

01 ORIGINALES

- Relación de las mutaciones del gen CARD15 con la gravedad de la Enfermedad de Crohn. E. Leo-Carnerero, P. Herrera-Martín, F. Del Castillo-Corzo, C. Trigo-Salado, F. González-Escribano, J.R. García-Lozano, J.M. Herrera-Justiniano, J.L. Márquez-Galán **260**
- Relevancia de la carga familiar en un programa de prevención de cáncer colorrectal ofertado a familiares en primer grado. M. Rodríguez-Pérez, L. Castillo-Molina, A.J. Hervás-Molina, A. Naranjo-Rodríguez, P. Soto-Escribano, C. Llamaza-Torres, L. Vida-Pérez, J.M. Angel-Rey, E. Pérez-Rodríguez, B. Agüera-Arroyo, A. Reyes-López, V. García-Sánchez, B. Calero-Ayala, C. Gálvez-Calderón, A. González-Galilea, J.F. De Dios-Vega. **268**
- Terapia antiviral en el post-trasplante hepático tras la recurrencia de hepatitis C: factores predictivos de respuesta. L. Castillo-Molina, A. Poyato-González, E. Fraga-Rivas, L. Vida-Pérez, G. Costán-Rodero, P. Barrera-Baena, P. López-Cillero, J. Muntané-Relat, M. De la Mata-García. **274**

02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Síndrome carcinoide y tumores neuroendocrinos gástricos. S. Jiménez-Contreras, J. Romero-Vázquez, J.M. Herrerías-Gutiérrez **278**
- Biopsia hepática: indicaciones, técnica y complicaciones. M. Casado-Martín, R. Carreño-González, M. Lázaro-Sáez **286**

03 PUESTA AL DÍA

- Guía práctica de Nutrición Hospitalaria
 - Capítulo 5: Soporte nutricional en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. C. Campos-Martín, J.M. Rabat-Restrepo **291**
 - Capítulo 6: Nutrición en el paciente oncológico. M.T. Manjón-Collado, F. Oliva-Mompeán, M. Díaz-Rodríguez **295**

04 SESIÓN CLÍNICA

- Hepatomegalia gigante en paciente diabética. S. Jiménez-Contreras, M. Jiménez-Sáenz, M. Malagón-Cobos, J.L. Villar-Rodríguez **309**

05 CASOS CLÍNICOS

- Tumores neuroendocrinos pancreáticos quísticos: diagnóstico mediante punción aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia. M.A. Macías-Rodríguez, M.C. Navarro-López, P. Rendón-Unceta, G. Santamaría-Rodríguez, E. González-Montero, C.S. López-Ramos **315**
- Estenosis pilórica por hematoma duodenal secundario a CPRE. A. Pérez-González, J. González-García, E. Martínez-Amate, M. Lázaro Sáez, R. Carreño-González, A. Hernández-Martínez, M. Casado-Martín, J.M. Rodríguez-Laíz **318**
- Enteroscopia con cápsula en paciente portador de desfibrilador automático. I. Fernández-Urién, E. Borobio, B. González-de la Higuera, S. Goñi, I. Elizalde, J. Martínez-Basterra, J.J. Vila, F.J. Jiménez, F. Borda **322**

06 IMAGEN DEL MES

- Isquemia en miembros inferiores en paciente con hepatitis C. J.M. Rubio Rubio, I. Carmona-Soria, M. Jiménez-Sáenz, A. Prados-Gallardo **325**
- Píloro doble: presentación de un caso y revisión de la literatura. V. Méndez-Rufián, A. Benítez-Roldán, F.J. Pellicer-Bautista, J.M. Herrerías-Gutiérrez **327**

07 CARTA AL DIRECTOR

- Dolor abdominal por aneurisma de aorta A. Cerezo-Ruiz, J.L. Domínguez-Jiménez, D.J. Pérez-de Luque, F. Lenzano-Grande **329**



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



DIRECTOR

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR ADJUNTO

Javier Romero Vázquez (Sevilla)

SUBDIRECTOR

Jose M^a Navarro Jarabo (Marbella)

Antonio Garrido Serrano (Sevilla)

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

R. Andrade Bellido (Hepatología)

F. Docobo Duránte (Cirugía)

M.^a Isabel Lucena (Farmacología Clínica)

H. Pallarés Manrique (Endoscopia)

M. A. Macías Rodríguez (Ecografía)

M. Fernández-Dovale Martín (Cirugía)

M. Rodríguez Téllez (Gastroenterología)

REDACTORES

J. L. Martín Ruiz (Endoscopia)

J. de Teresa Galván (Redactor Jefe)

M. Valenzuela Barranco (Ecografía)

COMITÉ DE DIRECCIÓN

J. Aguilar Reina (Sevilla)

J. Esteban Carretero (Almería)

M. Castro Fernández (Sevilla)

J. 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. Nogueras López (Granada)

H. Pallarés Manrique (Huelva)

P. Rendón Unceta (Cádiz)

J. M. Rodríguez Láiz (Almería)

R. Romero Castro (Sevilla)

M. Romero Gómez (Sevilla)

J. Rosell Pradas (Granada)

H. Sánchez Martínez (Almería)

M.^a J. Soria de la Cruz (Cádiz)

COMITÉ INTERNACIONAL

COORDINADOR COMITÉ INTERNACIONAL

J. M. Herrerías Gutiérrez

F. Bernal Sahagún (Méjico)

A. D. Jorge (Córdoba. Argentina)

M. Mascarenhas (Oporto. Portugal)

E. Monteiro (Lisboa. Portugal)

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

S. Peña (Amsterdam. Holanda)

A. Pulpeiro (Buenos Aires. Argentina)

F. Ramalho (Lisboa. Portugal)

F. Roesch (Veracruz. Méjico)

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

J. Valenzuela (Santiago de Chile. Chile)

>> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE

José Luis Márquez Galán (Sevilla)

VICESECRETARIO

Andrés Sánchez Yagüe (Marbella)

VICEPRESIDENTES

Andalucía Oriental

Raúl Andrade Bellido (Málaga)

TESORERO

Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

Andalucía Occidental

Juan Francisco de Dios Vega (Córdoba)

Luisa Castro Laria (Sevilla)

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

SECRETARIO

Javier Romero Vázquez (Sevilla)

VOCAL A LA PRESIDENCIA

Manuel Fernández Dovale Martín (Sevilla)

Manuel Macías Rodríguez (Cádiz)

Vol. 32

Número 4

Julio-Agosto 2009

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de comunicación de

soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.

Edificio Centris

Glorieta Fenando Quiñones s/n

Planta Baja Semisótano

Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954 15 75 56

Fax. 954 15 00 42

Email: sulime@sulime.net

Web: www.sulime.net

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

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

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

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

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

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

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

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

El envío del manuscrito debe incluir:

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

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.

2º Descripción del caso clínico.

3º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.

4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).

- Página del Título, conteniendo:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Tipo de colaboración: Imagen del mes.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

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

6º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Descripción del caso clínico.

2º Comentarios a la imagen.

3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

4º Pies de figuras.

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).

- Página del Título, conteniendo:

1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.

2º Tipo de colaboración: Artículos comentados.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

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

6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Descripción del material bibliográfico analizado.

2º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.

3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).

- Página del Título, conteniendo:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Tipo de colaboración: Cartas al Director.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

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

6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Texto del manuscrito.

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otros documentos y normas éticas:

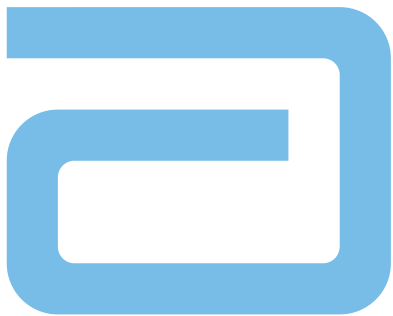
- Investigación en seres humanos: Las publicaciones sobre investigación en humanos, deben manifestar en un sitio destacado del original que: a) se ha obtenido un consentimiento informado escrito de cada paciente, b) El protocolo de estudio esta conforme con las normas éticas de la declaración de Helsinki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

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

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

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

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



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



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**
adalimumab

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada. Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab. Cada pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante agraado en células de Ovario de Hándster Chino. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa y en pluma precargada. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1 Indicaciones terapéuticas.** **Artritis reumatoide.** Humira en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente. El tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato Humira puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. Humira ha demostrado reducir tasas de la progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X mejor el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato. **Artritis psoriásica.** Humira está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Se ha demostrado que Humira reduce la progresión del daño en las articulaciones perifericas medido por rayos X en pacientes que presentan b) patin patológico simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes. **Espondilitis anquilosante.** Humira está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional. **Enfermedad de Crohn.** Humira está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapia. Para iniciar el tratamiento, se debe administrar Humira en combinación con corticosteroides. Humira puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticosteroides o cuando el tratamiento continuado con estos sea apropiado (ver sección 4.2). **Psoriasis.** Humira está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporinas, metotrexato o PUVA. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con Humira debe ser iniciado y supervisado por médicos especializados con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide de la artritis psoriásica, de la espondilitis anquilosante, de la enfermedad de Crohn o de la psoriasis. A los pacientes tratados con Humira se les debe entregar la tarjeta de alerta especial. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de administración, los pacientes pueden autoinyectarse Humira en el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario. Durante el tratamiento con Humira, se deben optimizar otras terapias concomitantes (por ejemplo corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores). **Adultos Artritis reumatoide.** La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Humira. Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antirreumáticos no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Humira. Para la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver sección 4.1. En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana. **Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante.** La dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, los dosis disponibles según la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo. **Enfermedad de Crohn.** El régimen de dosificación inicial recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesario una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, siendo consistente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento. Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Humira y los signos y síntomas de la enfermedad recaen, se puede re-administrar Humira. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa. Los corticosteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica. Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales. Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con una terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo. **Psoriasis.** La posología recomendada de Humira para pacientes adultos es de una dosis única de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. La continuación de la terapia tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo. **Pacientes ancianos.** No se requiere ajuste de dosis. **Mujeres y adolescentes.** No hay experiencia en niños. **Insuficiencia renal y hepática.** Humira no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **Tuberculosis.** Activar y otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA classes III/IV) (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **Infecciones.** Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Humira. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cinco meses, la monitorización debe continuarse durante este periodo. El tratamiento con Humira no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que desarrollen una infección mientras están bajo tratamiento con Humira deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Humira debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave mayor, hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Humira en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones incluido el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor. Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluyendo muertes, con Humira. **Infecciones graves.** En sus ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con Humira, y los informes registrados en los estudios de post-comercialización lo confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. **Tuberculosis.** Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Humira. Se debe señalar que en la mayoría de los casos notificados la tuberculosis fue extrapulmonar, es decir, diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Humira, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible exposición previa a pacientes con tuberculosis activa en tratamiento inmunosupresor por vía oral. Se deberá realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda antes de la terapia la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Humira (ver sección 4.3). Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Humira debe ser cuidadosamente considerado. Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), deberá iniciarse el tratamiento para la tuberculosis latente con una profilaxis anti-tuberculosis antes de comenzar el tratamiento con Humira y de acuerdo con las recomendaciones locales. En pacientes que tengan factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis y un resultado negativo en el test para la tuberculosis latente, se debe considerar la profilaxis anti-tuberculosis antes de iniciar el tratamiento con Humira. Se debe considerar también el uso de terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento con Humira en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se ha podido confirmar el curso adecuado del tratamiento. Algunos pacientes que habían recibido tratamiento previo para la tuberculosis latente o activa han desarrollado tuberculosis activa mientras estaban en tratamiento con Humira. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si aparecen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej., fiebre persistente, debilidad/pérdida de peso, fiebre) durante o después del tratamiento con Humira. **Otras infecciones oportunistas.** Se han registrado informes de infecciones oportunistas graves e intersecas asociadas al tratamiento con Humira, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1 Acción farmacológica.** Humira es un anticuerpo monoclonal humano recombinante que actúa como antagonista de la acción de la interleucina-1 (IL-1). **5.2 Farmacocinética.** **5.3 Farmacodinámica.** **5.4 Farmacología preclínica.** **5.5 Farmacología clínica.** **5.6 Farmacología clínica.** **5.7 Farmacología clínica.** **5.8 Farmacología clínica.** **5.9 Farmacología clínica.** **5.10 Farmacología clínica.** **5.11 Farmacología clínica.** **5.12 Farmacología clínica.** **5.13 Farmacología clínica.** **5.14 Farmacología clínica.** **5.15 Farmacología clínica.** **5.16 Farmacología clínica.** **5.17 Farmacología clínica.** **5.18 Farmacología clínica.** **5.19 Farmacología clínica.** **5.20 Farmacología clínica.** **5.21 Farmacología clínica.** **5.22 Farmacología clínica.** **5.23 Farmacología clínica.** **5.24 Farmacología clínica.** **5.25 Farmacología clínica.** **5.26 Farmacología clínica.** **5.27 Farmacología clínica.** **5.28 Farmacología clínica.** **5.29 Farmacología clínica.** **5.30 Farmacología clínica.** **5.31 Farmacología clínica.** **5.32 Farmacología clínica.** **5.33 Farmacología clínica.** **5.34 Farmacología clínica.** **5.35 Farmacología clínica.** **5.36 Farmacología clínica.** **5.37 Farmacología clínica.** **5.38 Farmacología clínica.** **5.39 Farmacología clínica.** **5.40 Farmacología clínica.** **5.41 Farmacología clínica.** **5.42 Farmacología clínica.** **5.43 Farmacología clínica.** **5.44 Farmacología clínica.** **5.45 Farmacología clínica.** **5.46 Farmacología clínica.** **5.47 Farmacología clínica.** **5.48 Farmacología clínica.** **5.49 Farmacología clínica.** **5.50 Farmacología clínica.** **5.51 Farmacología clínica.** **5.52 Farmacología clínica.** **5.53 Farmacología clínica.** **5.54 Farmacología clínica.** **5.55 Farmacología clínica.** **5.56 Farmacología clínica.** **5.57 Farmacología clínica.** **5.58 Farmacología clínica.** **5.59 Farmacología clínica.** **5.60 Farmacología clínica.** **5.61 Farmacología clínica.** **5.62 Farmacología clínica.** **5.63 Farmacología clínica.** **5.64 Farmacología clínica.** **5.65 Farmacología clínica.** **5.66 Farmacología clínica.** **5.67 Farmacología clínica.** **5.68 Farmacología clínica.** **5.69 Farmacología clínica.** **5.70 Farmacología clínica.** **5.71 Farmacología clínica.** **5.72 Farmacología clínica.** **5.73 Farmacología clínica.** **5.74 Farmacología clínica.** **5.75 Farmacología clínica.** **5.76 Farmacología clínica.** **5.77 Farmacología clínica.** **5.78 Farmacología clínica.** **5.79 Farmacología clínica.** **5.80 Farmacología clínica.** **5.81 Farmacología clínica.** **5.82 Farmacología clínica.** **5.83 Farmacología clínica.** **5.84 Farmacología clínica.** **5.85 Farmacología clínica.** **5.86 Farmacología clínica.** **5.87 Farmacología clínica.** **5.88 Farmacología clínica.** **5.89 Farmacología clínica.** **5.90 Farmacología clínica.** **5.91 Farmacología clínica.** **5.92 Farmacología clínica.** **5.93 Farmacología clínica.** **5.94 Farmacología clínica.** **5.95 Farmacología clínica.** **5.96 Farmacología clínica.** **5.97 Farmacología clínica.** **5.98 Farmacología clínica.** **5.99 Farmacología clínica.** **6. EFECTOS SECUNDARIOS.** **6.1 Efectos secundarios.** **6.2 Efectos secundarios.** **6.3 Efectos secundarios.** **6.4 Efectos secundarios.** **6.5 Efectos secundarios.** **6.6 Efectos secundarios.** **6.7 Efectos secundarios.** **6.8 Efectos secundarios.** **6.9 Efectos secundarios.** **6.10 Efectos secundarios.** **6.11 Efectos secundarios.** **6.12 Efectos secundarios.** **6.13 Efectos secundarios.** **6.14 Efectos secundarios.** **6.15 Efectos secundarios.** **6.16 Efectos secundarios.** **6.17 Efectos secundarios.** **6.18 Efectos secundarios.** **6.19 Efectos secundarios.** **6.20 Efectos secundarios.** **6.21 Efectos secundarios.** **6.22 Efectos secundarios.** **6.23 Efectos secundarios.** **6.24 Efectos secundarios.** **6.25 Efectos secundarios.** **6.26 Efectos secundarios.** **6.27 Efectos secundarios.** **6.28 Efectos secundarios.** **6.29 Efectos secundarios.** **6.30 Efectos secundarios.** **6.31 Efectos secundarios.** **6.32 Efectos secundarios.** **6.33 Efectos secundarios.** **6.34 Efectos secundarios.** **6.35 Efectos secundarios.** **6.36 Efectos secundarios.** **6.37 Efectos secundarios.** **6.38 Efectos secundarios.** **6.39 Efectos secundarios.** **6.40 Efectos secundarios.** **6.41 Efectos secundarios.** **6.42 Efectos secundarios.** **6.43 Efectos secundarios.** **6.44 Efectos secundarios.** **6.45 Efectos secundarios.** **6.46 Efectos secundarios.** **6.47 Efectos secundarios.** **6.48 Efectos secundarios.** **6.49 Efectos secundarios.** **6.50 Efectos secundarios.** **6.51 Efectos secundarios.** **6.52 Efectos secundarios.** **6.53 Efectos secundarios.** **6.54 Efectos secundarios.** **6.55 Efectos secundarios.** **6.56 Efectos secundarios.** **6.57 Efectos secundarios.** **6.58 Efectos secundarios.** **6.59 Efectos secundarios.** **6.60 Efectos secundarios.** **6.61 Efectos secundarios.** **6.62 Efectos secundarios.** **6.63 Efectos secundarios.** **6.64 Efectos secundarios.** **6.65 Efectos secundarios.** **6.66 Efectos secundarios.** **6.67 Efectos secundarios.** **6.68 Efectos secundarios.** **6.69 Efectos secundarios.** **6.70 Efectos secundarios.** **6.71 Efectos secundarios.** **6.72 Efectos secundarios.** **6.73 Efectos secundarios.** **6.74 Efectos secundarios.** **6.75 Efectos secundarios.** **6.76 Efectos secundarios.** **6.77 Efectos secundarios.** **6.78 Efectos secundarios.** **6.79 Efectos secundarios.** **6.80 Efectos secundarios.** **6.81 Efectos secundarios.** **6.82 Efectos secundarios.** **6.83 Efectos secundarios.** **6.84 Efectos secundarios.** **6.85 Efectos secundarios.** **6.86 Efectos secundarios.** **6.87 Efectos secundarios.** **6.88 Efectos secundarios.** **6.89 Efectos secundarios.** **6.90 Efectos secundarios.** **6.91 Efectos secundarios.** **6.92 Efectos secundarios.** **6.93 Efectos secundarios.** **6.94 Efectos secundarios.** **6.95 Efectos secundarios.** **6.96 Efectos secundarios.** **6.97 Efectos secundarios.** **6.98 Efectos secundarios.** **6.99 Efectos secundarios.** **7. EFECTOS SECUNDARIOS.** **7.1 Efectos secundarios.** **7.2 Efectos secundarios.** **7.3 Efectos secundarios.** **7.4 Efectos secundarios.** **7.5 Efectos secundarios.** **7.6 Efectos secundarios.** **7.7 Efectos secundarios.** **7.8 Efectos secundarios.** **7.9 Efectos secundarios.** **7.10 Efectos secundarios.** **7.11 Efectos secundarios.** **7.12 Efectos secundarios.** **7.13 Efectos secundarios.** **7.14 Efectos secundarios.** **7.15 Efectos secundarios.** **7.16 Efectos secundarios.** **7.17 Efectos secundarios.** **7.18 Efectos secundarios.** **7.19 Efectos secundarios.** **7.20 Efectos secundarios.** **7.21 Efectos secundarios.** **7.22 Efectos secundarios.** **7.23 Efectos secundarios.** **7.24 Efectos secundarios.** **7.25 Efectos secundarios.** **7.26 Efectos secundarios.** **7.27 Efectos secundarios.** **7.28 Efectos secundarios.** **7.29 Efectos secundarios.** **7.30 Efectos secundarios.** **7.31 Efectos secundarios.** **7.32 Efectos secundarios.** **7.33 Efectos secundarios.** **7.34 Efectos secundarios.** **7.35 Efectos secundarios.** **7.36 Efectos secundarios.** **7.37 Efectos secundarios.** **7.38 Efectos secundarios.** **7.39 Efectos secundarios.** **7.40 Efectos secundarios.** **7.41 Efectos secundarios.** **7.42 Efectos secundarios.** **7.43 Efectos secundarios.** **7.44 Efectos secundarios.** **7.45 Efectos secundarios.** **7.46 Efectos secundarios.** **7.47 Efectos secundarios.** **7.48 Efectos secundarios.** **7.49 Efectos secundarios.** **7.50 Efectos secundarios.** **7.51 Efectos secundarios.** **7.52 Efectos secundarios.** **7.53 Efectos secundarios.** **7.54 Efectos secundarios.** **7.55 Efectos secundarios.** **7.56 Efectos secundarios.** **7.57 Efectos secundarios.** **7.58 Efectos secundarios.** **7.59 Efectos secundarios.** **7.60 Efectos secundarios.** **7.61 Efectos secundarios.** **7.62 Efectos secundarios.** **7.63 Efectos secundarios.** **7.64 Efectos secundarios.** **7.65 Efectos secundarios.** **7.66 Efectos secundarios.** **7.67 Efectos secundarios.** **7.68 Efectos secundarios.** **7.69 Efectos secundarios.** **7.70 Efectos secundarios.** **7.71 Efectos secundarios.** **7.72 Efectos secundarios.** **7.73 Efectos secundarios.** **7.74 Efectos secundarios.** **7.75 Efectos secundarios.** **7.76 Efectos secundarios.** **7.77 Efectos secundarios.** **7.78 Efectos secundarios.** **7.79 Efectos secundarios.** **7.80 Efectos secundarios.** **7.81 Efectos secundarios.** **7.82 Efectos secundarios.** **7.83 Efectos secundarios.** **7.84 Efectos secundarios.** **7.85 Efectos secundarios.** **7.86 Efectos secundarios.** **7.87 Efectos secundarios.** **7.88 Efectos secundarios.** **7.89 Efectos secundarios.** **7.90 Efectos secundarios.** **7.91 Efectos secundarios.** **7.92 Efectos secundarios.** **7.93 Efectos secundarios.** **7.94 Efectos secundarios.** **7.95 Efectos secundarios.** **7.96 Efectos secundarios.** **7.97 Efectos secundarios.** **7.98 Efectos secundarios.** **7.99 Efectos secundarios.** **8. EFECTOS SECUNDARIOS.** **8.1 Efectos secundarios.** **8.2 Efectos secundarios.** **8.3 Efectos secundarios.** **8.4 Efectos secundarios.** **8.5 Efectos secundarios.** **8.6 Efectos secundarios.** **8.7 Efectos secundarios.** **8.8 Efectos secundarios.** **8.9 Efectos secundarios.** **8.10 Efectos secundarios.** **8.11 Efectos secundarios.** **8.12 Efectos secundarios.** **8.13 Efectos secundarios.** **8.14 Efectos secundarios.** **8.15 Efectos secundarios.** **8.16 Efectos secundarios.** **8.17 Efectos secundarios.** **8.18 Efectos secundarios.** **8.19 Efectos secundarios.** **8.20 Efectos secundarios.** **8.21 Efectos secundarios.** **8.22 Efectos secundarios.** **8.23 Efectos secundarios.** **8.24 Efectos secundarios.** **8.25 Efectos secundarios.** **8.26 Efectos secundarios.** **8.27 Efectos secundarios.** **8.28 Efectos secundarios.** **8.29 Efectos secundarios.** **8.30 Efectos secundarios.** **8.31 Efectos secundarios.** **8.32 Efectos secundarios.** **8.33 Efectos secundarios.** **8.34 Efectos secundarios.** **8.35 Efectos secundarios.** **8.36 Efectos secundarios.** **8.37 Efectos secundarios.** **8.38 Efectos secundarios.** **8.39 Efectos secundarios.** **8.40 Efectos secundarios.** **8.41 Efectos secundarios.** **8.42 Efectos secundarios.** **8.43 Efectos secundarios.** **8.44 Efectos secundarios.** **8.45 Efectos secundarios.** **8.46 Efectos secundarios.** **8.47 Efectos secundarios.** **8.48 Efectos secundarios.** **8.49 Efectos secundarios.** **8.50 Efectos secundarios.** **8.51 Efectos secundarios.** **8.52 Efectos secundarios.** **8.53 Efectos secundarios.** **8.54 Efectos secundarios.** **8.55 Efectos secundarios.** **8.56 Efectos secundarios.** **8.57 Efectos secundarios.** **8.58 Efectos secundarios.** **8.59 Efectos secundarios.** **8.60 Efectos secundarios.** **8.61 Efectos secundarios.** **8.62 Efectos secundarios.** **8.63 Efectos secundarios.** **8.64 Efectos secundarios.** **8.65 Efectos secundarios.** **8.66 Efectos secundarios.** **8.67 Efectos secundarios.** **8.68 Efectos secundarios.** **8.69 Efectos secundarios.** **8.70 Efectos secundarios.** **8.71 Efectos secundarios.** **8.72 Efectos secundarios.** **8.73 Efectos secundarios.** **8.74 Efectos secundarios.** **8.75 Efectos secundarios.** **8.76 Efectos secundarios.** **8.77 Efectos secundarios.** **8.78 Efectos secundarios.** **8.79 Efectos secundarios.** **8.80 Efectos secundarios.** **8.81 Efectos secundarios.** **8.82 Efectos secundarios.** **8.83 Efectos secundarios.** **8.84 Efectos secundarios.** **8.85 Efectos secundarios.** **8.86 Efectos secundarios.** **8.87 Efectos secundarios.** **8.88 Efectos secundarios.** **8.89 Efectos secundarios.** **8.90 Efectos secundarios.** **8.91 Efectos secundarios.** **8.92 Efectos secundarios.** **8.93 Efectos secundarios.** **8.94 Efectos secundarios.** **8.95 Efectos secundarios.** **8.96 Efectos secundarios.** **8.97 Efectos secundarios.** **8.98 Efectos secundarios.** **8.99 Efectos secundarios.** **9. EFECTOS SECUNDARIOS.** **9.1 Efectos secundarios.** **9.2 Efectos secundarios.** **9.3 Efectos secundarios.** **9.4 Efectos secundarios.** **9.5 Efectos secundarios.** **9.6 Efectos secundarios.** **9.7 Efectos secundarios.** **9.8 Efectos secundarios.** **9.9 Efectos secundarios.** **9.10 Efectos secundarios.** **9.11 Efectos secundarios.** **9.12 Efectos secundarios.** **9.13 Efectos secundarios.** **9.14 Efectos secundarios.** **9.15 Efectos secundarios.** **9.16 Efectos secundarios.** **9.17 Efectos secundarios.** **9.18 Efectos secundarios.** **9.19 Efectos secundarios.** **9.20 Efectos secundarios.** **9.21 Efectos secundarios.** **9.22 Efectos secundarios.** **9.23 Efectos secundarios.** **9.24 Efectos secundarios.** **9.25 Efectos secundarios.** **9.26 Efectos secundarios.** **9.27 Efectos secundarios.** **9.28 Efectos secundarios.** **9.29 Efectos secundarios.** **9.30 Efectos secundarios.** **9.31 Efectos secundarios.** **9.32 Efectos secundarios.** **9.33 Efectos secundarios.** **9.34 Efectos secundarios.** **9.35 Efectos secundarios.** **9.36 Efectos secundarios.** **9.37 Efectos secundarios.** **9.38 Efectos secundarios.** **9.39 Efectos secundarios.** **9.40 Efectos secundarios.** **9.41 Efectos secundarios.** **9.42 Efectos secundarios.** **9.43 Efectos secundarios.** **9.44 Efectos secundarios.** **9.45 Efectos secundarios.** **9.46 Efectos secundarios.** **9.47 Efectos secundarios.** **9.48 Efectos secundarios.** **9.49 Efectos secundarios.** **9.50 Efectos secundarios.** **9.51 Efectos secundarios.** **9.52 Efectos secundarios.** **9.53 Efectos secundarios.** **9.54 Efectos secundarios.** **9.55 Efectos secundarios.** **9.56 Efectos secundarios.** **9.57 Efectos secundarios.** **9.58 Efectos secundarios.** **9.59 Efectos secundarios.** **9.60 Efectos secundarios.** **9.61 Efectos secundarios.** **9.62 Efectos secundarios.** **9.63 Efectos secundarios.** **9.64 Efectos secundarios.** **9.65 Efectos secundarios.** **9.66 Efectos secundarios.** **9.67 Efectos secundarios.** **9.68 Efectos secundarios.** **9.69 Efectos secundarios.** **9.70 Efectos secundarios.** **9.71 Efectos secundarios.** **9.72 Efectos secundarios.** **9.73 Efectos secundarios.** **9.74 Efectos secundarios.** **9.75 Efectos secundarios.** **9.76 Efectos secundarios.** **9.77 Efectos secundarios.** **9.78 Efectos secundarios.** **9.79 Efectos secundarios.** **9.80 Efectos secundarios.** **9.81 Efectos secundarios.** **9.82 Efectos secundarios.** **9.83 Efectos secundarios.** **9.84 Efectos secundarios.** **9.85 Efectos secundarios.** **9.86 Efectos secundarios.** **9.87 Efectos secundarios.** **9.88 Efectos secundarios.** **9.89 Efectos secundarios.** **9.90 Efectos secundarios.** **9.91 Efectos secundarios.** **9.92 Efectos secundarios.** **9.93 Efectos secundarios.** **9.94 Efectos secundarios.** **9.95 Efectos secundarios.** **9.96 Efectos secundarios.** **9.97 Efectos secundarios.** **9.98 Efectos secundarios.** **9.99 Efectos secundarios.** **10. EFECTOS SECUNDARIOS.** **10.1 Efectos secundarios.** **10.2 Efectos secundarios.** **10.3 Efectos secundarios.** **10.4 Efectos secundarios.** **10.5 Efectos secundarios.** **10.6 Efectos secundarios.** **10.7 Efectos secundarios.** **10.8 Efectos secundarios.** **10.9 Efectos secundarios.** **10.10 Efectos secundarios.** **10.11 Efectos secundarios.** **10.12 Efectos secundarios.** **10.13 Efectos secundarios.** **10.14 Efectos secundarios.** **10.15 Efectos secundarios.** **10.16 Efectos secundarios.** **10.17 Efectos secundarios.** **10.18 Efectos secundarios.** **10.19 Efectos secundarios.** **10.20 Efectos secundarios.** **10.21 Efectos secundarios.** **10.22 Efectos secundarios.** **10.23 Efectos secundarios.** **10.24 Efectos secundarios.** **10.25 Efectos secundarios.** **10.26 Efectos secundarios.** **10.27 Efectos secundarios.** **10.28 Efectos secundarios.** **10.29 Efectos secundarios.** **10.30 Efectos secundarios.** **10.31 Efectos secundarios.** **10.32 Efectos secundarios.** **10.33 Efectos secundarios.** **10.34 Efectos secundarios.** **10.35 Efectos secundarios.** **10.36 Efectos secundarios.** **10.37 Efectos secundarios.** **10.38 Efectos secundarios.** **10.39 Efectos secundarios.** **10.40 Efectos secundarios.** **10.41 Efectos secundarios.** **10.42 Efectos secundarios.** **10.43 Efectos secundarios.** **10.44 Efectos secundarios.** **10.45 Efectos secundarios.** **10.46 Efectos secundarios.** **10.47 Efectos secundarios.** **10.48 Efectos secundarios.** **10.49 Efectos secundarios.** **10.50 Efectos secundarios.** **10.51 Efectos secundarios.** **10.52 Efectos secundarios.** **10.53 Efectos secundarios.** **10.54 Efectos secundarios.** **10.55 Efectos secundarios.** **10.56 Efectos secundarios.** **10.57 Efectos secundarios.** **10.58 Efectos secundarios.** **10.59 Efectos secundarios.** **10.60 Efectos secundarios.** **10.61 Efectos secundarios.** **10.62 Efectos secundarios.** **10.63 Efectos secundarios.** **10.64 Efectos secundarios.** **10.65 Efectos secundarios.** **10.66 Efectos secundarios.** **10.67 Efectos secundarios.** **10.68 Efectos secundarios.** **10.69 Efectos secundarios.** **10.70 Efectos secundarios.** **10.71 Efectos secundarios.** **10.72 Efectos secundarios.** **10.73 Efectos secundarios.** **10.74 Efectos secundarios.** **10.75 Efectos secundarios.** **10.76 Efectos secundarios.** **10.77 Efectos secundarios.** **10.78 Efectos secundarios.** **10.79 Efectos secundarios.** **10.80 Efectos secundarios.** **10.81 Efectos secundarios.** **10.82 Efectos secundarios.** **10.83 Efectos secundarios.** **10.84 Efectos secundarios.** **10.85 Efectos secundarios.** **10.86 Efectos secundarios.** **10.87 Efectos secundarios.** **10.88 Efectos secundarios.** **10.89 Efectos secundarios.** **10.90 Efectos secundarios.** **10.91 Efectos secundarios.** **10.92 Efectos secundarios.** **10.93 Efectos secundarios.** **10.94 Efectos secundarios.** **10.95 Efectos secundarios.** **10.96 Efectos secundarios.** **10.97 Efectos secundarios.** **10.98 Efectos secundarios.** **10.99 Efectos secundarios.** **11. EFECTOS SECUNDARIOS.** **11.1 Efectos secundarios.** **11.2 Efectos secundarios.** **11.3 Efectos secundarios.** **11.4 Efectos secundarios.** **11.5 Efectos secundarios.** **11.6 Efectos secundarios.** **11.7 Efectos secundarios.** **11.8 Efectos secundarios.** **11.9 Efectos secundarios.** **11.10 Efectos secundarios.** **11.11 Efectos secundarios.** **11.12 Efectos secundarios.** **11.13 Efectos secundarios.** **11.14 Efectos secundarios.** **11.15 Efectos secundarios.** **11.16 Efectos secundarios.** **11.17 Efectos secundarios.** **11.18 Efectos secundarios.** **11.19 Efectos secundarios.** **11.20 Efectos secundarios.** **11.21 Efectos secundarios.** **11.22 Efectos secundarios.** **11.23 Efectos secundarios.** **11.24 Efectos secundarios.** **11.25 Efectos secundarios.** **11.26 Efectos secundarios.** **11.27 Efectos secundarios.** **11.28 Efectos secundarios.** **11.29 Efectos secundarios.** **11.30 Efectos secundarios.** **11.31 Efectos secundarios.** **11.32 Efectos secundarios.** **11.33 Efectos secundarios.** **11.34 Efectos secundarios.** **11.35 Efectos secundarios.** **11.36 Efectos secundarios.**

RELACIÓN DE LAS MUTACIONES DEL GEN CARD15 CON LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

E. Leo-Carnerero¹ (eleoc@telefonica.net), P. Herrera-Martín¹, F. Del Castillo-Corzo¹, C. Trigo Salado, F. González-Escribano², J.R. García-Lozano², J.M. Herrera-Justiniano¹, J.L. Márquez-Galán¹

Servicio de Aparato Digestivo¹. Servicio de Inmunología². Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Introducción y objetivos: La búsqueda de factores pronósticos en la enfermedad de Crohn (EC) es muy importante para adecuar las diferentes estrategias terapéuticas de forma individualizada. Se ha relacionado la existencia de mutaciones CARD15 con un peor pronóstico de la enfermedad. Nuestro objetivo es analizar cómo influyen estas mutaciones sobre el riesgo de cirugía y recurrencia posterior.

Material y métodos: Incluimos 81 pacientes con EC a los que se realiza estudio genético del gen CARD15. Se clasifican en función de su fenotipo y se analiza la prevalencia de cirugía y recurrencia postquirúrgica en cada grupo.

Resultados: El 33% de los pacientes presentan mutaciones CARD15, con tendencia a presentar afectación ileal y patrón estenosante/penetrante con más frecuencia, pero sin significación estadística. Los pacientes con mutaciones no tienen mayor probabilidad de cirugía (55 vs 46%, $p=0,4$), ni de recurrencia posterior (46 vs 70%, $p=0,1$). El tiempo de evolución y la presencia de estenosis son los únicos factores independientes que predicen cirugía. El tiempo desde la cirugía y quizás el tabaquismo lo hacen sobre la recurrencia.

Conclusiones: La presencia de mutaciones CARD15 no implica un peor pronóstico si lo consideramos en función del riesgo quirúrgico. Además, el riesgo de que la enfermedad recurra tras la intervención tampoco se ve influida por estas mutaciones.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Fenotipo, Genética, CARD15, Cirugía.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un proceso inflamatorio crónico en cuya etiopatogenia están implicados una serie de factores ambientales y genéticos¹. El curso natural

de la enfermedad es muy variable, progresando frecuentemente hacia patrones estenosantes o penetrantes^{2, 3} que condicionan la necesidad de cirugía⁴. La introducción de los fármacos inmunosupresores -principalmente la azatioprina- creó grandes expectativas, aunque los estudios de los que disponemos hasta ahora no han demostrado que consigan disminuir el riesgo de cirugía⁵, probablemente por su tardía introducción en la terapéutica clásica. En ese sentido, existe en la actualidad una tendencia a la utilización precoz de los fármacos inmunosupresores y biológicos⁶, sugiriéndose que podrían modificar la historia natural de la enfermedad, si bien lo ideal sería poder pronosticar qué pacientes van a presentar una mala evolución desde el diagnóstico y en ellos instaurar terapias agresivas precozmente. Durante años, se han realizado múltiples estudios dirigidos a conocer cuáles son los factores que influyen negativamente sobre la evolución de la enfermedad, siendo los principales la afectación ileal y la existencia de un patrón estenosante o penetrante⁷⁻¹⁰.

Los recientes avances en genética han permitido que hoy sepamos del carácter poligénico de la EC, conociendo hasta el momento en torno a 30 genes implicados¹¹. Las mutaciones del gen CARD15 son las más ampliamente asociadas a la susceptibilidad de padecer la EC¹²⁻¹³, siendo los polimorfismos R702W, G908R y L1007fs los más frecuentes. La presencia de estas mutaciones, que tan sólo explicarían en torno al 30% de la predisposición genética a padecer la enfermedad en España¹⁴, se asocia fenotípicamente a un patrón de localización ileal y comportamiento estenosante¹⁵⁻²⁰, lo que implicaría peor pronóstico y mayor riesgo quirúrgico. En lo que se refiere a la cirugía aunque existen estudios que encuentran una mayor frecuencia de mutaciones entre los pacientes intervenidos¹⁹⁻²¹ en pocos se comporta como una variable independiente²², siendo por tanto la asociación poco consistente²³. Igualmente se han comunicado resultados contradictorios sobre la influencia de las mutaciones CARD15 en el riesgo de recurrencia postquirúrgica o necesidad de una segunda intervención²²⁻²⁴.

Tabla 1. Polimorfismos de las mutaciones del gen CARD15.

Pacientes N = 81 (%)	
No mutaciones	54 (67)
Mutaciones	27 (33)*
R702W	14 (17)
G908R	9 (11)
L1007fs	6 (7)

* Mutaciones complejas: 2 homocigotos L1007fs y 4 heterocigotos mixtos: 3 G908R+R702W y 1 G908R+L1007fs.

Nuestro objetivo es determinar la influencia de las mutaciones del gen CARD15 sobre el pronóstico de la enfermedad de Crohn en una población andaluza, especialmente sobre la probabilidad de cirugía y de recurrencia postquirúrgica.

Material y métodos

Pacientes

Incluimos 81 pacientes con EC que acuden consecutivamente a las consultas monográficas de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Virgen del Rocío. En todos ellos el diagnóstico de la EC se realizó en base a criterios clínicos, endoscópicos, histológicos y radiológicos ampliamente aceptados²⁵. Dividimos fenotípicamente a los pacientes según la clasificación de Montreal²⁶, determinando la edad de los pacientes al diagnóstico (A1 menores de 17 años; A2 de 17 a 40 años y A3 mayores de 40 años), la localización de la enfermedad (L1

Tabla 2. Características basales y fenotipo (Clasificación de Montreal) en función de la existencia de mutaciones CARD15.

	Mutaciones n = 27	No mutaciones n=54	P
Sexo (hombres/mujeres)	13/14	25/29	n.s.
Tabaco	10 (37)	28 (52)	0,2
Tiempo evolución EC (años)	9,3 ± 7,1	9,6 ± 6,2	n.s.
Edad al diagnóstico	26,3 ± 12,1	28,1 ± 9,9	n.s.
Localización ileal	24 (89)	39 (72)	0,08
Patrón B2/B3	20 (74)	30 (56)	0,1
Afectación L4	4 (15)	8 (15)	n.s.
Afectación perianal	9 (33)	15 (28)	n.s.
M. extraintestinales	10 (37)	20 (37)	n.s.
Tratamiento Inmunosupresores	17 (63)	39 (72)	n.s.
Biológicos	5 (18)	12 (22)	n.s.

Entre paréntesis, porcentajes.

Tabla 3. Factores que influyen sobre la presencia de patrón estenosante/penetrante (B2/B3).

	B1 n = 31	B2/B3 n = 50	P
Edad al diagnóstico (años)	29,5±13	26,2±8,8	n.s.
Tiempo evolución EC (años)	7,1±4,4	11±7,1	0,004*
Tabaco	16 (51)	22 (44)	n.s.
Afectación ileal	18 (58)	45 (90)	0,002*
Mutación CARD15	7 (22)	20 (40)	0,1

B1: Patrón inflamatorio. B2: Patrón estenosante. B3: Patrón penetrante. * Factores independientes en análisis multivariante. Entre paréntesis, porcentajes.

ileal, L2 colónica, L3 ileocolónica -aunque al analizar los datos clasificamos a los pacientes en función de que exista o no afectación ileal- y L4 si existe afectación de tramos altos) y el comportamiento (B1 inflamatorio, B2 estenosante y B3 penetrante, independiente de si además existe afectación perianal) de la enfermedad en el momento del análisis, no al diagnóstico. Se recogen también el sexo, hábito tabáquico -considerando fumador al paciente que ha fumado en cualquier momento de la evolución de la enfermedad- y el tiempo de evolución desde el diagnóstico.

La gravedad de la EC la evaluamos analizando la necesidad de tratamiento con fármacos inmunosupresores o terapia biológica, la probabilidad y número de intervenciones quirúrgicas y la recurrencia postquirúrgica. Consideramos exclusivamente la cirugía resectiva, excluyendo las reconstrucciones del tránsito y la intervención sobre patología perianal. Se ha recogido el tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta el momento de la cirugía, así como el tiempo de seguimiento después de la primera intervención.

Estudio genético

Todos los pacientes firman un consentimiento informado para su realización. El DNA fue extraído de sangre periférica usando el mini kit "QIAamp DNA blood" (Izasa, Barcelona, España). Los tres alelos del gen CARD15: 3020insC (L1007fs), 2722G>C (G908R) y 2104C>T (R702W), fueron tipados en sistema de PCR LightCycler (Roche, Mannheim, Alemania) como se ha descrito previamente²⁷.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas son expresadas como medias ± desviación estándar y comparadas mediante el test de la t de Student, mientras que las categóricas se comparan mediante el test de Chi-cuadrado, o test exacto de Fisher cuando proceda. Realizamos análisis de regresión lineal

múltiple para determinar qué factores influyen de forma independiente sobre el pronóstico de la EC. Consideramos estadísticamente significativos valores de la $p < 0,05$. Los resultados son analizados mediante el programa estadístico SPSS v.12.0

Resultados

Veintisiete de los 81 pacientes (33%) presentan al menos una mutación del gen CARD15, y 6 de ellos (7,4%) sufren una afectación homocigota o doble heterocigota. La mutación R702W es la más frecuente en nuestra serie, en 14 pacientes (17%). En la [tabla 1](#) se muestran los diferentes polimorfismos encontrados.

Como se detalla en la [tabla 2](#) no existen diferencias significativas en cuanto al consumo de tabaco, la edad al diagnóstico de la EC o el tiempo de evolución de la misma en función de la existencia de mutaciones. Además, el consumo de fármacos inmunosupresores y biológicos es similar en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes con mutaciones presentan más frecuentemente afectación ileal (89% vs 72%) y patrón estenosante/penetrante (74% vs 56%), sin alcanzar significación estadística.

Cuando analizamos qué factores influyen sobre la existencia de patrones avanzados de comportamiento (B2 y B3), la afectación ileal y la duración de la enfermedad son los únicos factores independientes según el análisis multivariante, pero no las mutaciones CARD15 ([tabla 3](#)). No encontramos relación de las mismas con otras características fenotípicas que pueden condicionar el pronóstico de la enfermedad, como la patología perianal, afectación de tramos altos o manifestaciones extraintestinales ([tabla 2](#)).

En cuanto al riesgo de cirugía resectiva, 15 de los

Tabla 4. Factores que influyen en la probabilidad de cirugía y el riesgo de recurrencia postquirúrgica.

	No (n=41)	Cirugía Sí (n = 40)	p	Recurrencia postquirúrgica		
				No (n=16)	Sí (n=24)	p
Edad diagnóstico (años)	28,7±11,7	26,3±9,4	n.s.	27±11,7	25,8±8,2	n.s.
Tiempo evolución (años)	7,1±4,7	12±7,1	0,01 *	-		
Tiempo seguimiento postquirúrgico (meses)		-		33,2±40,3	135,4±79,1	<0,0001 *
Tabaco	22 (53)	16 (40)	ns	2 (13)	13 (54)	0,01
Afectación ileal	27 (66)	36 (90)	0,01	14 (87)	22 (91)	n.s.
Patrón estenosante	13 (31)	37 (92)	<0,001 *	15 (93)	22 (91)	n.s.
Mutación CARD15	12 (29)	15 (37)	0,4	8 (50)	7 (29)	0,1

Entre paréntesis, porcentajes. * Factores predictivos independientes en análisis multivariante.

27 pacientes con mutaciones CARD15 (55%) requieren intervención, frente al 46% del grupo control (25/54; $p=0,4$). Igualmente el número de intervenciones por paciente a lo largo del seguimiento es similar en ambos grupos (1,5 en el grupo mutado frente a 1,3; $p=0,4$). Aunque el análisis inicial muestra que la localización ileal aumenta el riesgo de cirugía, en el análisis multivariante el patrón estenosante/penetrante y el tiempo de evolución de la EC son los únicos factores independientes que predicen cirugía (tabla 4).

El riesgo de recurrencia postquirúrgica es superior en los pacientes sin mutaciones CARD15 (46 vs 70%; $p = 0,1$), aun teniendo menos tiempo de seguimiento tras la intervención quirúrgica inicial (111,2 vs 86,6 meses). En este caso, el análisis multivariante muestra que el tiempo de evolución tras la cirugía, así como el hábito tabáquico -este último sin significación estadística ($p=0,08$)- son los factores que influyen sobre el riesgo de recurrencia postquirúrgica (tabla 4).

Discusión

Desde que a principios de la presente década aparecieron de forma simultánea los primeros trabajos implicando las mutaciones del gen CARD15 en la susceptibilidad de padecer la EC^{12, 13, 28} se han publicado numerosas series dirigidas a conocer cual es su importancia real, estimándose que explicaría en torno al 20% de la predisposición genética a padecer EC. Entre nuestros pacientes el 33% presentan al menos una mutación de los más frecuentes polimorfismos CARD15 implicados, resultado muy similar a los descritos en diferentes poblaciones españolas²⁹⁻³². Estos datos son

similares a los de otros países del área mediterránea³³⁻³⁴ y países centroeuropeos^{19, 35}, mientras en los del Norte de Europa las mutaciones CARD15 son significativamente menos frecuentes³⁶⁻³⁷, y prácticamente inexistentes en poblaciones asiáticas³⁸⁻³⁹. Esta variabilidad genética es incluso apreciada en regiones españolas con una menor mezcla étnica en el transcurso de la historia, como Asturias⁴⁰.

Entre los diferentes polimorfismos CARD15, el R702W es el más frecuente entre nuestros pacientes (17%), lo cual es concordante con la mayoría de las series anteriormente referidas^{29, 30, 40}. Sin embargo, de las 3 principales mutaciones conocidas (R702W, G908R y L1007fs) parece que la que más predispone a padecer la enfermedad es la L1007fs, según muestra un metanálisis que incluye 42 cohortes de pacientes, donde la presencia de este polimorfismo aumenta hasta 4 veces el riesgo de padecer EC¹⁵, existiendo series posteriores que inciden en su papel protagonista^{19, 35}. Entre nuestros pacientes no hemos podido constatar estos datos al no contar con grupo control.

De los factores que se han asociado a una mala evolución de la enfermedad, son la afectación ileal y la existencia de patrón estenosante de los que tenemos resultados más consistentes⁷⁻¹⁰, además del tiempo de evolución de la enfermedad. Como sabemos, el paso del tiempo favorece la progresión de la EC hacia patrones agresivos, tanto el estenosante como el penetrante^{2, 3}. Uno de los puntos más interesantes a la hora de determinar la situación genética de cada individuo con EC es saber si la presencia de mutaciones concretas se asocia a alguno de estos patrones de comportamiento. Diferentes estudios muestran una relación entre la existencia de mutaciones CARD15 y la afectación ileal¹⁶⁻²⁰, encontrando entre nuestros pacientes una tendencia en ese

sentido sin alcanzar significación estadística ($p=0,08$), posiblemente condicionado por el pequeño tamaño muestral. La explicación fisiopatológica de esta asociación es que las mutaciones del gen CARD15 provocan anomalías en una proteína citosólica que se expresa en monocitos, macrófagos y células dendríticas, además de las células de Paneth de intestino delgado, abundantes en íleon terminal⁴¹. Esta proteína está implicada en el reconocimiento de muramilo dipéptidos derivados de péptidoglicanos bacterianos y su alteración provoca una alteración de la respuesta inmune frente a los mismos.

En lo que se refiere al patrón fibroestenotante, también parece estar asociado a la presencia de mutaciones del gen CARD15^{16-20, 22, 29}. El 74% de nuestros pacientes con mutaciones tienen un comportamiento estenotante o penetrante, cifra superior – de nuevo sin significación estadística- a la del grupo no mutado. Nos llama la atención en nuestra serie el elevado porcentaje de pacientes con patrones agresivos, seguramente debido al largo tiempo medio de seguimiento, cercano a los 10 años desde el diagnóstico. Los avances genéticos relacionan actualmente numerosos genes de susceptibilidad de padecer EC y progresivamente aparecen estudios que tratan de implicarlos igualmente en su fenotipo. Así, Alvarez-Lobos y cols³⁰ encuentran que la presencia de estenosis no se debe sólo a la presencia de mutaciones CARD15, sino a la asociación de las mismas con mutaciones del gen del PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno), posiblemente porque las mutaciones CARD15 provocarían un incremento del factor de crecimiento beta dando lugar a un depósito de fibroblastos y colágeno en músculo liso, mientras las mutaciones PAI-I condicionan un estado de hipercoagulabilidad que provocan situaciones de isquemia, y la consecuente fibrosis.

Con frecuencia los pacientes con EC requieren cirugía durante su evolución, existiendo varios estudios que analizan cuál es la influencia de las mutaciones CARD15 en este punto, encontrando una relación entre la presencia de estos polimorfismos y la necesidad de resección quirúrgica^{20, 42-44}, incluso como factor predictivo independiente en algunas series como la de Alvarez-Lobos y cols³⁰, que encuentran que la posibilidad de cirugía incrementa significativamente por el hecho de tener mutado el gen CARD15 (OR 3.63), o la de Laghi y cols⁴⁵ en la que entre los pacientes con resección ileal el riesgo de presentar estas mutaciones es superior (OR 3.8). Sorprendentemente, pese a que nuestros pacientes con mutaciones presentan una tendencia a tener afectado íleon y a presentar patrones agresivos de comportamiento, el riesgo de cirugía es independientemente de la existencia de polimorfismos (en torno al 50% en ambos grupos), siendo el patrón estenotante y el tiempo de evolución de la enfermedad, las únicas variables independientes en el estudio multivariante. De hecho entre nuestros pacientes con patrón estenotante la probabilidad de intervención sí es francamente elevada (78%, resultados no mostrados), lo que indicaría que el riesgo de intervención se eleva una vez que existe estenosis, independientemente de la localización y de que existan o no mutaciones. Otros factores que pueden influir en una mala evolución como el tabaquismo⁴⁶, la edad al diagnóstico⁹ o el tiempo de evolución se descartan como factores de confusión al ser si-

milares entre ambos grupos. Igualmente el tratamiento administrado a ambos grupos es similar, por lo que descartamos que influyan sobre los resultados obtenidos. Además, si consideráramos que la introducción de terapia inmunosupresora es debida a una mayor gravedad de la EC, el hecho de que el porcentaje de utilización sea similar en ambos grupos indicaría una similitud entre la gravedad independientemente de la existencia de mutaciones.

Uno de los grandes problemas del tratamiento de la EC es que la cirugía no cura la enfermedad sino que el riesgo de recurrencia sin realizar profilaxis farmacológica es muy elevado⁴⁷, por lo que muchos de nuestros pacientes requerirán más de una intervención a lo largo de su vida. Hay pocos datos de cómo pueden influir las mutaciones CARD15 sobre la recurrencia y reintervención en la EC, destacando un trabajo de Seiderer y cols⁴⁸, que encuentran que el riesgo de reestenosis tras la intervención es superior entre los pacientes con mutaciones, especialmente cuando son homocigotas. Esto provocaría, que el riesgo de una nueva intervención fuese superior entre los pacientes con mutaciones, además de forma más precoz³⁰. Sin embargo en nuestra serie el riesgo de recurrencia postquirúrgica no depende de la existencia de mutaciones CARD15 - incluso es superior entre los pacientes que no las presentan- y el número de intervenciones por paciente similar en ambos grupos, lo cual es concordante con los resultados referidos a la primera cirugía, puesto que el único factor fenotípico que se asocia de forma independiente a un mayor riesgo quirúrgico que encontramos es la presencia de estenosis, que hemos solucionado mediante la intervención inicial. Sólomente el tiempo de seguimiento tras la cirugía y quizá el hábito tabáquico -este sin significación estadística, pero también comunicado por otros grupos^{10, 49}- se comportan como factores asociados a la recurrencia de la enfermedad.

En definitiva, según nuestros resultados podemos concluir que la presencia de mutaciones CARD15 tiende a asociarse con un patrón fenotípico ileal estenotante/penetrante, aunque no es un factor predictivo independiente sobre el riesgo de cirugía, que sólo está condicionado por la existencia de estenosis y el tiempo de evolución de la enfermedad. Tampoco se asocian las mutaciones CARD15 a mayor recurrencia o reintervención posterior. Quizá en el futuro un mejor conocimiento de la genética de la EC nos permitirá predecir la evolución de la misma, lo que nos servirá para adecuar el tratamiento de forma individual en cada paciente en función del pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgart D, Carding S. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet* 2007;369:1627-40.
2. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001;49:777-82.
3. Chow DK, Leong RW, Lai LH, Wong GL, Leung WK, Chan FK, et al. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chi-

- nese population: validation of the Montreal classification system. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:536-41.
4. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann Surg* 2000;231:38-45.
5. Cosnes J, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Afchain P, Tiret E, Gendre JP. Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut* 2005;54:237-41.
6. D'Haens G, Baert F, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008;371:660-7.
7. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease: relationship between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985;88:1818-25.
8. Basilisco G, Campanini M, Cesana B, Ranzi T, Bianchi P. Risk factors for first operation in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:749-52.
9. Oostenbrug LE, van Dullemen HM, te Meerman GJ, Jansen PL, Kleibeuker JH. Clinical outcome of Crohn's disease according to the Vienna classification: disease location is a useful predictor of disease course. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:255-61.
10. Romberg-Camps MJ, Dagnelie PC, Kester AD, Hesselink-van de Kruijs MA, Cilissen M, Engels LG, et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:371-83.
11. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, Cho JH, Duerr RH, Rioux JD et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008;40:955-62.
12. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 31:603-6
13. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925-8.
14. Peña AS. El significado de las mutaciones de CARD15 en la enfermedad de Crohn. La contribución española. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:563-9.
15. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT, Tsianos EV, Ioannidis JP. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:2393-404.
16. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, Colombel JF, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57.
17. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:867-74.
18. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, Hang T, Gaiennie J, Landers CJ, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:679-88.
19. Protic MB, Pavlovic ST, Bojic DZ, Krstic MN, Radojicic ZA, Tarabar DK, et al. CARD15 gene polymorphisms in Serbian patients with Crohn's disease: genotype-phenotype analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:978-84.
20. Crawford NP, Colliver DW, Eichenberger MR, Funke AA, Kolodko V, Cobbs GA, et al. CARD15 genotype-phenotype relationships in a small inflammatory bowel disease population with severe disease affection status. *Dig Dis Sci.* 2007;52:2716-24.
21. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, et al. Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1661-5.
22. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Plaza S, Delgado S, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to stricturing disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg.* 2005;242:693-700.
23. Renda MC, Orlando A, Civitavecchia G, Criscuolo V, Maggio A, Mocciaro F, et al. The role of CARD15 mutations and smoking in the course of Crohn's disease in a Mediterranean area. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:649-55.
24. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:854-66.
25. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease : definitions and diagnosis. *Gut* 2006;55:1-15.
26. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR, et al. Toward and integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report or a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.
27. Rüegg C, Hersberger M, Wusk B, Rentsch K, Kullak-Ublick GA, von Eckardstein A, et al. Detection of the Arg702Trp, Gly908Arg and Leu1007fsinsC polymorphisms of the NOD2/CARD15 gene by real-time PCR with melting curve analysis. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:494-498.
28. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:599-603.
29. De Diego C, Alcántara M, Valle J, Pérez-Gruoso MJ, Muñoz-Rosas C, Carrobes JM, et al. Frequency of CARD15 Polymorphisms in Patients with Crohn's Disease from Toledo, Spain: Genotype-Phenotype Correlation. *Genet Test* 2006;10:178-85.
30. Alvarez-Lobos M, Arostegui JI, Sans M, Tassies D, Piu J, Reverter JC, Pique JM, et al. Combined type-1 plasminogen activator inhibitor and NOD2/CARD15 genotyping predicts complicated Crohn's disease behaviour. *Alim Pharmacol Ther* 2007;25: 429-40.
31. Mendoza JL, Murillo LS, Fernández L, Peña AS, Lana R, Urcelay E, et al. Prevalence of mutations of the NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in Spanish patients with Crohn's disease. *Scan J Gastroenterol* 2003;38:1235-40.
32. Núñez C, Barreiro M, Domínguez-Muñoz JE, Lorenzo A, Zapata C, Peña AS. CARD15 mutations in patients with Crohn's disease in a homogeneous Spanish population. *Am J Gastroenterol* 2004;99:450-6.
33. Heresbach D, Gicquel-Douabin V, Birebent B, D'halluin PN, Heresbach-Le Berre N, Dreano S, Siproudhis L, et al. NOD2/CARD15 gene polymorphisms in Crohn's disease: a genotype-phenotype analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:55-62.
34. Bianchi V, Maconi G, Ardizzone S, Colombo E, Ferrara E, Russo A, et al. Association of NOD2/CARD15 mutations on Crohn's disease phenotype in an Italian population. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:217-23.
35. Hradsky O, Lenicek M, Dusatkova P, Bronsky J, Nevala J, Valtro-

- va V, et al. Variants of CARD15, TNFA and PTPN22 and susceptibility to Crohn's disease in the Czech population: high frequency of the CARD15 1007fs. *Tissue Antigens*. 2008;71:538-47.
36. Thjodleifsson B, Sigthorsson G, Cariglia N, Reynisdottir I, Gudbjartsson DF, Kristjansson K, et al. Subclinical intestinal inflammation: an inherited abnormality in Crohn's disease relatives? *Gastroenterology* 2003; 124: 1728– 1737.
 37. Medici V, Mascheretti S, Croucher PJ, Stoll M, Hampe J, Grebe J, et al. Extreme heterogeneity in CARD15 and DLG5 Crohn disease-associated polymorphisms between German and Norwegian populations. *Eur J Hum Genet*. 2006;14:459-68.
 38. Yamazaki K, Takazoe M, Tanaka T, Kazumori T, Nakamura Y. Absence of mutation in the NOD2/CARD15 gene among 483 Japanese patients with Crohn's disease. *J Hum Genet* 2002; 47: 469– 472.
 39. Leong RW, Armuzzi A, Ahmad T, Wong ML, Tse P, Jewell DP, Sung JJ. NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1465– 1470.
 40. Rodrigo L, Martínez-Borra J, Garrote JA, Niño P, León AJ, Riestra S, et al. Las mutaciones del gen CARD15 presentan escasa relación con los fenotipos de la enfermedad de Crohn en Asturias. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:570-5.
 41. Ogura Y, Lala S, Xin W, Smith E, Dowds TA, Chen FF, et al. Expression of NOD2 in Paneth cells: a posible link to Crohn's ileitis. *Gut* 2003;52:1591-7.
 42. Barreiro M, Núñez C, Domínguez-Muñoz JE, Lorenzo A, Barreiro F, Potel J, et al. Association of NOD2/CARD15 mutations with previous surgical procedures in Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:547-53.
 43. Cukovic-Cavka S, Vermeire S, Hrstic I, Claessens G, Kolacek S, Jakic-Razumovic J, et al. NOD2/CARD15 mutations in Croatian patients with Crohn's disease: prevalence and genotype-phenotype relationship. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:895-9.
 44. Seiderer J, Brand S, Herrmann KA, Schnitzler F, Hatz R, Crispin A, et al. Predictive value of the CARD15 variant 1007fs for the diagnosis of intestinal stenoses and the need for surgery in Crohn's disease in clinical practice: results of a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1114-21.
 45. Laghi L, Costa S, Saibeni S, Bianchi P, Omodei P, Carrara A, et al. Carriage of CARD15 variants and smoking as risk factors for resective surgery in patients with Crohn's ileal disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:557-64.
 46. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol* 2007;13:6134-9.
 47. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coene-grachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-72.
 48. Seiderer J, Schnitzler F, Brand S, Staudinger T, Pfennig S, Herrmann K, et al. Homozygosity for the CARD15 frameshift mutation 1007fs is predictive of early onset of Crohn's disease with ileal stenosis, entero-enteral fistulas, and frequent need for surgical intervention with high risk of re-stenosis. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:1421-32.
 49. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *Int J Colorectal Dis*. 2008;23:1213-21.

Correspondencia:

E. Leo-Carnerero (eleoc@telefonica.net)
 Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
 Avda Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla.

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>

RELEVANCIA DE LA CARGA FAMILIAR EN UN PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL OFERTADO A FAMILIARES EN PRIMER GRADO

M. Rodríguez-Perálvarez (ropeml@hotmail.com), L. Castillo-Molina, A.J. Hervás-Molina, A. Naranjo-Rodríguez, P. Soto-Escribano, C. Llamaza-Torres, L. Vida-Pérez, J.M. Angel-Rey, E. Pérez-Rodríguez, B. Agüera-Arroyo, A. ReyesLópez, V. García-Sánchez, B. Calero-Ayala, C. Gálvez-Calderón, A. González-Galilea, J.F. De Dios-Vega

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

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia muy frecuente a nivel mundial que implica una alta morbilidad. Además se conoce que la historia familiar es el principal factor de riesgo para su aparición. Por ello, se han desarrollado programas de cribado mediante colonoscopia dirigidos a este grupo de riesgo. En nuestro medio no existen trabajos orientados a conocer los resultados de la difusión de estas recomendaciones.

Objetivos: 1º) Identificar las características familiares y personales de la población que accede al programa de prevención de CCR por antecedentes familiares de primer grado. 2º) Analizar los hallazgos relevantes en la colonoscopia según la carga familiar. 3º) Verificar la adecuación de la indicación de la colonoscopia de cribado.

Pacientes y método: Estudio prospectivo analítico en el que se incluyeron aquellos pacientes que acudieron a Consultas Externas de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba para inicio o continuación de un programa de prevención de CCR por antecedentes familiares entre el 01-09-2007 y el 16-05-2008.

Resultados: Se incluyeron 230 pacientes en los que se realizaron 332 colonoscopias dentro del programa de prevención de CCR por antecedentes familiares de primer grado de CCR en el período citado. Los pacientes con adenoma avanzado/CCR tuvieron una edad mayor (60,33 +/- 10,18 años contra 50,44 +/- 11,42; $p=0.002$). El antecedente personal de pólipos fue el factor que con más fuerza se asoció a adenoma avanzado/CCR (RR 5,64 IC95% 1,68-18,95). La edad adecuada de realización de la primera colonoscopia se asoció a una tasa menor de CCR (0%) que una edad superior (4,3%) de forma significativa ($p=0,03$). Además la adecuación a los intervalos de colonoscopia aconsejados permitió el diag-

nóstico precoz de mayor número de adenomas avanzados/CCR ($p=0.001$).

Conclusiones: El 6,5 % de la población estudiada presenta lesiones avanzadas o carcinomas asintomáticos. La edad y el antecedente de pólipos adenomatosos incrementan de forma independiente el riesgo de desarrollar adenomas avanzados y CCR en el futuro. Es necesario concienciar a la población para comenzar con colonoscopias de cribado a una edad adecuada y seguir las recomendaciones establecidas en cuanto a intervalos en próximos controles.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta neoplasia más frecuente a nivel mundial y la segunda en España presentando una elevada morbilidad asociada¹. Aunque la supervivencia de la enfermedad a los 5 años es del 90% si se diagnostica en fase precoz, menos del 40% de los casos son diagnosticados en este periodo debido a la sintomatología escasa e inespecífica². La aplicación de programas de cribado mediante colonoscopia ha demostrado en trabajos prospectivos bien diseñados reducir el riesgo de cáncer colorrectal en individuos con historia familiar de este tipo de tumor³. Debido a esto es fundamental el cribado de la población de riesgo.

En la actualidad se diferencian dos tipos de CCR: esporádico y hereditario. Éste último grupo supone el 20% del total de CCR e incluye a su vez dos categorías bien definidas: la poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNP). Los criterios clínicos más aceptados para la identificación del CCHNP son los denominados criterios de Ámsterdam. Sin embargo, el porcentaje de PAF y CCHNP no supera el 10% del total por lo que existe un importante grupo de riesgo compuesto por individuos con antecedentes familiares de primer grado que no se adecuan a los criterios de Ámsterdam.

Tabla 1. Descriptivo de las variables

V. Cuantitativas	Media +/- DS	V. Cualitativas	Frecuencia N (%)
Edad (años)	51,08 +/- 11,95	Sexo	Hombre 91 (39,6%) Mujer 139 (60,4%)
Nº de familiares	2,01 +/- 1,34	Antecedente pólipos	Si 161 (70%) No 69 (30%)
Nº de generaciones	1,37 +/- 0,57	Criterios de Amsterdam	Si 22 (9,6%) No 208 (90,4%)
Edad familiar más joven (años)	58,3 +/- 15,13	Adecuación edad	Si 115 (50%) No 115 (50%)
_____	_____	Adecuación intervalo	Si 16 (28,1%) No 41 (71,9%)
_____	_____	Tramo explorado	Completa 200 (87,7%) Incompleta 30 (12,3%)
_____	_____	Diagnóstico	Normal 175 (76,1%) Adenoma 40 (17,4%) A. avanzado 10 (4,3%) CCR 5 (2,2%)

Esta clasificación es debida a que cada vez es más evidente que la predisposición genética es importante en un número sustancial de CCR siendo la historia familiar el principal factor de riesgo conocido para el desarrollo de esta enfermedad. Se ha comprobado que el hecho de presentar al menos un familiar de primer grado afecta aumenta a más del doble la probabilidad de un individuo de padecer la enfermedad con respecto a la población general. Si presenta dos familiares de primer grado este aumento será de 5 a 6 veces mayor⁴.

Es por ello que los programas de cribado de CCR ofertados a familiares de primer grado difieren de los de la población general con un comienzo más precoz y un seguimiento más estrecho^{5,6}. En nuestro medio no existen trabajos orientados a conocer los resultados de la difusión de estas recomendaciones.

En este estudio se valora la relevancia de la carga familiar en un programa de cribado de CCR ofertado a familiares de primer grado en el que los objetivos son los siguientes:

1º) Identificar las características familiares y personales de la población que accede al programa de prevención de CCR por antecedentes familiares de primer grado.

2º) Analizar los hallazgos relevantes en la colonoscopia según la carga familiar.

3º) Verificar la adecuación de la indicación de la colonoscopia de cribado.

Pacientes y método

Se trata de un estudio analítico prospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes que acudieron 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. Se procedió a la recogida prospectiva y protocolizada de los antecedentes familiares y fueron relacionados con el resultado de las colonoscopias y estudios histológicos realizados a los pacientes entre Enero de 2002 y el 20-06-2008. 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. Se considera adecuación en el intervalo entre colonoscopias cuando el control se realiza en lo estipulado por las guías de práctica clínica ± 1 año.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS 15.0 para Windows constando de tres fases. En la primera se realizó un estudio descriptivo en el que se presentan las variables recogidas (variables cualitativas mediante tablas de frecuencia y variables cuantitativas mediante media $\pm$ -desviación típica). En la fase analítica posterior se aplicaron los test de contraste de hipótesis oportunos para la comparación de variables cuantitativas y cualitativas recurriendo a pruebas no paramétricas en los casos en que resultados obtenidos lo exigieron. En la fase final se realizó un análisis multivariante para control de posibles factores de confusión. La variable dependiente fue la presencia en la colonoscopia de adenoma avanzado/CCR. Como variables independientes se incluyeron aquellas que habían obtenido una significación de $p < 0,2$ en el análisis univariante. Mediante

el procedimiento de selección metódica hacia atrás se fueron eliminando una a una aquellas variables cuyo estadístico de Wald poseía una significación mayor a 0,15. La comprobación del modelo reducido con el modelo que incluye las variables eliminadas se realizó con el test de la razón de verosimilitud. La escala de las variables continuas fue valorada mediante la prueba de Box Tidwell. Se estudiaron las posibles interacciones entre variables. Aquellas que obtuvieron una significación entre 0,15 y 0,05 fueron estudiadas como posibles factores de confusión, considerándolas como tales y el porcentaje de cambio de los coeficientes era mayor a 15%. Como prueba diagnóstica de casos extremos se utilizó la distancia de Cook. El estadístico de Hosmer-Lemeshow, basado en los percentiles, se empleó para valorar la bondad de ajuste.

Todos los contrastes de hipótesis han sido bilaterales y para una $p < 0,05$.

Resultados

Estudio descriptivo de las variables

Se realizaron en nuestro centro un total de 332 colo-

noscopias 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 de los pacientes incluidos fue de $51 \pm 11,9$ años, siendo 91 hombres (39,6%) y 139 mujeres (60,4%). La media de familiares afectados fue de $2 \pm 1,3$ (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 $58,4 \pm 15,3$ 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 $49,6 \pm 12$ 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 5 CCR (2,2%). El 50% (115) de las colonoscopias cumplían adecuación en cuanto a la edad de realización, pero sólo 16 (28,1%) se ajustaban a los intervalos de tiempo establecidos. Estos resultados se resumen en la [Tabla 1](#).

Tabla 2. Resultados análisis univariante. Variables evaluadas según la presencia en la colonoscopia de pólipo avanzado o CCR

	Nº (%) pacientes		
	Normal ó Adenoma precoz n=215 (93,5%)	Adenoma avanzado ó CCR n= 15 (6,5%)	P
Edad (años) Media (DE)	50,44 (11,82)	60,33 (10,18)	0,002
Sexo			1
Hombre	85 (93,4%)	6 (6,6%)	
Mujer	130 (93,5%)	9 (6,5%)	
Número de familiares Media (DE)	2,05 (1,37)	1,47 (0,83)	0,107
Edad familiar más joven Media (DE)	57,98 (15,03)	64,93 (15,46)	0,085
Número de generaciones			0,780
1 generación	146 (93%)	11 (7%)	
> 1 generación	69 (94,5%)	4 (5,5%)	
Antecedente de pólipos			< 0,001
SI	58 (84,1%)	11 (15,9%)	
NO	157 (97,5%)	4 (2,5%)	
Criterios Ámsterdam			0,372
Los cumple	193 (92,8%)	22 (100%)	
No los cumple	15 (7,2%)	0 (0%)	
Adecuación edad			1
SI	107 (93%)	8 (7%)	
NO	108 (93,9%)	7 (6,1%)	
Adecuación intervalo			0,001
SI	10 (62,5%)	40 (97,6%)	
NO	6 (37,5%)	1 (2,4 %)	

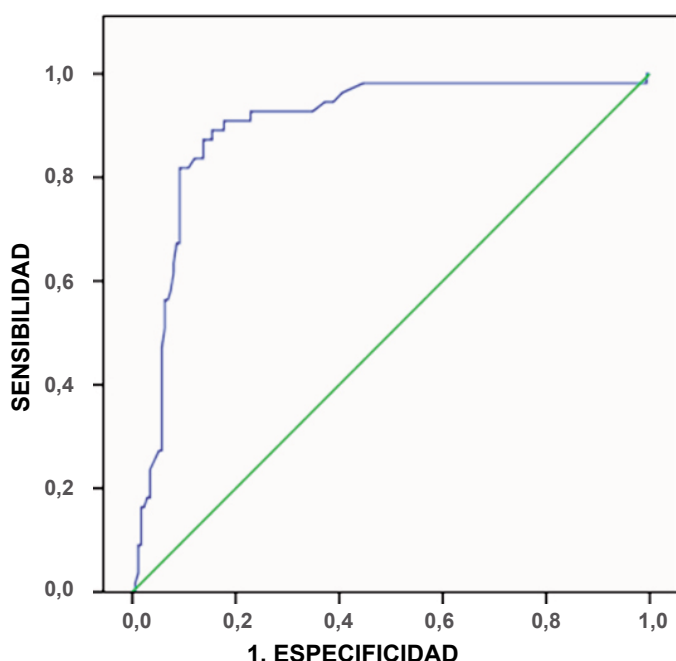


Figura 1

Curva ROC regresión logística múltiple.

Análisis univariante

El hallazgo en la colonoscopia de un adenoma avanzado o CCR se asoció con significación estadística con la edad del paciente y los antecedentes personales de pólipos así como en la adecuación en cuanto a la edad de realización de la primera colonoscopia y a los intervalos de controles de colonoscopia posteriores.

Los pacientes que fueron diagnosticados de adenoma avanzado/CCR en la colonoscopia presentaron una edad significativamente superior que los pacientes con colonoscopia normal o con adenomas no avanzados ($60,3 \pm 10,1$ años y $50,44 \pm 11,8$ años respectivamente; $p = 0,002$).

En cuanto al sexo, en los varones se detectaron 31 lesiones (34,1%) mientras que las mujeres sólo presentaron 24 (17,3%). Dichas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,006$). Sin embargo esto no se tradujo en un mayor número de adenomas avanzados o CCR ya que los hombres presentaron 6 lesiones de este tipo (6,6%) mientras que las mujeres presentaron 9 (6,5%) ($p = 1$).

Por otro lado, de los 69 pacientes con antecedentes personales de pólipos, 11 (15,9%) presentaron adenomas avanzados o CCR mientras que de los 161 pacientes sin antecedentes de pólipos, sólo 4 (2,5%) presentaron lesiones de este tipo. Estas diferencias son estadísticamente muy significativas ($p < 0,001$).

La edad adecuada de realización de la primera colonoscopia se asoció a una tasa menor de CCR (0%) que una edad superior (4,3%) de forma significativa ($p = 0,03$).

Durante el periodo de recogida de datos, 57 pacientes (26,1% del total) se sometieron a más de una colonoscopia. De los 16 pacientes que se ajustaron al intervalo de controles recomendado, se detectaron 6 casos (37,5%) de adenoma avanzado/CCR. De los 41 pacientes que no se ajustaron a este intervalo sobrepasando el tiempo recomendado, sólo se detectó un paciente (2,4%) con adenoma avanzado/CCR. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0,001$).

El resto de variables contrastadas incluyendo el número de familiares afectos, la edad del familiar más joven, el número de generaciones afectadas y el cumplimiento de los criterios de Ámsterdam no se relacionaron de forma significativa con la probabilidad de encontrar adenomas avanzados o CCR en la colonoscopia (Tabla 2).

Análisis multivariante (regresión logística múltiple):

Se consideró como variable dependiente la presencia o no de adenoma avanzado/CCR. Se incluyeron como variables independientes aquellas que obtuvieron una significación $p < 0,20$ en el análisis univariante. Éstas fueron: edad (años), antecedentes de pólipos (sí o no), número de antecedentes familiares, edad del familiar más joven (años), número de generaciones afectadas y adecuación de edad en la colonoscopia (sí o no). La variable adecuación de colonoscopia por intervalo no pudo ser incluida ya que sólo el 26,1% del total de pacientes se realizaron más de una colonoscopia en el periodo de inclusión.

Las variables adecuación por edad, sexo, número de generaciones afectas y edad del familiar más joven fueron eliminadas (test de la razón de verosimilitud = 4,27; $p > 0,05$; GL 4). Todas las variables presentaron una escala lineal. Se valoraron las posibles interacciones siendo no significativas. Ningún paciente presentó una distancia de Cook superior a uno.

En el modelo final quedaron como únicas variables con valor predictivo independiente para adenoma avanzado/CCR, la edad del paciente y el antecedente personal de pólipos (Tabla 3).

En cuanto a la edad del paciente, por cada aumento de un año existe un 5,8% más de probabilidad de presentar un adenoma avanzado/CCR (OR 1,058; IC 95% 1,009-1,110; $P = 0,02$).

El antecedente personal de pólipos en exploraciones previas fue el factor que se asoció con más firmeza a la presencia de adenoma avanzado/CCR. De hecho, un paciente con antecedente de pólipos mostró 5,6 veces más probabilidad de presentar un adenoma avanzado/CCR con respecto a un paciente sin antecedente de pólipos (OR = 5,648; IC95% 1,683-18,95).

Dicho modelo obtuvo una buena bondad de ajuste (Estadístico Hosmer-Lemeshow 7,86 (GL 8; $p = 0,447$) siendo el área bajo la curva ROC de 0,898 (IC95% = 0,85-0,95) (Figura 1).

Discusión

Aunque es más correcto suponer que todos los cánceres tienen un componente genético en grado variable, la subdivisión del CCR en esporádico o hereditario no es un mero artificio, sino que permite establecer distintos grupos de riesgo a la hora de planificar un programa de cribado. En el caso de antecedentes familiares de primer grado de CCR, el

Tabla 3. Análisis regresión logística múltiple

VARIABLE	COEFICIENTE	ERROR ESTANDAR	P	OR	IC 95%
Edad	5,39	0,024	0,02	1,058	1,009-1,110
Antecedente pólipos	7,85	0,618	0,005	5,648	1,683-18,957

Test de la razón de verosimilitud= 4,27; $p>0,05$; GL 4. Estadístico Hosmer-Lemeshow 7,86 (GL 8; $p=0,447$).

cribado mediante colonoscopia debe comenzar a los 40 años o 10 años antes del diagnóstico del familiar afecto más joven. El intervalo entre colonoscopias posteriores será de 5 años si el familiar más joven era menor de 60 años o si presenta más de un antecedente familiar de primer grado. Si dicho familiar era mayor de 60 años o presenta dos familiares afectados de segundo grado el intervalo entre colonoscopias recomendado es de 10 años^{5,6}.

En nuestro estudio, el 23,9% de las exploraciones ofertadas a individuos con antecedentes familiares de primer grado de CCR revelaron la presencia de una lesión. De ellas el 72,7% fueron adenomas sin displasia o con displasia leve/moderada, el 18,1% fueron adenomas con displasia grave y el 9,2% se correspondieron con CCR. Estos datos concuerdan con los previamente descritos en otras publicaciones^{7,8}.

Es bien conocido que la edad del paciente influye en el desarrollo de pólipos^{9, 10, 11}. En este trabajo dicha relación se ha mostrado estadísticamente significativa perfilándose la edad como un factor predictivo independiente para la presencia de adenomas avanzados y CCR con un aumento de un 5% de riesgo por cada año transcurrido.

En cuanto al sexo, se conoce por estudios previos que el cáncer colorrectal no presenta diferencias significativas en cuanto a sexo aunque se describe una cierta tendencia a presentarse con más frecuencia en hombres¹. En este trabajo los hombres presentaron un número de lesiones significativamente mayor en la colonoscopia. Sin embargo, dichas lesiones eran en su mayoría adenomas no avanzados. Analizando exclusivamente los adenomas avanzados y CCR no se han encontrado diferencias en cuanto a sexo.

En este estudio el antecedente personal de pólipos detectados en exploraciones anteriores fue el factor que con más fuerza se asoció a la presencia de adenoma avanzado/CCR multiplicando el riesgo de presentar esta lesión por más de cinco veces. Por tanto, habría que valorar acortar el intervalo de colonoscopias en el grupo de pacientes con antecedentes familiares que además tengan antecedentes personales de pólipos.

Hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de este estudio que, a pesar de haberse realizado con un tamaño muestral suficiente, el número absoluto de adenomas avanzados y CCR ha sido bajo. Es quizá por este hecho que factores como el número de familiares o generaciones afectas así como el cumplimiento de los Criterios de Ámsterdam no hayan obtenido significación estadística a diferencia de otras publicaciones¹². Probablemente con un tamaño muestral más amplio que incluya más pacientes con adenomas avanzados

y CCR, dichas variables alcanzasen la significación. En cualquier caso, estos factores no parecen tener la relevancia de otros como la edad y el antecedente de pólipos. No obstante, con las recomendaciones actuales, los controles serán similares independientemente de la carga familiar del individuo.

Existen dos aspectos en este estudio que requieren una mención especial. De un lado, la edad adecuada de comienzo del cribado no ha mostrado influir de forma significativa en la detección de adenomas avanzados o CCR (ver **tabla 1**). Sin embargo, al analizar exclusivamente los pacientes en los que se detectó CCR, se encuentra que ninguno de los individuos que comenzaron el cribado a una edad adecuada fueron diagnosticados de CCR mientras que cinco de los pacientes que comenzaron el cribado a una edad superior a la recomendada (4,6%) obtuvieron este diagnóstico. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p=0,03$). Por ello, creemos que es fundamental concienciar a la población con antecedentes familiares de primer grado de CCR para que comiencen con el cribado a una edad adecuada según las recomendaciones actuales⁵.

El otro aspecto a destacar es la adecuación en cuanto a intervalo entre colonoscopias de control. Cincuenta y siete pacientes fueron sometidos a dos exploraciones de control durante los 8 meses que duró la recogida de datos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que estos pacientes han sido seleccionados clínicamente ya que en ellos se realizó una revisión precoz puesto que presentaban alguna lesión de riesgo en la colonoscopia inicial. Por ello, la interpretación los datos arrojados en cuanto a esta variable deben ser interpretados con mucha cautela. No obstante, consideramos fundamental transmitir al paciente la necesidad de adecuarse a los intervalos entre colonoscopias que le recomiende su gastroenterólogo o médico de cabecera.

En resumen, el 6,5 % de la población estudiada presenta lesiones avanzadas o carcinomas asintomáticos. La edad y el antecedente de pólipos adenomatosos incrementan de forma independiente el riesgo de desarrollar adenomas avanzados y CCR en el futuro. La edad adecuada de realización de la primera colonoscopia se asocia a una frecuencia significativamente menor de CCR. Por ello, es necesario concienciar a la población para comenzar con colonoscopias de cribado a una edad adecuada y seguir las recomendaciones establecidas en cuanto a intervalos en próximos controles. Finalmente, en vista a los resultados arrojados de este estudio, consideramos recomendable plantear un seguimiento más exhaustivo al subgrupo de pacientes con antecedentes familiares de CCR que han demostrado tener pólipos en exploraciones anteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ: Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*, 2009. Ahead to print (available at <http://caonline.amcancersoc.org>).
2. Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al: The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*; 2000; 88: 2398-424.
3. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ*; 2005; 331: 1047-53.
4. Butterworth AS, Higgins JPT, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*; 2006; 42: 216-27.
5. NCCN clinical practice guidelines in oncology: colorectal cancer screening. V.I. 2007.
6. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J; et al: Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and Rationale-Update Based on New Evidence. *Gastroenterology*; 2003; 124: 544-60.
7. Armelao S; Tasini E; Franceschini E: Colonoscopic findings in first degree relatives of patients with colorectal cancer: a population based screening program. *Gut*; 2008; 57 (Supl II)
8. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S, et al; ANGH Group: Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007; 133: 1086-92.
9. Johnson DA, Gurney MS, Volpe RJ, Jones DM, VanNess MM, Chobanian SJ; et al: A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age related risk. *Am J Gastroenterol*; 1990; 85: 969-74.
10. DiSario JA, Foutch PG, Mai HD, Pardy K, Manne RK: Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic average-risk men. *Am J Gastroenterol*; 1991; 86: 941-5.
11. Martínez ME, Baron JA, Lieberman DA, Schatzkin A, Lanza E, Winawer SJ, et al: A pooled analysis of advanced colorectal neoplasia diagnoses after colonoscopic polypectomy. *Gastroenterology*; 2009; 136: 832-41.
12. Dove-Edwin I, de Jong AE, Adams J, Mesher D, Lipton L, Sasieni P, et al: Prospective results of surveillance colonoscopy in dominant familial colorectal cancer with and without Lynch syndrome. *Gastroenterology*; 2006; 130: 1995-2000.

Correspondencia:

M. Rodríguez-Perálvarez (ropeml@hotmail.com)

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía.
Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

TERAPIA ANTIVIRAL EN EL POST-TRASPLANTE HEPÁTICO TRAS LA RECURRENCIA DE HEPATITIS C: FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA

L. Castillo-Molina (*lauracastillo17@hotmail.com*), A. Poyato-González, E. Fraga-Rivas, L. Vida-Pérez, G. Costán-Rodero, P. Barrera-Baena, P. López-Cillero, J. Muntané-Relat, M. De la Mata-García

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

RESUMEN

Introducción: La infección por Virus C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (Tx). La reinfección ocurre de modo universal tras el Tx, evolucionando a cirrosis hasta en un 25% de los casos en 5 años, comprometiendo la viabilidad del injerto. No existe una estrategia eficaz para la prevención de la reinfección VHC, por lo que en la actualidad se considera una opción válida el tratamiento post-Tx, una vez se ha producido la reinfección del injerto. El tratamiento aceptado es interferón más ribavirina, pero su éxito es bajo sin la presencia de determinados factores predictivos de respuesta.

Objetivo: Detectar los factores pronósticos asociados con una respuesta viral sostenida del tratamiento en el período post trasplante.

Métodos: Revisión retrospectiva de una cohorte de 30 pacientes diagnosticados de recurrencia de hepatitis por VHC post trasplante y tratados durante 48 semanas.

Resultados: El único factor predictivo de respuesta viral sostenida es la rápida negativización de la carga viral durante el tratamiento.

Introducción

La infección por Virus C (VHC) es la principal indicación de trasplante hepático (Tx). La reinfección ocurre de modo universal tras el Tx, evolucionando a cirrosis hasta en un 25% de los casos en 5 años, comprometiendo la viabilidad del injerto. No existe una estrategia eficaz para la prevención de la reinfección VHC, por lo que en la actualidad se considera una opción válida el tratamiento post-Tx, una vez se ha producido la reinfección del injerto.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se trata de un análisis retrospectivo de la totalidad de los pacientes cirróticos trasplantados en nuestro Centro por el virus de la hepatitis C entre los años 2000-2007. Seleccionamos los pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina durante 12 meses con un seguimiento post-tratamiento de al menos 6 meses. Los criterios usados para el diagnóstico de la recurrencia del virus C post-trasplante incluían parámetros bioquímicos (ALT), virológicos (RNA-VHC) e histológicos. Todos los pacientes se habían realizado una biopsia hepática pretratamiento que confirmaba la recurrencia viral y excluía otras causas de alteraciones bioquímicas o histológicas. Se seleccionaron un total de 33 pacientes, de los cuales 30 fueron finalmente incluidos. Dos pacientes se excluyeron por fallecimiento durante el período de tratamiento y otro por tener un período de seguimiento insuficiente.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. Una vez confirmada la recurrencia viral, todos los pacientes recibieron tratamiento combinado con interferón pegilado alfa 2b (Schering-Plough, Kenilworth, NJ) ajustado por peso, administrado de forma subcutánea semanalmente y ribavirina oral diariamente (1000-1200 mg/día) durante 48 semanas, independientemente del genotipo viral. La dosis de ribavirina se redujo en casos de anemia hemolítica cuando la hemoglobina estaba por debajo de 9 gr/dl, administrando entonces darbopoetina (30 mgr semanalmente). La dosis de interferón pegilado se redujo en caso de leucopenia de menos de 1500 cel/ml (o menos de 500 polimorfonucleares por ml). En estos casos se añadió al tratamiento Filgrastim (300 mgr subcutáneos dos veces a la semana). Una historia clínica completa, examen físico exhaustivo y analítica completa fueron realizados antes de iniciar el tratamiento, cada 4 semanas durante

Tabla 1. Análisis Univariante (p<0.25)

Variable	p	Variable	p
Edad donante	0.330	Tiempo de Cirugía	0.997
Edad receptor	0.074	Tipo ICN	0.289
Sexo receptor	0.760	Predictor respuesta tto	0.009
Alcohol	0.090	Genotipo viral	0.903
CHC	0.283	Carga viral	0.570
Grupo donante	0.480	Esteatosis donante	0.467
CMV donante	1.000	Rechazo	0.844
Grupo receptor	0.486	Bolo de corticoides	1.000
CMV receptor	0.701	Momento de reinfección	0.151
Tiempo isquemia	0.730	Fibrosis en biopsia	0.443

el tratamiento y cada 8 semanas durante el período de seguimiento. Todos los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas no siendo necesaria la suspensión del mismo en ningún caso por efectos secundarios mayores (depresión mayor, rechazo o descompensación hepática).

La monitorización virológica se realizó en todos los pacientes usando la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa antes de comenzar el tratamiento y a las 4, 12, 24, 48 y 72 semanas.

Objetivo del estudio y definiciones

La recurrencia de hepatitis por virus C en el post-trasplante hepático es definida por la elevación de ALT, la detección de RNA viral en muestras de sangre periférica y una biopsia compatible. La respuesta viral rápida (RVR) se define como una determinación de RNA-VHC negativa a las 4 semanas del inicio del tratamiento. La respuesta viral precoz (RVP) se define como un descenso de RNA-VHC $> 2 \log_{10}$ del basal a las 12 semanas del inicio del tratamiento. La respuesta viral sostenida (RVS) se define como el RNA-VHC indetectable al final del tratamiento y que se mantiene 6 meses después de completado. Para este trabajo, hemos seleccionado variables del donante: edad, Citomegalovirus (CMV), grupo sanguíneo y grado intraoperatorio de esteatosis del injerto; del receptor: género, edad en el momento del trasplante, consumo de alcohol, coexistencia de hepatocarcinoma en el hígado explantado, grupo sanguíneo, "status" CMV, tiempo de isquemia, técnica quirúrgica, tipo de anticalcineurínico utilizado, uso de antimetabolitos, uso de bolos de esteroides si se detecta rechazo agudo, valor predictivo de la RVR y RVP, carga viral postquirúrgica de DNA-CMV, episodios de rechazo, tiempo desde el trasplante hasta diagnosticar la reinfección, grado de fibrosis en la biopsia hepática y tiempo desde el diagnóstico de la reinfección, hasta el inicio del tratamiento; y características del virus: genotipo y carga viral basal. El principal objetivo de este estudio es determinar las variables estadísticamente asociadas a la respuesta viral sostenida al tratamiento.

Análisis estadístico

El análisis fue realizado usando el software 12.0. Se consideró como estadísticamente significativa una $P < 0,05$. Las variables continuas se estratificaron según sus valores de medias para ser comparados como variables categóricas. El análisis univariante de los medias independientes para variables continuas se realizó con en test de Mann-Whitney para variables no paramétricas. Las asociaciones entre variables discretas se realizaron con X^2 o con el test exacto de Fisher. El análisis multivariante se realizó con regresión logística para detectar la contribución independiente de las diferentes variables a la respuesta viral sostenida, excluyendo aquellas cuyo nivel de significación "p" mayor de 0,25.

Resultados

Treinta pacientes completaron las 48 semanas de tratamiento y se incluyeron en nuestro estudio. Veintitrés de ellos (76,7%) eran varones. La edad media del trasplante fue de $49,3 \pm 8,1$ años (rango 35-67). Cuatro pacientes (13,3%) tenían una cirrosis de origen mixto (virus C y alcohol) y 10 pacientes (33,3%) tenían un hepatocarcinoma injertado en el momento del trasplante. En cuanto al genotipo, el 60% de los pacientes ($n=18$) eran portadores de un virus con genotipo 1, 6,7% ($n=2$) genotipo 3 y otro 6,7% ($n=2$) genotipo 4. No había ninguno con genotipo 2 y en el 26,7% de los casos ($n=8$) se desconocía el genotipo. El 43,4% ($n=13$) de los pacientes no presentaron ninguna respuesta al tratamiento, se produjo RVR en el 10% ($n=3$), RVP con descenso de 2 logaritmos de la carga viral en el 23,3% ($n=7$) y PVP con negativización de la carga que era positiva a las 4 semanas en otro 23,3% ($n=7$). A los seis meses de la finalización del tratamiento un 33,3% ($n=10$) de los pacientes mantenía la RVS.

Se consideró como variable dependiente la respuesta viral sostenida o no al tratamiento. Se incluyeron como variables independientes aquellas que obtuvieron una significación $p < 0,25$ en el análisis univariante (tabla 1). Para el análisis multivariante fueron seleccionadas cuatro variables de las veintidós que fueron analizadas: edad del receptor,

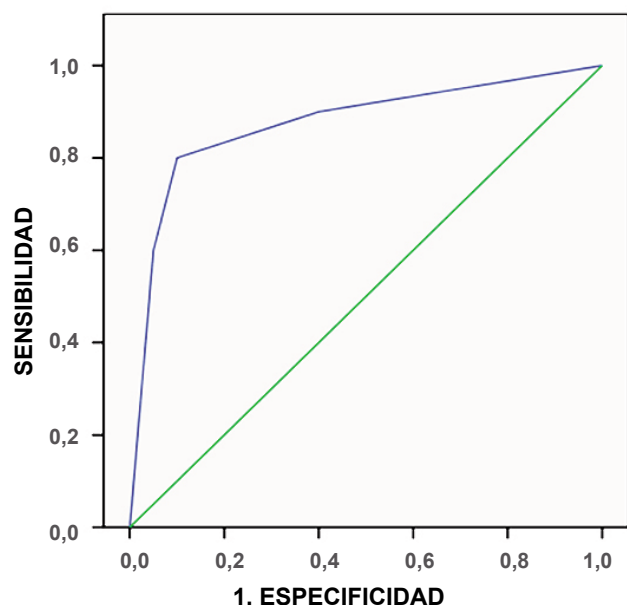


Figura 1

Curva ROC regresión logística múltiple. AUC ROC=0.875 (IC95% 0.724-1.026).

consumo de alcohol, predictor de respuesta antiviral durante el tratamiento (momento de negativización del RNA-VHC) y tiempo desde el trasplante hasta la comprobación de la reinfección. Estas variables constituyeron el modelo mayor. Mediante regresión logística se detectó que los parámetros predictores de respuesta viral durante el tratamiento y la edad del receptor resultaban significativos. En realidad, la edad no era estadísticamente significativa pero permanece en el modelo por la existencia de interacción.

Por tanto, en el modelo final quedaron como únicas variables con valor predictivo independiente para respuesta al tratamiento, la presencia de RVR y RVP. Dicho modelo obtuvo una buena bondad de ajuste (Estadístico Hosmer-Lemeshow $C=5,43$ (GL=7; $p=0,608$) (Tabla 2) siendo el área bajo la curva ROC de AUC ROC=0,875 (IC95% 0,724-1.026) (Figura 1).

La presencia de RVP fue el factor que más fuertemente se asoció a la RVS (OR 77,8; IC 95% 3,78 - 1602,06; $p=0,005$). El hecho de presentar una RVP también se asoció

con la RVS pero no mostró significación estadística (OR 2,9, IC 95% 0,123 - 68,52; $p=0,508$)

En conclusión, el único factor de respuesta viral sostenida de hepatitis C tras el trasplante hepático en nuestra cohorte fue la negativización precoz de la carga viral monitorizada a las 4 semanas del inicio del tratamiento (RVR $p<0,05$)

Discusión

La recurrencia de la infección por el virus C es universal en los pacientes trasplantados en los que el virus se detecta en sangre antes del trasplante¹. La infección del injerto se produce inmediatamente tras el trasplante, y consecuencia de dicha infección y de la respuesta del huésped, se produce el daño hepático. La recurrencia de la hepatitis puede presentar dos formas de presentación: la hepatitis crónica C del injerto que es la más frecuente y tiene un curso clínico muy similar a la de los pacientes no trasplantados, pero con mayor rapidez de evolución de la fibrosis. La forma menos frecuente es la hepatitis colestásica fibrosante¹⁴.

Alrededor de un 20-30% de los pacientes desarrolla cirrosis del injerto durante los primeros 5 años post trasplante^{1,4,5}, lo que ocasiona una menor supervivencia del injerto y del paciente en pacientes trasplantados por hepatitis C que en los trasplantados por otras causas^{6,7,8}.

Los parámetros analíticos suelen permanecer normales durante los primeros meses post trasplante (de 1 a 6 meses), para posteriormente experimentar una elevación de las transaminasas. La biopsia es obligada para descartar otras complicaciones de disfunción del injerto como el rechazo, y en ella pueden observarse cambios de hepatitis aguda similares a los que se dan en pacientes no trasplantados (inflamación, necrosis focal lobular, cuerpos acidófilos y esteatosis macrovesicular^{1,4}). Esta fase se produce por daño directo del virus sobre el injerto, y por tanto, suele coincidir con un pico de viremia, cuya monitorización puede ayudarnos a diferenciarla del rechazo en el que la viremia se mantiene estable o incluso disminuye. Tras la fase de hepatitis aguda se produce la cronicación, que normalmente asocia un patrón analítico citolítico. No existe correlación entre los niveles de transaminasas y el daño histológico^{6,9}, por lo que precisamos de biopsias seriadas o métodos no invasivos como en fibroscan para determinar el curso de la enfermedad. Se acepta que la progresión de la fibrosis en pacientes trasplantados es más rápida que en los no trasplantados, pero existe gran

Tabla 2. Análisis regresión logística múltiple.

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	I.C. 95% para EXP (B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 Predict 1			9,279	2	0,010			
Predict 1 (1)	4,354	1,543	7,962	1	0,005	77,826	3,781	1602,060
Predict 1 (2)	1,068	1,612	0,439	1	0,508	2,908	0,123	68,522
Edad_Tx	-1,34	0,091	2,152	1	0,142	0,875	0,731	1,046
Constante	3,619	4,034	0,805	1	0,370	37,318		

Test razón Verosimilitud $G=17,956$; GL=3; $p<0,001$. Estadístico Hosmer-Lemeshow $C=5,43$; GL=7; $p=0,608$.

variabilidad interindividual^{5, 10, 11, 12} ya que están implicados tanto el efecto citopático del virus como la respuesta inmunitaria¹³. Existen muchos factores que permiten explicar la variabilidad en la evolución de la hepatitis C post trasplante que dependen del virus (genotipo, carga viral), huésped (respuesta inmunitaria, edad, sexo, raza, diabetes), donante (edad, HLA, esteatosis, donante vivo), cirugía (tiempo de isquemia, retrasplante, lesión de preservación, tipo de cirugía) y entorno (inmunosupresión, alcohol, fármacos, coinfección vírica n sobre todo VIH)¹⁴. Las opciones disponibles para mejorar el pronóstico de estos pacientes son escasas. No es posible impedir la reinfección universal del injerto, la única alternativa es el tratamiento antiviral con interferón (estándar o pegilado) y ribavirina, que puede utilizarse antes o después del trasplante, estando su eficacia en ambos casos limitada por una mala tolerancia, que dificulta la utilización de los fármacos a dosis plenas y durante un tiempo suficiente¹⁵⁻¹⁸. El retrasplante constituye la última opción para pacientes con fallo del injerto secundario a la hepatitis C recurrente, pero tiene una alta mortalidad precoz secundaria a infecciones y a la recurrencia del virus C en el segundo injerto¹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Berenguer M, López-Labrador FX, Wirth TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-8.
- Charlton M. Liver biopsy, viral kinetics, and the impact of viremia on severity of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl* 2003; 9(Supl 3):S58-S62.
- García-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:680-7.
- Samuel D, Forx X, Berenguer M, Trautwein C, Burroughs A, Rizzetto M, et al. Report of the monothematic EASL conference on liver transplantation for viral hepatitis. *J Hepatol* 2006; 45:127-143.
- Prieto M, Berenguer M, Rayón M, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29:250-6.
- Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-210.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Long-term outcome of liver transplant for chronic hepatitis C: a 10 year follow up. *Transplantation* 2004; 77:223-6.
- Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-96.
- Berenguer M, Rayón M, Prieto M, Aguilera V, Nicolás D, Ortiz V, et al. Are post transplantation protocol liver biopsies useful in long term? *Liver Transpl* 2001;7:790-6.
- Berenguer M, Ferrel L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000; 32:673-84.
- Neumann UP, Berg T, Bahra M, Langrehr JM, Berg T, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004;41:830-6.
- Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Carrasco D, Rayón M, San Juan F, et al. Delayed onset on severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? *Liver Transpl* 2003; 1152-8.
- McCaughan GW, Zekry A. Mechanisms of HCV reinfection and allograft damage after liver transplantation. *J Hepatol* 2004;40: 368-74.
- Berenguer M, Prieto M, Rayón M, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32:852-8.
- Berenguer M. What determines the natural history of recurrent hepatitis C? *J Hepatol* 2005;42:448-56.
- Berenguer M. Treatment of hepatitis C after liver transplantation. *Clin Liver Dis* 2005;9:579-600.
- Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomized study. *Gastroenterology* 2003; 124:642-50.
- Neff GW, Montalbano M, O'Brien C, Nishida S, Safdar K, Bejarano PA, et al. Treatment of established recurrent hepatitis C in liver transplantation recipients with pegylated interferon alpha 2b and ribavirin therapy. *Transplantation* 2004; 78:303-7.
- Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis Lázaro J, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha 2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005; 43:53-9.

Correspondencia:

L. Castillo-Molina (lauracastillo17@hotmail.com))

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba.

SÍNDROME CARCINOIDE Y TUMORES NEUROENDOCRINOS GÁSTRICOS

S. Jiménez-Contreras (*susana.jc10@gmail.com*), J. Romero-Vázquez

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

Introducción

A pesar de que los tumores neuroendocrinos han sido considerados como una entidad infrecuente, los últimos estudios epidemiológicos basados en una base de datos norteamericana (US Surveillance Epidemiology and End Results, SEER) sugieren que su prevalencia ha aumentado sustancialmente en las últimas tres décadas, en gran parte debido a los avances en su conocimiento y a las técnicas diagnósticas actuales¹.

Dichos tumores fueron descritos por primera vez en 1888 por Lubarch. En 1907, S. Oberndorfer acuñó el término *karzinoide*, es decir, *carcinoma-like*, para describir a un grupo de tumores del tracto gastrointestinal que se consideraban con malignidad intermedia entre adenoma y carcinoma². Su naturaleza endocrina se describió en 1914 por Gosset y Mason y el conocido síndrome carcinoide en 1954 por Thorson.

Los tumores neuroendocrinos gástricos derivan de las células enterocromafines del cuerpo gástrico. Éstas son secretoras de histamina como respuesta a la estimulación de la gastrina para regular la secreción ácida. La transformación neoplásica de las células enterocromafines se asocia en la mayoría de los casos a elevadas concentraciones de gastrina. Como consecuencia de que aún son unos tumores raros, el manejo actual es subóptimo, siendo algunos pacientes sometidos a cirugías “inapropiadas”.

Clínica del síndrome carcinoide

La sintomatología del síndrome carcinoide depende de las sustancias secretadas específicamente por cada tumor. Estas neoplasias sintetizan, almacenan y secretan una amplia gama de aminas bioactivas y péptidos hormonales (Tabla 1). El síndrome carcinoide típico suele deberse a carcinoides metastásicos de intestino delgado. Es más frecuente que el atípico y se puede presentar con rubefacción, diarrea, dolor abdominal inespecífico, broncoespasmo, lesiones cutáneas pelagroides e insuficiencia cardíaca progresiva.

Los síntomas (Tabla 2) derivan de una alteración en el metabolismo del triptófano (Figura 1). En condiciones

Tabla 1. Productos secretores de los carcinoides

Aminas bioactivas

Serotonina
Histamina
Dopamina
Noradrenalina, adrenalina

Péptidos

Corticotropina (ACTH)
Calcitonina
Polipéptido pancreático
Secretina
Colecistocinina
Calicreína
Gastrina
Insulina
Proteína relacionada con la hormona paratiroidea
Sustancia P
Neurocinina A
Neuropéptido K
Encefalinas/endorfinas
Neurotensina
Cromogranina
ADH (vasopresina)
Somatostatina
Péptido afín al TRH
Péptido intestinal vasoactivo
Motilina

Tabla 2. Metabolismo del triptófano

Síntomas o síndromes	Prevalencia
Dolor abdominal inespecífico	15-72 %
Síntomas cardíacos	45-77 %
Broncoespasmo	2-19 %
Reacciones pelagroides	2-5 %
Síndrome de Cushing	Poco frecuente
Depresión	Poco frecuente
Anorexia	Poco frecuente
Artritis reumatoide	Poco frecuente
Alteraciones oftálmicas	Poco frecuente
Obstrucción uretral secundaria a fibrosis retroperitoneal	Poco frecuente
Enfermedad de Peyronie	Poco frecuente

normales, el 99% del triptófano adquirido con la dieta se metaboliza por acción de una oxidasa a ácido nicotínico, necesario para el metabolismo cerebral, cutáneo, etc.; y sólo un 1% se metaboliza por otra vía. Las células tumorales de los tumores neuroendocrinos captan hasta una 60% del triptófano alimentario, que se hidroxila masivamente a 5-hidroxitriptófano (5-HTF). Éste, bajo la acción de una decarboxilasa de aminoácidos aromáticos, se transforma en serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) que en hígado, en su mayoría, y en riñón, se degrada a 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA), que se elimina por la orina. Algunos tumores carecen de la enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos, produciendo grandes cantidades de 5-HTF. Esto da lugar al síndrome carcinoide

atípico, que se caracteriza por una rubefacción diferente, más pruriginosa, asma y síntomas de úlcus péptico (epigastalgia, hemorragia o perforación).

Rubefacción

Es el síntoma más frecuente. El 30-94% de los pacientes la presentan en algún momento de su evolución³⁻⁵. Su etiología es desconocida y no responde a antagonistas de la serotonina. El patrón característico de la rubefacción depende de la localización del tumor. Los tumores metastásicos de intestino medio dan lugar a la rubefacción del síndrome carcinoide típico y que consiste en lesiones rojo o púrpura en cabeza y cuello (pudiendo afectarse en ocasiones la parte superior del tronco), acompañadas de una sensación desagradable de calor, lagrimeo, edema facial y conjuntival, palpitaciones y hipotensión/hipertensión, de minutos u horas de evolución⁶. Por su parte, los tumores neuroendocrinos gástricos producen lesiones pruriginosas y eritematosas con zona central clara. Debe hacerse diagnóstico diferencial con el carcinoma de tiroides, el feocromocitoma, el linfoma, la anafilaxia, la mastocitosis y la rubefacción idiopática.

La rubefacción se desencadena por diferentes factores precipitantes: el estrés emocional o físico, el alcohol, algunos fármacos (calcio), comidas copiosas o ciertos alimentos (quesos, chocolate).

Diarrea

La diarrea es el segundo síntoma en frecuencia (presente en 38-68% de los pacientes). Suele presentarse asociada a la rubefacción, apareciendo de forma aislada en un 10-15%). Su etiología tampoco se conoce con exactitud, aunque, se ha asociado a diversos factores como la obstrucción intestinal parcial, la aceleración del tránsito intestinal o la hipertonía postprandial del colon⁷. Al contrario de lo que ocurre con la rubefacción, la diarrea sí responde a los antagonistas de la serotonina, principalmente al Ondansetrón^{3, 6}.

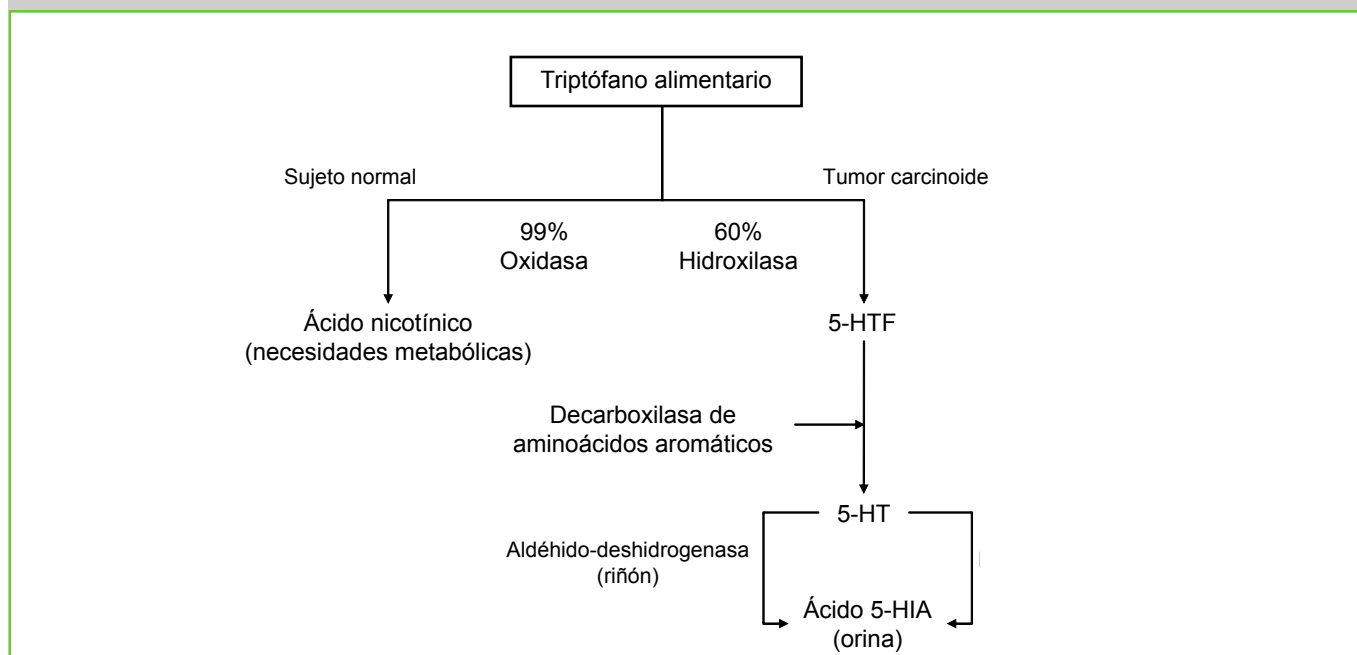
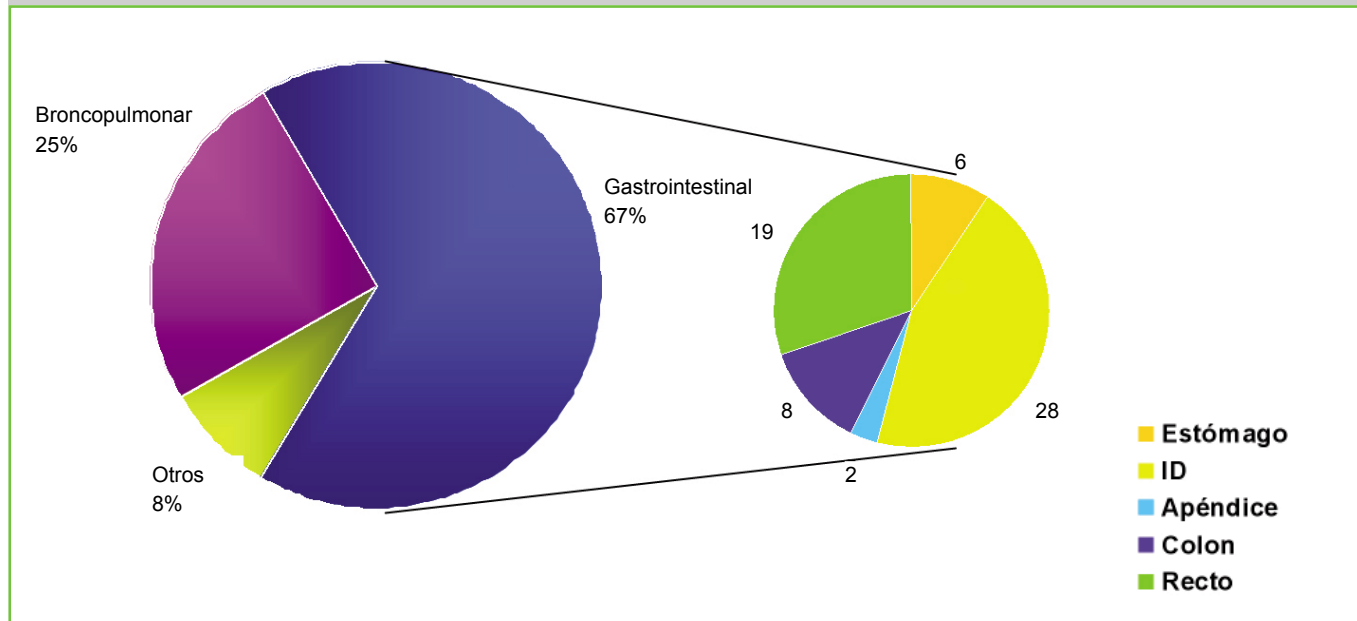
Figura 1. Sintomatología del síndrome carcinoide

Figura 2. Distribución por órganos de los tumores carcinoides

Crisis carcinoide

La crisis carcinoide o exacerbación aguda del síndrome carcinoide se desencadena en una serie de situaciones, casi siempre en el contexto de un estrés quirúrgico o anestésico, como por ejemplo: la fricción del abdomen antes de la cirugía, la inducción de la anestesia o la manipulación intraoperatoria del tumor. Hiperglucemia, rubefacción, hipertensión o hipotensión, taquiarritmias, broncoespasmo refractario (que puede ser mortal), pueden caracterizar estos episodios⁸. Debido a su gravedad, debe prevenirse con análogos de la somatostatina.

Cardiopatía carcinoide

Del 45 al 77% de los pacientes con síndrome carcinoide presentan alteraciones en la ecocardiografía. La lesión comienza con el depósito de placas fibrosas sobre las válvulas derechas, que produce insuficiencia y estenosis valvular, que con el tiempo desemboca en insuficiencia cardíaca derecha. La presencia de cardiopatía carcinoide supone una disminución significativa de la supervivencia de estos pacientes. El tratamiento puede hacerse con análogos de la somatostatina, aunque el gold standard es la sustitución valvular. La intervención tiene una alta mortalidad perioperatoria, sin embargo, aumenta la supervivencia y mejora los síntomas⁹.

Tumores carcinoides gástricos

Los tumores carcinoides nacen de las células del sistema neuroendocrino difuso presente en diversos órganos. La localización más frecuente es el tracto gastrointestinal, seguido del broncopulmonar, suponiendo estas dos, el 92% de todos los tumores neuroendocrinos (Figura 2). De los tumores gastrointestinales, por orden de frecuencia encontraríamos: intestino delgado, recto, colon, estómago, apéndice...

Tipos

Los tumores carcinoides gástricos se han clasificado clásicamente en tres tipos (Tabla 3)¹⁰.

El tipo 1 es el más frecuente (70-80%). Se asocia a la gastritis crónica atrófica autoinmune. La atrofia de la mucosa antral da lugar a aclorhidria y déficit de factor intrínseco. La aclorhidria de forma mantenida produce hipergastrinemia como consecuencia de la hipertrofia de las células G antrales¹¹. Esta degeneración ocurre en el 5% de los pacientes con gastritis crónica atrófica aunque su supervivencia a 5 años no disminuye en relación a la de la población normal según la edad.

El tumor carcinoide gástrico tipo 2 posee una malignidad intermedia, con un potencial metastásico de un 30%. Se asocian a gastrinomas y al síndrome de Zollinger-Ellison secundario, principalmente cuando se deben a una NEM-1. El 20% de éstos presentan un tumor carcinoide gástrico durante su evolución¹²⁻¹³. La mayoría de estos tumores se comportan de forma benigna, aunque existe un pequeño porcentaje que son más agresivos, no existiendo en la actualidad criterios objetivos que permitan distinguirlos¹⁴.

Los tumores tipo 3 son los de mayor potencial maligno, con una frecuencia de producir metástasis del 50-100%. Son tumores esporádicos que no evolucionan de otra lesión. Debido a su alta tasa de metástasis, tienen un peor pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 75-80%¹²⁻¹⁵.

Epidemiología

La incidencia de los tumores carcinoides gástricos ha experimentado un incremento significativo, al igual que el resto de carcinoides de otras localizaciones. Esto se debe no sólo a un aumento del uso de la gastroscopia diagnóstica. Si comparamos el aumento en la incidencia de los pólipos hiperplásicos, éste ha sido significativamente menor en comparación al sufrido por los tumores carcinoides gástricos, cuya incidencia se ha multiplicado por 6 en los últimos años¹⁶⁻¹⁷. Se ha propuesto como cofactor el aumento del uso de los inhibidores de la bomba de protones entre otros. El aumento en la disponibilidad y uso de la endoscopia digestiva alta ha supuesto también un cambio en la distribución por sexos. Mientras que, clásicamente, la mitad de estos tumores se

Tabla 3. Clasificación de los tumores carcinoides gástricos

Características	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Enfermedad asociada	Gastritis crónica atrófica A y Anemia perniciosa	Síndrome de Zollinger-Ellison y NEM-1	Ninguna
Proporción de tumores	80%	5%	15%
Localización del tumor	Fundus	Fundus (ocasionalmente antro)	Antro o fundus
Número de tumores	Múltiples	Múltiples	Único
Tamaño del tumor	<1 cm	<1 cm	2-5 cm
Niveles plasmáticos de gastrina	Altos	Altos	Normal
Secreción ácida gástrica	Baja	Altos	Normal
Pronóstico	Bueno	Bueno la mayoría. Minoría comportamiento más agresivo	Malo

diagnosticaban en mujeres, actualmente éstas suponen dos terceras partes, como consecuencia de una mayor detección de tumores tipo 1 en estadio asintomático. En el pasado, proporcionalmente se diagnosticaban muchos más tumores sin-tomáticos tipo 3¹⁸.

La supervivencia de los pacientes depende principalmente del tipo de tumor y el estadio en el momento del diagnóstico. La tasa de supervivencia a 5 años va del 7,1-21,2% de los pacientes con enfermedad metastásica, al 64,5-69,1% de los pacientes sin metástasis. Existen otros parámetros que determinan la supervivencia como la invasión vascular, el índice mitótico, el índice Ki67 (marcador histológico de proliferación) y el tamaño tumoral. Con estos datos, las lesiones pueden clasificarse en tumores con bajo potencial maligno (tamaño <1 cm sin invasión vascular), alto potencial maligno (grado histológico 2 ó 3, tamaño >3 cm, índice mitótico >9, índice Ki67 > 300). El resto de tumores compondrían una categoría de riesgo intermedio, con una estratificación del riesgo solo en función del tipo de tumor¹⁹.

Fisiopatología

Se considera a la hipergastrinemia como la responsable principal de los tumores carcinoides gástricos tipos 1 y 2. La ingestión de alimentos estimula la secreción de gastrina por parte de las células G antrales. Ésta se une a los receptores de membrana de colecistoquinina CCK-2 de las células enterocromafines, provocando la secreción de histamina. La histamina se une a su vez, a receptores H2 de las células parietales productores de ácido clorhídrico. Se ha demostrado en ratones, que la histamina es necesaria para la maduración de las células parietales²⁰. Además, la gastrina induce la proliferación de las células G.

En presencia de una gastritis crónica atrófica, las células parietales no tienen secreción ácida, lo que produce hipergastrinemia e hiperplasia de las células G. Pero sólo un pequeño porcentaje de las gastritis crónicas atróficas desembocan en tumor carcinoide, de lo que se deduce que deben existir otros factores predisponentes. Se han propuesto mutaciones genéticas, factores de crecimiento, infección bacteriana e influencia del mesénquima subyacente; que actuarían sobre mecanismos de apoptosis, proliferación y diferenciación.

A diferencia de los tumores tipo 1 y 2, donde los roles de los factores endocrinos y genéticos han sido bien estudiados, la patogenia de los carcinoides tipo 3 es aún desconocida. Se han asociado mutaciones y sobreexpresión del gen p53 con este tipo de tumores más pobremente diferenciados.

Clínica

La presentación clínica de estos tumores suele ser inespecífica, siendo un diagnóstico endoscópico incidental en un amplio porcentaje de casos. En una serie de 65 pacientes con carcinoides gástricos, 19 (29%) fueron diagnosticados durante el seguimiento de una gastritis atrófica en pacientes asintomáticos¹². La morfología endoscópica más frecuente son los pólipos. En los tipos 1 y 2 suelen observarse varios pólipos agrupados en racimos, mientras que el tipo 3 se presenta como una formación solitaria. La mucosa cercana puede ser normal (tipo 3), atrófica (tipo 1) o ulcerada (tipo 2) (**Figuras 3a y 3b**). La localización más frecuente es el cuerpo. El tipo 2 puede presentar afectación microscópica en antro, mientras que el tipo 3 puede asentar en cualquier parte del estómago.

En ocasiones, los tumores carcinoides pueden presentar síntomas que derivan del efecto mecánico del tumor o tener una base neuroendocrina. Los más frecuentes son dolor abdominal, náuseas/vómitos y hemorragia, dado que estos tumores pueden presentar anomalías vasculares por acción de factores de crecimiento vascular secretados por el propio tumor²¹.

Es muy infrecuente la presentación de los carcinoides gástricos como un síndrome carcinoide²². Cuando ocurre, lo hace como un síndrome atípico, secundario a la elevada concentración de 5-HTF ya que carecen de enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos.

Histopatología

Actualmente, las técnicas más útiles para el diagnóstico y clasificación de los tumores carcinoides son las de inmunohistoquímica (**Figuras 3c y 3d**). Se han descrito hasta 10 dianas en los tumores carcinoides, siendo la Cromogranina A y la Sinaptofisina las más importantes²³.

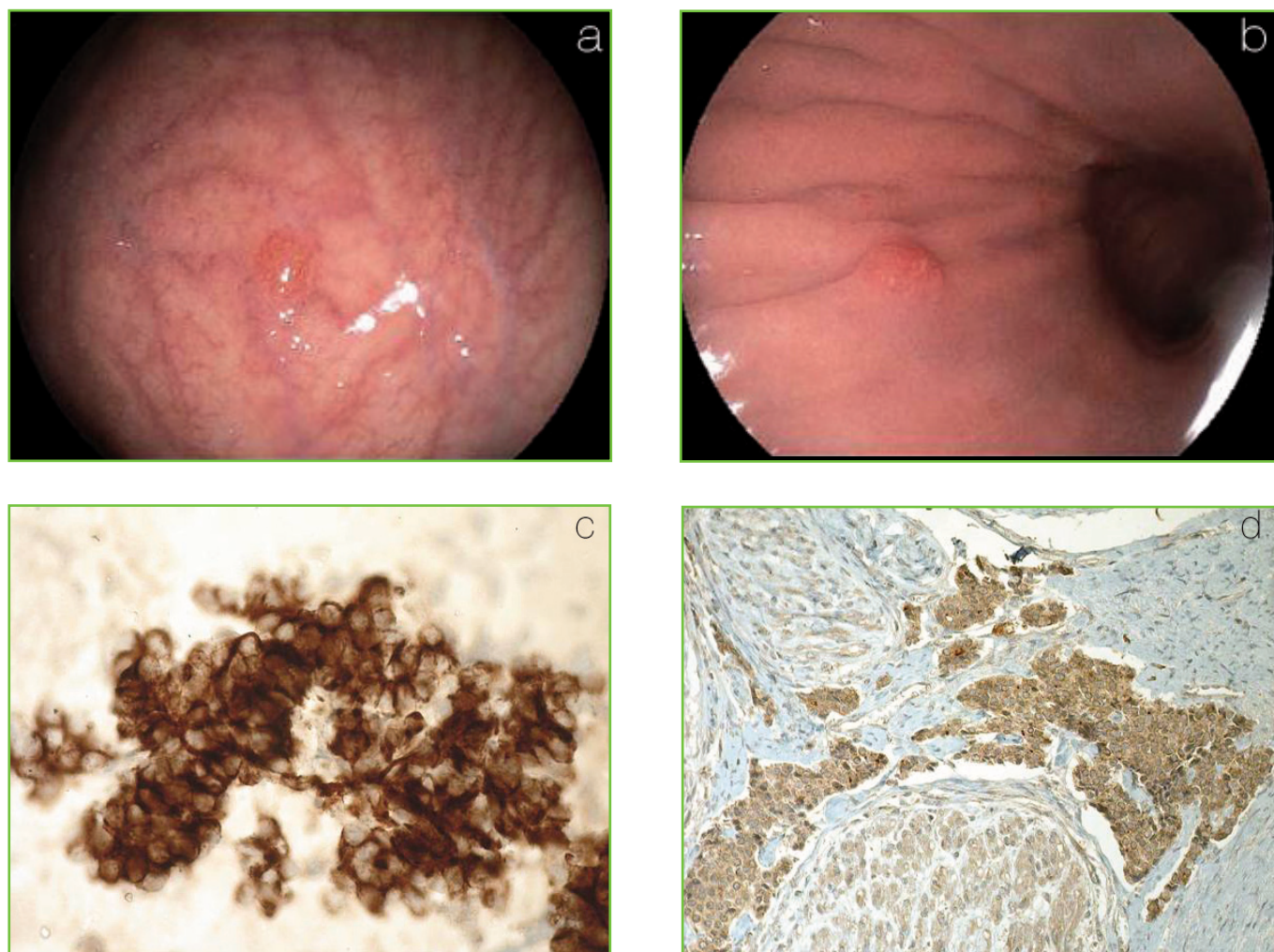


Figura 3

(a) y (b) Tumores carcinoideos gástricos. (c) y (d) Inmunohistoquímica de un tumor carcinoide gástrico.

La Cromogranina A es una proteína de 439 aminoácidos. Su función se postula entre dos hipótesis, que sea necesaria para el transporte de proteínas desde el retículo endoplásmico al interior de las vesículas secretoras, o que tenga un efecto extracelular paracrino o endocrino.

La Sinaptofisina es una glicoproteína de la membrana de las vesículas secretoras de las células neuronales y neuroendocrinas.

Ambas sustancias tienen una alta sensibilidad diagnóstica, pero no son específicas de este tipo de tumores.

Diagnóstico

Tras el diagnóstico de un tumor neuroendocrino, debemos precisar el tipo de tumor, lo que nos proporcionará información diagnóstica y pronóstica, y la extensión de la enfermedad (Figura 4). En el caso de NEM-1, hay que buscar tumores en otras localizaciones.

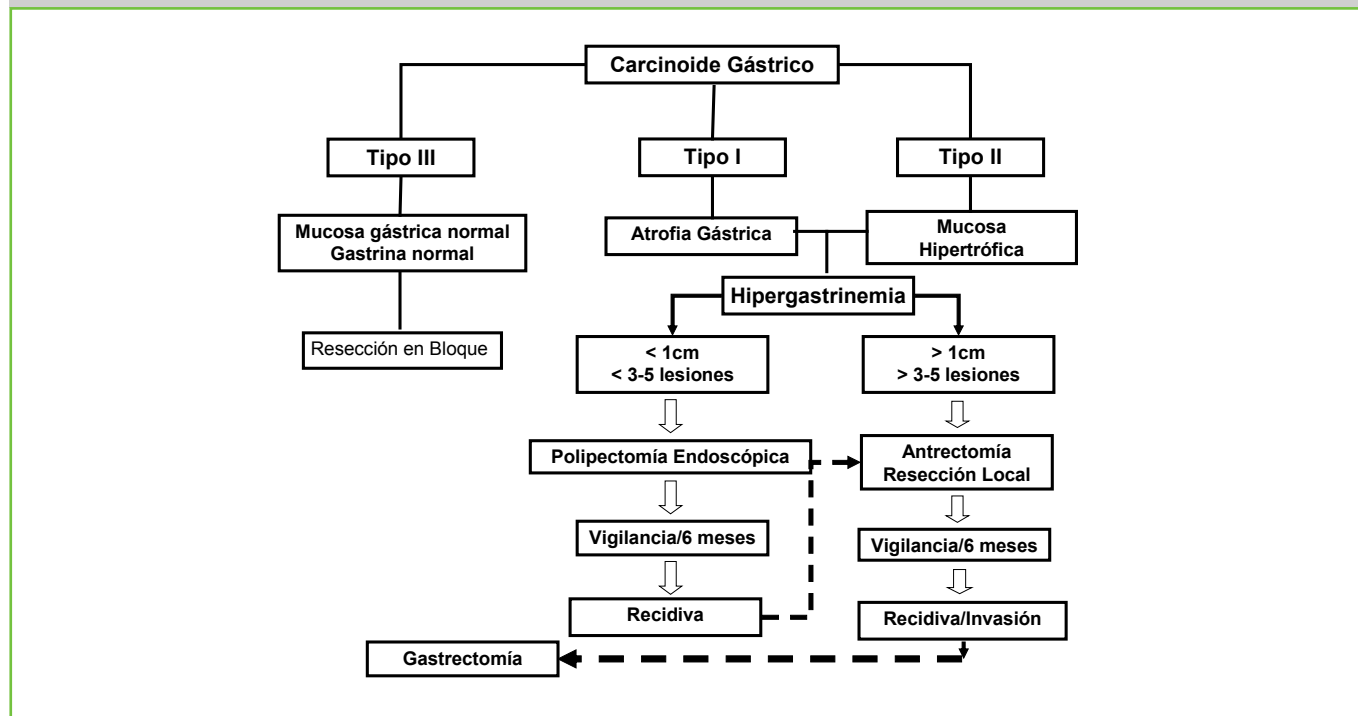
Tipo de tumor

Definir el tipo tumoral es importante para establecer el diagnóstico y el pronóstico, y viene dado por el ambiente

que lo rodea y la patología asociada. El tipo 1 se asocia a aclorhidria, con un pH gástrico por encima de 4, y gastritis atrófica, frecuentemente asociada a anemia perniciosa (de origen autoinmune). Los autoanticuerpos anti-factor intrínseco (presentes en el 35% de los gastritis atróficas) y anticélulas parietales (en el 70,9%) son muy específicos para el diagnóstico de gastritis atrófica. La presencia de anticuerpos anti-factor intrínseco determina una mayor intensidad de atrofia gástrica²⁴. En los pacientes con carcinoide gástrico tipo 1 se deben demostrar las alteraciones hematológicas y inmunológicas de la anemia perniciosa, así como la hipertrofia de las células G.

El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se caracteriza por hipergastrinemia con hipersecreción ácida gástrica. Así, el pH gástrico debe estar por debajo de 2 y los niveles de gastrina ser superiores a 1000 pM. Niveles de gastrina entre 100-1000 pM, son de diagnóstico incierto y obligan a realizar más estudios. Cuando se confirma el diagnóstico de SZE, es obligatorio descartar una NEM-1 mediante despistaje de lesiones principalmente en las glándulas hipófisis y paratiroides.

El tipo 3 se caracteriza por normogastrinemia y mucosa gástrica normal. Es muy importante descartar que estos

Figura 4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de los tumores carcinoides gástricos

pacientes tengan alteraciones en la secreción de gastrina utilizando el test de estimulación de secreción de gastrina con secretina (los niveles de gastrina deben disminuir) y múltiples biopsias de la mucosa gástrica para excluir gastritis atrófica.

Extensión de la enfermedad

Los tumores carcinoides metastásicos tienen peor pronóstico y requieren un manejo diferente, por tanto, es importante excluir la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico.

El TC multicorte es una técnica útil en el diagnóstico de metástasis a distancia, así como para detectar, en ocasiones, otros focos de tumor primario. Por otro lado, no es capaz de diagnosticar alteraciones funcionales ni tumores difusos.

El Octreo-Scan es un buen método para detectar tanto el tumor primario como las metástasis siempre que éstos expresen receptores para la somatostatina (85% de los casos). La desventaja principal de esta prueba es la deficiente localización de las lesiones.

El PET también es útil para localizar estos tumores. El trazador más útil es C-5-hidroxitriptófano. Los resultados son comparables al TC y al Octreo-Scan para tumores neuroendocrinos, aunque no existen datos sobre carcinoides gástricos en concreto.

Localización de otros tumores neuroendocrinos

El tratamiento del SZE comienza con la localización del gastrinoma. Los órganos donde asientan más frecuentemente son el páncreas y el duodeno. A pesar de que la endoscopia digestiva alta juega un papel importante en el diagnóstico de estos tumores, la rentabilidad diagnóstica de los

tests funcionales es mayor, especialmente el PET con C-5-hidroxitriptófano²⁵. Por otro lado, la mejor técnica para obtener material histológico es la punción dirigida por ultrasonografía endoscópica (USE)²⁶. Hasta un 90% de los tumores pancreáticos son accesibles a la PAAF USE-dirigida. No siempre es necesario recurrir a esta técnica, ya que tumores mucosos son susceptibles de biopsia directa mediante endoscopia convencional.

Tratamiento

La estrategia terapéutica solo podrá ser planteada cuando exista un diagnóstico del tipo del tumor y su extensión. Además del tipo tumoral, es importante establecer el grado de control hormonal, ya que tumores dependientes de gastrina, son susceptibles de tratamiento con supresión/inhibición de gastrina.

Como se ha discutido previamente, los tumores tipo 1 no producen una reducción en la esperanza de vida, de hecho, muchos de ellos son asintomáticos, por lo que podrían ser simplemente vigilados. Por otro lado, tumores tipo 3, que suelen presentar metástasis desde el momento del diagnóstico, son candidatos a un tratamiento paliativo.

Tratamiento de la enfermedad gástrica

- **Resección tumoral.** Los tumores confinados al estómago sin presencia de metástasis pueden ser resecados mediante técnicas endoscópicas o quirúrgicas. Los carcinoides tipo 1 pueden ser extirpados endoscópicamente si son pequeños (<1 cm) y escasos (3-5). También se ha propuesto la antrectomía como técnica terapéutica para estos tumores, basándose en el tratamiento de los carcinoides tipo 2 en los que se extirpa el gastrinoma. Esta técnica ha demostrado ser efectiva en diversos estudios²⁷⁻²⁹. Sin embargo, es difícil pre-

ver cuándo un tumor es totalmente dependiente de gastrina y cuándo su proliferación es autónoma. Los tumores tipo 3 que no presentan metástasis, también pueden ser extirpados quirúrgica o endoscópicamente.

• Tratamiento médico. Los análogos de la somatostatina de acción larga se han ensayado en pacientes con carcinoide gástrico tipo 1, con buena respuesta bioquímica y endoscópica; pero tanto el número de pacientes como el seguimiento son insuficientes como para validar este tratamiento. También existe documentación favorable sobre estos fármacos en el tratamiento de los tipos 2 y 3, pero de nuevo las evidencias son escasas.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

Existen diferentes opciones terapéuticas: fármacos, quimioterapia, medicina nuclear o radiología intervencionista³⁰.

El tratamiento médico incluye principalmente los análogos de la somatostatina, como el Octreótide, especialmente eficaz en el manejo del síndrome carcinoide; o los antagonistas de la serotonina, como en Ondansetrón o la Ciproheptadina.

La quimioterapia es útil para los carcinoides tipo 3 pobremente diferenciados. Las terapias con radionucleótidos permiten tratar tumores altamente específicos. El tratamiento con isótopos del Octreótide como el octreótide-In111, ha conseguido la reducción del tamaño tumoral en algunos casos, aunque la experiencia en tumores gástricos es escasa.

La radiofrecuencia o la quimioembolización son terapias posibles para el tratamiento de las metástasis hepáticas.

Conclusiones

Los tumores carcinoides gástricos son una enfermedad de incidencia creciente debido a la mayor disponibilidad de técnicas diagnósticas. En su mayoría, se trata de neoplasias no secretoras y asintomáticas. Los tipo 1 de pequeño tamaño son susceptibles de seguimiento o resección endoscópica simplemente. En los tipos 2, la resección del gastrinoma puede ser suficiente para su control, sin necesidad de realizar cirugía gástrica. Por su parte, los tipo 3 sin metástasis pueden también ser resecados, aunque en su mayoría tienen mal pronóstico.

A pesar de que la gastrina es fundamental para el desarrollo de los tumores tipo 1 y 2, en los últimos años se ha demostrado que por sí sola, no es suficiente. Por lo que se están investigando otros factores desencadenantes, cuya detección permita evitar la degeneración maligna.

En la clínica diaria, es necesario ampliar el conocimiento de estos tumores para optimizar y rentabilizar al máximo las distintas estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin I, Oberg K, Chung D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. <http://oncology.thelancet.com> vol 9 January 2008.
2. Oberndorfer S. Karzinoide Tumoren des Dünndarms. *Frankf Z Pathol* 1907; 1: 426-32.
3. Bax ND, Woods HF, Batchelor A. Clinical manifestations of carcinoid disease. *World J Surg* 1996; 20: 142.
4. Vaughan DJ, Brunner MD. Anesthesia for patients with carcinoid syndrome. *Int Anesthesiology Clin* 1997; 35: 129.
5. Rubin J, Ajani J, Schirmer W. Octreotide acetate long-acting formulation versus poen-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17: 600.
6. Creutzfeldt W. Carcinoid tumors: Development of our knowledge. *World J Surg* 1996; 20: 126.
7. Saslow SB, O'Brien MD, Camilleri M. Octreotide inhibition of flushing and colonic motor dysfunction in carcinoid syndrome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2250.
8. Dougherty TB, Cronau LH Jr. Anesthetic implications for surgical patients with endocrine tumors. *Int Anesthesiol Clin* 1998; 36: 31.
9. Roberts WC. A unique heart disease associated with a unique cancer: Carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 251.
10. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
11. Annibale B, Azzoni C, Corletto VD. Atrophic body gastritis patients with enterochromaffin-like cell dysplasia are at increased risk for the development of type 1 gastric carcinoid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1449-56.
12. Borch K, Ahren B, Ahlman H. Gastric carcinoids: biologic behaviour and prognosis after differentiated treatment in relation to type. *Ann Surg* 2005; 242: 64-73.
13. Gibril F, Schumann M, Pace A. Multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study of 107 cases and comparison with 1009 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2004; 83: 43-83.
14. Bordi C, Falchetti A, Azzoni C. Aggressive forms of gastric neuroendocrine tumors in MEN-1. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1075-82.
15. Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion* 1995; 56: 455-62.
16. Laxen F, Sipponen P, Ihmaki T. Gastric polyps; their morphological and endoscopic characteristics and relation to gastric carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982; 90: 221-8.
17. Ljubicic N, Kujundzic M, Roic G. Benign epithelial gastric polyps frequency, location and age and sex distribution. *Coll Antropol* 2002; 26: 55-60.
18. Crocetti E, Paci E. Malignant carcinoids in the USA, SEER 1992-1999. An epidemiological study with 6830 cases. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 191-4.
19. Rindi G, Azzoni C, La RS. ECL cell tumor and poorly differentiated endocrine carcinoma of the stomach: prognostic evaluation by pathological analysis. *Gastroenterology* 1999; 116: 532-42.
20. Koh TJ, Goldenring JR, Ito S. Gastrin deficiency results in altered gastric differentiation and decreased colonic proliferation in mice. *Gastroenterology* 1997; 113: 1015-25.
21. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C. Gastrointestinal endocrine tumors: Recent developments. *Endocr Pathol* 1998; 9: 99-115.
22. Oales JA, Sjoendsma A. A unique syndrome associated with secretion of 5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids. *Am J Med* 1962; 32: 333-42.
23. Bordi C, Yu JY, Baggi MT. Gastric carcinoids and their precursor lesions. A histologic and immunohistochemical study of 23 cases. *Cancer* 1991; 67: 663-72.

24. Annibale B, Lahner E, Negrini R. Lack of specific association between gastric autoimmunity hallmarks and clinical presentations of atrophic body gastritis. *World J Gastroenterol* 2005; 14: 5311-7.
25. Orlefors H, Sundin A, Garske U. Whole-body (11)C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3392-400.
26. Vander Noot III MR, Eloubeidi MA, Chen VK. Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2004; 102: 157-63.
27. Richards AT, Hinder RA, Harrison AC. Gastric carcinoid tumours associated with hypergastrinaemia and pernicious anaemia –regression of tumors by antrectomy. A case report. *S Afr Med J* 1987; 72: 51-53.
28. D'Adda T, Pilato FP, Sivelli R. Gastric carcinoid tumor and its precursor lesions. Ultrastructural study of a case before and after antrectomy. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 658-63.
29. Hirschowitz BI, Griffith J, Pellegrin D. Rapid regression of enterocromaffinlike cell gastric carcinoids in pernicious anemia after antrectomy. *Gastroenterology* 1992; 102: 1409-18.
30. Burkitt MD, Pritchard DM. Review article: pathogenesis and management of gastric carcinoid tumors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1305-1320.

Correspondencia:

S. Jiménez-Contreras (susana.jc10@gmail.com)
 Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.
 Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.

LA BIOPSIA HEPÁTICA: INDICACIONES, TÉCNICA Y COMPLICACIONES

M. Casado-Martín (mcasadom@hotmail.com), R. Carreño-González, M. Lázaro-Sáez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Introducción

En la actualidad, la biopsia hepática (BH) constituye una técnica diagnóstica fundamental en el estudio de las enfermedades hepáticas, ya que permite el estudio histológico de patologías en muchas ocasiones de escasa expresión clínico-analítica. Durante la década de los años 80 asistimos a un declinaje en la realización de la misma, debido fundamentalmente a la disponibilidad de sofisticadas técnicas de imagen así como de marcadores serológicos para el diagnóstico de las hepatitis virales. Sin embargo, en los últimos años, el trasplante hepático ha supuesto un resurgimiento en la utilidad de la BH ya que constituye el “gold standard” en el diagnóstico de complicaciones exclusivas del trasplante como es el rechazo del injerto hepático¹. Es por ello por lo que la BH continúa siendo uno de los pilares básicos entre los procedimientos diagnósticos de la patología hepática ya que permite un mejor conocimiento de las bases anatomopatológicas de las enfermedades hepáticas, así como de su evolución y basar nuestros diagnósticos sobre bases objetivas.

Sin embargo, la BH no es una prueba diagnóstica exenta de problemas, en primer lugar aquellos derivados de la interpretación de las muestras histológicas hepáticas, uno de ellos es la escasa representatividad de una muestra tan pequeña con respecto al resto del parénquima hepático, fundamentalmente en patologías de distribución no homogénea; a ello se une los problemas derivados de la subjetividad de la valoración de las muestras². Por otra parte, es una prueba invasiva que puede originar complicaciones graves, que en ocasiones pueden ser mortales.

Todo ello hace necesario cuestionar la necesidad de la BH de forma generalizada en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas y establecer la indicación de la misma de forma razonada, es decir cuando sea necesaria para establecer el diagnóstico o estadiaje de determinadas patologías hepáticas así como en la valoración de la eficacia de diferentes alternativas terapéuticas.

Indicaciones de la biopsia hepática

Las principales indicaciones de la BH percutánea han cambiado en los últimos años fundamentalmente con el desarrollo de test serológicos diagnósticos en hepatitis virales, autoinmunes y enfermedades genéticas así como con el advenimiento de nuevas técnicas de imagen y el desarrollo de nuevas indicaciones tras el desarrollo del trasplante hepático. En la actualidad la BH tiene utilidad en la patología hepática en diferentes campos: diagnóstico, evaluación pronóstica y evaluación de diferentes decisiones terapéuticas. Desde el punto de vista diagnóstico es particularmente útil en pacientes con presentación clínica atípica así como en pacientes con coexistencia de diferentes patologías o en pacientes con alteración de las pruebas de función hepática de origen desconocido, así como enfermedades sistémicas con afectación hepática. La BH tiene un importante papel en la evaluación de la gravedad de determinadas enfermedades hepáticas particularmente en la evaluación del grado de fibrosis, parámetro de gran importancia en el pronóstico de enfermedades como la hepatitis crónica por VHC, esteatohepatitis no alcohólica. Además el estudio histológico hepático puede ayudar a establecer estrategias terapéuticas así como en la monitorización de diferentes alternativas terapéuticas³. Las indicaciones actuales de la BH se recogen en la [tabla 1](#).

HEPATITIS AGUDA

El diagnóstico de la hepatitis aguda se basa en la coexistencia de datos epidemiológicos, clínicos y analíticos, y sólo en determinadas ocasiones requieren el apoyo de técnicas de imagen o estudio histológico. En este sentido la hepatitis aguda de etiología desconocida, incluyendo la hepatitis por fármacos ha constituido una indicación para la BH percutánea durante muchos años. En casos de hepatitis agudas en los que coexisten varios factores etiológicos, en la que el análisis histológico puede aportar datos que conduzcan a tomar medidas terapéuticas específicas, también puede estar indicada su realización. En cualquier caso, la decisión de realizar una BH en los pacientes con hepatitis aguda debe valorarse

Tabla 1. Diagnóstico diferencial.

- Evaluación de alteración en las pruebas de función hepática de origen no filiado
- Evaluación de hepatitis aguda de etiología no aclarada
- Evaluación y estadiaje de las hepatitis crónicas
- Identificación y estadiaje de la hepatopatía alcohólica
- Evaluación del tipo y extensión de la lesión hepática inducida por drogas
- Identificación y determinación de la naturaleza de lesiones ocupantes de espacio intrahepáticas
- Diagnóstico y estadiaje de la esteatohepatitis no alcohólica
- Evaluación de enfermedad hepática colestática
- Diagnóstico de metabopatías: hemocromatosis o enfermedad de Wilson
- Obtención de tejido para cultivo de agentes infecciosos
- Evaluación de la eficacia terapéutica en determinadas enfermedades hepáticas
- Evaluación del injerto tras trasplante hepático
- Diagnóstico de enfermedad sistémica inflamatoria o granulomatosa
- Evaluación de la fiebre de origen desconocido
- Diagnóstico de enfermedades infiltrativas sistémicas

de acuerdo a los riesgos, especialmente en los casos graves, donde se realizará por vía transyugular si existen trastornos de la coagulación.

HEPATITIS CRÓNICA VIRAL

La utilidad de la BH en la hepatitis crónica viral ha sido tema de debate a lo largo de muchos años. Sin embargo, con el advenimiento de nuevos fármacos antivirales no existe en la actualidad duda del valor del conocimiento del grado de inflamación y estadio de fibrosis en la evaluación de aquellos pacientes que pueden beneficiarse del tratamiento farmacológico antiviral así como de la respuesta al mismo⁴.

Los argumentos que aconsejan la realización de una BH en los pacientes con hepatitis crónica de origen viral incluyen: la seguridad del diagnóstico al excluir otras patologías, la importancia y pronóstico de las lesiones, es decir, la necesidad de tratamiento, y la respuesta al mismo².

En los pacientes con hepatitis crónica por Virus C, la BH es el método más eficaz para conocer el grado de actividad necroinflamatoria. En este sentido, la necesidad de la biopsia es obvia si ello determina la necesidad de tratamiento y si estos datos no se pueden obtener con otras técnicas. En este sentido en los últimos años se ha prestado una especial atención a la búsqueda de marcadores que identifiquen el estadio evolutivo de la enfermedad. Así se han propuesto varios índices basados en la combinación de diferentes marcadores séricos de fibrosis que en general permiten diferenciar los estadios iniciales de los estados avanzados, pero discriminan mal entre los estadios intermedios (Fibrotest, índice de Forns, índice de Sidney). En la actualidad se recomienda utilizar una combinación de los test séricos y si los resultados no son concluyentes puede estar indicada la BH.

En los últimos años se ha desarrollado un sistema

no invasivo que reconoce la cuantía del tejido fibroso basado en la rigidez del órgano, el fibroscan, que permite diferenciar los estadios avanzados de fibrosis de los iniciales pero discrimina mal los estados intermedios. En definitiva, podemos afirmar que en la actualidad se están desarrollando diferentes pruebas que en los próximos años quizás puedan reconocer los pacientes que necesiten tratamiento prescindiendo de la biopsia². Hoy día la realización de una BH en los pacientes con hepatitis crónica VHC no es un requisito imprescindible y su indicación debe individualizarse.

En la hepatitis crónica por virus B, clásicamente se ha recomendado la realización de una BH para confirmar el diagnóstico, conocer la gravedad de las lesiones y por lo tanto la necesidad y probabilidad de respuesta al tratamiento antiviral. Sin embargo, en la actualidad, se puede establecer el diagnóstico de hepatitis crónica por virus B sin necesidad de estudio histológico. Los pacientes portadores inactivos o aquellos en fase inmunotolerante no requieren biopsia para su diagnóstico, para lo cual es suficiente con determinaciones analíticas (ALT y DNA del virus de la hepatitis B). Sin embargo, en los pacientes con hepatitis crónica (fundamentalmente en pacientes con ALT < 2 veces el valor normal) puede estar indicada la realización de una biopsia hepática con el fin de confirmar actividad necroinflamatoria progresiva, lo cual determinaría la necesidad de tratamiento antiviral.

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

La BH puede ser útil en el diagnóstico y manejo de los pacientes con patología hepática de origen etílico, fundamentalmente para reconocer la gravedad de las lesiones hepáticas con finalidad pronóstica. No obstante, aunque la hepatopatía alcohólica puede diagnosticarse con seguridad sin necesidad de una BH, ésta puede ser necesaria cuando el cuadro clínico-analítico no es típico o cuando exista algún dato que haga sospechar la existencia de algún factor etiológico asociado o cuando las alteraciones hepáticas no se normalicen tras un periodo de 3-6 meses de abstinencia.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

El hígado graso no alcohólico comprende un amplio espectro de lesiones hepáticas que van desde el hígado graso simple hasta formas potencialmente progresivas como es la esteatohepatitis no alcohólica, cuya incidencia ha aumentado de forma dramática en los últimos años. En este sentido, la BH es la única técnica que es capaz de discriminar ambas entidades ya que éstas vienen definidas por criterios histológicos exclusivamente y ni las determinaciones analíticas ni las pruebas de imagen son capaces de diferenciarlas. La importancia de la diferenciación de estas entidades está determinada por su pronóstico, ya que la esteatosis simple tiene un curso benigno mientras que la esteatohepatitis no alcohólica puede evolucionar a cirrosis hepática.

Sin embargo, la ausencia en la actualidad de opciones terapéuticas de eficacia probada en la esteatohepatitis no alcohólica pone en duda la utilidad o necesidad de la BH en este tipo de pacientes. Estudios recientes sugieren que en los pacientes obesos la cirugía bariátrica puede inducir una mejoría de dichas lesiones, por lo que es posible que en los pacientes con obesidad mórbida la demostración de signos histológicos de esteatohepatitis no alcohólica pueda ayudar

a sentar la indicación de la necesidad de tratamientos agresivos como es la cirugía⁵. Todo ello pone de manifiesto que la decisión de realizar una biopsia en pacientes con hígado graso no alcohólico debe ser en la actualidad individualizada.

OTRAS INDICACIONES

Hemocromatosis hereditaria

A pesar de los avances que el descubrimiento de los genes involucrados en la hemocromatosis hereditaria ha supuesto en el diagnóstico de dicha entidad, en la actualidad la BH proporciona información importante ya que permite la medición del hierro en el parénquima hepático. De acuerdo con las recomendaciones de la AASLD, la biopsia está indicada en pacientes mayores de 45 años, con IST > de 45% y una ferritina > de 1000 microgr/L permitiendo no sólo la cuantificación del hierro en el parénquima hepático sino determinar el grado de fibrosis hepática. Por otra parte, el conocimiento de la existencia de casos de hemocromatosis hereditaria con mutaciones genéticas diferentes de las clásicas hace necesaria la realización de una BH en pacientes con sobrecarga férrica en ausencia de las mutaciones clásicamente asociadas a la hemocromatosis hereditaria⁶. De forma similar, permite la cuantificación del cobre intrahepático, determinación necesaria para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson.

Colestasis intrahepática

En la actualidad, el procedimiento diagnóstico de elección en la colestasis intrahepática es la BH. El papel de la misma en la colangitis esclerosante primaria es en la actualidad controvertido. Las lesiones del tracto biliar evidenciadas por las pruebas de imagen constituyen el "gold standard" para el diagnóstico. Las lesiones histológicas típicas de esta entidad aparecen en menos del 30% de los casos y suelen mostrar escasa correlación con la progresión de la enfermedad⁶. Sin embargo, una pequeña proporción de pacientes con colestasis y colangiografía normal, pueden beneficiarse de la BH con fines diagnósticos, es decir los pacientes con colangitis esclerosante de pequeño ducto o los pacientes con ductopenia del adulto.

Hepatitis autoinmune

La utilidad de la BH en la hepatitis autoinmune se basa en que el análisis histológico forma parte del "score" utilizado para el diagnóstico de dicha entidad, de forma que el diagnóstico definitivo de la misma incluye las alteraciones histológicas características. La biopsia puede jugar un importante papel también en la monitorización de la respuesta al tratamiento y en la monitorización de la progresión de la enfermedad.

Alteración de los parámetros de función hepática de origen no filiado

La utilidad del estudio histológico del parénquima hepático en la evaluación de la alteración de los parámetros de función hepática de etiología desconocida, es decir cuando el estudio bioquímico, serológico y las pruebas de imagen han fracasado en establecer un diagnóstico etiológico, es discutible, si bien es necesario valorar el contexto del paciente así como los resultados de otras pruebas de laboratorio de

rutina que en ocasiones podrían hacer innecesaria la evaluación histológica. Los datos disponibles actualmente indican que en estos casos el estudio histológico puede dar, en una proporción de pacientes un diagnóstico etiológico y por lo tanto un cambio en la estrategia terapéutica de estos pacientes, si bien es cierto que en un escaso número de pacientes la evaluación histológica cambia el diagnóstico de sospecha pre-biopsia⁷. Por lo tanto en los pacientes con alteración de los test de función hepática de origen desconocido debe realizarse una minuciosa evaluación de los riesgos y beneficios de la realización de una BH y la decisión debe ser en cualquier caso individualizada.

Lesiones focales hepáticas

El papel de la BH en el diagnóstico de las lesiones focales intrahepáticas depende del contexto clínico del paciente. En los pacientes con sospecha de hepatocarcinoma las técnicas de imagen junto con la determinación de los niveles de alfa-fetoproteína permiten llegar al diagnóstico en la mayoría de los casos y tan sólo en las lesiones de pequeño tamaño (< 2 cm) la biopsia del nódulo puede ser de utilidad. Algo similar ocurre en el diagnóstico de las lesiones metastásicas en hígado. Por otra parte es un hecho bien conocido la posibilidad de diseminación de los tumores malignos a lo largo del trayecto de la biopsia. En el caso de tumores benignos como el hemangioma, adenoma o la hiperplasia nodular focal las diferentes técnicas de imagen pueden establecer el diagnóstico sin necesidad de confirmación histológica⁴.

Trasplante hepático

Como se ha comentado previamente el uso de la BH con el advenimiento del trasplante hepático ha experimentado un gran incremento, aunque la política de la monitorización histológica varía en las diferentes unidades de trasplante hepático. La utilidad del estudio histológico del injerto se basa fundamentalmente en el diagnóstico del rechazo del injerto, daño de preservación o reperusión del injerto, infecciones virales, fundamentalmente por CMV, recurrencia de la enfermedad hepática de base y disfunción tardía del injerto. Por otra parte, la biopsia ha demostrado utilidad en la evaluación de hígado del donante inmediatamente antes de ser trasplantado, ya que la presencia de esteatosis, fibrosis o inflamación han sido asociadas a una peor función post-trasplante del injerto, particularmente en receptores VHC positivos³.

Otras indicaciones de la biopsia hepática menos frecuentes son: diagnóstico de enfermedad sistémica inflamatoria o granulomatosa, enfermedad infiltrativa sistémica y fiebre de origen desconocido.

Contraindicaciones

Hay una serie de contraindicaciones para la realización de la BH percutánea por el riesgo de complicaciones que conlleva en estas circunstancias la realización de dicha técnica.

En primer lugar, es necesario un adecuado entrenamiento en la técnica así como colaboración por parte del paciente fundamentalmente en relación a la posición y respiración, así en casos en los que se sospeche falta de colaboración, la sedación incluso la anestesia general o bien el abordaje transyugular, pueden ser necesarios.

Las alteraciones de la coagulación son la contraindicación más frecuente por el riesgo de complicaciones hemorrágicas que esta técnica conlleva. Existe en la actualidad una gran controversia en relación a las cifras de plaquetas y el tiempo de protrombina necesarios para llevar a cabo la técnica con suficiente seguridad. En líneas generales, se considera necesario un recuento de plaquetas superior a 60.000/mm³, un tiempo de protrombina inferior a 4 segundos sobre el control o un INR < 1.4⁴, sin embargo es necesario tener en cuenta que los parámetros de la coagulación no predicen con seguridad la posibilidad de hemorragia post-punción. En este sentido se sabe que el recuento plaquetario no evalúa la función de las mismas, por otra parte determinados fármacos y enfermedades renales o sistémicas parecen afectar la función de las plaquetas aunque si ello supone una incremento del riesgo de sangrado en la BH es aún un tema de debate³.

Otra contraindicación es la presencia de ascitis importante, debido a que ésta impide en ocasiones la obtención de tejido y a que el líquido ascítico proporciona un taponamiento insuficiente en caso de complicación hemorrágica. Aunque estos motivos parecen ser razonables no se basan en ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Ante la presencia de ascitis moderada o masiva se recomienda la realización de una paracentesis evacuadora previa a la realización de la biopsia o bien el abordaje transyugular.

Existen determinadas alteraciones anatómicas que se pueden considerar contraindicaciones relativas, ya que la realización de la técnica con control ecográfico puede permitir su realización en ocasiones al permitir dirigir la aguja bajo directa visualización del hígado. Estas contraindicaciones morfológicas serían: vesícula intrahepática, hemangioma, interposición intestinal y atrofia del lóbulo hepático derecho. La sospecha de quiste hidatídico intrahepático contraindica la realización de la biopsia por el riesgo de diseminación peritoneal de la infección y de anafilaxis. Otras contraindicaciones incluyen: anemia grave, colangitis aguda bacteriana y obstrucción extrahepática con dilatación de la vía biliar intrahepática.

Técnica

Existen varios métodos para la realización de la BH. El más habitualmente usado en la actualidad es la técnica percutánea. Ésta a su vez, puede realizarse de forma ciega o bien guiada con ultrasonidos en la que la biopsia se realiza durante la obtención a tiempo real de la imagen del hígado permitiendo la identificación del mismo y de las estructuras vecinas. La elección de realizar la biopsia ciega o con control ecográfico es un tema controvertido. Se ha postulado que el control ecográfico reduce el riesgo de complicaciones. Sin embargo, teniendo en cuenta que la complicación más frecuente de la biopsia hepática es la hemorragia, la única razón por la que su realización con control ecográfico puede reducir la incidencia de esta complicación, es al disminuir el número de pases necesarios para la obtención de una muestra suficiente. No obstante, el control ecográfico razonablemente reduce el riesgo de otras complicaciones como neumotórax y punción de otra víscera, sin embargo ningún ensayo controlado ha sido capaz de demostrar que la biopsia con control ecográfico reduce la mortalidad⁸ aunque sí la incidencia de complicaciones mayores^{9, 10}.

En primer lugar, es necesaria la obtención de con-

sentimiento informado por parte del paciente previo a la realización de la BH. Es necesaria asimismo la determinación del tiempo de protrombina y recuento de plaquetas preferentemente en las 24 horas previas a la realización de la técnica. En general, se considera necesaria la realización de una ecografía hepática previa a la realización de la biopsia, aún en casos de BH guiada con control ecográfico, con el objeto de detectar alteraciones anatómicas así como lesiones focales intrahepáticas y con ello contribuir a la elección del procedimiento para la biopsia más adecuado.

En la actualidad se utilizan dos tipos de agujas para la punción hepática que difieren en el método para obtener tejido. La de tipo Tru-cut que obtiene el cilindro hepático por corte y la de Menghini que lo obtiene por aspiración. Parece ser que la aguja Tru-cut se asocia a un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas, sin embargo esta afirmación no ha sido corroborada en ensayos clínicos^{10, 11}. En los últimos años el incremento del uso del control ecográfico ha llevado al desarrollo de agujas de biopsia automáticas las cuales tienen la ventaja de ser agujas de corte tipo Tru-cut sin la necesidad de manipulación manual¹².

Una técnica de abordaje diferente la constituye la BH por vía transyugular indicada como se ha comentado previamente en pacientes con ascitis, trastornos de la coagulación obesidad mórbida o cuando se necesite la medición del gradiente de presión venosa hepática ya que esta forma de abordaje permite en el mismo acto dicha medición, determinación de gran utilidad en determinados pacientes, como son los pacientes con cirrosis hepática. El principal inconveniente de la BH transyugular es la fragmentación del tejido hepático que en ocasiones dificulta un adecuado diagnóstico histológico, fundamentalmente en aquellos pacientes con marcada fibrosis¹³.

Una vez llevada a cabo la biopsia el tiempo que el paciente debe permanecer en el hospital bajo observación depende de varios factores. Diferentes estudios han mostrado que el 61% de las complicaciones tras la biopsia tiene lugar durante las dos primeras horas y el 82% en las 10 primeras horas por lo que se aconseja un mínimo de 6 horas de observación, debiendo permanecer al menos 24 horas en observación domiciliaria siempre que este esté a menos de 30 minutos del hospital⁴.

Complicaciones

La BH conlleva el riesgo de presentar complicaciones a pesar de una correcta técnica y de respetar las contraindicaciones. Dichas complicaciones pueden clasificarse de acuerdo con su gravedad en complicaciones mayores y menores, siendo estas últimas así por no condicionar un riesgo vital para el enfermo¹⁴. En general el riesgo de mortalidad tras la biopsia hepática se estima entre 0,1 y 0,01%⁴.

Dolor: es la complicación menor más frecuente. Se localiza habitualmente en la zona de punción o en el hombro derecho por irritación diafragmática. Es referido en al menos un 30% de los pacientes, si bien en tan sólo un 25% de los casos requiere la administración de analgésicos y únicamente un 6% de todos ellos es considerado como dolor grave o importante¹⁴. Es por ello que la aparición de dolor moderado o grave debe sugerir la posibilidad de una complicación mayor como hemorragia o punción de la vesícula y por lo tanto la

necesidad de realización de una técnica de imagen para su evaluación.

Hemorragia: Es la complicación grave más frecuente, la cual ocurre en 1 de cada 2500-10000 procedimientos³ siendo la principal causa de muerte. Clínicamente se manifiesta con dolor, taquicardia e hipotensión, fundamentalmente en las 2-4 primeras horas tras la realización de la biopsia, aunque a veces la hemorragia es tardía pudiendo aparecer hasta una semana tras la realización de la misma. Ante la menor sospecha es necesaria la realización de hemograma y ecografía abdominal. Si se confirma la aparición de hematoma intrahepático o hemoperitoneo el tratamiento inicial es la administración de sangre y plasma fresco, si con ello no es suficiente se debe plantear la embolización arterial o tratamiento quirúrgico¹⁴.

Punción de otros órganos: Es una complicación poco frecuente con una incidencia estimada de 0,1-0,01%. Entre ellas las más comunes son la punción del pulmón, expresada habitualmente como neumotórax, colon y riñón⁴.

Peritonitis biliar: Debida a la punción de un conducto biliar intrahepático, vía biliar extrahepática o vesícula biliar, pudiendo ocasionar en este último caso una peritonitis biliar. Su frecuencia es del 0,22%¹⁴. Otras complicaciones mayores menos frecuentes son bacteriemia o sepsis, fístula arteriovenosa intrahepática y diseminación tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

- Friedman LS, Martin P, Muñoz SJ. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In Zakim D, Boyer TD, eds: *Hepatology: a textbook of liver disease*. 3ª Edn. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996:791-833.
- JA Solís Herruzo. Indicaciones actuales de la biopsia hepática. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:122-129.
- Rockey D, Cadwell S, Goodman Z, Nelson R, Smith A. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49:1017-1044.
- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999; 45(suppl IV):IV 1-IV 11.
- Ferrer Márquez M, Carvia Pousaillé C, Velasco Albendea J, Rico Morales MD, Casado Martín M, Belda Lozano R, Ferrer Ayza M. Influence of bariatric surgery on the non-alcoholic liver steatosis. A histological evaluation. *Cir Esp* 2009; (in press)
- Harinath S, Srinivas S, Caldwell C, Boyer J, Jain D. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:603-610.
- Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:3206-3210.
- Vautier G, Scott B, Jenkins D. Liver biopsy: blind or guided? *BMJ* 1994; 309:1455-1456.
- Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology* 2000; 32:477-481.
- Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, Rakela J, Bordas JM, Gross JB, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996; 23:1079-1083.
- Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of gastroenterology and the Royal college of physicians of London. *Gut* 1995; 36:437-441.
- Farrell RJ, Smiddy PF, Pilkinton RM, Tobin AA, Mooney EE, Temperley IJ, et al. Guided versus blind liver biopsy for chronic hepatitis C: clinical benefits and costs. *J Hepatol* 1999; 30:580-587.
- Bañares R, Alonso S. Biopsia hepática transyugular. *GH Continuada* 2001; 1:27-30.
- Serra MA. Tratamiento de las complicaciones de la biopsia hepática. In Bruguera M, Miño G, Pons F, Moreno R, eds: *Tratamiento de las enfermedades hepáticas*. 1ª Edn. NILO Industria gráfica SA. 1997:307-312.

Correspondencia:

M. Casado-Martín (mcasadam@hotmail.com)
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas.
Paraje de Torrecárdenas s/n. 04009 Almería.

CAPÍTULO 5. SOPORTE NUTRICIONAL EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

C. Campos-Martín¹, J.M. Rabat-Restrepo²

Servicio de Nutrición y Dietética¹. Servicio de Endocrinología². Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal comprende a dos entidades independientes, aunque muy relacionadas desde el punto de vista patogénico, clínico y terapéutico: la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

De etiología desconocida, parece probable una base genética. Se han identificado diversos genes, asociados a la permeabilidad epitelial y al reconocimiento de antígenos bacterianos en la pared intestinal.

Se produce una respuesta inflamatoria anómala y sostenida de linfocitos T helper tipo 1 contra la pared del tracto gastrointestinal, probablemente contra antígenos directos de la flora comensal. Esto provoca un aumento de mediadores de la respuesta inflamatoria, citokinas pro-inflamatorias y TNF, aumento de actividad de macrófagos y fibroblastos, causante de los hallazgos histológicos y las manifestaciones clínicas.

En la colitis ulcerosa, la respuesta inflamatoria se circunscribe a las capas mucosa y submucosa del colon, mientras que en la enfermedad de Crohn afecta todo el espesor de la pared digestiva, desde la boca hasta el ano con mayor frecuencia en colon e íleon terminal, siendo frecuente el hallazgo de granulomas no caseificantes; y también abscesos y trayectos fistulosos que pueden ser muy invalidantes, sobre todo en región perianal.

El tratamiento quirúrgico en la colitis ulcerosa es la proctocolectomía total, con resultado curativo. En la enfermedad de Crohn, la resección del fragmento afectado no conlleva la curación, ya que puede recurrir en otra parte del tubo digestivo.

La desnutrición calórico-proteica en estos pacientes es muy variable, dependiendo del comportamiento clínico, el grado de afectación, la extensión y localización de la enfermedad y los tratamientos recibidos.

El déficit nutricional podría tener un papel destacado en el proceso inflamatorio, por lo que el soporte nutricional enteral tendría un efecto terapéutico sobre la inflamación intestinal en algunas circunstancias, reduciendo la producción de citokinas pro-inflamatorias.

Desnutrición en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La frecuencia de malnutrición oscila entre el 20 y el 85%.

En pacientes adultos hospitalizados por enfermedad activa moderadamente grave, se encontraría la mayor frecuencia de desnutrición. En pacientes ambulatorios con la enfermedad en remisión sería menor, sin embargo pueden persistir déficits nutricionales múltiples, sobre todo si la evolución es larga y hay tratamiento continuado con corticoides.

Se presenta con mayor frecuencia en la enfermedad de Crohn, con afectación importante de intestino delgado. También resulta necesario considerar el déficit de micronutrientes.

Causas de desnutrición	
Crohn	Colitis Ulcerosa
Déficit de ingesta	
+ Anorexia relacionada con la desnutrición	+
+ Dietas restrictivas	+
+ Ayuno terapéutico	+
+ Obstrucción intestinal	-
+ Afectación del tracto digestivo superior	-
+ Intolerancia digestiva a medicamentos (sulfasalazina, 5-ASA, metronidazol)	-
Incremento del metabolismo	
+ Inflamación	+
+ Complicaciones infecciosas	+
+ Tratamiento esteroideo	+
Pérdidas proteicas intestinales	
+ Inflamación/ulceración de la mucosa	+
+ Fístulas	-
+ Bloqueo del drenaje linfático mesentérico	-
Malabsorción	
+ Diarrea	-
+ Inflamación de la mucosa intestinal	-
+ Resecciones intestinales	-
+ Sobrecrecimiento bacteriano	+
+ Bloqueo del drenaje linfático mesentérico	-
+ Malabsorción de sales biliares	-

Déficit de ingesta

Diversos motivos pueden causar una ingesta insuficiente en estos pacientes. Náuseas, vómitos, miedo a desencadenar diarreas y dolor abdominal. La afectación de los tramos superiores del tubo digestivo y los episodios de obstrucción contribuyen a disminuir la ingesta. También algunos fármacos empleados en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, como 5-ASA, sulfasalazina, metronidazol, pueden causar intolerancia digestiva.

El reposo digestivo, utilizado tradicionalmente para el tratamiento del brote agudo de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, en forma de ayuno o de dietas restrictivas en exceso, contribuía a deteriorar aún más el estado nutricional.

Por último, contribuye al descenso de la ingesta el síndrome de anorexia-caquexia inducido por la propia respuesta inflamatoria.

Malabsorción

Múltiples mecanismos contribuyen a la malabsorción en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Afectación extensa del intestino delgado, sobre todo en los casos de inflamación yeyunal importante.

Síndrome de intestino corto, tras resección de un tramo extenso de intestino o resecciones múltiples.

Malabsorción de sales biliares, si existe afectación intensa o resección de íleon terminal mayor de 100 cm. En esta situación las sales biliares pasan al colon y producen diarrea, en lugar de formar micelas con las grasas alimentarias y pasar a la circulación entero-hepática. El hígado aumenta su producción como mecanismo compensatorio, pero algunas veces no es suficiente y se produce malabsorción de grasas y esteatorrea.

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal, favorecido por:

- Situaciones de estasis del contenido del tubo digestivo.
- Resección de la válvula ileocecal.
- Trastornos de la motilidad.

Déficit de micronutrientes

Se pueden presentar en pacientes aparentemente normonutridos, por lo cual es necesario vigilar posibles estados carenciales.

Vitaminas:

- **Ácido fólico:** tratamientos con sulfasalazina, metotrexate.
- **Vitamina B12:** resección ileal, sobrecrecimiento bacteriano.
- **Vitamina D:** tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa, los pacientes presentan niveles más bajos de vitamina D y marcadores de remodelamiento óseo, especialmente en casos de larga evolución y con largos periodos de actividad inflamatoria.

Déficits minerales: hierro, zinc, selenio y magnesio.

Consecuencias de los déficits nutricionales

Inmunosupresión
 Dificultades en los procesos de reparación tisular
 Hipoplasia vellositaria intestinal
 Disrupción de la barrera mucosa intestinal
 Retraso del crecimiento
 Retraso de la maduración sexual
 Enfermedad metabólica ósea
 Déficit del transporte plasmático de fármacos
 Incremento del riesgo quirúrgico
 Disminución de la defensa antioxidante
 Hiperhomocistinemia y aumento de riesgo trombótico
 Hipogonadismo, alopecia, exantemas cutáneos
 Anemia
 Incremento de la morbilidad

Soporte nutricional artificial en la Enfermedad Inflamatoria

Indicaciones

En general está indicado como en otras situaciones de desnutrición, cuando no es posible mantener un estado nutricional adecuado solamente con dieta oral convencional.

- Pacientes con malnutrición calórico-proteica grave
- Pacientes con malnutrición moderada en los que no es posible cubrir los requerimientos con ingesta oral
- Pacientes inicialmente normonutridos, en los que evaluada la gravedad del brote se prevé que se pueda dar lugar a malnutrición a corto plazo
- Tratamiento perioperatorio en los pacientes que requieren cirugía

Tradicionalmente se ha prescrito para el tratamiento del brote agudo, un "reposo intestinal" en exceso prolongado que termina contribuyendo a empeorar el estado nutricional de los pacientes. La nutrición enteral es el tipo de soporte nutricional de elección, siempre que dispongamos de:

Acceso adecuado al tracto gastrointestinal:

- Vía oral, de elección.
- Sonda nasogástrica.
- Sonda nasoduodenal.
- Sonda nasoyeyunal.
- Gastrostomía.
- Yeyunostomía.

Funcionalidad adecuada, aún en los casos en que esté alterada en algún grado, como en las fístulas bajas.

Contraindicaciones de la NE

- Fístulas medio-yeyunales de alto flujo
- Obstrucción intestinal completa
- Íleo paralítico
- Sepsis intraabdominal
- Hemorragia gastrointestinal activa
- Perforación intestinal

En estos supuestos se indicaría NPT como soporte nutricional. También en caso de intolerancia a NE.

Nutrición enteral en la Enfermedad de Crohn como terapia primaria

En estos pacientes, se ha investigado el papel de la nutrición enteral, además de para restablecer un correcto estado nutricional, como agente terapéutico. Se ha observado que la terapia con nutrición enteral líquida posee beneficios terapéuticos, cuando es bien tolerada, aunque su eficacia como tratamiento único no es igual a la del empleo único de corticoides.

Este efecto terapéutico no se ha encontrado en el caso de la colitis ulcerosa.

Se ha demostrado:

- Reducción de las pérdidas proteínicas gastrointestinales
- Descenso de la permeabilidad intestinal
- Disminución de la eliminación fecal de leucocitos marcados con indio

Todo esto sugiere un efecto directo en la inflamación intestinal.

El mecanismo de acción de la nutrición enteral como tratamiento en la enfermedad de Crohn aunque no bien conocido, podría incluir:

- Alteración en la flora intestinal.
- Disminución en la asimilación de antígenos procedentes de la dieta.
- Disminución de la síntesis intestinal de mediadores inflamatorios, a través del descenso en la expresión de citokinas como IL-6, IL-8.
- Aporte de micronutrientes esenciales para el intestino enfermo.

Elección de la fórmula nutricional

Se recomienda el empleo de dietas poliméricas que son bien toleradas por la mayoría de los pacientes. Las dietas elementales, a base de aminoácidos o péptidos tienen una elevada osmolaridad, lo cual limita la cantidad que se puede administrar, en los primeros días, sin originar diarreas, y por tanto el aporte de nitrógeno y calorías es insuficiente. En general son peor toleradas y debido a su escasa palatabilidad, también limitan su uso por la vía oral.

Es aconsejable evitar las dietas con lactosa o con un elevado contenido en sacarosas, por el riesgo de producir o empeorar diarrea.

Papel de distintos nutrientes dentro de la fórmula de NE

Composición lipídica:

Los lípidos, mediante cambios en la composición de la membrana celular pueden modificar el patrón de la síntesis de eicosanoides, la transmisión intracelular y la expresión génica. Por tanto la composición lipídica de la dieta enteral estará diseñada para intentar disminuir la respuesta inflamatoria. Parece ser adecuada una mezcla de ácidos grasos n-6, n-3 y n-9, junto con MCT.

Glutamina:

Es un sustrato principal del enterocito. Estimula la secreción de IgA en la mucosa intestinal y disminuye la translocación bacteriana. Sin embargo no se ha establecido claramente diferencia en el empleo de fórmulas enriquecidas con glutamina o fórmulas estándar en cuanto a la composición de aminoácidos en la enfermedad inflamatoria.

Butirato:

Ácido graso de cadena corta, importante sustrato del

colonocito. Se produce en el colon por fermentación bacteriana. Tiene efectos fisiológicos en la inmunidad local.

Vitaminas antioxidantes:

Se han encontrado niveles descendidos de enzimas y vitaminas antioxidantes en la mucosa intestinal y en plasma de los pacientes con enfermedad de Crohn. Estos pacientes se beneficiarían de suplementación.

Prebióticos y probióticos:

Su posible utilidad en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal está por definir.

TGF- β 2:

Citokina presente en la leche materna, con propiedades inmunomoduladoras y protectoras de la mucosa. La NE enriquecida con TGF- β 2 ha demostrado eficacia como soporte nutricional y terapéutico, mayor en pacientes durante un brote agudo e intolerantes a tratamientos farmacológicos.

Conclusiones

Los objetivos del tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria son:

1. Prevención y tratamiento de malnutrición.
2. Mejora del crecimiento y desarrollo en niños y adolescentes. En pacientes con enfermedad de Crohn, podemos encontrar IMC y porcentaje de grasa corporal inferiores a los de controles normales. Es importante determinar IMC en estos pacientes, y curva de crecimiento en niños afectados de EII.
3. Mejora de la calidad de vida.
4. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal están en riesgo nutricional y es necesario realizar screening de malnutrición para en caso necesario desarrollar un tratamiento. Nivel de evidencia B.
5. La nutrición enteral es el soporte nutricional de

elección, reservando la nutrición parenteral en los casos en que no sea posible usar el tracto digestivo; también en casos de fístula intestinal unida a un corto periodo de reposo. Nivel de evidencia B.

6. El soporte nutricional perioperatorio está indicado en pacientes severamente malnutridos y en aquéllos en que la cirugía puede ser pospuesta de manera segura. Nivel de evidencia B.

7. Soporte nutricional y reposo intestinal no deberían ser usados como primera opción terapéutica en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Nivel de evidencia A.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Altered levels of biochemical indices of bone turnover and bone-related vitamins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1007-16.
2. Tajika M, Matsuura A, Nakamura T, Suzuki T, Sawaki A, Kato T, et al. Risk factors for vitamin D deficiency in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004;39:527-33.
3. Proceedings for the workshop: "Use of Nutrition in the Management and Treatment of Inflammatory Bowel Disease" ASPEN. *JPEN* 2005;29 (suppl 10): 8S-183S.
4. T. Grau Carmona, A. Bonet Saris, F. Fernández Ortega. Nutrición artificial en la insuficiencia intestinal: síndrome de intestino corto. *Enfermedad inflamatoria intestinal. Nutr Hosp* 2005; XX (Supl 2):31-33.
5. Cabré E, Gassull MA. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gil A, editor. *Tratado de Nutrición. Nutrición Clínica* (vol 4). Madrid: Grupo Acción Médica; 2005. p. 881-906.
6. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
7. Lochs H, Dejong C, Hammarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanz M, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. *Clin Nutr* 2006;25:260-74.

Correspondencia:

C. Campos-Martín
Servicio de Nutrición y Dietética. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.

CAPÍTULO 6. NUTRICIÓN EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO

M.T. Manjón-Collado¹, F. Oliva-Mompeán² (foliva_mompean@hotmail.com), M. Díaz-Rodríguez²

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital La Merced ¹. Osuna, Sevilla.
Unidad de Cirugía de Urgencias. Hospital Universitario Virgen Macarena ². Sevilla.

Efectos de la desnutrición y objetivos del soporte nutricional

La desnutrición es un problema que afecta a más del 80 % de los pacientes con neoplasias avanzadas o metastásicas. Más del 50 % presentan malnutrición severa o moderada¹. De hecho la pérdida de peso es la mayor causa de morbi-mortalidad en el cáncer avanzado y la caquexia será la causa de muerte de uno de cada tres pacientes con cáncer^{2,3}. Otros efectos de la pérdida de grasa corporal y proteína muscular son: retraso en la cicatrización de heridas quirúrgicas con la consiguiente dehiscencia de las mismas, eventraciones y fístulas, malabsorción por falta de síntesis de enzimas digestivas, potenciación de la inmunosupresión debida al tratamiento, favorecimiento de complicaciones infecciosas, astenia por disminución de la masa muscular, disminución del tono vital y aumento de los síntomas depresivos, deterioro de la calidad de vida y disminución de la tolerancia al tratamiento^{4,5}.

Por otro lado, hoy en día el pronóstico del paciente con cáncer se ha alargado considerablemente, debido a la existencia de tratamientos más eficaces, aumentando la supervivencia. En estos casos el tiempo en que el paciente recibe tratamiento antineoplásico, generalmente agresivo y de larga duración (cirugía, quimioterapia, radioterapia o manipulaciones inmunológicas) es por sí mismo causa de alteraciones nutricionales^{6,7}.

El déficit nutricional más determinante es el proteico-calórico (kwashiorkor), además de la depleción nutricional en vitaminas y oligoelementos⁸. Los edemas e incluso el anasarca son los principales signos, junto con marcada hipoalbuminemia. El déficit de peso puede existir o ir variando según los edemas⁸.

La malnutrición se presenta con más frecuencia en el cáncer de pulmón, de cabeza y cuello, de próstata, de estómago y de páncreas^{4,8}.

Por tanto, la nutrición del paciente oncológico debe ser considerada parte esencial en la valoración global desde el momento del diagnóstico⁶.

Los **objetivos** de este plan nutricional son: prevenir el déficit nutricional o corregirlo si se ha producido en forma de masa corporal magra^{6,3}, mejorar el estado inmunológico,

mejorar la tolerancia al tratamiento antineoplásico, disminuir el riesgo de complicaciones quirúrgicas, evitar o disminuir los ingresos hospitalarios, mejorar el estado funcional y mejorar la calidad de vida del paciente^{3,4,9}.

Causas de desnutrición en el paciente oncológico

El origen de la malnutrición y posterior síndrome anorexia-caquexia es multifactorial y las causas frecuentemente se encuentran asociadas y con efecto aditivo.

1	Relacionadas con el tumor
	1.1. Alteraciones mecánicas o funcionales del aparato digestivo. 1.2. Alteraciones metabólicas. 1.3. Secreción de sustancias caquectizantes. 1.4. El dolor. 1.5. Anorexia y caquexia cancerosa.
2	Relacionadas con el paciente
	2.1. Hábitos adquiridos.
3	Relacionadas con el tratamiento
	3.1. Cirugía. 3.2. Radioterapia. 3.3. Quimioterapia.

1.1. Alteraciones del aparato digestivo debidas al tumor:

- Obstrucción mecánica alta: impide el paso del bolo alimenticio (tumores de cabeza, cuello y esófago).
- Alteraciones anatómicas a nivel gástrico: originan intolerancia alimentaria (náuseas y vómitos).
- Obstrucción mecánica de tramos bajos del aparato digestivo: origina obstrucción intestinal.
- Lesiones mucosas originadas por el tumor: impiden la alimentación (hemorragias digestivas, úlceras, fístulas).
- Alteración en la absorción de los nutrientes: invasión tumoral de la mucosa del intestino delgado.

- Alteraciones de órganos que intervienen en la digestión de alimentos: páncreas o vesícula biliar.
- Carcinomatosis peritoneal: intolerancia alimentaria (náuseas y vómitos incoercibles)⁴.

1.2. En el enfermo con cáncer suele existir, en general, un aumento del catabolismo.

- Existe un aumento de la glicólisis anaeróbica. La glucosa es el sustrato preferente del que los tumores dependen energéticamente. Como consecuencia se produce una mayor producción de lactato, el cual va a ser utilizado por el hígado para volver a formar glucosa (gluconeogénesis) a través del ciclo de Cori, proceso que requiere un alto consumo energético¹⁰.
- El aumento de la lipólisis es el responsable de la pérdida de grasa.
- El catabolismo proteico supera la síntesis proteica, lo que produce depleción de proteínas musculares y viscerales.

1.3. En el mecanismo de la caquexia no sólo interviene la privación, que podría ser reversible con la sobrealimentación, sino que mediadores circulantes provenientes tanto del tumor como del huésped son causantes directos de la caquexia. Estos mediadores, como el factor inductor de la lipólisis y el factor inductor de la proteólisis muscular y, por parte del huésped, el factor de necrosis tumoral alfa o "caquectina", las interleucinas 1 y 6, el interferón gamma^{3, 11} y el factor movilizador de lípidos, inducen alteraciones en el metabolismo intermediario que incrementan la actividad de las vías antianabólicas (proteólisis, lipólisis y un excesivo funcionamiento del ciclo de Cori en el hígado) con la consiguiente disminución de la reserva grasa, atrofia de la piel y del músculo estriado e hipoalbuminemia³.

Se cree que otros factores con efecto caquectizante o sustancias que provocan anorexia son la serotonina o la bombesina^{12, 13}.

Como resultado, a pesar del aporte de nutrientes elementales y calorías, no se logra estimular la síntesis de proteínas de forma relevante; de ahí que la pérdida de peso vaya unida a una importante disminución de masa muscular.

1.4. La anorexia o falta de apetito y la caquexia o desnutrición severa son prácticamente una constante en el paciente con cáncer avanzado, aunque en ocasiones aparece de forma precoz⁴. El origen de la anorexia es multifactorial:

- La presencia de saciedad precoz.
- El trastorno ansioso-depresivo originado por el diagnóstico.
- La presencia de dolor.
- Alteraciones del gusto y olfato.

2.1. Determinados hábitos adquiridos como el hábito tabáquico y el consumo excesivo de alcohol provocan una disminución notable del apetito. El alcohol además interfiere con la absorción de algunos nutrientes esenciales como el ácido fólico, la vitamina B12, el magnesio o el zinc. El sedentarismo hace que la masa muscular esté disminuida. El abandono de la limpieza dental provocando gingivitis, caries y pérdida de piezas dentales dificulta la alimentación; es especialmente importante la corrección de las alteraciones bucodentales si el paciente va a recibir radioterapia en cabeza o cuello, porque este tratamiento per se puede favorecer la infección en la cavidad oral.

3.1. La cirugía dificulta la alimentación durante el periodo postoperatorio por el dolor, anorexia, astenia e íleo paralítico inducidos por la anestesia, analgesia y la propia técnica. Esta afectación es más prolongada en la cirugía mayor y en la de aparato digestivo. A ello hay que añadir el incremento de las necesidades de energía y proteínas por el estrés metabólico que produce y el aumento de las demandas por la cicatrización de los tejidos. El hecho de realizarse además sobre un con malnutrición previa determina una evolución más tórpida y aumenta la posibilidad de complicaciones postoperatorias como abscesos y fístulas, con el consiguiente aumento de necesidades nutricionales^{4, 7}.

El efecto de la cirugía sobre el estado nutricional está relacionado con el grado de agresión (la cirugía curativa es más agresiva que la paliativa), la localización, el periodo de ayuno postoperatorio, las complicaciones y las secuelas a largo plazo⁷:

Cirugía de cabeza y cuello: Alteración de la masticación y deglución, sequedad bucal, xerostomía, disfagia, odinofagia, broncoaspiración.
Resección esofágica: Alteración de la deglución, reflujo, saciedad precoz.
Resección gástrica: Saciedad precoz, éxtasis gástrico, síndrome de Dumping, malabsorción de vitamina B12 y D, Fe y Ca, intolerancia a la leche.
Resección de intestino delgado: Diarrea, alteraciones hidroelectrolíticas, malabsorción, intolerancia a la lactosa.
Resección colorrectal: Diarrea, alteraciones hidroelectrolíticas, malabsorción de vitamina B12, Mg, Ca, Na, K.
Cirugía pancreática: Malabsorción de grasa, vitaminas liposolubles y B12, Ca, Fe, Zn. Hiperglucemia.
Cirugía hepática: Hiperglucemia, hiperlipemia, encefalopatía hepática. Déficit de vitaminas liposolubles, ácido fólico, Mg, Zn.
Cirugía de vesícula y vías biliares: Gastroparesia y malabsorción de grasa, déficit de vitaminas liposolubles y B12, Ca, Fe, Zn. Alteraciones hidroelectrolíticas.

3.2. Los efectos secundarios de la radioterapia dependen de la localización, de la extensión y de la dosis total administrada y su fraccionamiento. Suelen aparecer a los 10-15 días del inicio del tratamiento y la máxima intensidad se produce cuando se ha alcanzado los 2/3 de la dosis total. Desaparecen a las 2-4 semanas de la finalización del tratamiento, aunque algunos síntomas como las alteraciones del gusto y el olfato o la disminución de la salivación pueden tardar meses en desaparecer, e incluso mantenerse indefinidamente^{4, 7}. Los efectos agudos más importantes se producen cuando se irradia cabeza y cuello (odinofagia, xerostomía, mucositis, alteraciones dentarias y propensión a micosis); a largo plazo la desnutrición puede cronificarse por la disminución del apetito por ageusia y xerostomía prolongadas, y por la fibrosis y estenosis local que ocasiona disfagia⁷.

La radioterapia abdominal y pélvica se asocia a cuadros de diarrea, malabsorción y obstrucción o suboclusión intestinal^{3, 7}.

La radioterapia torácica produce vómitos, fibrosis y estenosis esofágica que dificultan la alimentación⁷.

3.3. Los efectos secundarios de la quimioterapia (tratamiento citostático, antibiótico y hormonal) se producen sobre todo sobre células de rápida proliferación, como las de la mucosa digestiva y las sanguíneas^{7, 13} provocando mucositis, estomatitis, esofagitis y enteritis con ulceraciones y hemorragias, que ocasionan malabsorción y diarrea, que puede llegar a ser explosiva y sanguinolenta. Otros efectos secundarios son alteraciones del gusto y del olfato (disminución del sabor de los alimentos y percepción alterada con sabor metálico y disminución del umbral para los sabores amargos y salados, y aumento del umbral para los sabores dulces, que inducen sensación nauseosa en presencia de comida), náuseas y vómitos (agudos, retardados y anticipatorios), estreñimiento (reforzado por el tratamiento analgésico)⁴, enteritis por efecto tóxico sobre la mucosa intestinal originando diarrea, dolor abdominal y hepatotoxicidad³. Las náuseas y vómitos son los efectos secundarios que más deterioran la capacidad de alimentación. La mucositis es también un efecto secundario de la quimioterapia; es de menor duración e intensidad que la producida por radioterapia⁷.

La mucositis es la inflamación aguda de la mucosa que recubre el tracto digestivo superior (cavidad bucal, faringe, esófago y estómago). Se identifica como una lesión circunscrita o difusa, dolorosa, enrojecida, con aumento del grosor y desprendimiento del epitelio, sequedad, depapilación y

sangrado, si afecta a la faringe o esófago, dolor al deglutir¹⁴. Puede aparecer de forma precoz, 2-3 días después de la quimioterapia y alcanzar la mayor severidad 7-10 días después, resolviéndose en unas dos semanas¹⁵.

La prevención más efectiva se realiza con:

- Revisión y corrección de las alteraciones bucodentales previa al inicio del tratamiento.

- Una buena higiene diaria con cepillado o, si éste no es posible, antisepsia oral con clorhexidina diluida, peróxido de hidrógeno diluido o suero bicarbonatado.

- Crioterapia mediante el enfriamiento de la mucosa oral manteniendo hielo en la boca durante el tratamiento quimioterápico (la vasoconstricción disminuye la cantidad de fármaco eliminado por la saliva).

El tratamiento de la mucositis establecida consiste en:

- Lubricantes a base de vitamina E, sucralfato o almagato.

- Analgésicos tópicos: enjuagues con una mezcla de hidróxido sódico de aluminio, difenhidramina y lidocaína viscosa (antes de las comidas).

- Alimentación basada en pequeñas cantidades de pan, tomar los líquidos con caña, suplementos nutricionales, analgésicos previos a la comida, evitar alimentos calientes. Se recomiendan líquidos fríos o tibios, queso suave, plátanos, melocotones, zumo de manzana, batidos, polos. Se deben evitar alimentos calientes, ácidos, amargos, secos (patatas fritas, tostadas), naranjas, cítricos, chicles y caramelos. Es imprescindible suprimir el alcohol y el tabaco.

- Si se produce muguet, nistatina o fluconazol oral, si se produce sobreinfección bacteriana antibioterapia empírica con cefalosporina de tercera generación y aminoglucósido y si la infección es por herpes simple o zoster, aciclovir^{4, 15}.

No debemos olvidar que el paciente oncológico presenta con frecuencia ansiedad, depresión, temor, estrés, angustia y cierto grado de aislamiento social que alteran los hábitos alimenticios además de la pérdida del placer asociado a la comida en caso de nutrición enteral o parenteral³.

Riesgo nutricional en cirugía oncológica

Factores de riesgo	Riesgo Alto
Localización del tumor	Cabeza y cuello, estómago, esófago, páncreas
Grado de agresión	Cirugía radical con intención curativa
Ayuno postoperatorio	Cirugía del aparato digestivo
Complicaciones agudas	Malnutrición energético-proteica previa, cirugía radical digestiva
Complicaciones crónicas	Cirugía radical digestiva

Riesgo nutricional en tratamiento radioterápico

Factores de riesgo	Riesgo Alto
Localización tumoral	Cabeza y cuello, estómago, esófago y páncreas
Localización	Cérvico-facial, irradiación corporal total y abdómino-pélvica
Dosis y volumen irradiados	Elevados
Fraccionamiento	Hiperfraccionamiento
Complicaciones agudas (mucositis severa, sobreinfección)	Malnutrición previa, quimioterapia concomitante, tabaquismo, alcoholismo, deficiente higiene bucal, xerostomía
Complicaciones crónicas (xerostomía, ageusia, fibrosis/estenosis)	Quimioterapia concomitante, cirugía previa

Riesgo nutricional en tratamiento quimioterápico

Factores de riesgo	Riesgo alto (>90 % de los pacientes)
Emesis	- Agente quimioterápico: cisplatino, dacarbacina, actinomicina D, mostaza nitrogenada - Combinación de varios citostático - Radioterapia concomitante - Sexo femenino - Edad joven - Susceptibilidad individual - Emesis previa por quimioterapia - Tumores digestivos
Mucositis	Tratamiento combinado con radioterapia e irradiación corporal total
Disgeusia, ageusia	Tratamiento combinado con radioterapia e irradiación corporal total

Manifestaciones clínicas de la desnutrición en el paciente oncológico. La caquexia.

La caquexia asociada al cáncer es una manifestación de la actividad de la enfermedad, pero el paciente con cáncer presenta con frecuencia desnutrición por ayuno y estrés metabólico que no están en relación con la caquexia cancerosa y que supone un riesgo para la evolución de la enfermedad y

la aparición de complicaciones potencialmente mortales. Por tanto, es muy importante su identificación y corrección.

El paciente con cáncer puede presentar de forma aislada: desnutrición energética por falta de aporte, desnutrición debida a hipercatabolismo por complicaciones infecciosas o quirúrgicas y desnutrición por caquexia cancerosa.

Desnutrición energética

Patogenia	Aporte insuficiente de calorías y nutrientes (bien por disminución de la ingesta o por alteraciones en la absorción o digestión). Pérdidas extraordinarias por diarreas, fístulas, drenajes o malabsorción (vitaminas y minerales).
Causas	Disfagia mecánica, mucositis, xerostomía, ageusia, anorexia, dolor, vómitos, diarrea, ileostomía, linforragia, depresión.
Clínica	Pérdida de peso por pérdida de grasa subcutánea y en menor cuantía de músculo esquelético, astenia, depresión, estreñimiento, bradicardia, hipotensión, evolución lenta.
Complicaciones	Alteraciones electrolíticas, hipofosfatemia, hipomagnesemia, déficit vitamínico. En grado severo: infecciones, complicaciones quirúrgicas y mortalidad.
Aumento del riesgo de complicaciones	Desnutrición severa, cirugía, tratamiento antineoplásico, comorbilidad.

La síntesis de proteínas viscerales se mantiene inalterada por la sustitución de la glucosa como sustrato por ácidos grasos y cuerpos cetónicos del metabolismo lipídico.

Desnutrición mixta	
Patogenia	Situaciones de estrés hipercatabólico más el deficiente aporte calórico-proteico
Etiología	Cirugía agresiva, infección grave, sepsis, fiebre mantenida
Clínica	Pérdida importante de peso con disminución de masa magra por degradación de proteínas musculares y viscerales, úlceras por presión, hiperglucemia de estrés, edemas, ascitis, derrame pleural
Complicaciones	Quirúrgicas, infecciosas y mayor mortalidad
Aumento del riesgo de complicaciones	Desnutrición de grado moderado-severo

Si no se trata, evoluciona con rapidez⁷.

Caquexia cancerosa

También llamado síndrome de anorexia-caquexia. Es un complejo síndrome paraneoplásico caracterizado por pérdida de peso progresiva e involuntaria, anorexia, astenia, alteraciones metabólicas que impiden la utilización eficaz de los nutrientes y devastación tisular^{4, 7}. Es resistente al tratamiento nutricional mientras la enfermedad siga en actividad.

Patogenia	Alteraciones metabólicas. Aumento del gasto energético de reposo. Deficiente aporte calórico-proteico. Mediadores: aumento de citoquinas proinflamatorias y factores tumorales caquetizantes.
Etiología	Enfermedad cancerosa activa
Clínica	Adelgazamiento severo con pérdida importante de grasa, masa muscular y proteínas viscerales, astenia y atrofia muscular secundaria con encamamiento, anorexia y sensación de saciedad precoz intensas, náuseas, disgeusia, estreñimiento, afectación del estado general (palidez, depauperación, piel grisácea, rugosa y sin elasticidad) úlceras por presión, edemas, ascitis y derrame pleural por hipoproteínemia, anemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, déficit vitamínico e inmunológico, alteraciones hidroelectrolíticas.
Complicaciones	Quirúrgicas, infecciones y mayor mortalidad
Aumento del riesgo de complicaciones	Cáncer avanzado

Diagnóstico de desnutrición en el cáncer

Indicadores de desnutrición

La detección del riesgo de desnutrición en el cáncer permite prevenirla o iniciar el tratamiento nutricional adecuado cuando la desnutrición aún no es grave. Los estudios longitudinales realizados sobre pacientes que están recibiendo tratamiento nutricional demuestran que éste mejora a calidad de vida⁷.

Los indicadores de desnutrición más utilizados y contrastados son el índice de masa corporal (IMC), el índice de pérdida de peso/tiempo y la valoración global subjetiva generada por el paciente (PG-SGA).

Índice de masa corporal

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Talla}^2 \text{ (m)}}$$

Rangos de normalidad para el adulto sano de IMC y desviaciones con relación al aumento de mortalidad

IMC	
< 18'5	Desnutrición
18'5 – 24'9	Normal
25'0 – 29'9	Sobrepeso
30'0 – 39'9	Obesidad
≥ 40	Obesidad mórbida

Índice de pérdida de peso/tiempo

Mide la velocidad de la pérdida de peso. Es un parámetro más sensible para detectar riesgo de complicaciones por desnutrición.

Desnutrición grave según pérdida de peso/tiempo	
Tiempo	Pérdida de peso
1 semana	≥ 2 %
1 mes	≥ 5 %
3 meses	≥ 7'5 %
6 meses	≥ 10 %

Valoración global subjetiva

Diseñada por Detsky en 1987 y modificada por Ottery en 1994 con el nombre de valoración global subjetiva generada por el paciente (PG-SGA) para adaptarla a pacientes con cáncer de forma que éstos fueran los que contestaran directamente una parte del cuestionario e incluyendo preguntas adicionales sobre síntomas característicos de los pacientes.

Presenta una buena correlación con los parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunológicos de la valoración nutricional objetiva clásica, y según algunos estudios, se ha mostrado útil en la predicción de complicaciones en pacientes con cáncer (incidencia de infección, uso de antibióticos, estancia hospitalaria y calidad de vida).

Posteriormente se ha incorporado una valoración numérica, que permite identificar qué pacientes precisan intervención nutricional o soporte nutricional agresivo⁷.

La valoración final se realiza dando a cada apartado la calificación de alteración leve, moderada o grave, y con el conjunto de éstas se clasifica a los pacientes en tres categorías: A) estado nutricional normal, B) desnutrición moderada o riesgo de desarrollarla, y C) desnutrición grave.

En España si la pérdida de peso es mayor del 10 % en tres meses, se indica la necesidad de tratamiento nutricional. El método sirve para la evaluación continua del riesgo nutricional y la eficacia de la intervención cuando ésta haya sido necesaria^{7, 16}.

Valoración global subjetiva generada por el paciente

Peso actual Kg Peso hace tres meses Kg Alimentación Respecto a hace un mes: Como más Como igual Como menos Tipo de alimentos Dieta normal Pocos sólidos Sólo líquidos Sólo preparados nutricionales Muy poco Actividad cotidiana En el último mes Normal Menor de lo habitual Sin ganas de nada Paso más de la mitad del día En cama o sentado	Dificultades para alimentarse Sí No Si la respuesta es sí, señale cuál/cuáles de los siguientes problemas presenta: Falta de apetito Ganas de vomitar Vómitos Estreñimiento Diarrea Olores desagradables Los alimentos no tienen sabor Sabores desagradables Me siento lleno enseguida Dificultad para tragar Problemas dentales Dolor: ¿dónde? Depresión Problemas económicos
MUCHAS GRACIAS. A PARTIR DE AQUÍ LO COMPLETARÁ SU MÉDICO	
Enfermedades Tratamiento oncológico..... Otros tratamientos Albumina antes del tratamiento oncológicogr/dl Prealbumina tras el tratamiento oncológicomg/dl	Exploración física Pérdida de tejido adiposo: Sí / No Edemas y/o ascitis: Sí / No Úlceras por presión: Sí / No Fiebre: Sí / No

Valoración final			
Dato clínico	A	B	C
Pérdida de peso	< 5 %	5-10 %	> 10 %
Alimentación	Normal	Deterioro leve-moderado	Deterioro grave
Impedimentos para ingesta	No	Leves/moderados	Graves
Deterioro de actividad	No	Leve/moderado	Grave
Edad	≥ 65	> 65	>65
Úlceras por presión	No	No	Sí
Fiebre/corticoides	No	Leve/moderada	Elevada
Tto. antineoplásico	Bajo riesgo	Medio riesgo	Alto riesgo
Pérdida adiposa	No	Leve/moderada	Elevada
Pérdida muscular	No	Leve/moderada	Elevada
Edemas/ascitis	No	Leves/moderados	Importantes
Albúmina (previa tto.) gr/dl	> 3'5	3 - 3'5	< 3
Prealbúmina (tras tto.) mg/dl	> 18	15 - 18	< 15

Valoración del estado nutricional

La valoración del estado nutricional establece el tipo y el grado de desnutrición existente. Se realiza en función de la anamnesis con historia dietética, exploración física, parámetros antropométricos y de laboratorio.

Anamnesis

Se debe interrogar al paciente acerca de: consumo de tabaco y alcohol, deglución y digestión, variabilidad de su dieta, dificultades para ingerir alimentos, presencia de disfagia a líquidos o sólidos. La historia dietética es una herramienta imprescindible; varios estudios han relacionado aceptablemente la "encuesta 24 horas" (¿qué comió Vd. a lo largo del día de ayer?) con la alimentación habitual del paciente en días y semanas previas. Este será el único método de encuesta nutricional aplicable en urgencias por su corta duración y facilidad, junto con preguntas sobre anorexia o negativismo a grupos básicos de alimentos (carne, frutas y verduras frescas) y la tolerancia a la dieta habitual (náuseas, vómitos, diarrea, dolor). Esto permite identificar tanto los nutrientes deficientes como las preferencias o los alimentos mejor tolerados por el paciente.

Exploración física

La exploración física debe incluir:

- Peso, talla, frecuencia cardíaca, presión arterial.
- La existencia o no de edemas, su localización y extensión.
- La existencia de escaras de grados 3 y 4 (afectación de tejido subcutáneo), que implican una desnutrición importante.
- Signos de hipovitaminosis como lengua depapilada y brillante, erosiones en la comisura labial (déficit de B2 ó B12)^{7,8}.

Parámetros antropométricos

- Peso del paciente y expresión porcentual de la reducción de peso.
- Talla.
- Índice de masa corporal (IMC = peso/talla en m²). La pérdida del 5 % equivale a la disminución de 1 ó 2 kg/m² y la del 10 % a 2 ó 4 kg/m².

- Pliegue tricipital y circunferencia y área muscular del brazo. Se calculan en base a la medida del pliegue cutáneo y de la circunferencia del brazo en el punto medio y posterior del brazo no dominante entre el acromion y el olécranon. Requiere tres medidas consecutivas, utilizando la media aritmética de las mismas, ya que presentan una gran variabilidad intra e interobservador. Se correlacionan bien con el contenido de masa grasa y de masa muscular respectivamente. Es necesario compararlo con valores normales de una población similar en edad y sexo⁷.

Parámetros bioquímicos

- Hemograma: nos informa acerca de la existencia de anemia o linfopenia (valores inferiores a 1.200 linfocitos/mm³ suelen indicar desnutrición y por debajo de 800 linfocitos/mm³ desnutrición grave). También se modifican por factores como la cirugía, la infección o el tratamiento con corticoides o inmunosupresores.

- Determinación de albúmina. Por debajo de 3 gr/dl nos encontramos ante una desnutrición. Es una proteína de vida media larga (20 días), por lo que no es útil para variaciones recientes del estado nutricional, pero tiene un alto valor predictivo de complicaciones clínicas asociadas a desnutrición.

- La prealbúmina posee una vida media de 2 a 3 días por lo que puede detectar cambios recientes que indiquen si es eficaz el tratamiento nutricional.

- La excreción de creatinina en orina de 24 horas, mediante el índice creatinina/talla nos informa sobre el contenido de masa muscular. Debe compararse con los valores normales en individuos de la misma talla y sexo. Se altera si existe insuficiencia renal^{7, 8}.

Tratamiento de la caquexia neoplásica

La atención nutricional precoz forma parte del tratamiento global y de la preparación preoperatoria de los pacientes oncológicos¹⁷.

Pacientes bien nutridos, grado A de la PG-SGA o con desnutrición ligera, pero con la ingesta calórica suficiente para sus necesidades

- Si no van a recibir tratamiento antineoplásico de alto riesgo, sólo es necesario una educación nutricional básica y control periódico.

- Si va a recibir tratamiento de alto riesgo nutricional, se darán consejos nutricionales específicos y se valorará la utilización de suplementos.

Pacientes con desnutrición moderada, grado B de la PG-SGA

- Si reciben tratamiento de bajo riesgo se utilizarán suplementos.

- Si la terapia es de alto riesgo, está indicada la nutrición artificial.

Paciente con desnutrición grave, grado C de la PG-SGA

- En los pacientes sometidos a tratamiento antineoplásico está indicado soporte nutricional agresivo con nutrición artificial.

- En pacientes con caquexia cancerosa sometidos únicamente a cuidados paliativos el manejo nutricional se debe individualizar.

Cálculo de los requerimientos nutricionales

El rango de necesidades calóricas en el paciente oncológico es:

25 – 40 kcal/kg de peso*

* Peso real en pacientes que mantienen peso habitual.

* Peso teórico en pacientes que presentan obesidad o adelgazamiento.

Según el grupo de pacientes:

Anciano encamado o paciente crítico sedado:
25 – 30 kcal/kg.

Adulto con actividad muy ligera: 30 – 35 kcal/kg.

Desnutrición o actividad ligera: 35 – 40 kcal/kg.

Obesidad: 25 – 30 kcal/kg según actividad física (c).

Los requerimientos proteicos en el paciente oncológico sin estrés son 1- 1'5 g/kg/d, y en pacientes con caquexia o estrés metabólico 1'5 – 2'5 g/kg/d.

El aporte de micronutrientes debe ajustarse a las recomendaciones diarias y ajustarse en caso de deficiencia aguda en desnutrición grave, aunque no se considera beneficiosa la suplementación con altas dosis de los mismos por el riesgo potencial que conlleva^{5, 7}.

EDUCACIÓN NUTRICIONAL BÁSICA

Existe acuerdo entre los expertos en que "si hay tubo digestivo funcional, lo mejor es utilizarlo"¹⁷. El objetivo es el incremento de la apetencia y evitar la saciedad.

• Entorno adecuado a la hora de comer, ambiente tranquilo y relajado, comer sentado y tomarse el tiempo necesario.

• Evitar la exposición a olores producidos durante la preparación de los alimentos que puede provocar repugnancia y aversión a estos alimentos.

• Realizar, siempre que sea posible, algún ejercicio antes de la comida y tomar algún aperitivo que estimule su apetito.

• Es importante que no sea el propio paciente quien se prepare la comida.

• Alimentos variados, con la textura adecuada a cada situación y con diferentes presentaciones. Se administrará en

cantidades pequeñas repartidas en 5 ó 6 tomas al día, procurando realizar el mayor aporte calórico en los momentos en que el paciente tolere mejor (generalmente por la mañana). Temperatura templada. Se puede añadir un suplemento de proteínas y calorías sin aumento del volumen de nutrientes añadiendo a la dieta: miel, nata, leche en polvo, crema de leche, helado.

- Se deben evitar los condimentos excesivos, temperaturas extremas, fritos, ácidos, muy dulces, grasa excesiva y muy aromatizada.

- Tomar preferentemente alimentos secos como pan tostado, galletas y también sorbetes, helados sin nata, yogur y frutas o verduras cocidas.

- Las tomas nocturnas deben realizarse con alimentos líquidos o suplementos.

- Aportar proteínas de alto contenido en calorías: leche entera, quesos, mantequilla vegetal, huevos, pescados y carne.

- Para mantener la dieta equilibrada es necesario complementar con frutas y verduras, y para aumentar las calorías, zumos de frutas.

- La ingesta líquida debe ser abundante, alrededor de 2-3 litros al día, (35 ml/kg/d añadiendo las pérdidas extraordinarias por la orina, sudación o deposiciones) y al menos una parte de este debe ser bebida energética. Para evitar la sensación de saciedad, la ingesta líquida se debe realizar independientemente de las comidas y en tomas pequeñas y frecuentes.

- Usar ropa alongada que no oprima la cintura ni el abdomen.

- En fases más avanzadas de la enfermedad se pueden sustituir algunos alimentos por suplementos nutricionales^{3,4}.

- Se debe controlar el peso periódicamente.

CONSEJOS NUTRICIONALES ESPECÍFICOS

- Cuando existe disfagia neurológica se pueden emplear espesantes, flan, yogur, miel, natillas. Si la disfagia es por odinofagia se deben emplear alimentos cocidos, blandos con salsas suaves, purés y líquidos y evitar alimentos irritantes como picantes, ácidos, fritos, frutas con piel. Si la disfagia es por glossectomía se deben tomar los alimentos en pequeñas cantidades y con entrenamiento específico del paciente. Si la disfagia es completa es de elección la nutrición enteral por sonda.

- Si existe mucositis, además de las medidas específicas indicadas anteriormente se deben tomar los alimentos a temperatura ambiente, evitando los muy calientes o muy fríos, comidas pequeñas y frecuentes, beber abundante agua durante la comida y entre horas, tomar alimentos cocidos, blandos, suaves y troceados y mezclados con salsas suaves o líquidos, suprimir los picantes, ácidos, piel y valorar la utilización de suplementos o nutrición enteral.

- Si existe estreñimiento son útiles los preparados comerciales de fibra (salvado de trigo: 3-6 cucharaditas al día en alimentos líquidos o pastosos), supositorios y enemas de glicerina, laxantes osmóticos como lactulosa o polientriglicol, enemas de aceite mineral, laxantes salinos como citrato magnésico o citrato sódico. Los enemas no se deben utilizar en pacientes inmunodeprimidos que presenten fisuras anales o fístulas rectales. Aumentar el contenido de fibra de la dieta (cereales integrales, verduras, legumbres, frutas con piel, pan integral) y aumentar el aceite crudo en la dieta. Aumentar el aporte de líquidos diarios a base en parte a zumo de naranja. Y estimular la realización de ejercicio físico.

- Si existe diarrea y/o malabsorción se puede emplear como inhibidor del peristaltismo la loperamida, siempre que no exista sospecha de diarrea infecciosa, y la buscapina, si la primera no es eficaz y existe dolor cólico. En diarreas refractarias se puede añadir somatostatina. En la malabsorción debida a resección pancreática pueden ser útiles los preparados con enzimas pancreáticos. Se debe suprimir el aporte de fibra insoluble, las comidas voluminosas, los alimentos a temperaturas extremas y los estimulantes del peristaltismo como el café, té, chocolate y picantes, la leche debido al déficit transitorio de lactasa, sustituyéndola por preparados sin lactosa; el queso y los alimentos grasos y fríos, las bebidas alcohólicas o con gas. Es útil beber 2-3 litros de líquido (agua, infusiones de manzanilla, poleo, tila, agua de limón – zumo de medio limón en 1 litro de agua-, agua de té – 1 bolsita en 1 litro de agua-, caldo de cocer arroz y zanahorias condimentado con sal, consomé desgrasado) y preparados de fibra soluble. Tomar preferentemente yogur (sin sabores ni frutas), arroz y pasta cocida, jamón cocido, pescado y pollo cocido sin piel ni grasa, pan tostado, papillas de harina de arroz o de maizena.

- Si existe xerostomía dar alimentos con salsa o ingerir agua con cada bocado. También son útiles los preparados de saliva artificial y la pilocarpina para estimular la secreción salival.

- En la hipogeusia debida a déficit de zinc, se pueden emplear suplementos de zinc en forma de preparados polivitamínicos o suplementos calóricos. Como medidas dietéticas resulta útil aumentar la condimentación con hierbas aromáticas en carnes y pescados, y con alimentos salados como jamón o panceta en verduras, pasta, arroz, sopas, etc; evitar las temperaturas extremas que disminuyen el sabor de los alimentos. Si aparece disgeusia se deben suprimir los alimentos preferidos durante el tratamiento si éste origina sabores extraños o desagradables, preparar las carnes rojas mezcladas con salsas dulces como las de fruta o bechamel o rebozarlas con huevo o sustituirla por carne de ave, huevo y lácteos valorando la utilización de un suplementos proteico.

- Si se producen náuseas, vómitos o dolor tras el tratamiento, se debe administrar el alimento inmediatamente después del tratamiento o inmediatamente antes. Tomar preferentemente alimentos secos como pan tostado, galletas y también sorbetes, helados sin nata, yogur y frutas o verduras cocidas.

- Para contrarrestar la pérdida de peso y el debilitamiento:

- Se deben aumentar las proteínas y calorías de la dieta.
- Se deben consumir porciones más pequeñas, aumentando

do el número de tomas.

- Se debe agregar leche en polvo a las comidas y bebidas.
- Se deben ingerir zumos de frutas, leche y bebidas endulzadas.
- Se recomienda agregar huevos o claras de huevo a las comidas.
- Se deben agregar trozos de carne o queso a las salsas, verduras o sopas.
- Se deben comer refrigerios de alto contenido calórico durante el día como nueces, dulces y frutas deshidratadas.
- Si el paciente lo tolera, puede tomar grasa en forma de pan con mantequilla.

- Algunos pacientes con cáncer desarrollan intolerancia a la lactosa. Se puede comprar leche sin lactosa. Yogur y queso tienen menos lactosa.

- En pacientes con síndrome de Dumping (evacuación gástrica rápida) tras cirugía gástrica, se produce distensión gástrica y dolor cólico, mareo, sudor y síncope. Las recomendaciones en estos casos son:

- Comer en porciones más pequeñas y frecuentes.
- Recostarse inmediatamente después de comer.
- Restringir los carbohidratos refinados y aumentar las proteínas y grasas en la dieta.
- Beber líquidos 30 minutos antes de las comidas y de 30 a 60 minutos después de comer.

- No comer ni beber en las dos horas previas al tratamiento.

ALIMENTACIÓN BÁSICA ADAPTADA (ABA)

Si la alimentación tradicional no es suficiente o existe disfagia, se recomienda la ABA, que ofrece una serie de productos que se adaptan a las necesidades del paciente en nutrientes, textura, sabor, y que son de fácil preparación manteniendo el aspecto de "plato hecho en casa".

La ABA comprende:

- Dietas trituradas de alto valor nutricional: papillas de cereales (Resource Cereales Instant) para desayunos y meriendas, purés elaborados a base de carnes, aves, pescados, huevos, hortalizas para comidas principales y cenas (Resource Puré, Resource Puré Instant, Vegenat-3) y compotas de frutas para el postre (Resource Compota de Frutas Instant, Vegenat-3).

- Modificadores de textura: espesantes (Resource Espesante, Nutilis, Vegenat Med Espesante) para adaptar la consistencia de líquidos y purés a las necesidades del paciente, gelatinas (Resource Gelificante) y bebidas listas para su uso con textura gel (Resource agua gelificada), para ayudar a la hidratación del paciente.

- Enriquecedores de la dieta en caso de que ésta no sea completa o exista desnutrición (micronutrientes como vitaminas y aminoácidos y diferentes tipos de grasa, proteínas y carbohidratos) (Resource Aceite MCT, Resource Dextrine Maltose, Resource Protein, Resource Complex, Polycose, Promod, Masijul, Masipro)⁴.

- Necesidades especiales: Resource Benefiber (diarrea, regulación del tránsito intestinal), Resource Arginaid (úlceras por presión).

SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

Cuando las recomendaciones dietéticas no logran cubrir los requerimientos de energía o proteínas o es necesario aportar nutrientes específicos. Generalmente líquidos o semisólidos, y con elevada densidad calórica^{4, 7, 17}. El empleo de suplementos orales frente a las recomendaciones nutricionales no ha demostrado diferencias significativas en cuanto a morbilidad y mortalidad, aunque sí se ha evidenciado un aumento de peso significativo. Para determinar la dosis, se calcularán las necesidades energéticas y proteicas y se compararán con los aportes reales; la diferencia se compensará en forma de suplemento.

Suplementos energéticos: fórmulas con mayor o menor contenido en proteínas, pero de alto valor calórico (Resource 2.0, Resource Energy, Isosource Energy, Ensure Plus Drink, Clinutren 1,5).

Suplementos proteicos: fórmulas que aportan un elevado contenido proteico junto con calorías, vitaminas y minerales. Indicados en situación de agresión importante (cirugía, radioterapia y quimioterapia). En polvo (Meritene Polvo, Meritene Fibra, Meritene Sopa, Geval, Ensure Polvo). En líquidos (Resource Hiperproteico, Meritene Complet, Formitel, Ensure Hiperproteico, Clinutren HP). Natillas (Resource Crema, Forticreme, Dietgrif Pudding, Clinutren Dessert).

Caquexia: fórmulas que aportan un elevado contenido proteico y energético y que además están enriquecidas en nutrientes específicos destinados a controlar la pérdida de peso, con preferencia de la preservación de la masa magra (Resource Support, Prosure).

Otros suplementos específicos: para diabetes (Resource Diabet, Glucerna SR) o insuficiencia renal (Resource 2.0, Negro, Suplena).

Módulos: productos que aportan nutrientes específicos como diferentes tipos de grasa, proteínas, carbohidratos o micronutrientes (Resource Aceite MCT, Resource Dextrine Maltose, Resource Protein, Resource Complex, Polycose, Promod, Masijul, Masipro)⁷.

Se recomienda tomarlos fuera de los horarios de las comidas para que no se conviertan en sustitutos de las mismas. Una buena opción es administrarlos de forma simultánea con la medicación oral y en sustitución del agua.

NUTRICIÓN ARTIFICIAL

Las situaciones específicas en las que hay suficiente consenso como para considerar indicado alguna de estas modalidades de soporte nutricional son: periodo perioperatorio, tumores que obstruyen aparato digestivo, pacientes con fistulas enterocutáneas, enteritis por radiación o quimioterapia y pacientes con síndrome de intestino corto; siempre con una actitud dirigida a solucionar situaciones de relativamente corto plazo¹⁷. En pacientes con desnutrición grave la nutrición parenteral preoperatoria durante 7-10 días reduce en un 5-10

% las complicaciones quirúrgicas; en el paciente no desnutrido no aporta beneficios. En el periodo postoperatorio inmediato la nutrición enteral presenta menor incidencia de complicaciones, mortalidad y duración de la estancia hospitalaria que la parenteral, así como una recuperación más rápida de la función intestinal, siendo la vía más utilizada en el caso de cirugía oncológica digestiva la yeyunostomía⁷.

En pacientes con buen funcionamiento intestinal, lo ideal es la nutrición enteral.

La nutrición enteral es más fisiológica, se produce una utilización más eficiente de los nutrientes, menor número de complicaciones, se puede realizar en el domicilio y es más económica que la parenteral.

Las indicaciones específicas en el paciente con cáncer son: localización del tumor en cabeza, cuello, esófago, páncreas o estómago, cirugía radical orofaríngea, malabsorción moderada, disfagia, gastroparesia, mucositis, dolor local, vómitos, anorexia, disminución del nivel de conciencia y malnutrición desencadenada por la terapia. Las contraindicaciones son la existencia de obstrucción intestinal, náuseas o vómitos incoercibles y fístula intestinal alta y de alto débito. Las complicaciones son el riesgo de vómito o aspiración³.

Se pueden emplear preparados caseros o recurrir a las dietas comerciales que existen y que, en general, tienen una mayor proporción de proteínas y lípidos y menor de carbohidratos.

Se puede administrar a diversos niveles del tubo digestivo, siempre que permita la absorción de los nutrientes a lo largo de un tramo suficiente de intestino delgado: vía oral, sonda nasogástrica, sonda de gastrostomía, sonda de gastroyeyunostomía y yeyunostomía. Las dos últimas requieren una intervención quirúrgica, si bien la gastrostomía puede realizarse también con apoyo endoscópico en forma menos invasiva^{7, 17}.

La vía oral debe ser utilizada siempre que sea posible porque permite mantener la degustación y favorece la secreción salival. Está indicada cuando existe disfagia a sólidos por obstrucción mecánica del tumor, mucositis o estenosis postradioterapia⁷.

Las sondas nasogástricas deben emplearse cuando se prevea que la duración de la nutrición enteral va a ser relativamente corta (entre 2 semanas y 3 meses). Si pasado este tiempo se aprecia que debe continuar con nutrición enteral, se planteará la posibilidad de someterse a la colocación de ostomía como vía de acceso a la nutrición enteral^{4, 8}.

El tipo de sonda más adecuada en nuestro país es la de poliuretano; puede mantenerse en tubo digestivo varios meses. Se deben desechar las sondas de cloruro de vinilo (PVC) por el riesgo de ulcerar o incluso necrosar y perforar la mucosa gastroduodenal, además de que debido al endurecimiento que sufren por los cambios de pH digestivo, obligan a su recambio cada pocas semanas.

La longitud de sonda que debe introducirse como mínimo es la distancia oreja-nariz-xifoides y su extremo distal debe quedar en estómago.

El calibre de la sonda más habitual debe ser 8 Fr de

diámetro. Siempre se debe administrar agua (unos 50 ml) tras la dieta enteral.

En la comprobación radiológica el extremo distal de la sonda debe quedar localizado debajo del diafragma. En atención primaria puede realizarse la comprobación midiendo el pH del contenido aspirado con una tira reactiva, si es menor de 4, se trata de jugo gástrico con seguridad.

El recambio de la sonda de poliuretano se realiza cada 4-6 meses.

Las sondas nasoentéricas son nasoyeyunales, pues si el extremo distal se coloca en duodeno, la dieta se tolera peor, se produce distensión abdominal y dolor, náuseas y vómitos y acodamiento de la sonda.

En adultos se usan sondas largas, de más de 100 cm, que deben introducirse 20 cm más de la distancia oreja-nariz-xifoides.

Son sondas con lastre (habitualmente tungsteno, inocuo si se rompe la sonda). Esta sonda depositada en estómago, atraviesa el píloro en unas horas. Trascorridas 48 horas, más del 90 % de estas sondas están ya en yeyuno.

De calibre 8 Fr habitualmente y de más de 105 cm. La comprobación requiere obligatoriamente una radiografía.

Con esas sondas enterales es casi obligatorio el uso de sistemas de perfusión de nutrición enteral continua, bien por bomba o bien por gravedad, ya que los bolus en yeyuno no se toleran bien, provocando con frecuencia dolor, sudoración, mareo, náuseas, de forma similar al dumping. Se acodan con más frecuencia, obligando a su recolocación.

La sonda de gastrostomía se coloca de elección por vía endoscópica, gastrostomía endoscópica percutánea (PEG). Es de elección cuando se prevé que va a ser definitivo o de larga duración. Es de elección en los tumores de cabeza y cuello o tumores de esófago avanzados o que presentan recidiva loco-regional. Consiste en la colocación de una sonda de silicona de calibre superior a 14 Fr, con un sistema de fijación con placas o semiesferas, una pegada a la pared interna del estómago y otra, generalmente semicircular o rectangular, en contacto con la piel. Esta placa de fijación externa puede tener orificios para anclarla a la piel con puntos de sutura superficiales, sobre todo en caso de que el paciente esté agitado o tenga cierto grado de demencia. Los endoscopistas experimentados realizan una PEG en 15 minutos, tras introducir el endoscopio y localizar el punto de entrada del sistema por transiluminación⁸. Es importante valorar su realización antes de que se produzca una obstrucción completa que impida el paso del endoscopio⁷.

Los sistemas PEG pueden mantenerse durante meses o años, pero en general, se recambian cada 6-12 meses ya que se deterioran, especialmente si se administran fármacos. No se deben introducir alimentos naturales (zumos, leche,...) pues obstruyen con frecuencia el sistema.

La gastrostomía percutánea radiológica (PRG) es un método utilizado con frecuencia en pacientes con tumores estenosantes de cabeza y cuello o esófago. Suele realizarse con sedación, aunque en algunos casos puede realizarse con anestesia local.

Es necesario insuflar aire en estómago para que el radiólogo intervencionista localice el punto de inserción, por lo que hay que colocar previamente una sonda de 6-8 Fr. Si la estenosis es muy grande, puede usarse catéteres radioopacos o hilos muy finos.

El sistema se perfora desde fuera hacia el interior de la cavidad gástrica. Los sistemas de PRG también son de silicona y de calibre superior a 14 Fr, pero la fijación interna suele ser un globo que se rellena con unos 5 ml de suero salino a través de una entrada diferenciada. La parte externa también puede fijarse con puntos de sutura, especialmente si el paciente tiende a arrancárselo. Suele cambiarse cada 6 meses, aunque en algunos casos han durado años.

Los sistemas de botón se colocan en pacientes con rechazo estético, vida social activa y, especialmente, en los niños.

En el adulto casi siempre se colocan a demanda del paciente y después de haber colocado un sistema tradicional (endoscópico o radiológico) que deje un buen trayecto piel-estómago, al menos durante dos semanas.

Su calibre suele variar entre 12-24 Fr. La fijación interna es una semiesfera de silicona (en forma de seta) o un globo relleno con suero salino. La comprobación es obligatoria con radiología, comprobando que el contraste no se fugue por la pared.

Los sistemas de yeyunostomía suelen emplearse en pacientes con grandes tumores digestivos altos (faringe, esófago o estómago). La nutrición suele infundirse a unos 20-40 cm más allá del ángulo de Treitz, fijando el asa yeyunal a la pared abdominal.

Puede colocarse quirúrgicamente o radiológicamente y la alimentación puede iniciarse precozmente ya que el yeyuno suele conservar su capacidad peristáltica y absorbiva; sin embargo en las primeras semanas la infusión de nutrición enteral debe ser continua o con dieta diluida o isosmolar, para evitar la intolerancia del intestino a los bolus y la obstrucción de la entrada que suele ser pequeña. El paso frecuente de agua es obligatorio para evitar esta obstrucción.

Si no se obstruyen, estos sistemas no suelen cambiarse.

La gastrostomía quirúrgica se realiza únicamente cuando la técnica endoscópica (PEG) o radiológica (PRG) no puede usarse, lo que suele ocurrir en grandes tumores estenosantes gástricos o esofágicos.

El calibre del sistema suele ser grueso (18-24 Fr). No suelen obstruirse, pero son frecuentes lesiones en la piel y tejido subcutáneo por la salida del contenido gástrico, por lo que está indicado el uso de inhibidores de la bomba de protones.

Las ostomías son las vías de elección para pacientes que intentan compaginar tratamientos agresivos con un mínimo de vida sociolaboral.

Problemas de la nutrición enteral en urgencias:

a. Recambio de sonda nasogástrica: la salida u obstrucción de la sonda suelen ser las causas más frecuentes de recambio.

b. Recambio de una gastrostomía: debe realizarlo personal especializado y necesita control posterior endoscópico o radiológico. En caso de salida accidental hay que impedir el cierre colocando en la ostomía el mismo sistema, aunque esté deteriorado, o en su defecto un trozo de sonda (Foley, aspiración...).

c. Desobstrucción de la sonda o del sistema de ostomía: debe intentarse con agua, realizando presión, con pocos intentos. Si no se desobstruye, es necesario el recambio.

d. Diarrea: se admite este concepto cuando existen más de 4 deposiciones al día en caso de nutrición enteral. En caso de desnutrición severa, reposo intestinal prolongado o hipoalbuminemia, la renutrición puede ser causa de diarrea. La causa más frecuente suele ser el uso simultáneo de fármacos, especialmente antibióticos como amoxicilina-clavulánico, procinéticos como metoclopramida o cisaprida, ranitidina y jarabes con contengan sorbitol. Otras posibles causas son las características osmolares de las dietas enterales, que dependen de su contenido en mono y disacáridos, péptidos y aminoácidos libres, sodio, potasio y otros minerales, y en algunos casos, de la presencia de lactosa.

e. Dumping: dolor abdominal, náuseas, sudoración y mareo poco después de introducir un bolus de nutrición enteral. En pacientes desnutridos es recomendable la nutrición continua por bomba o por gravedad.

f. Granulomas periestomía: son frecuentes. Sólo deben researse si son de gran tamaño o el paciente lo solicita por motivos estéticos.

g. Infecciones periestomía: frecuentes y difíciles de diferenciar de una erosión mecánica o irritación. Se recomiendan antibióticos sistémicos cuando la zona enrojecida sea mayor de 1 cm, exista induración local y el exudado sea purulento. La infección por hongos suele producirse cuando existe una exagerada higiene local con suero, agua oxigenada,...

h. Enclavamiento de la placa de fijación interna: al reducirse el riego de la mucosa se produce dolor y, en ocasiones, isquemia. Suele obligar a la retirada del sistema.

i. Peritonitis bacteriana: rara, pero grave con una mortalidad alrededor del 25 %. Se trata con antibióticos iv y limpieza quirúrgica.

j. Absceso de pared abdominal: raros, pero graves. Debe retirarse el sistema de ostomía y realizar limpieza quirúrgica. Se diagnostica por ecografía o introduciendo contraste⁸.

Nutrición artificial en cuidados paliativos

El objetivo se reduce a mantener la calidad de vida del paciente. Está indicada en aquellos pacientes que no presenten datos clínicos de caquexia cancerosa, pero que padecen desnutrición por obstrucción digestiva y cuyas expectativas de vida sean mayores de dos meses. Se debe informar al paciente y a la familia sobre beneficios y riesgos del soporte nutricional en esta situación para facilitar la toma de decisiones.

Esta nutrición artificial se debe administrar en el domicilio del paciente para permitir el mantenimiento de la vida familiar y social⁷.

Fórmulas de nutrición enteral

- **Normoproteicas:** entre el 16 % y el 20 % de proteínas y con densidad calórica de 1 Cal/ml. Ej.: Isosource Standard, Dietgrif Estándar, Nutrison Standard, Sondalis Iso.
- **Normoproteicas hipercalóricas:** densidad calórica de 1'5 Cal/ml. Ej.: Isosource Energy, Nutrison Energy, Sondalis 1'5.
- **Normoproteicas con fibra:** aportan fibra dietética. Ej.: Iso-source Fibra, Nutrison Multifibra, Ensure con fibra, Sondalis Fibra.
- **Hiperproteicas:** más del 20 % de proteínas. Pueden ser normo o hipercalóricas. Ej.: Isosource Protein, Isosource Protein Fibra, Nutrison Protein Plus, Sondalis HP4.
- **Situaciones especiales:** Novasource Diabet y Novasource Diabet Plus (diabetes e hiperglucemia), Novasource GI Control (diarrea), Impact Immunonutrition (inmunonutrición).

La Orden de 2 junio de 1998 regula la Nutrición Enteral Domiciliaria.

La nutrición parenteral raramente está indicada en el paciente oncológico avanzado, puesto que su beneficio es más que dudoso y las complicaciones debidas al catéter frecuentes^{1, 3, 13}. Su indicación sería aquel paciente oncológico con alteraciones digestivas (mucositis, fístulas intestinales, síndrome del intestino corto, crisis suboclusivas) susceptibles de resolución en un futuro no inmediato y con una expectativa de vida razonable^{3, 4}.

La nutrición parenteral requiere la colocación de un catéter venoso central, preferentemente en vía subclavia¹⁷. Sólo se emplea cuando la nutrición enteral está contraindicada. Las contraindicaciones son: intestino normofuncionante, inexistencia de acceso vascular adecuado o expectativa de vida muy limitada.

Las soluciones de nutrición parenteral contienen proteínas en forma de aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, oligoelementos, minerales y agua.

TERAPIA FARMACOLÓGICA

Los objetivos del tratamiento farmacológico en la caquexia son el aumento del apetito y la ingesta calórica, la reversión de la pérdida de masa magra y la mejora de la capacidad funcional alargando la supervivencia.

a. Drogas que aceleran el vaciamiento gástrico y/o tienen efectos antináusea o antiemético: Metoclopramida – Domperidona – Cisaprida – Granisetron – Ondasetron – Tropisetron.

b. Drogas que incrementan el peso corporal y/o promueven sensación de apetito: Megestrol – Corticoides – Dronabinol.

a. Fármacos procinéticos

Estos fármacos alivian la sensación de saciedad precoz^{3, 13}. El de mayor potencial antináusea es la metoclopramida, se recomienda especialmente en pacientes que necesitan de forma concomitante opioides para el dolor¹¹. El de mayor capacidad de estimulación del peristaltismo colónico es la cisaprida.

Metoclopramida:

- Es el fármaco de elección para el tratamiento de la náusea y/o vómito, el reflujo gastroesofágico y la saciedad precoz.

- La dosis habitual por vía oral es de 10 mg cada 4-6 horas, pero en caso de falta de respuesta, se debe subir la dosis a 30-60 mg cada 4-6 horas. Es necesario ajustar la dosis en pacientes cirróticos o con insuficiencia renal. Su corta vida media hace necesario que se administre en frecuentes dosis diarias y su beneficio si se administra poco antes de las comidas. Es más eficaz combinado con dexametasona⁴.

- Los efectos adversos aparecen generalmente cuando se emplean altas dosis o en terapia intravenosa y son: galactorrea, temblor, inquietud, disquinesias o diarrea.

- La atropina contrarresta la mayor parte de los efectos terapéuticos de la metoclopramida y los antihistamínicos y anticolinérgicos de acción central bloquean rápidamente las disquinesias.

- Interacciones: el efecto procinético de la metoclopramida mejora la absorción de fármacos como la aspirina, pero disminuye la biodisponibilidad de fármacos que se absorben mejor en medio ácido.

Domperidona:

- Los síntomas adversos extrapiramidales son infrecuentes por el escaso paso a través de la barrera hematoencefálica. Por este motivo su uso es más difundido en pacientes pediátricos. Sin embargo, la cefalea es un efecto adverso relativamente frecuente. También puede provocar galactorrea.

Cisaprida:

- Tiene un uso más limitado por los infrecuentes episodios de arritmias cardíacas graves que se han descrito asociado a su uso. No eleva la prolactinemia¹³.

En los vómitos anticipatorios lorazepam y diazepam son útiles.

En los vómitos por radioterapia los antiserotoninérgicos específicos, como el Ondasetron, son más eficaces⁴.

b. Fármacos que incrementan el apetito

Megestrol acetato:

- Es el más eficaz como potenciador del apetito y de la ganancia ponderal, con el consiguiente aumento de la sensación subjetiva de bienestar.

- Es un producto hormonal del grupo de los progestágenos. Se presenta en comprimidos o suspensión.

- Promueve un modesto incremento del apetito detectable tras dos semanas de tratamiento. Las dosis más efectivas son de 600 a 800 mg diarios por vía oral, pero se puede comenzar por 160 mg diarios.

- Una fracción del incremento de peso es debido a retención hidrosalina (edema) y el resto a expensas del aumento de la grasa corporal.

- Efectos adversos: hirsutismo en la mujer, impotencia en el hombre, edema, aumento de la tensión arterial, sofocos y aumento del riesgo de episodios tromboembólicos.

- Es el único fármaco autorizado en España para el tratamiento del síndrome anorexia-caquexia en pacientes oncológicos^{1, 7, 13}.

Corticoides:

- Efecto modesto y pasajero (como mucho dos meses), aumentando el apetito y la sensación de bienestar, pero no han demostrado mejorar el estado nutricional.

- Efectos adversos: inmunosupresión, intolerancia digestiva, gastrolesividad, osteoporosis, riesgo de necrosis aséptica de cadera, cushing, confusión y delirio, miopatía, intolerancia a la glucosa.

- Dosis de 4 a 8 mg de dexametasona o equivalente pueden ser útiles en pacientes con expectativa de vida corta.

Dronabinol o delta-9-tetrahidrocannabinol o THC, Marinol® y su análogo nabilona, Nabilone® (formas sintéticas del tetrahidrocannabinol, principio activo de la marihuana):

- Derivados del cannabis.

- Están aprobados para la prevención y tratamiento de la náusea y vómito secundarios a quimioterapia, tratamiento de la caquexia asociada a SIDA y cáncer.

- En Andalucía, nabilona puede ser dispensado en las farmacias hospitalarias bajo prescripción facultativa con diagnóstico hospitalario. Se recomiendan dosis de 2-4 mg/día repartidos en tres tomas. En el resto de España puede ser solicitado como medicación extranjera.

- Efectos adversos: mareos, confusión, alucinaciones, alteraciones de la memoria, impotencia, edema y ocasionalmente náusea y vómito. Aunque la vía inhalatoria mejora la biodisponibilidad, pero las dificultades para realizar ensayos clínicos no permiten corroborar su eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Segura A, Pardo J, Jara C et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. Clin Nutr 2005; 24:801-814.
2. Oyesen I, Hannibal J, Mirtensen EL. The interrelationship of weight loss, dietary intake, and quality of life in ambulatory patients with cancer of the lung, breast, and ovary. Nutr Cancer 1993; 19:159-167.
3. Valcárcel Sancho, F.J. Tratamiento de la anorexia y caquexia en el paciente terminal. Oncología (Barc) 2005; 28: 29-32.
4. Planas Vilá M, Camarero González E. Importancia de la nutrición en el paciente oncológico. Novartis Consumer Health Ed.2003.
5. Glen T. Cameron and Muger V. Geana. Functional foods: delivering information to the oncology nurse. The American Society for Nutritional Sciences J Nutr 2005; 135:1253-1255.
6. Argilés JM. Nutrición y cáncer. 100 conceptos clave. Novartis Medical Nutrition. Ed. Glosa. 2005.
7. Q. Camarero E, Culebras J.M, Grau T et al. Evidencia científica en Soporte nutricional especializado. Paciente quirúrgico, crítico, oncológico y respiratorio. Manual de actuación. Ministerio de Sanidad y Consumo. OMC. IM&C, SA. 2006.
8. Oria E, Petrina E, Zugasti A. Problemas agudos de la nutrición en el paciente oncológico. Anales Sis San navarra, 2004; 27:77-86.
9. Koning Garlito MA, Del Olmo García D. Alimentación y cáncer. En: Vázquez C, De Cos A.I, López-Nomdedeu C Eds. Alimentación y Nutrición. Manual Teórico-Práctico. 2005.
10. Mulligan HD, Tisdale MJ. Metabolic substrate utilization by tumor and host tissues in cancer cachexia. Biochem J 1991; 277:321-326.
11. Lelli G, Montanari M, Gilli G et al. Treatment of the cancer anorexia-cachexia syndrome: a critical reappraisal. J Chemother 2003; 15 (3):220-225.
12. Tisdale MJ. Metabolic abnormalities in cachexia and anorexia. Nutrition 2000; 16:1013-1014.
13. Politi PM. Anorexia y caquexia asociada con cáncer: terapia farmacológica 2002. Equipo interdisciplinario de Oncología, Bs. As. <http://www.cancerteam.com.ar/poli001.html>.
14. Pibernat i Tornabell A. Mucositis. En: Nutrición y dietética clínica. Ed. Doyma S.A., 2000: 465-466.
15. Wohlschlaeger A. Prevention and treatment of mucositis: a guide for nurses. J of Pediatric Oncology Nursing 2004; 21:281-287.
16. Luque Clavijo S, Vaque C, Muns MD et al. Influencia del estado nutricional en la evolución del paciente oncológico. Nutr Hosp 2004; 19:9.
17. Politi PM. Soporte nutricional en pacientes con cáncer. Equipo interdisciplinario de Oncología, Bs. As. <http://www.cancerteam.com.ar/poli001.html>.

Correspondencia:

M.T. Manjón-Collado, F. Oliva-Mompeán (foliva_mompean@hotmail.com)
Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. Hospital La Merced.
Avenida Constitución 2. 41640 Osuna, Sevilla.

HEPATOMEGALIA GIGANTE EN PACIENTE DIABÉTICA

S. Jiménez-Contreras¹ (*susana.jc10@gmail.com*), M. Jiménez-Sáenz¹, M. Malagón-Cobos², J.L. Villar-Rodríguez³

Servicio de Aparato Digestivo¹. Servicio de Endocrinología². Departamento de Anatomía Patológica³. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Sesión clínica

Exposición del caso clínico (Dr. Malagón):

Presentamos el caso de una mujer de 23 años, con antecedentes de diabetes mellitus desde los 10 años, con retinopatía diabética y repetidos ingresos por cetoacidosis. Refería también alergia al látex y al diclofenaco, cólicos nefríticos de repetición, aborto espontáneo un año antes y amenorrea desde 18 meses antes del ingreso.

La paciente acude al hospital por un nuevo cuadro de acidosis diabética e ingresa en el Servicio de Endocrinología. A la exploración se observaba un deficiente estado general, fetor cetónico y una gran hepatomegalia, blanda, a 16 cm del reborde costal. No había signos de hepatopatía crónica y la exploración clínica era por lo demás normal. En las exploraciones complementarias, el hemograma mostraba una hemoglobina de 10,5 g/dl (12,0-17,5), un hematocrito de 31,1% (36,0-54,0%), un VCM de 111,6 fl (82,0-98,0), unos leucocitos de 26.000/ μ L (4.000-11.000), con 42% segmentados (42-75) y unas plaquetas de 204.000/ μ L (140.000-450.000). El frotis de sangre periférica era normal, al igual que el TP y el TPTa. En la bioquímica, la glucemia era superior a 1000 mg/dl (70-110), la urea estaba en 66 mg/dl (20-50), la creatinina en 1,0 mg/dl (0,70-1,50), el sodio plasmático en 135 mEq/L (135-145) y el potasio plasmático en 6,1 mEq/L (3,5-5,0). Una gasometría venosa mostraba un pH de 7,35 (7,35-7,40) y un EB de -25,3 mEq/L. La orina mostraba glucosuria intensa y cetonuria de 150 mg/dl (Normal 0). En el sedimento había cilindros hialinos abundantes. La GOT estaba en 963 U/L (0-37), la GPT en 326 U/L (0-40), la GGT en 1254 U/L (11-49), la fosfatasa alcalina en 395 U/L (90-258) y la bilirrubina total en 3,5 mg/dl (0,0-1,0), a expensas de la fracción indirecta. Los niveles de colesterol total eran de 216 mgr/dl (150-220), con VLDL de 44 (<40) y HDL y LDL normales. La serología para VHA, VHB, VHC, mononucleosis, leishmania, toxoplasma, lúes y VIH era negativa. Los niveles de hierro sérico, ferritina, y transferrina fueron normales. La cuantificación de hormonas tiroideas, el proteinograma, los niveles de inmunoglobulinas, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, vitamina B12, ácido fólico y la cupremia fueron normales. Los autoanticuerpos antinucleares, antimusculo liso y antimitocondriales y los marcadores tumo-

rales (CEA, alfa-fetoproteína y b-hCG) fueron negativos. Los niveles de LH y FSH estaban discretamente descendidos, y los de prolactina, estradiol, DHEA sulfato y testosterona eran normales.

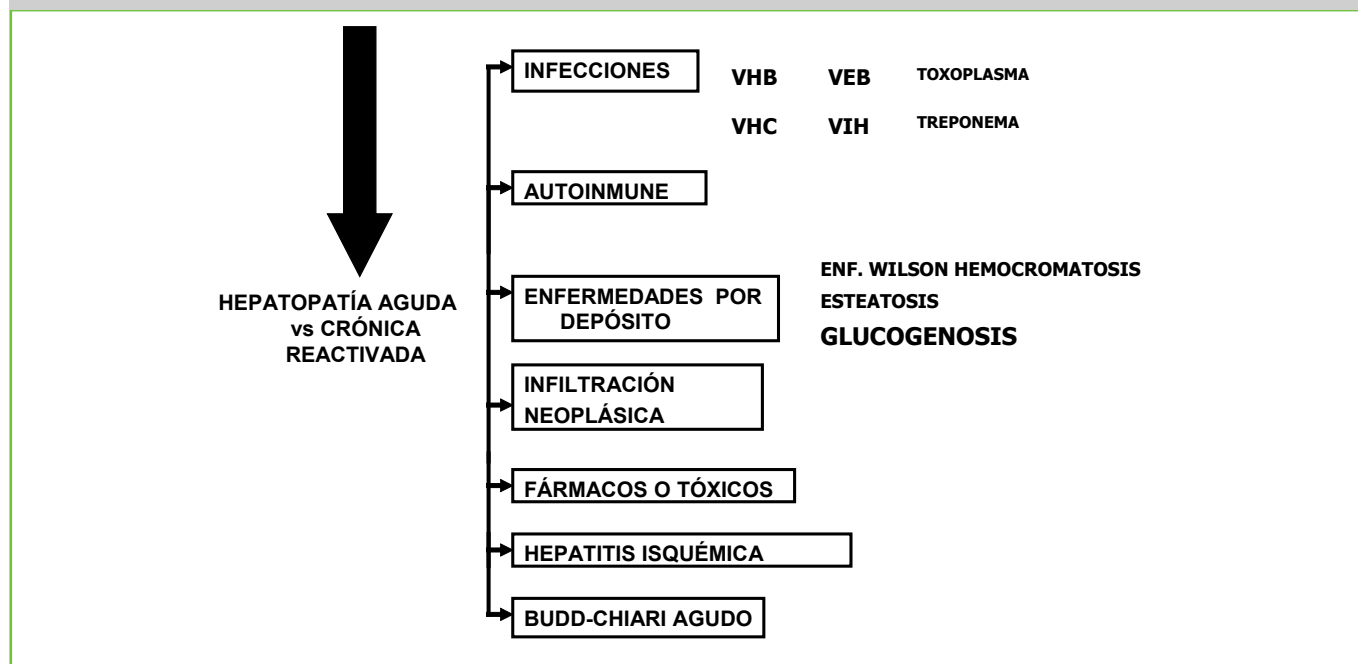
Una ecografía abdominal mostraba una marcada hepatomegalia sin evidencia de lesiones ocupantes de espacio ni signos de desestructuración del parénquima. La TAC abdominal con contraste confirmaba los hallazgos ecográficos. No había adenopatías. Se consultó el caso al Servicio de Aparato Digestivo y finalmente se realizó una exploración que resultó diagnóstica.

Discusión del caso clínico (Dra. Contreras Jiménez):

Esta paciente presenta una diabetes juvenil, con un mal control de su enfermedad, por un mal cumplimiento de las normas terapéuticas y dietéticas y con muchas de las complicaciones sistémicas de su trastorno metabólico, a pesar de su edad. Pero el motivo de su ingreso plantea un problema caracterizado por hepatomegalia grande, hipertransaminasemia y colestasis. Estas alteraciones hepáticas no son las que habitualmente vemos en pacientes diabéticos, con trastornos asociados del metabolismo lipídico y/o sobrepeso. El cuadro clínico-biológico puede tener relación o no con su diabetes y a la vez puede deberse a un cuadro agudo, o a la reactivación de una hepatopatía crónica previa, pero está claro que nos obliga a realizar un amplio número de diagnósticos diferenciales, que vamos a desarrollar siguiendo un algoritmo recogido en la [tabla I](#).

El rango de elevación de las transaminasas permitiría pensar en una hepatitis aguda, viral o tóxica, pero la serología y la historia clínica no soportan esta sospecha diagnóstica, al menos en lo que se refiere a las causas infecciosas más frecuentes de hepatopatía aguda. La negatividad de los autoanticuerpos descarta la presencia de una hepatitis autoinmune tipo I y de una cirrosis biliar primaria en su forma clásica, entidad esta última que no suele debutar con una hepatonecrosis tan severa. Sin embargo no podemos descartar

Tabla 1. Diagnóstico diferencial.



una hepatitis autoinmune tipo II, puesto que no se investigaron los autoanticuerpos anti-KLM tipo I; tampoco podemos descartar una colangitis autoinmune o cirrosis biliar primaria AMA-negativa. Es cierto que los niveles de inmunoglobulinas eran normales y no existían alteraciones tiroideas asociadas, mientras que las colangitis autoinmunes suelen cursar con aumento policlonal de IgG y la hepatitis autoinmune tipo II pueden asociarse a una disminución de IgM, pero no en el 100% de los casos. A pesar de ello consideramos poco probable el diagnóstico de colangitis autoinmune.

No parece que existiera en ningún momento del ingreso un ámbito clínico de hipotensión arterial severa, fallo cardíaco, hipoxia, o hipercapnia, que hiciera razonable pensar en una hepatitis isquémica. Los marcadores tumorales y las exploraciones radiológicas podría parecer que descartan una neoplasia hepática primaria, o secundaria, que sabemos que en ocasiones generan una hepatonecrosis aguda y un fallo hepático severo. Pero es obvio, que ni se investigaron todos los marcadores tumorales, ni todas las neoplasias cursan con elevación de estos marcadores, ni estos tienen en la mayoría de los casos valor diagnóstico intrínseco. Además, sabemos que las neoplasias que cursan con este cuadro clínico, habitualmente fatal, pueden inducir lesiones micronodulares, o una infiltración sinusoidal, que pasan desapercibidas en una ecografía, o en una TAC abdominal. Por tanto al ingreso de la paciente no podía descartarse totalmente esta etiología, que justificaría los trastornos enzimáticos y la gran hepatomegalia. Así pues, solo una biopsia hepática podría invalidar dos de las posibilidades diagnósticas discutidas hasta ahora, la hepatitis autoinmune tipo II y la seronegativa y una infiltración hepática neoplásica.

La presencia de una gran hepatomegalia nos debería sugerir la posibilidad de un síndrome de Budd-Chiari agudo; es cierto que esta enfermedad no cursa habitualmente con elevaciones tan importantes de transaminasas, pero esto puede observarse en casos agudos y especialmente si se asocia trombosis portal. En ningún momento parece que

la paciente tuviera ascitis y esto va en contra de esta sospecha diagnóstica. No se practicó, sin embargo, una ecografía-doppler y por ello no podemos descartar totalmente la presencia de obstrucción en el sistema suprahepático, o trombosis portal, aunque es cierto que la ecografía convencional es normal y en la TAC no se veían alteraciones nodulares en el parénquima hepático, que con tanta frecuencia se ven en el síndrome de Budd-Chiari. También es imprescindible, cuando hacemos el diagnóstico clínico de una hepatopatía en un paciente con una hepatomegalia importante, plantearse la presencia de una enfermedad metabólica y/o de depósito. La mayoría de las enfermedades metabólicas, como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina, independientemente de que debuten o no con este patrón biológico, parecen convenientemente descartadas. Pero otras enfermedades de depósito no pueden diagnosticarse si no es mediante una biopsia hepática. La paciente era diabética, una condición asociada a esteatohepatitis no alcohólica. Aunque es posible, este diagnóstico resultaría chocante, porque esta enfermedad no cursa habitualmente con tanta elevación de los enzimas de citolisis. Pero tendríamos que considerar las glucogenosis, que en este caso es otra posibilidad diagnóstica, quizás una de las más probables. En este sentido, la ausencia de enfermedad del sistema nervioso, renal, o de miopatía, hace poco sugestivo que estemos ante una enfermedad metabólica de depósito de tipo hereditario. En todo caso se trataría de una glucogenosis adquirida, probablemente asociada a una diabetes mal controlada, que se ha descrito como síndrome de Mauriac y que cursa con gran hepatomegalia y elevación de enzimas hepáticas, a veces muy marcada.

En conclusión, creemos que la exploración diagnóstica final fue una biopsia hepática y que el diagnóstico final más probable es una enfermedad por depósito, tipo glucogenosis secundaria a diabetes, sin poder descartar una hepatitis autoinmune tipo II, o seronegativa y mucho más sorprendente sería que nos encontráramos con una infiltración neoplásica hepática.

Informe anatomopatológico (Dr. Villar Rodríguez):

Efectivamente se realizó una biopsia hepática percutánea. En esta se apreciaba una arquitectura lobulillar conservada (Figuras 1-2) y unos hepatocitos tumefactos de citoplasma amplio, con una membrana celular patente y un núcleo vacío de aspecto "glucogénico" (Figuras 3-4). La tinción de PAS resultó muy positiva (Figuras 5-6), y negativa el PAS-diastasa (Figura 7). La tinción para reticulina y el tricómico de Masson no revelaron alteraciones arquitecturales ni fibrosis portal, pericentral ni pericelular (Figuras 8-9).

Diagnóstico final y comentarios (Dr. Jiménez Sáenz):

En la biopsia hepática nos informaba el Dr Villar Rodríguez de que existía una glucogenosis, sin signos de necrosis hepática mediada inmunológicamente y sin estigmas de hepatopatía crónica. La conclusión final a la que podemos llegar es que se trataba de una glucogenosis hepática en una paciente con diabetes descompensada. Esta patología se conoce también como Síndrome de Mauriac.

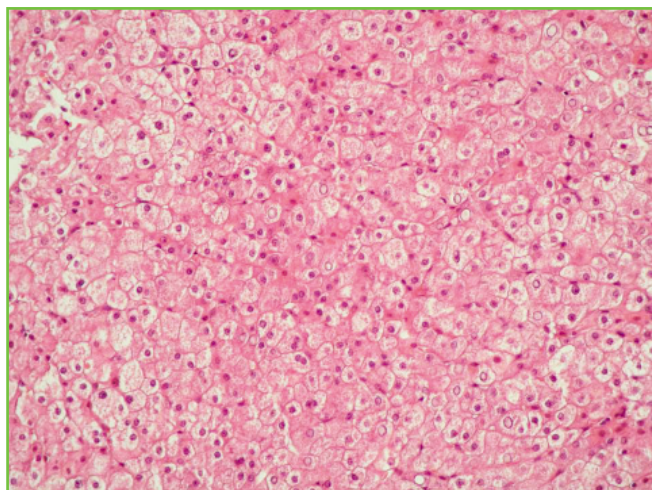
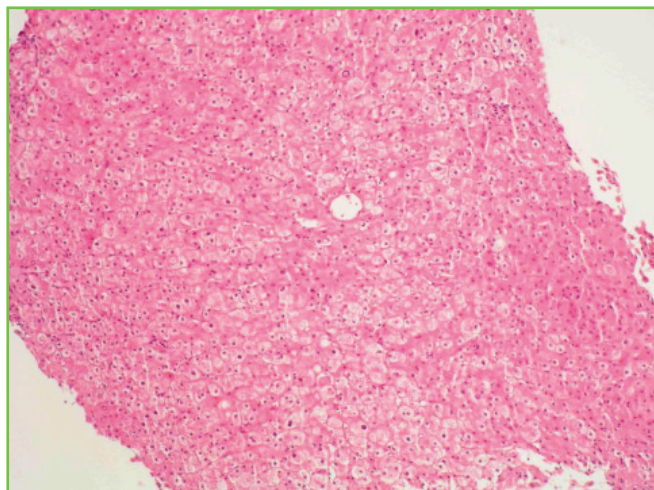
El Síndrome de Mauriac, o glucogenosis hepática del diabético, es una entidad peculiar, considerada rara, sobre la que tenemos relativamente poca información y existen algunos errores conceptuales en la literatura. En 1930 Mauriac¹ describió un síndrome en la edad pediátrica, caracterizado por la tríada diabetes mal controlada, hepatomegalia y trastornos del crecimiento, con rasgos cushingoides y retraso de la pubertad. La hepatomegalia en estos pacientes se debía al acúmulo de glucógeno intrahepatocitario y este es un hallazgo nuclear en la definición del síndrome. A lo largo de los años se ha comprobado que esta entidad se puede desarrollar no solo en los niños y adolescentes, sino también en los adultos² y manifestarse exclusivamente por la afectación hepática en el contexto de una diabetes mal controlada. De ahí que en 2006 Torbenson y cols³, denomine este proceso clínico hepatopatía glicogénica, reservando el nombre de Síndrome de Mauriac para los casos infantiles que cursan con alteración del desarrollo, circunstancia que solo ocurría en uno de los 14 pacientes de su serie. Nos parece que esta diferente nomenclatura tiene sentido clínico.

Se acepte la denominación que se acepte, la entidad es infrecuente. En nuestro Servicio hemos visto solo 2 casos en los últimos 30 años, mientras que en una revisión bibliográfica (PubMed, Mauriac syndrome, hepatic glycogenosis), hemos encontrado 74 referencias en los últimos 60 años y 32 desde 1990. Los autores españoles han publicado 8 artículos, la mayoría a partir de 1990. La información es limitada puesto que solo del 36% de las publicaciones hemos podido obtener el texto completo y del 18% el resumen de la publicación; el resto de las referencias son actualmente inasequibles. Desde 1990 tenemos una información más completa, dado que del 72% de los artículos tenemos el texto completo y del 25% al menos un resumen. Cuando se revisa la literatura relativa a esta entidad clínica, se observa que un cierto número de casos publicados no cumplen los criterios diagnósticos, o al menos estos no están claramente explicitados por los autores, especialmente en lo relativo a la afectación hepática, que es precisamente fundamental en la definición de la enfermedad. Por tanto, e independientemente de lo que se pueda aconsejar en la práctica clínica, debemos considerar como verdaderos casos de glucogenosis hepática diabética

a los que se le había practicado biopsia hepática; al menos desde el punto de vista académico, para describir los rasgos fundamentales de esta entidad.

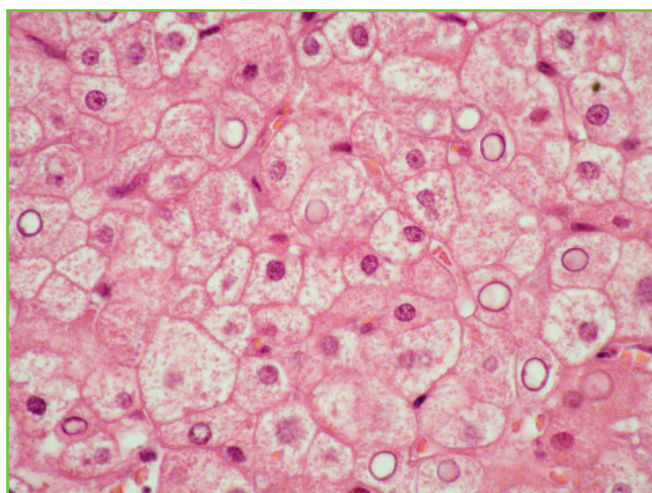
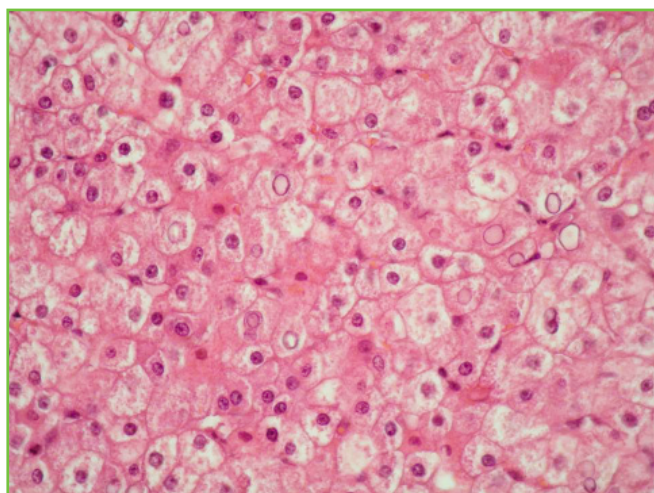
De acuerdo a esos criterios hemos recogido 49 casos, 41 de ellos publicados después de 1990, de los que hemos analizado sus características clínico-biológicas^{2, 3, 4-20}. Las manifestaciones subjetivas suelen coincidir con las de la descompensación diabética, puede haber dolor en hipocondrio derecho y en los niños alteraciones del desarrollo. En la exploración física es frecuente la existencia de una hepatomegalia importante y biológicamente es usual el hallazgo de una hipertransaminasemia y en muchos casos se observa colestasis, pero no es habitual la ictericia. De los casos revisados y de los que se dispone de una documentación completa, un 8% (GOT) y un 18% (GPT) tenían las transaminasas normales, pero un 30% (GOT) y un 39% (GPT) tenían unas transaminasas de 10 o más veces la cifra normal. Este es un dato peculiar, porque en la biopsia hepática no se suele observar necrosis hepática en estos pacientes, por lo que se interpreta que el hallazgo bioquímico se debe a un fenómeno de "escape" enzimático por lesión hepatocelular. De otra parte no se ha descrito en ninguno de estos casos la evolución a fallo hepático severo y la ascitis es excepcional. Una cuestión que se plantea es que probablemente el alto porcentaje de pacientes con elevación importante de transaminasas es un sesgo, condicionado por la publicación de los casos con una fenomenología importante. En este sentido parece también apuntar los resultados del estudio de Lorenz y cols²¹ en el que encontraron en una serie de niños diabéticos con hepatomegalia un alto porcentaje de glucogenosis, que era moderada en el 22% de los casos y pronunciada en el 19% de los niños. Estos hallazgos se presentaban especialmente en niños en fases de descompensación diabética, con altas necesidades de insulina. En adultos, aunque los datos no son definitivos, parece que la situación es similar²². Todo ello hace pensar que los casos de glucogenosis hepática diabética que vemos y que se recogen en la literatura, son la punta de un iceberg, de base más amplia, con una expresividad clínica y bioquímica variable.

Dada la distinta expresividad de esta enfermedad, los escenarios que se le pueden presentar al clínico son diferentes. En muchas ocasiones nos encontraremos con un paciente diabético con una leve o moderada elevación de transaminasas y fácilmente podemos relacionar esta situación con una esteatosis, o esteatohepatitis diabética. En efecto, radiológicamente ambas entidades, esteatohepatitis y glucogenosis diabética, no se pueden diferenciar. Sin embargo estas dos alteraciones hepáticas son diferentes en muchos aspectos, aunque ambas se puedan desarrollar en el contexto de la diabetes mellitus. La esteatosis y esteatohepatitis diabética se asocian típicamente a la diabetes tipo II, con sobrepeso y resistencia a la insulina, que es un factor patogénico fundamental, asociado a mecanismos inmunes. La patogenia de la glucogenosis hepática del diabético no está bien establecida, pero parece que un factor fundamental es una oferta aumentada de glucosa al hepatocito, en presencia de unos niveles normales, o incluso elevadas de insulina administrada terapéuticamente. Es conocido que en la célula hepática, a diferencia de lo que ocurre en las células de otros órganos, la entrada de glucosa es independiente de la insulina. A partir de este punto todos los pasos metabólicos encaminados a sintetizar glucógeno intrahepatocitario, necesitan la presencia de insulina y se ven favorecidos por las altas concentraciones de glucosa. Adicionalmente, la glucogenólisis se inhibe en pre-



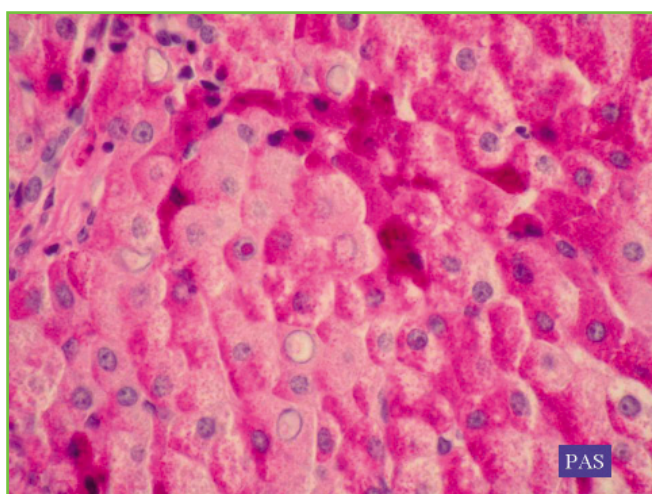
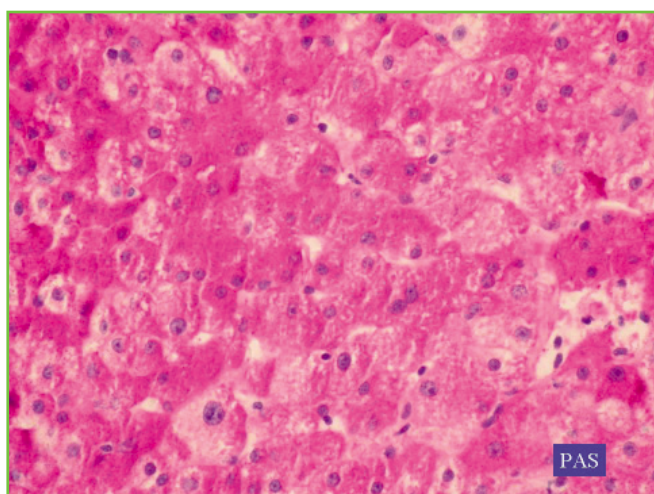
Figuras 1 y 2

La biopsia hepática mostraba una arquitectura lobulillar coservada (Figura 1), a mayor aumento (Figura 2) se apreciaba una alteración en la textura hepatocitaria.



Figuras 3 y 4

En estas dos imágenes destacan unos hepatocitos tumefactos de citoplasma amplio, con una membrana celular patente y un núcleo vacío de aspecto “glucogénico”.



Figuras 5 y 6

En estas imágenes se muestra una tinción de PAS muy positiva.

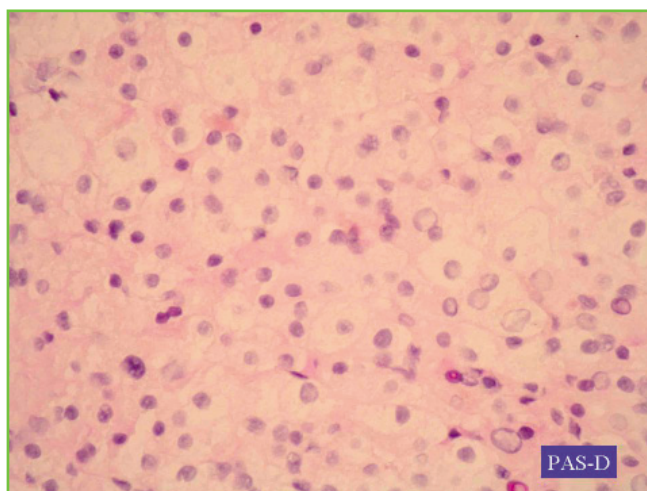
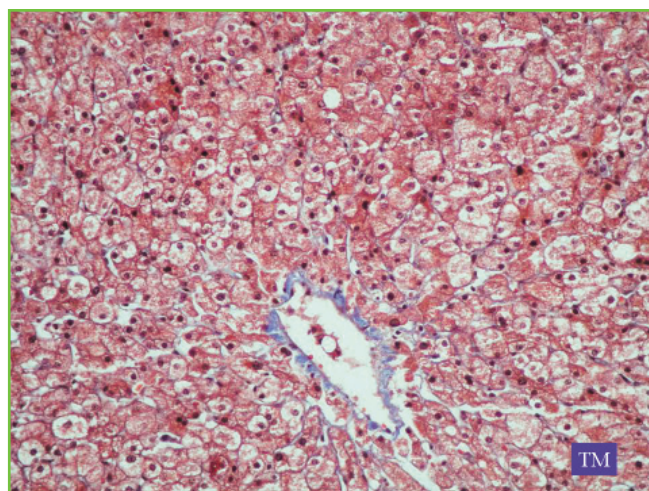
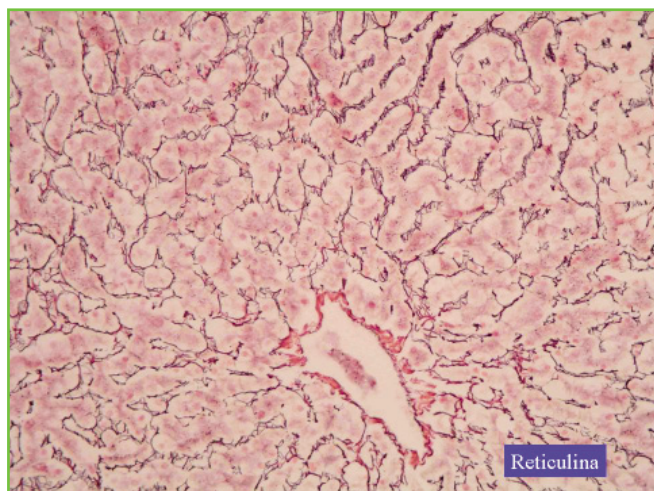


Figura 7

Sin embargo el PAS-diestasa fue negativo.



Figuras 8 y 9

La tinción para reticulina (Figura 8) y el tricrómico de Masson (Figura 9), no revelaron alteraciones arquitecturales ni fibrosis portal, pericentral ni pericelular.

sencia de hiperglucemia y en estos pacientes estaría menos estimulada, en la medida en que el glucagón y la epinefrina son fundamentales en la activación de los enzimas que intervienen en la glucogenólisis y ambas sustancias se secretan como respuesta a la hipoglucemia. Así pues en la diabetes en fase de descompensación existirían las condiciones para el desarrollo de un desequilibrio que favorece el incremento de los depósitos de glucógeno en las células hepáticas. No se han encontrado, hasta ahora, alteraciones enzimáticas intracitoplasmáticas que favorezcan el acúmulo de glucógeno hepatocitario⁴. Parece en cambio que una falta del control dietético, por indisciplina, o como medio para combatir las hipoglucemias, conlleva a un incremento de las necesidades de insulina y a un escenario patogénico adecuado.

Un segundo escenario diagnóstico se corresponde a los pacientes con una severa hipertransaminasemia; en estos casos no es lógico el diagnóstico de esteatohepatitis, pero la situación se presta a un amplio diagnóstico diferencial, como en la paciente discutida en esta sesión. La única forma de hacer un diagnóstico diferencial positivo entre esteatohepatitis

y glucogenosis hepática y entre ésta y otras patologías agudas y crónicas, sería la realización de una biopsia hepática. Algunos autores aconsejan su realización sistemática, dadas las diferencias pronósticas entre la esteatohepatitis y la glucogenosis hepática diabética y el manejo tan diferente de la glucogenosis y otras hepatopatías, con hipertransaminasemia severa. En el caso de la esteatohepatitis existe un poder evolutivo hacia lesiones crónicas, incluyendo fibrosis avanzada y cirrosis en un 10-15% de los casos, mientras que en la glucogenosis no se ha demostrado la evolución a lesiones crónicas, más bien al contrario tiende a mejorar con el adecuado control de la diabetes, racionalizando los ingresos calóricos y ajustando las necesidades de insulina. De cualquier forma, mientras no haya un tratamiento específico y eficiente para la esteatohepatitis, la actitud de implementar un estricto control de la diabetes es una terapia adecuada e inducirá una mejoría de la hepatopatía especialmente en los pacientes con glucogenosis.

En nuestra paciente a las dos semanas de un adecuado control metabólico, se observó una mejoría de los en-

zimas hepáticas (GOT 142 U/L, GPT 112 U/L, GGT 302 U/L, fosfatasa alcalina 226 U/L) y de la bilirrubinemia total (0.7 mg/dl). Un año después la hepatomegalia se había reducido a 6 cm y los enzimas hepáticos prácticamente se habían normalizado (GPT 43 U/L, GOT 43 U/L, GGT 70 U/L). Esta es la experiencia de otros autores, la normalización de los enzimas hepáticos, incluso la reversión de las alteraciones hepáticas, con el adecuado tratamiento médico de la diabetes, tanto en casos que cursan con moderada, como con gran elevación de transaminasas^{4, 7, 8, 16}. Sin embargo, esta mejoría puede tardar en producirse entre 2 semanas y más de tres meses, por ello creo que es importante que el clínico conozca esta entidad clínica y que en casos con gran repercusión bioquímica está justificada la práctica de una biopsia hepática, para confirmar el diagnóstico, especialmente si no hay una mejoría analítica precoz.

BIBLIOGRAFÍA

- Mauriac P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de la croissance chez les enfants diabetiques traites depuis plusieurs annees par l'insuline. *Gaz Hebdomadaire de Medecine de Bordeaux* 1930; 26: 402-10.
- Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:327-333.
- Torbenson M, Chen YY, Brunt E, Cummings OW, Gottfried M, Jakate S, et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006;30:508-13.
- Martocchia A, Risicato MG, Mattioli C, Antonelli M, Ruco L, Falaschi P. Association of diffuse liver glycogenosis and mild focal macrovesicular steatosis in a patient with poorly controlled type 1 diabetes. *Intern Emerg Med* 2008;3:273-4.
- Abaci A, Bekem O, Unuvar T, Ozer E, Bober E, Arslan N, Ozturk Y, et al. Hepatic glycogenosis: a rare cause of hepatomegaly in Type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:325-8.
- Bassett JT, Veerappan GR, Lee DH. Glycogenic hepatopathy: a rare cause of increased aminotransferase levels in a diabetic patient. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:A26.
- Hudacko RM, Manoukian AV, Schneider SH, Fyfe B. Clinical resolution of glycogenic hepatopathy following improved glycemic control. *J Diabetes Complications* 2008;22:329-30.
- Sayuk GS, Elwing JE, Lisker-Melman M. Hepatic glycogenosis: an underrecognized source of abnormal liver function tests?. *Dig Dis Sci* 2007;52:936-8.
- Cuthbertson DJ, Brennan G, Walsh S, Henry E. Hepatic glycogenosis: abnormal liver function tests in Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007;24:322-3.
- Fridell JA, Saxena R, Chalasani NP, Goggins WC, Powelson JA, Cummings OW. Complete reversal of glycogen hepatopathy with pancreas transplantation: two cases. *Transplantation* 2007;83:84-6.
- Rubio-Rivas M, Montero-Alfá P, Ordi-Ros J, Labrador M. Hepatic glycogenosis and diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2005;125:279.
- Merino Palacios C, Primo Vera J, Fernández Chinchilla J, Ferrando Marco J, Aragón Galindo M, et al. Hypertransaminasemia in poorly-controlled type-1 diabetes mellitus. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:730-1.
- jak M, Virovic L, Tomasic V, Balicevic D, Smircic-Duvnjak L. Hepatomegaly and elevated aminotransferases in a patient with poorly regulated diabetes. *Acta Clin Croat* 2004;43:143-146.
- Couselo JM, González A, Mata I, Montes R, Monjero I, Gegúndez G, et al. Abdomen agudo en una adolescente diabética. Síndrome de Mauriac. *Cir Esp* 2004;76:46-7.
- Torres M, López D. Liver glycogen storage associated with uncontrolled type 1 diabetes mellitus. *J Hepatol* 2001;35:538.
- Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2000;36:449-52.
- Marangiello R, Giorgetti R. A case of glycogenosis in a patient with insulin dependent diabetes. *Minerva Pediatr* 1996;48:279-81.
- Pashkova VS, Filippova LA, Bobrovskikh MP, Lavrenov AL. Secondary glycogenosis (Mauriac's syndrome) in a young man with diabetes mellitus. *Arkh Patol* 1994;56:79-80.]
- Nakamuta M, Ohashi M, Goto K, Tanabe Y, Hiroshige K, Nawata H. Diabetes mellitus-associated glycogen storage hepatomegaly: report of a case and review of the Japanese literature. *Fukuoka Igaku Zasshi* 1993;84:354-8.
- Pigui A, Montebault S, Bonte E, Hardin JM, Ink O. Voluminous hepatomegaly in a young diabetic patient. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1038-40.
- Lorenz G, Barenwald G. Histologic and electron-microscopic liver changes in diabetic children. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1979; 26: 435-38.
- Creutzfeldt W, Freichs H, Sickinger K. Liver diseases and diabetes mellitus. *Prog Liver Dis* 1970;13:371-407.

Correspondencia:

S. Jiménez-Contreras (susana.jc10@gmail.com)
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS QUÍSTICOS: DIAGNÓSTICO MEDIANTE PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA GUIADA POR ECOENDOSCOPIA

M.A. Macías-Rodríguez (mmacias@comcadiz.com), M.C. Navarro-López, P. Rendón-Unceta, G. Santamaría-Rodríguez, E. González-Montero, C.S. López-Ramos.

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

Introducción

El estudio de lesiones quísticas pancreáticas constituye una de las indicaciones habituales de la ecoendoscopia (EE) y punción guiada por EE (PAAF-EE), con la intención de distinguir entre pseudoquistes (los más frecuentes), y neoplasias quísticas (serosas o mucinosas). Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP) son neoplasias infrecuentes, que suponen el 1-2 % de todas las neoplasias del páncreas¹. La presencia de cambios quísticos es infrecuente, pero variable, oscilando entre el 0,7 y el 15 %²⁻³. Entre las neoplasias quísticas pancreáticas, los tumores neuroendocrinos (TNEPQ) también son un diagnóstico infrecuente, pues acontece en menos del 10 % de las mismas⁴. Aunque existen casos descritos en niños, afectan con mayor frecuencia a adultos entre los 30 y 60 años, sin diferencias evidentes en función del sexo¹⁻².

Presentamos dos casos de TNEPQ diagnosticados mediante punción aspiración con aguja fina guiada por ecoendoscopia (PAAF-EE).

CASO 1

Varón de 75 años con pluripatología asociada y una lesión quística asintomática de 2 cm en cola de páncreas, detectada 7 años antes en TAC realizado por un cáncer de recto, resecado entonces y sin evidencia de recidiva en el seguimiento realizado (Figura 1). Se remitió desde su centro de origen para la realización de ecoendoscopia y punción tras demostrarse crecimiento de la lesión quística, aún asintomática pese a alcanzar 5 cm (Figura 2), sin evidencia de patología extrapancreática ni recidiva del tumor de colon. En la EE se demostró una lesión quística de pared fina en cola de páncreas, de 5 cm con componente sólido en forma de semiluna de 5 x 2 cm (Figura 3). Mediante PAAF con aguja 22 G se obtuvieron 25 cc de líquido amarillento fluido, con ni-

veles de amilasa, CEA y CA 19.9 de 800 U/l, 2 ng/dl y 350 U/ml respectivamente. El estudio citológico puso de manifiesto la presencia de células de citoplasma amplio, núcleos desnudos y estructuras fusocelulares, siendo el análisis inmunocitoquímico positivo para enolasa, cromogranina y sinaptofisina. Se realizó pancreatectomía distal con conservación esplénica y quimioterapia adyuvante. El diagnóstico definitivo fue de TNEPQ con menos de 2 mitosis x 10 CGS, bajo índice de proliferación con ki 67, y menos de 2 células/10 HPF.

CASO 2

Varón de 47 años en estudio por parálisis de cuerdas vocales, remitido para la realización de EE al demostrarse en TAC abdominal un quiste de 1 cm en cuerpo de páncreas (Figura 4). El estudio hormonal fue normal, a excepción de una ligera elevación del polipéptido pancreático. La EE puso de manifiesto un nódulo sólido de 17 mm con área quística de 1 cm, bien delimitado, sin afectación de estructuras vecinas (Figura 5). Mediante PAAF con aguja de 22 G se evacuaron 4 cc de líquido hemorrágico, en el que no se pudo hacer análisis de marcadores tumorales, y se tomaron muestras del área sólida para estudio citológico. Éste demostró la presencia de nidos de células pequeñas uniformes con citoplasma eosinófilo granular y núcleos centrales. El estudio inmunocitoquímico fue positivo para enolasa, cromogranina y sinaptofisina. Se realizó pancreatectomía distal con conservación esplénica y el estudio anatomopatológico fue TNE de curso benigno o impredecible (tamaño < 2 cm, < 2 mitosis x 10 GCS y bajo índice de proliferación).

Comentarios

El diagnóstico preoperatorio de los TNEPQ es difícil

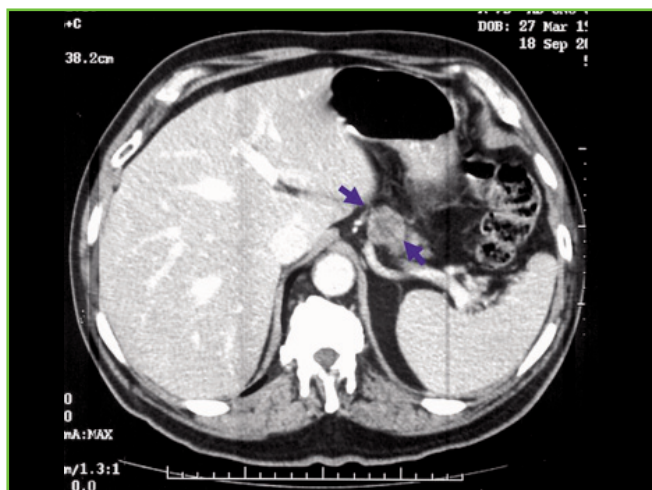


Figura 1

Lesión hipodensa que no presenta realce tras la administración de contraste, situada en la unión de cuerpo y cola de páncreas, de 2.2 cm de diámetro.

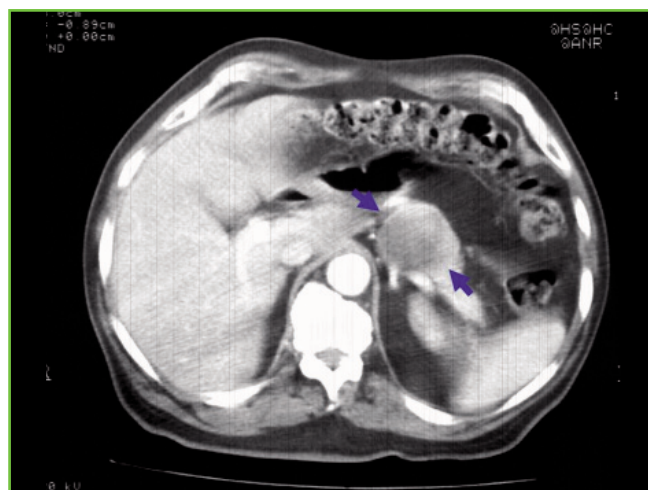


Figura 2

Imagen quística de 5 cm en cola pancreática, sin realce tras la administración de contraste.

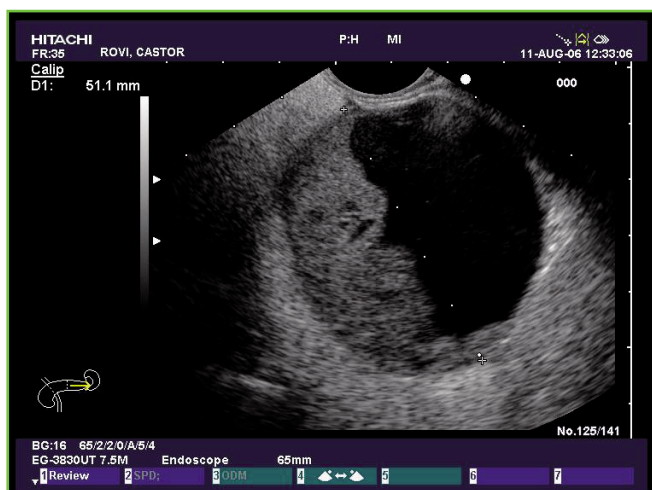


Figura 3

Ecoendoscopia sectorial. Lesión sólido-quística de 5 cm en cola de páncreas.



Figura 4

Lesión hipodensa de 1 cm en cuerpo de páncreas sin captación de contraste ni septos.

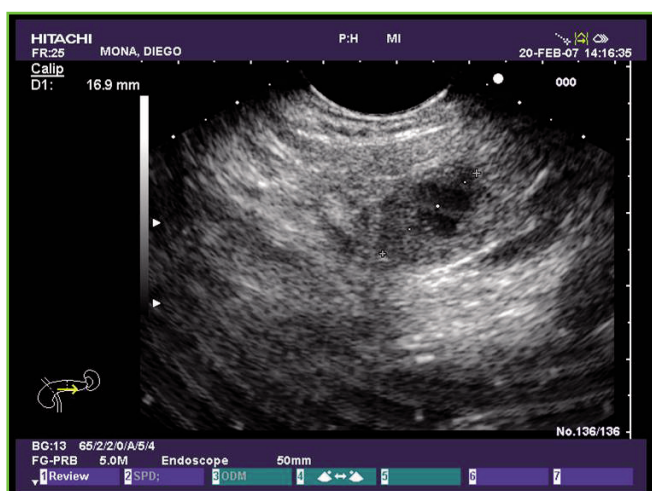


Figura 5

Ecoendoscopia sectorial. Imagen de cuerpo pancreático en la que se aprecia una lesión de 17 mm con área quística de 1 cm.

de realizar: se trata habitualmente de neoplasias no funcionantes, por lo que su forma de presentación no difiere de la de otras lesiones quísticas pancreáticas⁵. Tampoco muestra caracteres diferenciales en las técnicas de imagen, pues habitualmente carece de la hipervascularización propia de los TNEP sólidos³. El estudio citológico de las muestras obtenidas mediante PAAF también puede dar lugar a diagnósticos erróneos, con una celularidad similar a la del tumor sólido pseudopapilar⁶. Finalmente, las características del líquido obtenido en la punción son inespecíficas y variables⁷. Esto convierte al estudio inmunocitoquímico de las muestras obtenidas para punción en método imprescindible para alcanzar el diagnóstico.

El mecanismo de aparición de los cambios quísticos no es bien conocido: aunque se ha especulado que se trate de la degeneración neoplásica de un pseudoquiste, esta hipótesis es poco plausible y en la mayor parte de los casos descritos no existe antecedente de pancreatitis aguda ni crónica. También se ha sugerido que el quiste sea resultado del crecimiento de la lesión, con una disminución de su aporte

de oxígeno y licuefacción por necrosis. Finalmente, la hemorragia intratumoral puede explicar los cambios quísticos en lesiones de pequeño tamaño². Las características del líquido de los dos casos que referimos pueden ser reflejo de estos dos últimos mecanismos, al ser claro y fluido en el de mayor tamaño y hemorrágico en el pequeño.

En la revisión de la literatura realizada por Iacono et al⁶, con 24 pacientes, el 83 % de los tumores eran no funcionantes, el 75 % se localizaron en cuerpo o cola y dos tercios eran benignos. Ésta es una característica habitual en la mayoría de los casos descritos, incluyendo los dos que presentamos, y establece una diferencia respecto a los TNEP sólidos, en los que existe una relación directa entre tamaño tumoral y riesgo de malignidad. Aunque se han descrito TNEPQ de 1 cm, el tamaño al momento del diagnóstico es habitualmente mayor al referido para los TNEP sólidos funcionantes, con una media de 6 cm y casos descritos de hasta 18 cm. Desde entonces se han publicado dos estudios^{2,3} comparando las características de 6 y 4 TNEPQ con las de los TNEP sólidos y una serie de 9 casos⁷, que confirman los hallazgos del trabajo de Iacono et al.

El TNEPQ debe considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones quísticas pancreáticas. Se han descrito casos en los que se ha realizado drenaje percutáneo o quirúrgico al ser confundidos con pseudoquistes. Estudios previos sugieren que rara vez se realiza un correcto diagnóstico preoperatorio con técnicas de imagen, pues no se han descrito caracteres diferenciales en TAC ni RNM respecto a otras lesiones quísticas. Tampoco la imagen ecoendoscópica es específica, y se han descrito TNEPQ con los mismos patrones de otras lesiones: quiste unilocular, quiste septado, lesión microquística y lesiones mixtas sólido-quísticas⁸. Por el contrario, el diagnóstico preoperatorio puede realizarse mediante PAAF-EE, como sucedió en los dos casos que presentamos y en los 9 de la serie de Kongkam et al⁷.

En general, se considera que la PAAF-EE es fundamental en la valoración de lesiones quísticas del páncreas, pero también que el estudio citológico de las muestras obtenidas es poco sensible para detectar lesiones con potencial maligno o incluso malignas, siendo la presencia de mucina y la elevación de los marcadores tumorales en el líquido obtenido los que habitualmente permiten realizar el diagnóstico⁴. La situación en los TNEPQ parece ser diferente: en estos casos, el análisis del líquido no ofrece datos específicos, pero es habitual la presencia de células sugestivas de TNEP (monomor-

fas, de núcleo excéntrico moderadamente grande, redondeado u ovalado y con cromatina puntiforme homogéneamente dispersa), diagnóstico que precisa del estudio inmunohistoquímico, con positividad de cromogranina y sinaptofisina) para ser confirmado^{2, 3, 5, 7}.

En conclusión, aunque infrecuentes, los TNEPQ deben considerarse en el diagnóstico diferencial de lesiones quísticas pancreáticas. No poseen rasgos clínicos, radiológicos ni ecográficos que permitan diferenciarlos de otras lesiones quísticas, por lo que la PAAF-EE con estudio citológico e inmunohistoquímico es fundamental para establecer el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chatzipantelis P, Salla C, Konstantinou P, Karoumpalis I, Sakellariou S, Doumani I. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of pancreatic neuroendocrine tumors: a study of 48 cases. *Cancer* 2008; 114(4):255-62.
2. Ahrendt SA, Komorowski RA, Demeure MJ, Wilson SD, Pitt HA. Cystic pancreatic neuroendocrine tumors: is preoperative diagnosis possible? *J Gastrointest Surg* 2002; 6(1):66-74.
3. Goh BK, Ooi LL, Tan YM, Cheow PC, Chung YF, Chow PK, et al. Clinico-pathological features of cystic pancreatic endocrine neoplasms and a comparison with their solid counterparts. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(5):553-6.
4. Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351(12):1218-26.
5. Iacono C, Serio G, Fugazzola C, Zamboni G, Bergamo Andreis IA, Jannucci A, et al. Cystic islet cell tumors of the pancreas. A clinico-pathological report of two nonfunctioning cases and review of the literature. *Int J Pancreatol* 1992; 11(3):199-208.
6. Marrano D, Campione O, Santini D, Piva P, Alberghini M, Casadei R. Cystic insulinoma: a rare islet cell tumour of the pancreas. *Eur J Surg* 1994; 160(9):519-22.
7. Kongkam P, Al-Haddad M, Attasaranya S, O'Neil J, Pais S, Sherman S, et al. EUS and clinical characteristics of cystic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2008; 40(7):602-5.
8. Hernandez LV, Mishra G, Forsmark C, Draganov PV, Petersen JM, Hochwald SN, et al. Role of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of cystic lesions of the pancreas. *Pancreas* 2002;25(3):222-8.

Correspondencia:

M.A. Macías-Rodríguez (mmacias@comcadiz.com)

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar.
Avenida Ana De Viya 21. 11009 Cádiz.

ESTENOSIS PILÓRICA POR HEMATOMA DUODENAL SECUNDARIO A CPRE

A. Pérez-González (*alvaroperezglez@yahoo.es*), J. González-García, E. Martínez-Amate, M. Lázaro-Sáez, R. Carreño-González, A. Hernández-Martínez, M. Casado-Martín, J.M. Rodríguez-Laíz

Servicio Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Introducción

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica mixta, endoscópica y radiológica, que permite la visualización de las vías biliar y pancreática, previa inyección de contraste, siendo capaz de identificar la presencia de litiasis, tumoraciones, estenosis y dilataciones de las mismas. Además esta técnica tiene una vertiente terapéutica, ya que se emplea para la extracción de litiasis alojada en la vía biliar así como para la resolución de estenosis y otras patologías a este nivel mediante la realización de esfinterotomía, ampliación del calibre de la papila, la dilatación con balones neumáticos, o la colocación de drenajes y prótesis que aseguran la permeabilidad de la misma.

Fue introducida en 1968 por McCune y colaboradores¹, seis años después, Clasen y Kawai comunicaron las primeras esfinterotomías endoscópicas²⁻³ (EE), mediante la sección endoscópica longitudinal de la papila de Vater con un esfinterotomo, aplicando corriente de diatermia.

Actualmente la CPRE, diagnóstica y/o terapéutica, tiene un amplio abanico de indicaciones en la práctica clínica diaria y, entre ellas, la coledocolitiasis sigue siendo la indicación más frecuente⁴⁻⁶. No obstante, la CPRE y la EE son técnicas que no están exentas de complicaciones⁷⁻¹⁰. Entre ellas, las más frecuentes son la pancreatitis aguda, la colangitis y la hemorragia, aunque no son las únicas reflejadas en la literatura.

Comentamos el caso de un paciente, que tras realización de CPRE y EE, presentó una complicación poco frecuente.

CASO CLÍNICO

Varón de 76 años que ingresó de forma programada para la realización de CPRE terapéutica, procediéndose a la extracción de una prótesis biliar plástica colocada un mes antes, tras la cual se practica una ampliación de la esfinterotomía previa.

Unas horas después de realizar la técnica el paciente presentó epigastralgia intensa asociada a hiperemesis incoercible, motivo por el cual, ingresó en planta.

Entre los antecedentes personales el paciente contaba con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia, infarto agudo de miocardio, pancreatitis aguda de etiología biliar y colecistectomía.

Había ingresado un mes antes por un cuadro compatible con coledocolitiasis. Se realizó CPRE en la que no se consigue extraer la litiasis por encontrarse alojada en un quiste coledociano, por lo que se decidió practicar una esfinterotomía endoscópica completada con la posterior colocación de prótesis biliar plástica.

A la exploración, presentaba un regular estado general, estando consciente, orientado, bien hidratado y perfundido. La auscultación cardio-pulmonar fue normal. El abdomen estaba distendido, blando y depresible, con dolor a la palpación en el epigastrio, sin defensa ni signos de peritonismo, con ruidos intestinales aumentados y de timbre normal, no palpándose masas ni megalias. Las extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa profunda, con pulsos distales simétricos.

Las pruebas complementarias mostraron los siguientes resultados:

- **Hemograma:** hemoglobina 10.9 g/dl; hematocrito 30%; leucocitos 11260; neutrófilos 76.5%; resto normal. Bioquímica: glucosa 64 mg/dl; resto normal. Coagulación: normal.

- **Tomografía computerizada abdominal (TAC):** imagen ovoidea hiperdensa en segunda-tercera porción duodenal de 9 x 6 cm (**Figura 1**), compatible con hematoma duodenal, con importante dilatación gastroduodenal secundaria (**Figura 2**).

- **Tránsito esófago-gastroduodenal:** a nivel distal de la segunda porción duodenal se observa tumoración estenosante que depende de la cara inferior y que permite en la actualidad el paso del contraste. Paso de contraste abundante a vía biliar (**Figura 3**).

Ante los hallazgos radiológicos, el paciente fue diagnosticado de hematoma duodenal secundario a CPRE que condicionó una importante estenosis pilórica.

Se solicitó la valoración por el servicio de Cirugía, decidiéndose de modo conjunto una actitud conservadora con controles de imagen evolutivos de la lesión. Se instaura tratamiento con sonda nasogástrica (SNG) y nutrición parenteral. Dos semanas después se realizó una TAC de control, en la que se evidenció una discreta disminución del hematoma (7x5 cm). Clínicamente el paciente evolucionó favorablemente, desapareciendo el dolor abdominal y los vómitos. Posteriormente se instauró tolerancia a dieta oral de manera progresiva, sin presentar complicaciones. Fue dado de alta con un nuevo control radiológico al mes, en el que se pudo confirmar la reabsorción parcial del hematoma (3x2 cm), continuando el paciente completamente asintomático.

Discusión

La CPRE es una técnica invasiva que se emplea de manera estándar en el diagnóstico y manejo de un amplio espectro de trastornos del conducto biliar distal¹. El porcentaje de complicaciones es muy bajo sobre todo si no se realiza EE y, aunque se considera atribuible en buena parte a la experiencia del operador¹, la morbilidad y la mortalidad oscilan entre 2 y 10% y 0,5% y 1% respectivamente, según las diferentes series⁷⁻¹⁰ algunas publicadas muy recientemente¹¹.

Entre los efectos adversos más frecuentes está la pancreatitis aguda, la colangitis, la hemorragia y la perforación duodenal para la practica totalidad de las revisiones^{4, 5, 7-9}. Otras complicaciones menos comunicadas en la literatura reciente y en relación con esta técnica son la rotura esplénica¹², el enfisema subcutáneo, el neumotórax, el neumomediastino, más frecuentemente descritas no obstante en relación con polipectomías y otros procedimientos invasivos propios de las colonoscopías, entre otras¹³. La formación de hematomas es una complicación infrecuente habiéndose descrito previamente en varias ocasiones a nivel subcapsular hepático¹⁴⁻¹⁸, en la terapéutica propia de las alteraciones biliares del postrasplante hepático¹⁹, en colon transverso¹² y en la pared duodenal de modo aun más excepcional. El hematoma duodenal ha sido descrito hasta nuestro conocimiento de modo excepcional con anterioridad²⁰⁻²², y de lo infrecuente de su presentación da idea el hecho de no ser referida en las series más amplias como la publicada por Freeman y cols con una casuística de casi 3000 pacientes sometidos a esta técnica⁷.

No obstante, el hematoma duodenal es un hallazgo comunicado en relación con otras patologías, como se refleja en trabajos previos, así puede ser diagnosticado tras pancreatitis aguda simple o necrotizante²³⁻²⁴, tras la toma de biopsias tanto endoscópicas como perorales a este nivel²⁵⁻²⁶, tras el tratamiento endoscópico de una úlcera duodenal²⁷⁻²⁸, tras la disección de nódulo linfático²⁹, en el procedimiento para la colocación una sonda de gastrostomía³⁰ e incluso se ha comunicado su presentación espontánea³¹⁻³². En lo que a su modo de presentación se refiere, no es la primera vez que se presenta como obstrucción intestinal²³, aunque si, hasta nuestro conocimiento, como estenosis pilórica; esta entidad, no obstante si se describe como modo de presentación de hematomas de diferentes etiologías como el caso de la rotura de aneurisma de arteria pancreático-duodenal descrito por Hayashi y cols³³.

Esta complicación suele debutar con dolor abdominal, náuseas, vómitos y frecuentemente con caída del hematócrito sin signos de exteriorización. A su diagnóstico se llega



Figura 1

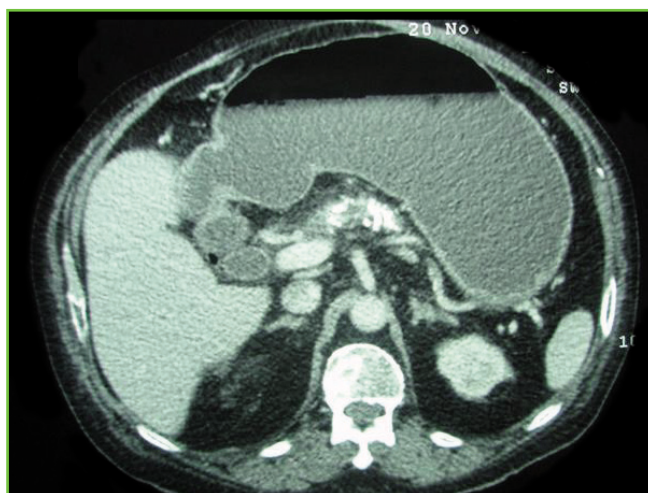


Figura 2

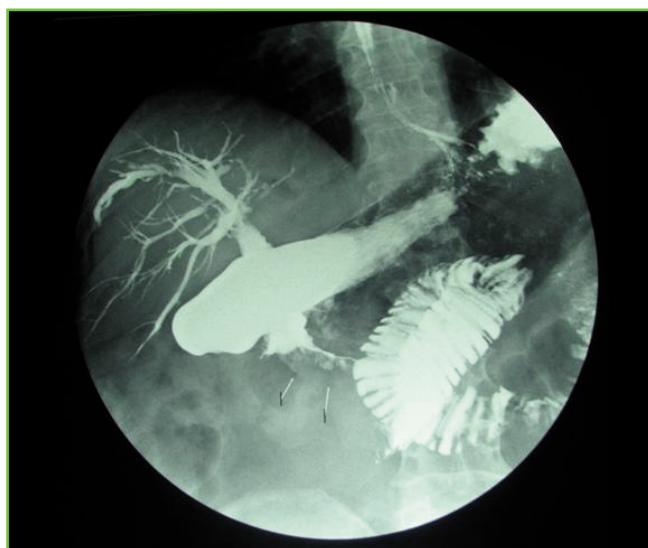


Figura 3

mediante la realización de pruebas de imagen (TC, tránsito EGD, endoscopia digestiva alta e incluso ultrasonidos), y según los casos revisados, su tratamiento debe ser en un principio conservador, debiendo realizar controles radiológicos periódicos para confirmar la reabsorción del mismo. Algunos autores han sugerido la utilidad de realizar una serie gastroduodenal inmediatamente después de la CPRE tratando de identificar fugas o colecciones consecuencia de la manipulación de la vía biliar³⁴.

En conclusión, aunque la CPRE es una técnica segura y su empleo ha ido en incremento en los últimos años, debe tenerse en cuenta que no está exenta de complicaciones, que se ven incrementadas si se realiza procedimientos terapéuticos en la vía biliar o pancreática y que la experiencia del explorador es capital en estos procedimientos. Debe realizarse una selección adecuada de los pacientes y ante la aparición de dolor abdominal, y caída del hematocrito sin exteriorización deben tomarse en consideración en el diagnóstico diferencial de las complicaciones tras estas técnicas, entidades tan infrecuentes como el hematoma duodenal y otras repasadas con motivo del presente caso.

BIBLIOGRAFÍA

- McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg.* 1968; 167: 752-756.
- Classen M, Demling L. Endoskopische Sphinkterotomie der Papi-lla Vateri und Steinextraktion aus de Ductus choledochus. *Dtsch Med Wochenschr* 1974;99:496-49.
- Kawai K, Akasaka Y, Murakami K, Tada M, Kohli Y. Endoscopic sphincterotomy of the ampulla of Vater. *Gastrointest Endosc* 1974;20:148-151.
- American Society for Gastrointestinal Endoscopy: Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57:633.
- ASGE. Appropriate use of gastrointestinal endoscopy. *Gastroin-test Endosc.* 2000; 52: 831-837.
- ASGE guideline. The role of ERCP in diseases of the biliary tract and pancreas. *Gastrointes Endosc*, 2005; 62: 1-8.
- Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphinctero-tomy. *N Engl J Med* 1996;335:909-18.
- Freeman ML: Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (Suppl 6): s273.
- Freeman ML, Disario JA, Nelson DB, et al: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: A prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2001;54: 425.
- Papachristou GI, Baron TH: Complication of therapeutic endos-copic retrograde cholangiopancreatography. *Gut.* 2007; 56 (6): 854-868.
- Manes G, Di Giorgio P, Repici A, Macarri G, Ardizzone S and Bianchi Porro G. An Analysis of the Factors Associated With the Development of Complications in Patients Undergoing Precut Sphincterotomy: A Prospective, Controlled, Randomized, Multi-center Study. *Am J Gastroenterol* 2009;23: 345.
- Kingsley DD, Schermer CR, Jamal MM. Rare complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography: two case re-ports. *JSLs.* 2001;5(2):171-3.
- Alexiou K, Sakellaris T, Sikalias N, Karanikas I, Economou N, Antsaklis N. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum and pneumopetitonum after unsuccessful ERCP. *Cases J* 2009, 2:120
- Ortega Deballon P, Fernández Lobato R, García Septiem J. Li-ver hematoma following endoscopic cholangiopancreatography (ERCP). *Surg Endosc.* 2000;14:767.
- Horn TL, Pena LR. . Subcapsular hepatic hematoma after ERCP; case report and view. *Gastrointest Endosc.* 2004;59:594-596.
- Priego P, Rodríguez G, Mena A, Losa N, Aguilera A, Ramiro C. Hematoma subcapsular hepático tras CPRE. *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:49-60.
- Nari A, Preciado Vargas, J, Ballesteros, NR. Una rara compli-cación de la CPRE: hematoma subcapsular hepático. *Cir Esp.* 2009; 85:261-2.
- Chi KD, Waxman I. Subcapsular hepatic hematoma after guide wire injury during ERCP. *Endoscopy.* 2004;36:1019-1021.
- Milanchi S, Magner D, Lo SK, Klein AS, Colquhoun SD, Nissen NN. Abdominal compartment syndrome secondary to retroperito-neal hematoma as a complication of ERCP after liver transplanta-tion. *Transplant Proc.* 2007;39(1):169-71
- Patel R, Shaps J: Intramural duodenal hematoma—a complica-tion of ERCP. *Gastrointest Endosc* 1982; 28(3): 218-9.
- Sisley JF, Bowden TA, Mansberger AR Jr: Pancreatic duct dis-ruption and duodenal hematoma associated with endoscopic re-trograde cholangiopancreatography. *South Med J.* 1987; 80 (11): 1441-3.
- Salmeron JM, Bordas, JM, Feu F, Bruix J, Campo E, Cardesa A, Rodes J. Hematoma de pared duodenal tras pancreatografía re-trograda endoscópica. *Gastroenterología y Hepatología* 1989;12 (6): 303-305
- Behara S, Ahmed N, Attar BM, Errampalli M. Traumatic intramural duodenal hematoma presenting as duodenal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001;96 (9), Suppl 1, S180.
- Boghossian FA, Giannikopoulos I. Intramural duodenal hemato-ma in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97 Suppl 1, S153.
- Lipson SA, Perr HA, Koerper MA, Ostroff JW, Snyder JD, Golds-tein RB. Intramural duodenal hematoma after endoscopic biopsy in leukemic patients.. *Gastrointest Endosc*, 1996; 44: 620-623.
- Izquierdo Renau M, Pereda Pérez A, Sangüesa Nebot C, Lluna J. Hematoma intramural duodenal posbiopsia. *Anales de Pediatría* 2008; 68(6): 624-625.
- Oger S, Lefevre L, Rivalan-Joubaud B, Winnock S, Maurette P. Choc hémorragique secondaire à un hématome intramural compli-quant le traitement endoscopique d'un ulcère duodénal. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 2009;28 (5):507-508.
- Yen HH, Chen YY. Duodenal intramural hematoma and delayed perforation: rare but fatal complication of endoscopic therapy for a bleeding duodenal ulcer. *Endoscopy.* 2009;41 Suppl 2:E119.
- Leah P. McMann, Leland D. Ronningen, J. Brantley Thrasher. Duodenal hematoma after retroperitoneal lymph node dissection. *Urology* 1998; 52 (3): 505.
- Bordes J, Hornez E, Kenane N, Carrere C, Asencio Y, Goutorbe P. The complications of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Critical Care* 2008, 12:422
- DeRose JJ, Diamond S, Bergman K. Spontaneous duodenal he-matoma in a patient with Glanzmann's thrombasthenia. *Journal of Pediatric Surgery* 1997;32, 1341-1343.
- Secil M, Ucar G. Spontaneous duodenal hematoma. *Journal of Emergency Medicine* 2004; 27, 291-293
- Hayashi K, Ohara H, Naito I, Okumura F, Ogawa K, Tanaka H, Wada T, Ando T, Nakazawa T, Joh T. [Case of duodenal ste-nosis due to hematoma after rupture of the inferior pancreati-coduodenal artery aneurysm treated by coil embolization] Ni-

ppon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2008 Dec;105(12):1766-74.

34. Tsai L, Balart LA. Intramural hematoma of the duodenum, with endoscopic images. Am J of Gastroenterol 2000;95, 2611-2612.

Correspondencia:

A. Pérez-González (alvaroperezglez@yahoo.es)
Servicio Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Torrecárdenas.
Paraje de Torrecárdenas s/n. 04009 Almería.

ENTEROSCOPIA CON CÁPSULA EN PACIENTE PORTADOR DE DESFIBRILADOR AUTOMÁTICO

I. Fernández-Urién (*ifurien@unav.es*), E. Borobio, B. González-de la Higuera, S. Goñi, I. Elizalde, J. Martínez Basterra*, J.J. Vila, F.J. Jiménez, F. Borda

Servicios de Aparato Digestivo. Servicio de Cardiología*. Hospital de Navarra. Pamplona.

Introducción

Desde su introducción por Iddan y cols. en el año 2000¹, la cápsula endoscópica (CE) se ha convertido en una herramienta de primera línea en el estudio del intestino delgado. Desde entonces y hasta la fecha, se estima que más de 1.000.000 individuos se han sometido a una enteroscopia con CE en todo el mundo. Las principales indicaciones de este procedimiento son la hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) y la enfermedad de Crohn (EC), donde la cápsula ha obtenido un rendimiento diagnóstico que oscila entre el 55-76%²⁻³ y el 43-70%⁴⁻⁵, respectivamente. Además, la CE se ha mostrado superior al resto de las técnicas disponibles para el estudio del intestino delgado, como el tránsito baritado, la enteroscopia de pulsión, el entero-TAC y la enteroscopia de doble balón⁶⁻¹¹. A pesar de que la enteroscopia con CE es un procedimiento muy seguro y ante el riesgo de posibles interferencias, está contraindicada en aquellos pacientes portadores de marcapasos y/o dispositivos electromecánicos. No obstante, y en los últimos años, este tipo de contraindicación se encuentra en debate puesto que por el momento, no se han experimentado problemas en este tipo de pacientes, como queda demostrado en la literatura¹²⁻¹³. Presentamos el caso de un paciente portador de un desfibrilador automático que fue sometido a una enteroscopia con CE en nuestro centro.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 62 años con antecedentes de insuficiencia mitral corregida quirúrgicamente mediante colocación de plastia mitral, fibrilación auricular crónica en tratamiento con anticoagulantes orales y taquicardia ventricular polimorfa. Debido a las taquiarritmias, el paciente requirió la implantación de un desfibrilador automático (DAI) en el año 2002. Varios años después, el paciente ingresa en Digestivo por rectorragia de varios días de evolución. Como único antecedente reciente destacable, refería un cuadro compatible con gastroenteritis aguda varios días antes de su ingreso. En la exploración física destacaba un soplo sistólico mitral y una hepatomegalia leve palpable durante la inspiración profunda. En la analítica se constató

una anemia aguda (hemoglobina: 10,6 g/dL; Hto: 31,8%; VCM: 93,4 fL) con INR.: 2,18 y discreta elevación de urea: 65 mg/dL con creatinina normal. Dados los valores de hemoglobina y su cardiopatía, se decide la transfusión de dos concentrados de hemáties. Se practicaron gastroscopia y colonoscopia sin detectar lesiones que justificaran la anemia. A pesar de que el paciente era portador de un DAI, se completó el estudio mediante cápsula endoscópica evidenciándose un pequeño pólipo en duodeno sin signos de hemostasia reciente y sangre fresca en yeyuno. Durante la exploración, el pa-

Tabla 1. Datos del Desfibrilador

Fabricante	Guidant
Modelo	Prizm 2VR
Fecha	Agosto 2002
Programa	VVI
Aurícula - V / ms - Ω	- No aplicable - No aplicable
Ventrículo - Umbral - Impedancia Ω	- 0,8 V / 0.4 ms - 670 Ω
Parámetros Taquicardia	VT1 170-190 VT2 190-220 FV > 220
Parámetros Bradicardia	VVI 40
Cambios	No
Monitorización	Perfecta
Shocks	No
ATP	No
Sensibilidad	No

ciente no experimentó palpitaciones, dolor precordial u otra sintomatología cardiológica. Se solicitó revisión posterior del DAI por parte de Cardiología sin detectar eventos o descargas (Tabla 1).

Comentarios al caso

Como ha quedado suficientemente demostrado en la literatura, la enteroscopia con CE se ha convertido en una técnica imprescindible para el estudio del intestino delgado. Cada vez son más las indicaciones de este procedimiento y cada vez se emplea en un mayor número de centros en todo el mundo. Dado lo extendido que está el procedimiento y no solo entre los gastroenterólogos y endoscopistas, no es infrecuente realizar la técnica en pacientes nefrópatas, diabéticos o cardiopatas. En estos últimos, existe la posibilidad de que sean además portadores de marcapasos o de otros dispositivos electromecánicos, como los desfibriladores. Desde la aparición de la enteroscopia con CE, una de las contraindicaciones establecidas era, precisamente, el ser portador de dispositivos como los comentados anteriormente. Sin embargo, no parece que esto esté justificado. De hecho y durante estos años, se han ido sucediendo publicaciones en la literatura en las que no se han observado efectos negativos de la cápsula sobre marcapasos y viceversa, tanto "in vivo" como "in vitro"¹⁴⁻¹⁵. Por otro lado y aunque los datos son muy escasos, tampoco se ha observado una interacción negativa de la cápsula sobre los desfibriladores automáticos¹²⁻¹³. En el caso de nuestro paciente, dada la necesidad de realizar la exploración endoscópica del intestino delgado y la ausencia de datos objetivos que contraindicasen el procedimiento, decidimos realizar la enteroscopia con CE. Esta exploración se realizó, obviamente, de acuerdo con la opinión del cardiólogo. Inmediatamente antes de ingerir la cápsula, se pasó, ya en funcionamiento, durante unos minutos muy cerca del desfibrilador, sin que el paciente experimentara ninguna sensación desagradable. Tras ingerir la cápsula, todo el procedimiento transcurrió dentro de la normalidad (Tabla 2) y tras descar-

gar los datos, el cardiólogo comprobó la ausencia de eventos negativos. Aunque la seguridad de la realización de una cápsula endoscópica en un paciente con DAI no está bien establecida, los estudios realizados hasta la actualidad parecen descartar una influencia negativa de la señal de la cápsula en el funcionamiento del DAI y viceversa. El caso de nuestro paciente apoya estas conclusiones aunque parecen necesarios estudio que incluya un grupo de pacientes lo suficientemente amplio, como para poder extraer conclusiones sólidas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iddan G, Meron G, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature* 2000;405:417.
2. Appleyard M, Glukhovskiy A, Swain P. Wireless-capsule diagnostic endoscopy for recurrent small-bowel bleeding. *N Engl J Med* 2001;344:232-3.
3. Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:349-53.
4. Herreras JM, Caunedo A, Rodríguez-Téllez M, Pellicer F, Herreras Jr. JM. Capsule endoscopy in patients with suspected Crohn's disease in negative endoscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 1-5.
5. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, Shapiro M, Fich L, Sternberg A, Kopelman Y, Scapa E. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003; 52: 390-2.
6. Ell C, Remke S, May A, Helou L, Henrich R, Mayer G. The first prospective controlled trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy in chronic gastrointestinal bleeding. *Endoscopy* 2002; 34:685-9.
7. Mylonaki M, Fritscher-Ravens A, Swain P. Wireless capsule endoscopy: a comparison with push enteroscopy in patients with gastroscopy and colonoscopy negative gastrointestinal bleeding. *Gut* 2003; 52:1122-6.
8. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, Bitoun A, Canard JM, Souquet JC, Ponchon T, Florent C, Gay G. Diagnostic value of endoscopic capsule in patients with obscure digestive bleeding: blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 576-84.
9. Eliakim R, Fischer D, Suissa A, Yassin K, Katz D, Guttman N, Migdal M. Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computed tomography in patients with suspected Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:363-367.
10. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V, Vecchioli A, Brizi MG, Picciocchi A, Marano P. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002;123:999-1005.
11. Liangpunsakul S, Chadawalada V, Rex DK, Maglinte D, Lappas J. Wireless capsule endoscopy detects small bowel ulcers in patients with normal results from state of the art enteroclysis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1295-8.
12. Leighton JA, Srivathsan K, Carey EJ, Sharma VK, Heigh RI, Post JK, Erickson PJ, Robinson SR, Bazzell JL, Fleischer DE. Safety of gireles capsule endoscopy in patients with implantable cardiac defibrillators. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1728-1731.
13. Pelargonio G, Dello Russo A, Pace M, Casella M, Lecca G, Riccioni ME, Bellocci F. Use of video capsule endoscopy in a patient with an implantable cardiac defibrillator. *Europace* 2006;8:1062-1063.

Tabla 2. Datos de la Cápsula Endoscópica

Fabricante	Given Imaging
Modelo	PillCam™SB2
Fecha	Noviembre 2008
Registro total	8 horas y 32 minutos
Imágenes	Sin artefacto
Artefactos	
- Pre-Ingestión	- No
- Esófago	- No
- Estómago	- No
- Delgado	- No
- Colon	- No

14. Bandorski D, Irrnich W, Brück M, Beyer N, Kramer W, Jakobs R. Capsule endoscopy and cardiac pacemakers: investigation for possible interference. *Endoscopy* 2008;40:36-9.
15. Payeras G, Piqueras J, Moreno VJ, Cabrera A, Menéndez D, Jiménez R. Effects of capsule endoscopy on cardiac pacemakers. *Endoscopy* 2005;37:1181-5.

Correspondencia:

I. Fernández-Urién (*ifurien@unav.es*)
Servicios de Aparato Digestivo. Hospital de Navarra.
C/ De Irunlarrea 3. 31008 Pamplona.

ISQUEMIA EN MIEMBROS INFERIORES EN PACIENTE CON HEPATITIS C

J.M. Rubio-Rubio¹, I. Carmona-Soria², M. Jiménez-Sáenz² (RAPDonline@sapd.es), A. Prados-Gallardo¹

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

Descripción del caso clínico

Mujer de 54 años con antecedentes de hipertensión arterial. Diagnosticada, 4 años antes, de hepatitis crónica por virus C y crioglobulinemia mixta secundaria con polineuropatía, había sido tratada con interferón pegilado y ribavirina con respuesta viral. Desde varios meses antes presentaba dolor en pié izquierdo, con claudicación intermitente y cianosis del tercer dedo. Un tratamiento con vasodilatadores intravenosos no indujo mejoría.

La paciente ingresa con mal estado general, anemia multifactorial y signos de neuropatía distal con pérdida de reflejos tendinosos. No había ascitis, ni encefalopatía hepática. Se observaba necrosis del tercer dedo, con signos de isquemia del segundo y primer dedo del pié izquierdo y livedo reticularis (Figuras 1 y 2). Analíticamente había anemia (Hb 10.9 g/dL, hematocrito 32%, hipertransaminasemia moderada, función renal normal, hipergammaglobulinemia policlonal, crioglobulinas positivas y autoanticuerpos negativos. La Rx de tórax era normal. La arteriografía de miembros inferiores no detectó estenosis, ni compromiso proximal; existía pérdida de calibre de los vasos distales del pié izquierdo con disminución de la perfusión sin evidencia de oclusión. Se inició tratamiento con corticoides, pero finalmente hubo que realizar una triple amputación digital.

Comentarios a la imagen

La infección crónica por virus C de la hepatitis (VHC) es la causa subyacente más frecuente (70-100%) de crioglobulinemia mixta tipo II (CGNM)¹. Aunque el porcentaje varía según el país, alrededor de un 30-50% de los pacientes con infección crónica por VHC tiene crioglobulinemia², aunque con criocritos bajos y sin manifestaciones clínicas. En un 1-2% de los casos³⁻⁴ la CGNM se manifiesta, la mayoría de las veces con la clásica tríada de astenia, artralgias y vasculitis cutánea, tal como fue ya descrita en 1966 por Meltzer y Franklin. Pero en estos pacientes es además posible la asociación con linfoma y pueden desarrollarse otras múltiples complicaciones, especialmente renales y neurológicas, pero también en otras vísceras⁵.

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que preci-



Figura 1

Necrosis distal en el tercer dedo del pié izquierdo.



Figura 2

Se observaba, junto a la necrosis distal en el tercer dedo del pié izquierdo, signos de isquemia en el primero y segundo dedo y livedo reticularis en la pierna.

pitan a temperaturas por debajo de 37°C y se disuelven con el calentamiento. Las manifestaciones clínicas se deben en estos pacientes, en parte, al depósito de inmunocomplejos con activación de la cascada del complemento, para iniciar el desarrollo de una vasculitis leucocitoclástica y, en parte también, a la precipitación de las crioglobulinas con la correspondiente obstrucción vascular. Algunos pacientes tienen anticuerpos anticardiolipina⁶, o los desarrollan durante el tratamiento con interferón, pero estos no suelen inducir fenómenos trombóticos⁷. En esta entidad están preferentemente afectadas las arterias de pequeño calibre y menos frecuentemente las arterias de mediano tamaño y los vasos venosos. Pero en definitiva en función de la localización de la afectación vascular se van a producir unas manifestaciones clínicas determinadas.

Más del 50% de los pacientes con CGNM tienen un curso relativamente benigno con un buen pronóstico y una aceptable supervivencia, pero un porcentaje entre el 15% y el 35% tienen manifestaciones viscerales severas, asociadas a un alto riesgo de mortalidad⁸. Las situaciones de peor pronóstico están asociadas a la insuficiencia renal por glomerulonefritis, isquemia intestinal por vasculitis, hemorragia pulmonar y afectación del sistema nervioso central. En la serie de Saccardo⁹, las complicaciones cardiovasculares eran la principal causa de muerte en estos pacientes, después de las causas específicamente relacionadas con la enfermedad hepática. De hecho, aunque la afectación cutánea es frecuente en los pacientes con CGNM, los signos de isquemia, manifestados por fenómenos de Raynaud, livedo reticularis y especialmente por úlceras cutáneas y necrosis digitales, o de otros órganos distales son menos frecuentes¹⁰⁻¹³. Estas complicaciones aparecen o se pueden agravar durante el tratamiento con interferón y obligan con frecuencia a la amputación, a pesar del tratamiento médico¹⁴⁻¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferri C, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Bombardieri S. Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemia. *Eur J Clin Invest* 1993;23:399-405.
2. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994;106:1291-1300.
3. Trendelenburg M, Schifferli JA. Cryoglobulins are not essential. *Ann Rheum Dis* 1998;57:3-5.
4. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinaemia. *N Engl J Med* 1992;327:1490-5.
5. Dore MP, Fattovich G, Sepulveda AR, Realdi G. Cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2007;52:897-907.
6. Jacq F, Emmerich J, Héron E, Lortholary O, Bruneval P, Fiessinger JN. Distal gangrene and cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection with presence of anticardiolipin antibodies. *Rev Med Interne* 1997;18:324-7.
7. Carmona-Soria I, Jiménez-Sáenz M, González-Vilches J, Herreriás-Gutiérrez JM. Development of lupic anticoagulant during combination therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:965-7.
8. Ramos-Casals M, Robles A, Brito-Zerón P, Nardi N, Nicolás JM, Forns X, et al. Life-threatening cryoglobulinemia: clinical and immunological characterization of 29 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:189-96.
9. Saccardo E, Novati P, Sironi D, Castelnovo L, Rinaldi G, Monti G. Causes of death in symptomatic cryoglobulinemia: 30 years of observation in a Department of Internal Medicine. *Dig Liver Dis* 2007;39 Suppl 1:S52-4.
10. Mironiuc A, Comes L, Constantinescu I, Mironiuc C, Bontea D. Cryoglobulinemic vasculitis with multiple digital necrosis in viral hepatitis. *Rom J Intern Med* 2008;46:91-5.
11. Daniels AH, Wilson CL, Harrison RA. Hepatitis C-associated leukocytoclastic vasculitis with anticardiolipin antibodies causing penile necrosis and deep venous thrombosis in the absence of cryoglobulinemia. *J Hosp Med* 2008;3:170-2.
12. Griffiths TA, Daniel CJ, Harris EJ Jr. Bilateral forefoot ischemia as a premonitory symptom of mixed cryoglobulinemia. *J Foot Ankle Surg* 1996;35:213-7.
13. van Dycke KJ, de Vriese AS, Matthys EG. Extensive acronecrosis as a manifestation of mixed cryoglobulinaemia: a case report. *Acta Clin Belg* 2003;58:58-61.
14. García García B, Sancho Bueso T, Gil Catalinas F, Bernardino de la Serna JI, García Puig J. Lower limb ischaemia in a patient with HCV hepatitis treated with alpha-interferon. Brouer classification type III cryoglobulinemia. *Rev Clin Esp* 2001;201:283-4.
15. Cid MC, Hernández-Rodríguez J, Robert J, del Río A, Casademont J, Coll-Vinent B, et al. Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations: an adverse effect potentially related to its anti-angiogenic activity. *Arthritis Rheum* 1999;42:1051-5.

Correspondencia:

J.M. Rubio-Rubio
Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.

PÍLORO DOBLE: PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

V. Méndez-Rufián (vmr_1982@hotmail.com), A. Benítez-Roldán, F. Pellicer-Bautista, J.M. Herrerías-Gutiérrez

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

Introducción

El doble píloro constituye un hallazgo endoscópico, siendo más frecuente en pacientes que han padecido enfermedad ulcerosa péptica. Es una comunicación anormal entre el antro gástrico y el bulbo duodenal, que puede llegar a necesitar tratamiento quirúrgico¹.

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años de edad sin antecedentes de interés. Remitida por su médico de Atención Primaria a consultas de Aparato Digestivo por síntomas típicos de enfermedad por reflujo gastroesofágico: pirosis y regurgitación. Se realiza endoscopia digestiva alta en la que se describe una úlcera de canal pilórico y una fístula gastroduodenal o doble píloro (Figuras 1-2). El test de la ureasa antral (CLOtest) fue positivo y se pautó tratamiento erradicador de *Helicobacter Pylori* (HP) con la triple terapia omeprazol, amoxicilina y claritromicina durante siete días, el cual no fue efectivo. A pesar de ello, la paciente mejoró clínicamente, y en un control endoscópico posterior había desaparecido la úlcera descrita previamente, persistiendo la fístula gastroduodenal (Figura 3).

Discusión

El doble píloro constituye un hallazgo endoscópico extremadamente raro, con una prevalencia que oscila entre 0.02 y 0.4%, más frecuente en hombres, con una relación 2:1¹⁻⁴. Existen varios sinónimos de doble píloro, como son fístula gastroduodenal, doble canal pilórico, membrana pilórica y diafragma pilórico⁴.

Consiste en una comunicación fistulosa entre el antro gástrico y el bulbo duodenal, generalmente entre la curvatura menor del antro y la porción superior del píloro²⁻³. En cuanto a su etiología, puede ser congénito, pero lo más frecuente es que sea adquirido, secundario a una úlcera péptica.

El doble píloro puede permanecer durante toda la vida, o se cierra o conecta con el canal pilórico verdadero



Figura 1



Figura 2



Figura 3

formando un único canal³. Algunos pacientes experimentan alivio de los síntomas de su enfermedad ulcerosa después de formarse la fístula, otros mantienen los síntomas. Generalmente la respuesta al tratamiento es tortuosa y no está demostrado que el tratamiento medicamentoso logre cerrar el trayecto fistuloso en todos los pacientes. Se ha encontrado coincidencia en algunos casos de doble píloro y HP, con respuesta a la triple terapia. El tratamiento quirúrgico puede ser la opción definitiva para los pacientes que no responden o con mala respuesta al tratamiento antiulceroso¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-López R, Díaz-Canel, O, Ruíz-Torres J, Anido-Escobar V, Martínez-Lamela Y, Brizuela-Quintanilla R. Píloro Doble. Hospital Universitario "General Calixto García" Instituto Superior de Medicina Militar "Dr. Luis Díaz Soto". Enero 2005.
2. Lee TH, Park SH. Double Pylorus secondary to recurrent ulcer: serial endoscopy follow up. Endoscopy 2008; 40:E226.
3. Czajkowski A, Rosołowski M, Lukaszuk A. Double pylorus: strong evidence for the acquired etiology of this rare abnormality. Endoscopy 2007; 39 Suppl 1:E84.
4. Piscoya A, Quispe L, Paucar H, Bussalleau A. Double pylorus; case report and review of literature. Rev Gastroenterol Peru 1997;17(2):166-9.

Correspondencia:

V. Méndez-Rufián (vmr_1982@hotmail.com)

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avenida Doctor Fedriani 3. 41003 Sevilla.

DOLOR ABDOMINAL POR ANEURISMA DE AORTA

A. Cerezo-Ruiz (acerezo@ephag.es), J.L. Domínguez-Jiménez, D.J. Pérez-de Luque, F. Lenzano-Grande

Servicio de Aparato Digestivo. Empresa Pública Hospital Alto Guadalquivir.
Puente de Génave-La Puerta de Segura, Jaén

Señor Director,

Se define aneurisma aórtico abdominal como una dilatación focal de dicho vaso superior a 3 cm¹, y es la zona arterial donde más frecuentemente asientan estos procesos. La gravedad derivada de su ruptura, en términos de morbi-mortalidad, obliga a una actuación quirúrgica pronta.

Se presenta el caso de un varón de 77 años de edad, con antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), dislipemia, hiperuricemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e infarto agudo de miocardio (IAM), e intervenido recientemente de trombosis en el miembro superior derecho. Habitualmente toma los siguientes tratamientos: alopurinol, atenolol/clortalidona, aerosolterapia, ácido acetil salicílico y enoxaparina a dosis de 1 mg por kg de peso cada 12 horas, pendiente de la aplicación de acenocumarol. Consume esporádicamente alcohol, y no es fumador. Presenta un antecedente familiar de primer grado de cáncer de mama además. Consulta por diarrea líquida de unos 15 días de evolución, sin emisión de productos patológicos, y con dolor holoabdominal concomitante, con rasgos inespecíficos, pero que en ocasiones presenta mejoría tras la defecación. Pérdida ponderal notable, de unos 15 kg en 5 meses. Comenta, por otro lado, que en ocasiones se aprecia sensación pulsátil mesogástrica. A la inspección física presenta buen estado general, normohidratado y normocoloreado, con registros tensionales y de frecuencia cardíaca correctos. En abdomen se palpa un intenso pulso en la zona central. Se realiza ecografía abdominal in situ, con la visualización de un gran aneurisma aórtico, de más de 12 cm, que ocupa todo el trayecto abdominal, con depósito trombotico en su interior semilunar y sin apreciar disecación parietal (Figura 1).

En este paciente se conjugan los siguientes factores de riesgo: la edad, pues en su década presenta una prevalencia del 3 al 5%²; el género, más frecuente cinco veces en los hombres²; arterioesclerosis, con el antecedente de IAM, el reciente trombotico y las placas halladas en la ecografía, con lo que puede existir una prevalencia del 10%³; HTA, con una influencia relativamente pequeña. La mayoría de los aneurismas en esta

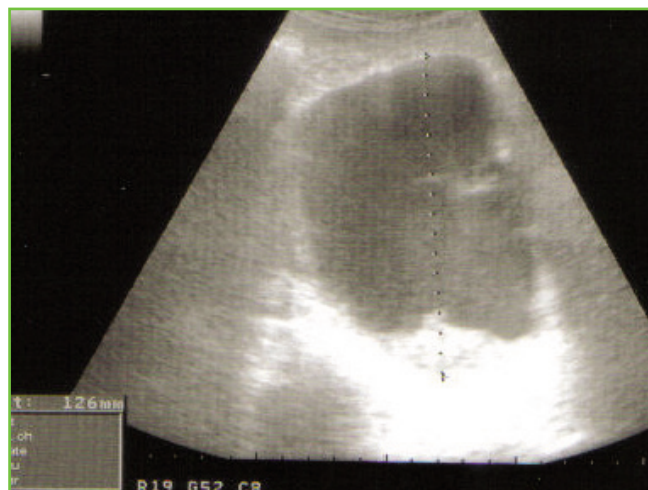


Figura 1

Aneurisma de aorta abdominal de más de 12 cm con depósito aterotrombótico en su zona inferior.

localización son asintomáticos u oligosintomáticos, y se detectan generalmente de modo incidental mediante técnicas de imagen. El síntoma más frecuente es la epigastralgia, con referencia al dorso, y la sensibilidad de la palpación de una masa pulsátil abdominal varía desde un 22-96%. La mayor complicación es la ruptura, que conlleva elevada mortalidad, y está ligada al tamaño del aneurisma (75% si es mayor de 7 cm⁴), la existencia de HTA y de EPOC. El paciente evoluciona de forma favorable tras la aplicación de endoprótesis aórtica, sin existencia de fugas en la TC de control. Por último, destacar que nuestro modelo asistencial actual de "consulta única" permite la realización de exploraciones complementarias en una misma jornada, entre ellas la ecografía abdominal. Creemos indispensable en nuestras consultas especializadas, o mediante un circuito rápido de diagnóstico, la posibilidad de realización de esta técnica y otras cuando se estimen oportunas, pues los beneficios obtenidos en términos de rentabilidad y posiblemente en satisfacción de nuestros pacientes son notables⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ouriel K, Green RM, Donayre C, Shortell CK, Elliot J, DeWeese JA. An evaluation of new methods of expressing aortic aneurysm size: Relationship to rupture. *J Vasc Surg* 1992; 15:12.
2. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. *Am J Epidemiol* 2001; 154:236.
3. Thurmond AS, Semler HJ. Abdominal aortic aneurysm: Incidence in a population at risk. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27:457.
4. Kalman PG, Johnston KW. Abdominal aortic aneurysms. En: Hobson RW, Wilson SE, Veith FJ: *Vascular Surgery: Principles and Practice*. New York, Marcel Dekker, 2004.
5. Zambrana Garcia JL, Jiménez-Ojeda B, Marín Patón M, Almazán González S. La consulta única o de alta resolución como una alternativa de eficiencia a las consultas externas hospitalarias tradicionales. *Med Clin (Barc)* 2002; 118(8):302-5.

Correspondencia:

A. Cerezo-Ruiz (acerezo@ephag.es)

Servicio de Aparato Digestivo. Empresa Pública Hospital Alto Guadalquivir.

Carretera Puente Génave-La Puerta de Segura, km 0.300. Puente de Génave-La Puerta de Segura (Jaén).