFOMA T DIFUSO FULMINANTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN Y TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA

FJ García Fernández, Infantes Hernández JM, Torres Domínguez Y, Alcazar Guijo FJ, Mendoza Olivares FJ, Piñar Moreno AL.

HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS. BORMUJOS, SEVILLA.

Introducción

Existe asociación entre linfoma y enfermedad de Crohn aunque pocos estudios han determinado esta asociación como estadísticamente significativa. Esta se ha puesto más de manifiesto tras la introducción de inmunosupresores para el tratamiento, aunque el riesgo no es importante y es menor que en paciente transplantados renales o hepáticos.

Caso clínico

Paciente de 64 años diagnosticada de enfermedad de Crohn, con 8 años de evolución clínica, clasificación de Montreal A3-B2-L1+L4 (gran ulceración antral y estenosis pilórica (Fig. 1)). Con comportamiento corticopendiente, iniciando tratamiento con Azatioprina según actividad de TPMT (150 mg/día). Pese al tratamiento con AZA la paciente precisa dosis mantenidas de corticoides a dosis bajas. La actividad gástrica presenta escasa respuesta precisando gastroenteroanastomosis laterolateral en nov-2006 por intolerancia alimenticia por estenosis pilórica.

En febrero de 2007 ingresa en UCI por cuadros febriles diarios, de unos 7-8 días de duración, de $38,5-39$ °C, no diarrea, no vómitos, tos no productiva, disnea y oliguria, SatpO2 del 85%, crepitantes bilaterales, taquicardia sinusal a 110 con CPA y soplo sistólico III/VI y lesión cutánea gomosa, indolora, móvil, con punto cutáneo violáceo de unos 20 mm en cara anterior del brazo derecho interpretada como postflebitica.

En TAC tórax/abd múltiples infiltrados pulmonares con áreas de condensación alveolar con broncograma aéreo y hepatización, e infiltrados de apariencia más nodular con contornos espiculados y mal definidos. Lesiones focales en parénquima hepático que no producen efecto de desplazamiento de las estructuras vasculares y lesión focal en el riñón derecho (Fig. 2-3). Rx tórax de un mes previo sin alteraciones. En Ecocardiografía transtorácica y transesofágica se objetiva imagen sugestiva de endocarditis sobre válvula Ao. Se inicia tratamiento con antibioterapia empírica y antifúngicos con cierta mejoría inicial, ante la sospecha de infección diseminada por probable endocarditis y/o infección fúngica en paciente inmunodeprimida.

Fibrobroncoscopia con muestras para microbiología y anatomía patológica sin hallazgos relevantes.

Batería microbiológica objetivó exclusivamente S. Epidermidis sensible a Vancomicina en hemocultivos.

Al 4º día reinicia picos febriles con FARVR e hipoxemia, se realiza Biopsia Hepática percutánea de las LOEs con histología con signos de necrosis tumoral sin poder tipificar estirpe. A los 2 días empeoramiento clínico con necesidad de IOT y conexión a VM con fracaso multiorgánico refractario, siendo Exitus a los 10 días de ingreso en UCI.

Biopsias postmortem pulmonares, hepáticas y cutáneo con diagnóstico de infiltración cutánea, pulmonar y hepá-

tica por linfoma T periférico (Fig. 4).

Conclusiones

Aunque el desarrollo de neoplasias bajo tratamiento con inmunosupresores en la enfermedad de Crohn esta descrito en la literatura, sobre todo neoplasias hematológicas, éstas son poco frecuentes.

En nuestra paciente el curso fulminante de dicha neoplasia probablemente estuvo acentuado por la enfermedad debilitante de base y el tratamiento inmunosupresor crónico.

La orientación inicial fue hacia proceso infeccioso sin descartar la posibilidad neoplásica y aunque el diagnóstico de Linfoma se realizó antes del exitus no pudo aplicarse tratamiento por la situación terminal de la paciente.

En casos tan fulminantes y difusos como el que describimos, el diagnóstico diferencial entre proceso infeccioso vs linfomatoso es muy difícil, teniendo que pensar en ambas entidades. Para el correcto diagnóstico se precisan múltiples pruebas invasivas y a veces solo es posible en estudios post-mortem.

P-11. FRECUENCIA DE DISFUNCION AUTONOMICA EN CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Llamoza Torres CJ, Lozano Miranda A, Ángel Rey JM, Vida Pérez L, Soto Escribano P, Jurado García J.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La disfunción autonómica tiene una prevalencia variable en cirrosis hepática. Así mismo en cirrosis biliar primaria su frecuencia y correlación con el grado de disfunción hepática es variado. De igual forma, la disautonomía cardiovascular se asocia a mayor tasa de complicaciones y mortalidad en hepatopatía crónica. La valoración de ella puede constituir un factor potencial de discriminación de este tipo de pacientes.

Objetivos

Determinar la frecuencia de disfunción autonómica en pacientes con cirrosis biliar primaria.

Material y métodos

Estudio de serie de casos, transversal en la que se determinó la función autonómica en 10 pacientes con cirrosis biliar primaria utilizando cinco pruebas que valoran la respuesta de la frecuencia cardíaca y tensión arterial ante determinadas maniobras.

Resultados

Se evaluaron 10 mujeres con diagnóstico de cirrosis biliar primaria, registrándose en todas alteraciones autonómicas. Dos (20%) con daño parasimpático temprano, una (10%) con daño autonómico definitivo, cuatro (40%) con daño auto-

nómico grave y tres (30%) con disfunción autonómica atípica. Tres pacientes presentaron un grado A de Child-Pugh, seis con estadio B y uno con estadio C. Se valoró la correlación de la disfunción autonómica y el grado de disfunción hepática según el puntaje de Child-Pugh y score MELD. Sólo se encontró correlación entre la respuesta de la frecuencia cardíaca a la Maniobra de Valsalva ($p=0.047$) y la respiración profunda ($p=0.049$), utilizando el coeficiente de correlación no paramétrico de Spearman.

Conclusión

En esta serie de pacientes todos presentaron alteraciones en las pruebas de disfunción autonómica. El grado de disfunción autonómica no se correlaciona con el puntaje de Child-Pugh, pero si se encuentra correlación entre dos pruebas que valoran la función parasimpática y el score MELD.

P-12. DISFUNCION AUTONOMICA EN PACIENTES CON CIRROSIS BILIAR PRIMARIA Y CIRROSIS DE OTRA ETIOLOGIA

Llamoza Torres CJ, Lozano Miranda A, Rodríguez Perálvarez ML, Benítez Cantero JM.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La disfunción autonómica se define como la alteración del sistema nervioso autónomo. Se describió inicialmente como una complicación de la diabetes y del abuso de la ingesta de alcohol. En varias publicaciones se ha puesto en evidencia su relación con enfermedades hepáticas crónicas, sobretudo en cirrosis e independiente de la etiología alcohólica o no. Su frecuencia es variable en pacientes con cirrosis hepática.

Objetivos

Comparar las frecuencias de disfunción autonómica entre pacientes con cirrosis biliar primaria y cirrosis de otra etiología.

Material y métodos

Estudio de serie de casos, transversal en la que se determinó la función autonómica en 10 pacientes con cirrosis biliar primaria y 20 pacientes con cirrosis de diferente etiología; utilizando cinco test que valoran la respuesta de la frecuencia cardíaca y tensión arterial ante determinadas maniobras.

Resultados

Los diez pacientes con cirrosis biliar primaria fueron mujeres y presentaron alteraciones en los test de disfunción autonómica. Los veinte pacientes de otra etiología fueron distribuidos: nueve (30%) de origen alcohólico, cuatro (13,3%) viral, uno (3,3%) mixto (alcohol y virus) y seis definidos como criptogénico (20%). En estos veinte pacientes la frecuencia de disfunción autonómica fue de 18/20 (80%). Se compararon las medias de las diferentes pruebas de función autonómica entre los dos grandes grupos (cirrosis biliar primaria y no ci-

rrrosis biliar primaria) sin encontrarse diferencias significativas ($p > 0.05$). La frecuencia del grupo completo de pacientes con cirrosis hepática fue de 28/30 (93.3%). No se encontró correlación del grado de disfunción hepática (utilizando el puntaje de Child-Pugh y el score MELD) y los resultados de las pruebas de disfunción autonómica del grupo global de pacientes con cirrosis hepática.

Conclusión

No se encuentra diferencias, en la serie evaluada; entre la frecuencia de disfunción autonómica en pacientes con cirrosis biliar primaria y cirrosis hepática de otra etiología. Cuando se valora de forma global los pacientes con cirrosis hepática, no se encuentra correlación entre el grado de disfunción hepática y la disfunción autonómica.

P-13. FACTORES EPIDEMIOLOGICOS Y CLINICOS DE HEPATOCARCINOMA EN NUESTRA AREA. IMPACTO SOBRE EL TRATAMIENTO.

Núñez López C, Bejarano Gracia A, Rojas Fera M, Ramos Lora M, Pallares Manrique H, Jiménez Macias F.

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ. HUELVA.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta neoplasia más frecuente en el mundo y la tercera como causa de muerte. A pesar de los programas de vigilancia, con ecografía abdominal y AFP cada 6 meses, los pacientes llegan tardíamente a los tratamientos curativos.

Objetivos

Conocer los factores epidemiológicos, clínicos y pronósticos del CHC en nuestra área y su relación con las diferentes opciones de tratamiento.

Material y métodos

Estudio retrospectivo de los CHC consecutivos diagnosticados entre 2001 y 2006. Se analizan las características epidemiológicas, clínicas y pronósticas según la Clasificación Clinic Liver Cancer (BCLC), así como las opciones de tratamiento. Análisis estadístico mediante SPSS.

Resultados

Se incluyeron 29 casos de CHC diagnosticados en el periodo 2001-2006. El 72.4% (21/29) eran varones. La edad media al diagnóstico fue de 65.5 años (rango 30-82). El 89.6% presentaban cirrosis (VHC 28%; VHB 21%; enólica 17%; enólica+VHC 10%; de etiología desconocida 10%). El 28% estaban en estadio A de Child-Pugh, el 45% en estadio B y el 17%, en el C. El 24% presentaban una AFP > 200U/ml. Según el estudio de imagen dinámico, la presentación fue nodular en el 65.5% (única en el 52.6% y múltiple en el 47.3%), difusa en el 13.8% y multifocal en 20.7%. No se observó relación entre la etiología de la cirrosis (viral o no viral) y la forma de presentación ($p = 0.26$). El tamaño medio de los nódulos al diagnóstico fue de 5.4 cms, siendo la localización

más frecuente el lóbulo hepático derecho (73.7%). El 17.3% presentaba metástasis y el 27.6% trombosis portal. Atendiendo a la clasificación BCLC, 6.8% de los pacientes se incluían en el estadio A, 6.8% en el B, 58.6% en el C y 27.6% en el D. No se hallaron diferencias significativas entre la causa de la cirrosis (viral o no) y los estadios BCLC (tratamiento curativo/paliativo), $p = 0.7$. Las opciones de tratamiento fueron: curativa en 17.24% (1 resección, 4 TOH), tratamiento local con quimioembolización o radiofrecuencia en el 27.5%, paliativo con sorafenil en el 17.4% y sintomático en el 38.2%.

Conclusiones

1. Sólo el 17.24% de los pacientes diagnosticados de CHC tienen opción de tratamiento curativo en nuestro medio, ofreciéndose sólo tratamiento paliativo en más del 50% de ellos.

2. La etiología de la cirrosis no se relaciona ni con la forma de presentación (nodular/difusa) ni con el estadio BCLC al diagnóstico.

3. La combinación de ecografía abdominal y AFP cada 6 meses no es eficaz para diagnosticar el CHC en fases precoces. Es necesario conocer mejor las características clínicas y epidemiológicas del CHC para proponer mejores medidas de prevención.

P-14. TEST DEL ALIENTO CON TRIGLICERIDOS MARCADOS CON C13 EN EL DIAGNOSTICO DE INSUFICIENCIA PANCREATICA EXOCRINA: AMPLIAMOS NUESTRA EXPERIENCIA.

Méndez Sánchez IM, Pérez Aisa A, Rivera Irigoien R, Gonzalo Marin J, Aguilar Urbano VM, Sánchez Cantos A.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

En el anterior congreso andaluz presentamos como el test de aliento con triglicéridos marcados con C13 (TG-C13) para diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es una buena alternativa al gold standard de cuantificación de grasa fecal (Van de Kamer) para medir la actividad intraduodenal de lipasa pancreática. En este resumen ampliamos nuestra experiencia aumentando la serie de pacientes.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo incluyendo pacientes a los que se ha realizado test aliento con TG-C13 en el periodo comprendido entre Marzo 2006/Mayo 2008. Cada paciente se preparó según las recomendaciones del protocolo, recogió dos muestras basales, ingirió la comida de prueba, y cada 30' y por duplicado, recogió muestras de aliento hasta las 6 horas post-ingestión. Los pacientes que estaban en tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas dejaron de tomarlo las 48 horas previas a la realización del test. El análisis se realizó por espectrofotometría de infrarrojos y los resultados se obtuvieron mediante un programa matemático que calcula el porcentaje de sustrato recuperado como $^{13}CO_2$. Posteriormente se analizó aspectos epidemiológicos y resultados del mismo. Análisis estadístico con programa SPSS 12.0.

Resultados

A un total de 54 pacientes se les realizó el test de aliento con TG-C13, 40 eran hombres. La edad media era de 52.8 años. El motivo de realización del test de aliento con TG-C13 fue: Pancreatitis Crónica (PC) = 33, Diarrea crónica después de haber descartado otras causas = 7, Otros = 6, DPC (Duodenopancreatectomía cefálica) = 4, Pancreatitis aguda severa = 4. El test fue patológico en 25 pacientes. Del grupo de PC: 19 fue el test normal y 14 patológico, del grupo de Diarrea crónica: 3 normal y 4 patológico, del grupo de Otros: 4 normal y 2 patológico, del grupo de DPC: 1 normal y 3 patológico y del grupo de Pancreatitis aguda severa: 2 normal y 2 patológico. Centrándonos en el grupo más numeroso, en el de las PC (N= 33), presentaban clínica de IPE (diarrea y/o pérdida de peso) 18 y el resultado del test en función de la clínica de estos fue: 18 PC con clínica de IPE: test normal en 9 y test patológico en 9; 15 PC sin clínica de IPE: test normal en 10 y test patológico en 5. De los 14 pacientes con test patológico, tenían clínica de IPE 9 y no clínica de IPE 5; De estos 14 pacientes, estaban con enzimas pancreáticas sustitutivas: 11 y no lo estaban: 3, y, de los 19 pacientes con test normal estaban con enzimas pancreáticas sustitutivas: 9 y no lo estaban: 10. La dosis media de enzimas pancreáticas sustitutivas en los pacientes con PC con test patológico era de 35.714 U/día y 6 pacientes de los que tenía IPE y estaban con enzimas pancreáticas, tomaban inhibidores de la bomba de protones.

Conclusiones

El principal motivo de realización de test de aliento con TG-C13 en nuestro medio es la PC.

Creemos que previo al uso de enzimas sustitutivas pancreáticas en PC se debería de objetivar IPE, siendo el test de aliento con TG-C13 un método fácil.

P-15. PANCREATITIS CRÓNICA: ¿COMO LLEGAMOS AL DIAGNÓSTICO?

Aguilar Urbano VM, Gonzalo Marin J, Albandea Moreno C, Rivera Irigoien R, Sánchez Cantos AM.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

La pancreatitis crónica (PC) es un proceso inflamatorio crónico irreversible del páncreas, que conduce a la fibrosis del mismo y que conlleva una progresiva pérdida de sus funciones exocrina y endocrina. El dolor abdominal, la maldigestión y la diabetes mellitus son las principales manifestaciones clínicas.

Objetivos

- Describir las principales variables: edad, sexo, antecedentes personales, etiología, forma de presentación y pruebas realizadas.
- Determinar como se llegó al diagnóstico.

Material y método

Estudio descriptivo-retrospectivo de los casos de Pancreatitis crónica registradas en nuestro hospital entre Enero de 1994 y Diciembre del 2007. Analizamos la edad, el sexo, antecedentes personales, forma de presentación, etiología atribuida y pruebas realizadas. El análisis se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 79 pacientes, 64 (81%) hombres, con una edad media de 52,46 [16 - 87 (DE = 15,38)] años.

El 21,5% de los pacientes presentaban antecedentes de Diabetes Mellitus, 8,9% de hiperlipemia, el 1,3% hipercalcemia, 75,9% antecedente de consumo de alcohol y el 67,1% antecedente de tabaquismo.

La presentación: dolor abdominal 82,3%, ictericia 11,4%, diarrea 21,5%, hiperglucemia 35,4%, síntomas dispepticos 29,1% y pérdida de peso 31,6%.

Las causas atribuidas de PC fueron: 67,1% tóxico-metabólicas, 16,5% idiopáticas, 13,9% pancreatitis recurrente, 1,3% obstructiva y 1,3% no filiada.

Las pruebas de imagen realizadas fueron: Rx abdomen en el 88,6%, siendo (+) en 20,3%; ecografía abdominal en el 98,7%, siendo (+) en 44,3% (27); TAC abdomen en el 86,1%, siendo (+) en 62%; RNM abdominal en el 36,7%, siendo (+) en 24,1%; EcoEDA en el 25,3%, siendo (+) en 15,2%; CPRE en el 44,3%, siendo (+) en 29,1%.

Se llegó al diagnóstico por la clínica compatible en el 82,3% (65) y por las pruebas de imagen en el 82,3% (65).

Conclusiones

1. En más de los ¾ de los pacientes diagnosticados de PC consumen alcohol.
2. La etiología atribuida de pancreatitis crónica fue por agente tóxico-metabólica en 2/3 de los casos.
3. El dolor abdominal fue la forma de presentación más frecuente.
4. La prueba de imagen más frecuentemente realizada fue la ecografía abdominal, siendo diagnóstica en menos de la mitad de los casos.

P-16. PANCREATITIS CRÓNICA: UNA CUESTION DE DIFÍCIL TRATAMIENTO.

Aguilar Urbano VM, Albandea Moreno C, Gonzalo Marín J, Rivera Irigoien R, Sánchez Cantos AM.

HOSPITAL COSTA DEL SOL. MARBELLA.

Introducción

El dolor abdominal, la maldigestión y la diabetes me-

litus son las principales manifestaciones clínicas de la pancreatitis crónica. El tratamiento de la pancreatitis crónica (PC) se centra en aliviar el dolor, sustituir el déficit enzimático y resolver las complicaciones biliares.

Objetivos

- Describir las principales variables: edad, sexo, tratamientos realizados y evolución.
- Relacionar el porcentaje de exitus con el tiempo de evolución.

Material y método

Estudio descriptivo-retrospectivo de los casos de Pancreatitis crónica registradas en nuestro hospital entre Enero de 1994 y Diciembre del 2007. Analizamos la edad, el sexo, etiología atribuida, tratamientos realizados y evolución. El análisis se realizó con el programa SPSS 15.0.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 79 pacientes, 64 (81%) hombres, con una edad media de 52,46 [16 - 87 (DE = 15,38)] años. La media de seguimiento fue de 72,05 meses, con una DE= 51,05.

Las causas atribuidas con mayor frecuencia fue la tóxica-metabólica (alcohol) en el 67,1%.

En cuanto al tratamiento que realizan estos pacientes: el 65,8% (52) toman enzimas pancreáticas, 25,3% (20) precisan inyección de insulina, 13,9% (11) toman Antidiabéticos orales, 57% (45) toman analgésicos no opioides y el 16,5% (13) toman derivados mórficos.

Otros tratamientos realizados han sido: infiltración de plexos en el 1,3% (1), tratamiento endoscópico en el 19% (15) y se realizó tratamiento quirúrgico en el 7,6% (6), resección pancreática en el 2,5% (2) y Puestow en el 5,1% (4).

En cuanto a la evolución: el 37,3% (28) presentaban dolor crónico, 38,7% (29) insuficiencia endocrina, 20% (15) insuficiencia exocrina, 9,3% (7) ictericia obstructiva crónica, 1,3% (1) evolucionó a cáncer de páncreas y el 52% (39) clínicamente asintomáticos (sin dolor ni ictericia).

El porcentaje de exitus fue de 5,2% (4), estando relacionado con la pancreatitis crónica en uno de los casos. De los pacientes que fueron exitus, el 75% (3) la supervivencia fue menor de 10 años tras el diagnóstico.

En los pacientes en los que se realizó seguimiento en más de 10 años (un 20,3% del total), se produjo exitus en un caso (6,66% del subgrupo); mientras que en los que el seguimiento fue menor de 10 años (un 79,7% del total), se produjo exitus en 3 casos (5,08% del subgrupo). Solamente en uno de los casos estaba relacionado el exitus con la pancreatitis crónica.

Conclusiones

1. Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica tomaban enzimas pancreáticas.

2. En más de 1/3 de los casos presentabas dolor crónico e insuficiencia endocrina.

3. Algo más de la mitad de los pacientes no presentaban dolor ni colestasis.

4. No hay diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de exitus en los pacientes con más de 10 años de evolución.

P-17. URGENCIAS ENDOSCOPICAS DE LOS ULTIMOS TRES AÑOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

Jiménez Contreras S, Gómez Rodríguez B, Argüelles Arias F, Pellicer Bautista F, Herrerías Gutiérrez JM.

HOSPITAL VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Introducción

En una unidad de endoscopias las urgencias constituyen una parte fundamental de su labor asistencial. Recogemos el número total de urgencias, diagnóstico y tratamiento, realizadas por nuestro servicio en los últimos 3 años.

Material y método

Se realizaron un total de 2627 endoscopias urgentes en los últimos 3 años. Para los cálculos se ha utilizado el programa estadístico SPSS.

Resultados

El 65% de los pacientes a los que se le realizó endoscopia urgente fueron varones y el 35%, mujeres. Gastroskopias fueron el 93%, colonoscopias el 5%, CPRE el 1% y otro 1% de sustitución de PEG. Se utilizó sedación con midazolam en un 60,2%, un 2% bajo anestesia general y no se utilizó sedación en el resto.

Los diagnósticos emitidos fueron:

- En las gastroscopias: 13% normales, 20,8% de los casos se observaron úlceras gastroduodenales, 11,6% de los casos se diagnosticaron varices esofágicas/gástricas/gastropatía de la hipertensión portal, en un 10% gastroduodenopatía pápuloerosiva, esofagitis péptica en el 9,4%, en el 6% se extrajo cuerpo extraño esofágico, Mallory-Weiss en el 3,1% de los casos, exploración no concluyente en el 4,1 % de los casos, lesiones agudas hemorrágicas en el 3,6% de los casos, cáncer gastroduodenal en el 1,7%, causticación esofágica en el 1,2%, y angiodisplasias gástricas en el 1,2 % de los casos.

- En las colonoscopias: el diagnóstico principal fue el de hemorroides internas en el 1% de los casos, pólipos en el 1,1%, divertículos en el 0,7%, cáncer de colon con prótesis en el 1% y vólvulos en el 0,4%.

- En las CPRE el diagnóstico más emitido fue el de litiasis biliar en el 0,6% y cáncer biliopancreático en el 0,1%.

En cuanto al tratamiento, en un 96% de los casos de ulcus Forrest I se empleó esclerosis y un 4% se utilizaron hemoclips. En ulcus Forrest II en el 53% se esclerosó la lesión, en un 3,1% se utilizó hemoclip y en el 43% no se realizó terapéutica. En varices grado II un 40% de los casos se esclerosaron y en el 3,2% se ligaron con bandas, en grado III en el 47,5% de los casos se esclerosaron las varices y en el 17,5% de los casos se ligaron con bandas, y en las grado IV en el 43% de los casos se ligaron con bandas.

Conclusión

La mayoría de las urgencias correspondieron a hombres con lesiones sangrantes (ulcus duodenal, lesiones secundarias a hipertensión portal y gastropatía papuloerosiva) sobre las que se realizó tratamiento esclerótico. El porcentaje de ligadura con bandas como tratamiento de las varices esofágicas sangrantes aumentó proporcionalmente al grado de las mismas.

P-18. CRITERIOS DE CALIDAD EN COLONOSCOPIA: ANALISIS DEL TIEMPO DE RETIRADA Y DETECCION DE POLIPOS.

Angel Rey JM, Llamaza Torres C, Hervás Molina AJ, Naranjo Rodríguez A, Iglesias Flores E, De Dios Vega JF.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La colonoscopia es un procedimiento explorador dependiente con una tasa de pólipos no visualizados que puede superar el 20 %. Se han desarrollado diferentes criterios de calidad con el fin disminuir esta variabilidad. La tasa de colonoscopias completas y de adenomas en mayores de 50 años nos indica la pericia y visualización cuidadosa del colon por parte del endoscopista. El tiempo de retirada es otro criterio que puede contribuir a una mayor detección de lesiones. Sin embargo, el tiempo de retirada puede estar incrementado por el tiempo invertido en la extirpación de lesiones.

Objetivos

Conocer la tasa de colonoscopias completas, pólipos extirpados con estudio histopatológico, detección de adenomas en mayores de 50 años y el tiempo de retirada en nuestra unidad. Determinar si existe relación entre el tiempo de retirada y el número de pólipos encontrados.

Pacientes y métodos

Todas las colonoscopias en régimen ambulatorio realizadas durante los meses de enero a mayo de 2008. Se registraron las siguientes variables: edad y sexo de los pacientes, indicación, tiempo de retirada, toma de biopsias, presencia de pólipos, su cantidad y las características histopatológicas.

Resultados

Se realizaron 1077 colonoscopias. El tiempo de retirada se registró en 269 procedimientos (46,6 % de las colonoscopias completas y sin resección de colon) siendo el

tiempo medio de retirada global de 3 minutos y 50 segundos. No existieron diferencias significativas en cuanto al tiempo de retirada entre los endoscopistas participantes. Sobre el total de colonoscopias el % de ciego fue de 81,5 %, el 77,6 % de los pólipos extirpados se enviaron para estudio histopatológico y se encontraron adenomas en el 26,8 % de los hombres y el 16,2 % de las mujeres mayores de 50 años. En el análisis univariante la media del tiempo de retirada fue mayor conforme aumentó el número de pólipos, con la toma de biopsia y con la existencia de pólipos ($p < 0.001$). En el análisis multivariante el número de pólipos encontrados y el hecho de tomar biopsias (incluidas polipeptomías) resultaron ser variables independientes ($p < 0.005$ y $p = 0.001$ respectivamente).

Conclusiones

Los tiempos medios de retirada son inferiores a los recomendados en la literatura junto con la de pólipos extirpados y analizados. La tasa de ciego y adenomas en mayores de 50 años están en cifras recomendadas. El número de pólipos encontrados se relaciona con un mayor tiempo de retirada, siendo independiente del hecho de su extirpación.

P-19. COLONOSCOPIA VIRTUAL. UNA ALTERNATIVA A LA COLONOSCOPIA CONVENCIONAL.

Bejarano García A, Sawan Chavin, Nuñez Sousa C, Gata Cuadrado M, Rojas Feria M, Ramos Lora M.

HOSPITAL JUAN RAMÓN JIMÉNEZ. HUELVA.

Introducción

La colonoscopia virtual (CV) o colonografía TAC es un método basado en la reconstrucción de imágenes en 2D y 3D, que permite el estudio de la superficie mucosa del colon de forma no invasiva. Los estudios publicados muestran sensibilidades muy distintas en la detección de lesiones polipoides; el metaanálisis de Mulhall da una sensibilidad del 48, 70 y 85% en pólipos <6mm, entre 6-9 mm y >9mm respectivamente, con una especificidad más homogénea, que se sitúa en un 92, 93 y 97% para los tamaños ya expuestos.

Objetivos

Análisis de las características, indicaciones y limitaciones de la colonoscopia virtual, así como dar a conocer la experiencia inicial en la realización de dicha técnica en nuestro centro.

Material y métodos

Análisis Observacional de los casos en los que se ha aplicado la técnica en nuestro centro desde su implantación (10 meses de experiencia). Revisión sistemática de las publicaciones sobre colonoscopia por tomografía computarizada.

Resultados

Se incluyen 15 pacientes consecutivos (6 H y 9 M), rango de edad 34-82 años. La indicación de Colonografía TAC fue por Colonoscopia convencional previa incompleta en 10 pacientes (66,67%) y negativa del paciente a la realización

de colonoscopia convencional en 5 casos (33,33%). El estudio de colon fue solicitado por cribado de cáncer de colon en 7 pacientes (46,67%), rectorragia en 2 pacientes (13,33%), alteración del ritmo intestinal en 3 pacientes (20%) y control de EII en 3 (20%). En 12/15 pacientes se realizaron ambas pruebas. Los hallazgos de CV fueron los siguientes: 4 fueron normales, 3 no valorables (en 2/3 pacientes se había objetivado previamente estenosis secundaria a EII en colonoscopia convencional), en 3 se visualizaron divertículos, y en 5 imágenes polipoideas (coincidentes con los datos de colonoscopia convencional posterior en 2 de ellas (VP). Los otros 3 casos fueron FP.

Conclusiones

La CV. Es una buena alternativa para los pacientes en los que no es posible completar la CC por intolerancia o dificultad técnica. Sin embargo, se ve limitada en los casos con estenosis colónica ya que solo en 1/3 de los mismos se consigue la distensión colónica necesaria. Son necesarios más estudios que muestren sus ventajas frente a la colonoscopia convencional, así como su aplicabilidad en nuestro medio.

P-20. COLANGIOPANCREATOGRAFIA RETROGRADA ENDOSCOPICA EN PACIENTES CON GASTRECTOMIA BILROTH II.

Vida Pérez L, Castillo Molina L, Naranjo Rodríguez A, Hervás Molina AJ, García Sánchez V, De Dios Vega JF.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La tasa de éxitos de la conlangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en un estómago normal es de más del 95%. El factor limitante más importante es el fallo en la canulación de la papila. Sin embargo en pacientes con gastroenteroanastomosis tipo Billroth II esta tasa es entre el 60 y el 91%. Además el riesgo de complicaciones es mayor habiéndose descrito perforaciones entre el 0,6% y el 11% de estos pacientes.

Objetivos

Analizar la eficacia y seguridad de la CPRE en los pacientes con gastrectomía tipo Billroth II en nuestro centro.

Pacientes y métodos

Se han incluido los pacientes con gastrectomía tipo Billroth-II a los que se les realizó una CPRE en el período comprendido entre Enero de 1998 y Mayo de 2008. Se han analizado variables demográficas de los pacientes, la indicación de la gastrectomía y de la CPRE, el tipo de endoscopio utilizado, la tasa de éxitos diagnósticos y su descripción, la existencia de indicación de tratamiento endoscópico y las maniobras realizadas. Se ha tenido en cuenta la eficacia del tratamiento así como la tasa de complicaciones y las consecuencias de las mismas en cuanto a morbilidad y necesidad de intervención quirúrgica.

Resultados

Se han realizado un total de 83 CPRE en pacientes con Billroth II. La edad media fue de $74 \pm 8,5$ años. 73 de los pacientes (88%) fueron hombres y 10 mujeres (12%). La indicación de la gastrectomía fue mayoritariamente la de úlcus en 63 pacientes (76%). Las indicaciones que con más frecuencia motivaron la realización de la CPRE fueron la sospecha de coledocolitiasis en 35 pacientes (42,2%), la colangitis aguda en 21 (25,3%) y la dilatación de la vía biliar en 18 (21,7%). El tipo de endoscopio usado con más frecuencia fue el de visión frontal que se usó en 79 de los 83 pacientes (95,2%). Se alcanzó éxito en el diagnóstico en 52 pacientes (62,7%) y la CPRE resultó fallida en 31 enfermos (37,4%) por fallo en la intubación del asa aferente en 5 (6%), por no localización de la papila en 11 (13,3%) y por imposibilidad de canulación en 15 (18%). Los diagnósticos más frecuentes fueron en 32 pacientes (38,6%) la presencia de coledocolitiasis, en 2 pacientes se objetivó obstrucción biliar de origen maligno (2,4%) y en 3 se encontraron hallazgos compatibles con patología papilar (3,6%). La colangiografía resultó normal en 7 pacientes (13,5%). 40 pacientes (48,2%) tenían indicación de tratamiento. Se realizó esfinterotomía aislada en 7 pacientes (8,4%), en 23 pacientes (27,7%) se realizó esfinterotomía con extracción de cálculos y en 9 enfermos (10,8%) se realizó esfinterotomía y colocación de prótesis. La derivación biliar endoscópica no se logró en un paciente (2,5%) que fue sometido a derivación percutánea. El tratamiento resultó eficaz en 35 de los 40 pacientes en los que la terapéutica estuvo indicada (87,5%). Hubieron 2 perforaciones (2,4%) ambas con el endoscopio frontal que se resolvieron con tratamiento quirúrgico y una hemorragia leve resuelta con inyección de adrenalina diluida en el mismo acto (1,2%).

Conclusiones

La CPRE en los pacientes con gastrectomía tipo Billroth II plantea dificultades técnicas añadidas por la alteración de la anatomía. Se trata sin embargo de una técnica con una aceptable tasa de éxitos en una amplia proporción de pacientes siendo la dificultad en la canulación el factor limitante de mayor importancia en nuestra serie. En una alta proporción de los pacientes en los que se realizó tratamiento éste fue eficaz prescindiéndose en la mayoría de las ocasiones de medidas más agresivas. En nuestra serie hemos encontrado una aceptable tasa de complicaciones resueltas todas ellas de forma satisfactoria.

P-21. CAPSULA ENDOSCOPIA: NUESTRA EXPERIENCIA.

Casado Caballero FJ, Maté Ambélez A, Zúñiga Mora-Figueroa B, Reina Solano F, Garre Urrea A, Salmerón Escobar J.

HOSPITAL CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Introducción

La cápsula endoscópica representa un instrumento diagnóstico de primer orden en el estudio del intestino delgado, ese gran desconocido, y su utilidad ha sido ampliamente demostrada en las distintas series publicadas desde su introducción en 2001. La Unidad de Aparato Digestivo del Hospital Universitario "San Cecilio" de Granada dispone de ella desde

hace poco tiempo, y hemos podido constatar de primera mano su inestimable ayuda en el diagnóstico de las distintas patologías que tienen su origen en este tramo del intestino.

Objetivos

Comunicar nuestra experiencia y presentar los resultados de las primeras exploraciones con cápsula endoscópica realizadas en Granada.

Material y métodos

33 pacientes (procedentes de Granada y Almería) han sido sometidos a exploración con cápsula endoscópica Olympus Type I durante los 6 primeros meses de 2008. De ellos, 18 varones (54,5%) y 15 mujeres (45,5%) con edades comprendidas entre los 18 y los 84 años (media de 61,4 años). No se administró preparación intestinal previa salvo ayunas y dieta líquida sin residuos el día anterior. Las indicaciones han sido las habituales aprobadas para esta exploración, destacando la anemia ferropénica crónica (33%), HDA de origen oscuro (24,2%), dolor abdominal (12,1%) y sospecha de EII (9,1%).

Resultados

el tiempo medio de paso por estómago fue de 39 + 32,5 minutos. El tiempo medio de tránsito intestinal fue de 309,4 + 133,7 minutos. El 90,9% llegaron a alcanzar el ciego. De las 33 exploraciones realizadas, se apreciaron lesiones en el 42,4% (14 casos). La lesión más frecuente fue la angiodisplasia en el 30,3% (10 casos), llegando a apreciar sangrado activo durante la prueba en 2 casos, seguida de la presencia de úlceras en el 6,1%. Las localizaciones más frecuentes de las lesiones fueron yeyuno proximal 24,2%, estómago 6,1% y duodeno 6,1%. Del estudio con cápsula se han derivado hasta el momento 4 enteroscopias y dos intervenciones quirúrgicas.

Conclusiones

La cápsula endoscópica nos ha permitido diagnosticar una causa hasta en el 42% de los casos. La angiodisplasia de yeyuno proximal es la causa más frecuente de sangrado crónico. Es importante resaltar que hasta en un 12% las lesiones responsables se encontraban al alcance de la endoscopia digestiva alta (estómago y duodeno). Finalmente, la cápsula permite una mejor selección de pacientes para enteroscopia y cirugía. Nuestra Unidad es pionera en la realización de esta técnica en Granada y provincia.

P-22. REGISTRO INFORMÁTICO DE SEDACION DE ENDOSCOPIA. UN NUEVO CRITERIO DE CALIDAD.

Llamoza Torres CJ, Ángel Rey JM, Hervás Molina AJ, Naranjo Rodríguez A, García Sánchez V, de Dios Vega JF.

HOSPITAL REINA SOFÍA. CÓRDOBA.

Introducción

La acreditación de calidad y evaluación de servicios, unidades clínicas y de personal sanitario obliga no solo rea-

lizar, sino también a registrar un mínimo de datos, así como, las actuaciones realizadas en todo momento. La sedación en endoscopia es una actividad habitual de la que con frecuencia tan sólo queda registrado que se ha llevado a cabo pero no todas las características del proceso de sedación.

Objetivos: Analizar la implantación y la calidad del registro de las exploraciones en las que se utiliza sedación de forma sistemática.

Material y métodos

Se analizaron los informes de las exploraciones de colonoscopia y CPRE en el período de enero a mayo del 2008 inclusive. Las variables evaluadas fueron: número y tipo de exploraciones, antecedentes personales, medicación utilizada, constantes vitales, personal sanitario participante y complicaciones durante la exploración.

Resultados

Se realizaron 1731 exploraciones (301 [17.31%] CPRE y 1430 [82.69%] colonoscopias). Se realizó el registro de sedación en el 99.02% de los casos (1714/1731) en un total de 1661 pacientes. Se registró un 59.79% de los antecedentes personales (1041/1714), en 1.25% (13/1041) de los cuáles no figuraba si tiene o no alergias. Se codificó utilización de medicación en 99.41% de registros (1704/1714); el 11.44% presentó el registro de una dosis, 47% dos dosis, 19.78% tres dosis, 13.44% cuatro dosis. En el 100% se realizó el registro de constantes vitales en el momento inicial; 12.72% (218/1714) durante la exploración y 69.83% (1197/1714) al finalizar. Se registró la presencia o no de complicaciones en el 97.84% de ocasiones. De las complicaciones, 4 fueron durante la CPRE (3 hemorragias y un cuadro vasovagal); y 13 durante la colonoscopia (3 depresiones respiratorias y 10 cuadros vasovagales). En el 99.88% (1712/1714) consta el personal médico firmante (en dos colonoscopias no figura firmante). En 12.9% consta un endoscopista firmante, en 80.1% dos, 6.7% tres y 0.3% con cuatro. En el 96.27% (1650/1714), también figura el personal de enfermería participante (996 enfermería y 654 auxiliar de enfermería).

Conclusiones

La implantación del registro informático de sedación en los procedimientos que utilizan sedación de forma sistemática (colonoscopia y CPRE) tiene una buena aceptación en nuestra unidad. La calidad del registro se puede considerar excelente, a excepción de los datos clínicos de antecedentes personales. Este registro es una herramienta útil para valorar la tasa de cumplimiento de estos estándares de calidad en endoscopia digestiva.