

## 01 EDITORIAL

- Editorial **450**

M. Jiménez-Sáenz, J. Romero-Vázquez, J.M. Navarro-Jarabo, A. Garrido-Serrano

## 02 ORIGINALES

- Estudio descriptivo de una serie de 35 casos de esofagitis eosinofílica. **453**

M. San Juan-Acosta, M. Mora-Cabezas, Q. Arroyo-Martínez, A. García-Escudero, M. Rodríguez-Téllez

- Eficacia y seguridad de un nuevo método de quimioembolización transarterial con microesferas en el tratamiento del hepatocarcinoma intermedio-avanzado. Nuestra experiencia. **460**

L. Vida-Pérez, P. Barrera-Baena, A. Poyato-González, G. Costán-Rodero, P. López-Cillero, L. Zurera-Tendero, E. Fraga-Rivasa, M. de la Mata-García

- Influencia del gradiente del test de aliento ( $\Delta$ TAU) con  $^{13}\text{C}$ -CO<sub>2</sub> en la eficacia del tratamiento erradicador de rescate de la infección por *Helicobacter pylori*. **467**

J. Gonzalo-Marín, A. Perez-Aisa, V.M. Urbano-Aguilar, R. Rivera-Irigoín, F. Fernández-Pérez, N. Fernández-Moreno, F. Rivas-Ruiz, J.M. Navarro-Jarabo

## 03 REVISIONES

- Nuevos tratamientos para el VHC. A. Gila, L. Rodríguez, J. Salmerón **472**

- Tratamiento nutricional de patologías asociadas al consumo de alcohol: cirrosis hepática y pancreatitis crónica.

J. Abilés, R. Rivera, F. Ferrer **478**

## 04 PUESTA AL DÍA: GUÍA DE NUTRICIÓN HOSPITALARIA

- Nutrición infantil hospitalaria. M. García-Martín, F. Ramírez-Gurruchaga, F. Argüelles-Martín **488**

- Nutrición enteral. J.M. Rabat-Restrepo, C. Campos-Martín **504**

## 05 SESIÓN CLÍNICA

- Varón de 74 años con hemorragia digestiva alta recidivante y "quiste pancreático" de gran tamaño. **521**

D. Vicente-Baz, A. Vallejo-Benítez, J.A. Porfirio-Camacho, J.J. Ríos-Martín, M.M. Llorente-Ostiategui, M. Mora-Cabezas, C. Beato-Zambrano, M. Codes, M. de Villena

## 06 CASOS CLÍNICOS

- Linfangioma quístico de Colon. **534**

I. Fernández-Urién, M. Vicuña, M.R. Mercado, D. Ruiz-Clavijo, J. Jiménez, J.M. Martínez-Peñuela, F. Borda

- Pseudoquiste de cola pancreática complicado con abscesificación esplénica. **536**

A. Troncoso-Ramírez, F.J. García-Molina, C. Jurado-Castillo, J.C. Listán-Álvarez, J. López Cepero-Andrada, F. Mateo-Vallejo

- Obstrucción intestinal por enterolito como primera manifestación de Enfermedad de Crohn en anciano. **540**

L. Sánchez-Moreno, F. López-Bernal, Z. Valera-Sánchez, M. Flores-Cortés, F. Pareja-Ciuró, E. Prende-Sillero

- Enfermedad de Caroli. A propósito de dos casos. **542**

M. Tercero-Lozano, I. Del Castillo-Codes, R. Martínez-García, J. Ismail-Shukri, E. Baeyens-Cabrera

## 07 IMAGEN DEL MES

- Muñón apendicular simulando lesión polipoidea. Diferenciación mediante cromoendoscopia. **545**

J.M. Pérez-Pozo, F. Martínez-Alcalá, F. Martínez-Alcalá García

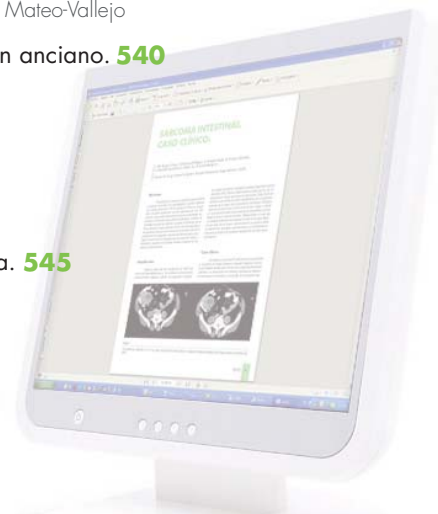
- Shunt esplenorenal anómalo y trombosis portal en paciente con cirrosis hepática. **547**

M. Jiménez-Sáenz, I. Carmona-Soria, F. Marcos-Sánchez

## 08 CARTAS AL DIRECTOR

- Hepatitis A y embarazo: ¿Cuál es la dimensión del problema? **549**

M. Jiménez-Sáenz



## >> Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva - [www.sapd.es](http://www.sapd.es)



**DIRECTOR**  
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

**DIRECTOR ADJUNTO**  
Javier Romero Vázquez (Sevilla)

**SUBDIRECTOR**  
Jose M<sup>o</sup> Navarro Jarabo (Marbella)  
Antonio Garrido Serrano (Sevilla)

**SECRETARIOS DE REDACCIÓN**  
R. Andrade Bellido (Hepatología)  
F. Docobo Duránte (Cirugía)  
M.<sup>o</sup> Isabel Lucena (Farmacología Clínica)  
H. Pallarés Manrique (Endoscopia)  
M. A. Macías Rodríguez (Ecografía)  
M. Fernández-Dovale Martín (Cirugía)  
M. Rodríguez Téllez (Gastroenterología)

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

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

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

A. Domínguez Macías (Huelva)  
J. M.<sup>o</sup> García Gil (Granada)  
J. M.<sup>o</sup> Garijo Forcada (Jaén)

### COMITÉ EDITORIAL

E. Baeyens Cabrera (Jaén)  
A. Bonetti Munnigh (Almería)  
A. Caballero Plasencia (Granada)  
I. Carmona Soria (Sevilla)  
F. J. Casado Caballero (Granada)  
M. Casado Martín (Almería)  
A. Caunedo Álvarez (Sevilla)  
A. Domínguez Muñoz (Málaga)  
J. M.<sup>o</sup> 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-Mañás (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.<sup>o</sup> J. Soria de la Cruz (Cádiz)

### COMITÉ INTERNACIONAL

**COORDINADOR COMITÉ INTERNACIONAL**  
J. M. Herrerías Gutiérrez

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

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

## >> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

**PRESIDENTE**  
José Luis Márquez Galán (Sevilla)

**VICESECRETARIO**  
Andrés Sánchez Yagüe (Marbella)

### VICEPRESIDENTES

**TESORERO**  
Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

Andalucía Oriental  
Raúl Andrade Bellido (Málaga)

**DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD**  
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

Andalucía Occidental  
Juan Francisco de Dios Vega (Córdoba)  
Luisa Castro Laria (Sevilla)

**DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB**  
Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

**SECRETARIO**  
Javier Romero Vázquez (Sevilla)

**VOCALES A LA PRESIDENCIA**  
Manuel Fernández Dovale Martín (Sevilla)  
Manuel Macías Rodríguez (Cádiz)

# Vol. 32

## Número 6

### Noviembre-Diciembre

### 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](mailto:sulime@sulime.net)  
Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

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

### A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

### B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

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

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

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

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

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

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

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

El envío del manuscrito debe incluir:

- Carta de Presentación, según un formato establecido ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](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](http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc)) y si procediera la Declaración de Conflictos de Interés ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc)).

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

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

### A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras y debería estar estructurado en a) Introducción y Objetivos; b) Material y Métodos; c) Resultados, y d) Conclusiones.

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados: a) Introducción, b) Material y Métodos, c) Resultados, d) Discusión, e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado.

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](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](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](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](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](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](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 las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo del Index Medicus/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals?itool=sidebar>).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at: [http://www.house.gov/reform/min/inves\\_tobacco/index\\_accord.htm](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\\_formulariopermisosrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_formulariopermisosrapdonline.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 videos 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 video incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los videos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. Para la inclusión de videos 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](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](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.

# EDITORIAL

M. Jiménez-Sáenz, J. Romero-Vázquez, J.M. Navarro-Jarabo, A. Garrido-Serrano

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

## ACABA EL AÑO 2009 Y EL CONSEJO EDITORIAL DE RAPDonline OS QUIERE TRANSMITIR A TODOS LOS MIEMBROS DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA Y A LOS LECTORES DE SU REVISTA LOS MEJORES DESEOS PARA EL PRÓXIMO AÑO 2010.

Termina también el tercer año en el que la RAPDonline se edita solo en formato virtual, lo que ha supuesto una transformación, no solo por el cambio de soporte, sino por la nueva denominación que ha habido que darle a nuestro medio de difusión. Pero, en términos reales, esta nueva estrategia no es más que una adaptación a los nuevos medios de comunicación y un intento de incentivar la participación de nuestros colegas de la Sociedad, necesario tras este cambio. Cuando iniciamos nuestra reciente andadura analizamos las ventajas y los inconvenientes de este nuevo modelo de publicación y señalamos que junto a la competitividad entre revistas médicas, el principal problema al que nos enfrentábamos era el aislamiento al que nos abocaba el formato virtual de publicación.

En este periodo de tiempo hemos ido transformando el formato de la RAPDonline, para homologarlo al de cualquier otra revista médica reconocida. Por otra parte, se está trabajando para abrir nuestra publicación on line a los miembros de la SAPD y a muchos colegas de otros ámbitos científicos y geográficos. En esta fase se ha incrementado el número de compañeros que han solicitado su inscripción en la web donde está alojada la revista, fenómeno que ha sido muy evidente en 2009, periodo durante el cual se ha multiplicado por 2,6, pasando, desde enero hasta octubre de este año, de 139 a 375 los acreditados en nuestra página Web (Figura 1). Pero si consideramos nuestra relación con América, un total de 1885

gastroenterólogos americanos e hispanos tienen actualmente acceso directo a la Web de la SAPD, especialmente a la revista RAPDonline. No es nuestra meta final, pero si un estímulo que nos anima a seguir trabajando. Junto a ello hemos observado un aumento importante del número de visitantes y de visitas mensuales, cuando comparamos el periodo 2008 y 2009, años de los que tenemos cifras de accesos a nuestra página (Figura 2 y 3). Observamos que la frecuentación de lectura de los contenidos de la RAPDonline tiene una distribución bimodal, y que esta distribución tiene una relación "lógica" con lo que se considera la actividad intelectual normal en las distintas fases del año. Pero también parece evidente que el mayor incremento de accesos a nuestra Web se correlaciona en el tiempo en el que se ha ejercitado una mayor actividad de propaganda de la RAPDonline en el ámbito nacional. De ahí que tengamos que seguir trabajando en esta línea, situando en el 2010 nuestra Revista en los foros bibliográficos de mayor prestigio. De igual forma durante el próximo año hay que seguir optimizando la participación de toda la gastroenterología andaluza en la gestión de la revista y trabajar por mantener el nivel de los contenidos.

De cualquier forma no hay duda de que el empeño sigue mereciendo la pena. En este último número de 2009 de la RAPDonline se publica un análisis retrospectivo de la Esofagitis Eosinofílica en un hospital andaluz<sup>1</sup>. Nadie puede dudar que la metodología es siempre mejorable, pero seamos realistas. Ésta es una entidad clínica de la que se recogen 533 publicaciones en PubMed en el periodo 1978-2009. De éstas sólo 32, un 6%, han sido publicadas por colegas que trabajan en Instituciones sanitarias españolas. Estos trabajos han ido apareciendo en España a partir de 1996, pero especialmente a partir de 2007 (Figura 4). El origen de estas publicaciones son 9 ciudades españolas, ninguna andaluza. Pero hay aún más, 12 de los 32 trabajos publicados por españoles sobre Esofagitis Eosinofílica, un 36,5% del total, están firmados por

### CORRESPONDENCIA

Manuel Jiménez Sáenz  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Sevilla. España. Teléfono: 955 008801.

manueljs@wanadoo.es

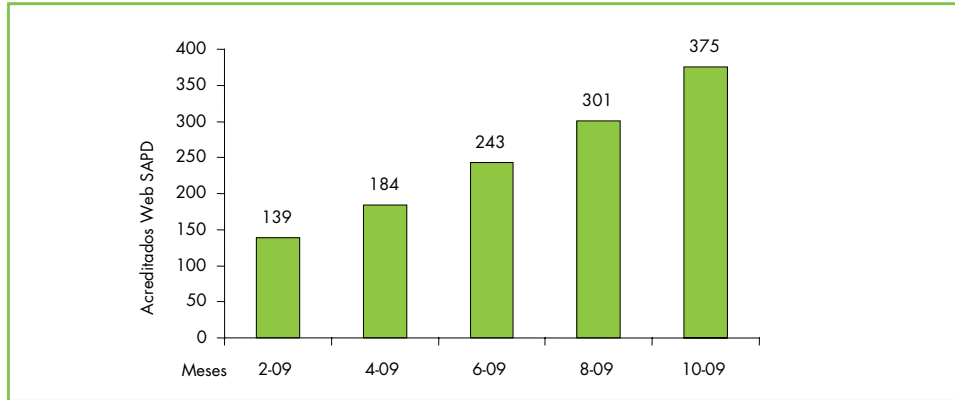


Figura 1

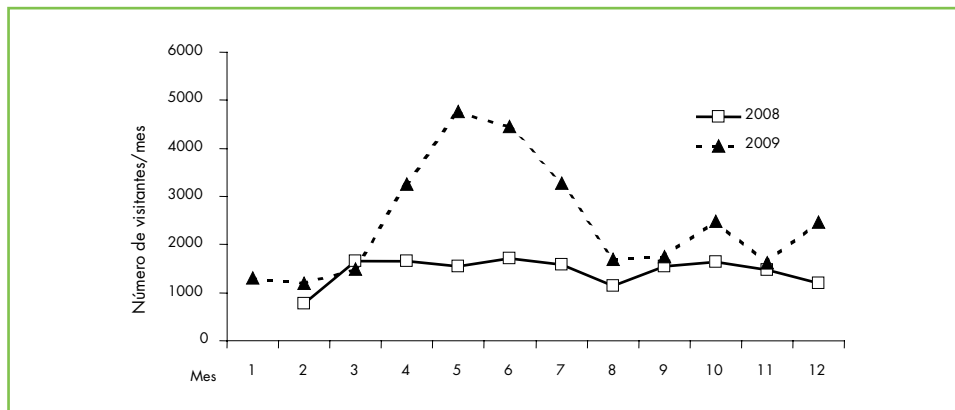


Figura 2

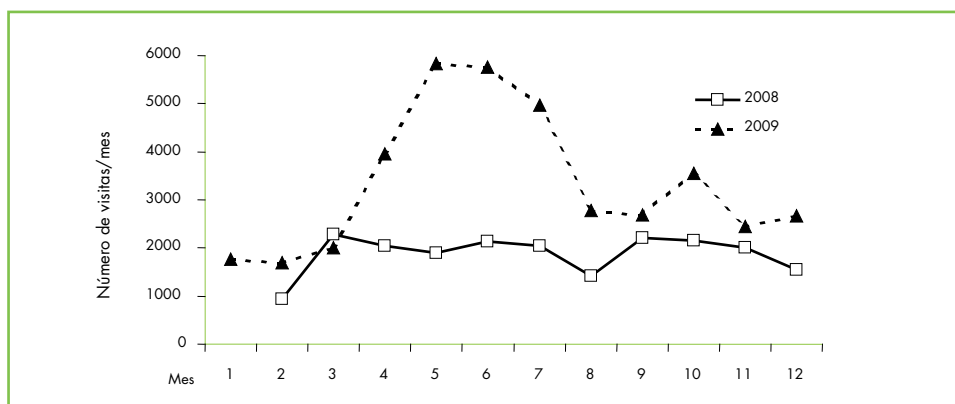
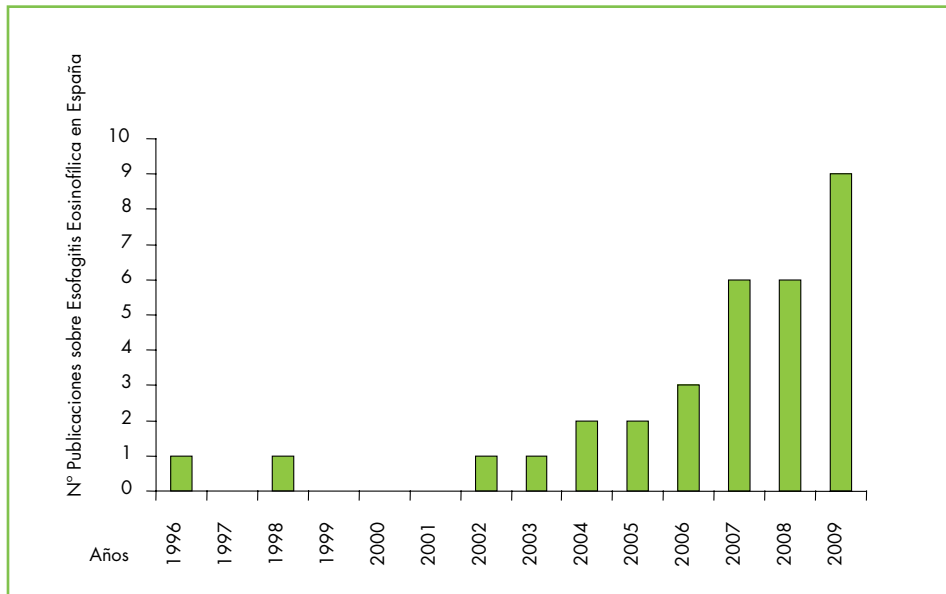


Figura 3



**Figura 4**

un mismo autor, en las dos ciudades españolas en las que este gastroenterólogo ha trabajado. Pensamos por tanto que en efecto esta entidad clínica está presente en la población adulta y su reconocimiento es reciente, pero fruto, en la mayoría de los casos, del interés de los clínicos que conocen la enfermedad. Es una satisfacción para la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva contribuir a la difusión en España y en Andalucía del trabajo que desarrollan los gastroenterólogos andaluces, e hispanos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. San Juan Acosta M, Mora Cabezas M, Arroyo Martínez Q, García Escudero A, Rodríguez-Téllez M. Estudio descriptivo de una serie de 35 casos de esofagitis eosinofílica. RAPDonline 2009, en prensa.

# ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA SERIE DE 35 CASOS DE ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

M. San Juan-Acosta<sup>1</sup>, M. Mora-Cabezas<sup>2</sup>, Q. Arroyo-Martínez<sup>1</sup>, A. García-Escudero<sup>2</sup>, M. Rodríguez-Téllez<sup>1</sup>

Servicio de Aparato Digestivo<sup>1</sup>. Departamento de Anatomía Patológica<sup>2</sup>. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

## Resumen

**Introducción:** La esofagitis eosinofílica (EEO) es una entidad clínica caracterizada por una intensa infiltración eosinofílica en la mucosa esofágica, sin afectación de otros tramos del tubo en el adulto, que está despertando un creciente interés a nivel mundial. Se manifiesta con disfagia y episodios recurrentes de impactación alimentaria, asociada frecuentemente a fenómenos alérgicos de diferente naturaleza. Actualmente se desconoce cual es su situación epidemiológica y relevancia clínica en la Comunidad Andaluza.

**Objetivo:** Nuestro objetivo fue definir las características clínicas, analíticas, endoscópicas, anatomopatológicas y la respuesta al tratamiento en los pacientes diagnosticados de EEO en nuestro medio en los últimos 5 años.

**Material y métodos:** Período de estudio 2003-2008. Revisión retrospectiva de los datos clínicos, analíticos, endoscópicos, morfológicos y tratamiento recibido en una cohorte de 35 pacientes diagnosticados de EEO, por medio de la biopsia esofágica, en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

**Resultados:** Se estudiaron 35 pacientes, 8 niños y 27 adultos, con una edad media de 30 años (6-77 años). El 88,5% de los pacientes (31/35) estaban diagnosticados antes de los 45 años. Los principales síntomas fueron disfagia en 20 pacientes (57%) e impactación del bolo alimenticio en 6 casos (17%). El 100 % de la serie presentó manifestaciones clínicas de tipo inmunológico, el 97% de ellos además te-

nía eosinofilia periférica ( $\geq 5\%$ ). En el 100% de los niños (8 pacientes), la hipersensibilidad alimentaria constituía la manifestación alérgica cardinal. No obstante, en el adulto sólo logramos conocer la manifestación alérgica por la anamnesis en 20 pacientes. De estos manifestaron 12 pacientes (45%) rinoconjuntivitis y 8 pacientes (30%) asma bronquial; en los 7 adultos restantes (25%) objetivamos la manifestación inmunológica a través de pruebas de hipersensibilidad alimentaria. El 82% de las endoscopias presentaron hallazgos patológicos, en 14 casos (40%) esófago traquealizado, exudados blanquecinos (11%), en 4 pacientes anillos de Schatzki, en 4 pacientes cuerpos extraños y los 3 pacientes restantes estenosis de la luz esofágica. La infiltración eosinofílica en la biopsia esofágica mayor a 30 eosinófilos (Eos) por campo de gran aumento (cga) la encontramos en 24 pacientes (68%) y sólo en 3 pacientes (9%) ésta estaba en un rango de 15-20 Eos/cga. La respuesta al tratamiento durante el seguimiento de 4 meses con cada medicación fue, de mejoría en 4 pacientes (15%) tratados con corticoides sistémicos, 11 pacientes (41%) mejoría con corticoides inhalados, 10 pacientes (37%) que recibieron sólo corticoides inhalados y no mejoraron sino posteriormente con la combinación de corticoides inhalados e inhibidores de los receptores de los leukotrienos y 2 pacientes (7%) con fracaso cumpliendo tratamiento tanto con corticoides como con inhibidores de los receptores de los leukotrienos y que mejoraron con dilataciones esofágicas periódicas.

**Conclusiones:** Los casos diagnosticados de EEO están en aumento, probablemente por un mayor conocimiento de la entidad, lo que permite realizar una mejor caracterización de cuadros clínicos antes clasificados como reflujo gastroesofágico (RGE). Forma parte de la gama de diagnóstico diferencial de la disfagia particularmente en varones jóvenes con antecedentes de alergia, lo que sugiere un mecanismo inmunológico de base en su patogénesis. En la mayoría de los casos se asocia a eosinofilia periférica. La endoscopia con toma de biopsia esofágica es fundamental en su diagnóstico, aún en mucosa aparentemente sana, donde se debe encontrar

### CORRESPONDENCIA

M. San Juan-Acosta  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

sanjuan82@gmail.com

para la confirmación diagnóstica un recuento de eosinófilos superior a 15 Eos/cga. El tratamiento se inicia con dieta de eliminación, si no hay mejoría, corticoides inhalados, si no hay remisión descartar estenosis severa, e iniciar corticoides sistémicos y/o dilatación esofágica. Si no se evidencia una estenosis esofágica, puede plantearse un tratamiento con terapias experimentales, como los inhibidores de los receptores de leucotrienos.

## Introducción

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad cada vez más reconocida en la población tanto pediátrica, como adulta<sup>1</sup>. Desde el primer caso descrito por Landres y cols, en 1978, la EEO se ha tornado en un importante objeto de estudio a nivel mundial, habiéndose obtenido notables avances al respecto. Se caracteriza por infiltración de la pared esofágica por eosinófilos en ausencia de los mismos en otros tramos del tubo digestivo. Clínicamente se manifiesta por disfagia, e impactación alimentaria sin un factor obstructivo demostrable en la endoscopia digestiva alta. Se estima que hasta el 60% de los pacientes con EEO presenta más de un episodio semanal de disfagia<sup>2,3</sup> y que en el adulto joven la mitad de las impactaciones alimentarias pueden ser debidas a esta enfermedad. Además existe asociación con otros síntomas digestivos altos como vómitos, regurgitaciones y dolor epigástrico, los cuales no responden al tratamiento con altas dosis de inhibidores de la bomba de protones. La EEO se presenta de forma particular en pacientes con antecedentes de fenómenos inmunológicos. Todas las series estudiadas coinciden en que entre el 80-90% de los pacientes presentan hallazgos en la endoscopia, si bien la mayoría son inespecíficos<sup>4,5</sup> y ninguno se considera patognomónico de EEO. Desde el punto de vista histopatológico se define por la presencia de  $\geq 15$  Eos/cga y biopsias gástricas y duodenales normales. En su etiopatogenia se postula que la infiltración de la pared esofágica por leucocitos eosinófilos y su degranulación posterior en las capas musculares y nerviosas producirían las alteraciones motoras y estructurales observadas en la EEO.<sup>6,7</sup>

Pese al incremento en su incidencia, no existen estudios descriptivos de EEO en Andalucía, que orienten a su situación en dicha región. Igualmente se desconoce la razón por la cual la prevalencia está aumentada. A partir de lo antes mencionado, surge la motivación del presente estudio para describir las características de la EEO en nuestro medio y sacar las posibles conclusiones de su auge.

## Material y métodos

Nuestro objetivo fue estudiar retrospectivamente las características clínicas, endoscópicas, analíticas, histopatológicas y terapéuticas en 35 pacientes diagnosticados anatomopatológicamente de EEO (15 o más Eos/cga, aumento  $\times 400$ ), en nuestro hospital, durante el período de 2003-2008. Se incluyeron en el estudio a pacientes tanto en edad pediátrica (8

casos), como en edad adulta (27 casos), cuya edad promedio fue 30 años (6-77 años). Todos los pacientes pediátricos eran varones. Los adultos, se distribuyeron por sexo en 5 mujeres y 22 hombres.

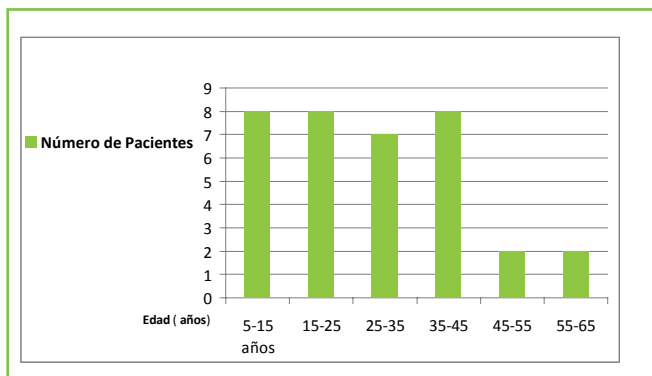
Los médicos patólogos realizaron un recuento del número de Eos/cga en el epitelio escamoso de las preparaciones histológicas de las biopsias esofágicas correspondientes a la serie de los 35 pacientes. Las muestras habían sido fijadas en formol tamponado al 10%, e incluidas en parafina según el procesamiento convencional, seguido de cortes de 4 micras y tinción con hematoxilina-eosina. Una vez confirmado el diagnóstico de EEO, se documentó por medio de las historias clínicas localizadas en el archivo del Hospital Universitario Virgen Macarena, la sintomatología, las manifestaciones inmunológicas, los niveles de eosinofilia periférica, los hallazgos endoscópicos y la respuesta al tratamiento en los 35 casos.

Se determinaron las manifestaciones inmunológicas en todos los niños por medio del prick-test, mientras que en los adultos se describió por la anamnesis en 20 pacientes y sólo por medio del prick-test en 7 casos. La eosinofilia periférica se determinó por el hemograma, considerándose anormal niveles superiores a 5%. Los hallazgos endoscópicos los obtuvimos por los informes de las endoscopias digestivas altas realizadas. La respuesta al tratamiento según la evolución clínica del paciente con corticoides sistémicos, y/o inhalados, inhibidores de los leucotrienos y/o dilataciones endoscópicas en un seguimiento con los distintos tratamientos en un período promedio de 4 meses.

## Resultados

La serie de 35 casos estaba constituida por 8 niños y 27 adultos, con una edad media en la serie global de 30 años (6-77 años). El 88,5% de los pacientes (31/35) estaban diagnosticados antes de los 45 años de edad (**Figura 1**). Del total de la serie de 35 pacientes, sólo 5 casos eran mujeres, mientras que los 30 restantes, 8 niños y 22 adultos, eran varones.

Los principales síntomas en los adultos fueron: disfagia a sólidos en el 74% de los pacientes (20/27), pirosis en el 30% (8/27), y dolor torácico en el 7% de los casos (2/27). De los pacientes con disfagia, 6 presentaron impactación del bolo alimenticio que requirieron terapia endoscópica urgente. En los niños la principal manifestación clínica fue pirosis en el 62% de los casos (5/8), 2 con impactación del bolo alimenticio recurrente (25%) y 1 niño con rechazo a la comida con pérdida de peso (13%). En el 100% de los niños (8 pacientes), la hipersensibilidad alimentaria constituyó la manifestación alérgica prevalente. Además, 2 de ellos padecían también de asma alérgica. No obstante en el adulto logramos conocer la manifestación alérgica sólo por la anamnesis en 20 pacientes, manifestándose en 12 casos (45%) como rinoconjuntivitis y en 8 pacientes (30%) como asma bronquial estacional. En los 7 pacientes restantes (25%) objetivamos la manifestación inmunológica por medio del resultado reportado del prick-test. La



**Figura 1**

Distribución por edades de la esofagitis eosinofílica en la serie estudiada.

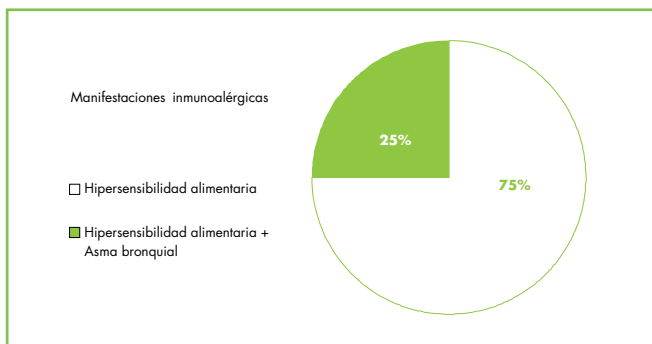
hipersensibilidad alimentaria a frutos secos, trigo y soja fue la más reportada, encontrándose en todos los niños estudiados, y en 7 pacientes adultos a los que se les realizó el prick-test, lo que constituye el 43% de la serie total (Figuras 2a y 2b).

El 82% de los pacientes presentaron alteraciones en la endoscopia digestiva alta. El hallazgo más frecuente fue la presencia de anillos circulares o esófago traquealizado en 14 pacientes (40%). También se describieron alteraciones de la mucosa en 4 pacientes (11%) en forma de exudados

blanquecinos, en 4 pacientes (11%) se encontraron anillos de Schatzky, en 4 pacientes (11%) cuerpos extraños y en los 3 (9%) pacientes restantes estenosis de la luz esofágica. En 1 de estos casos de estenosis se produjo desgarro de la mucosa esofágica durante la endoscopia digestiva superior, con sangrado de escasa cuantía y autolimitado (Figuras 3a y 3b).

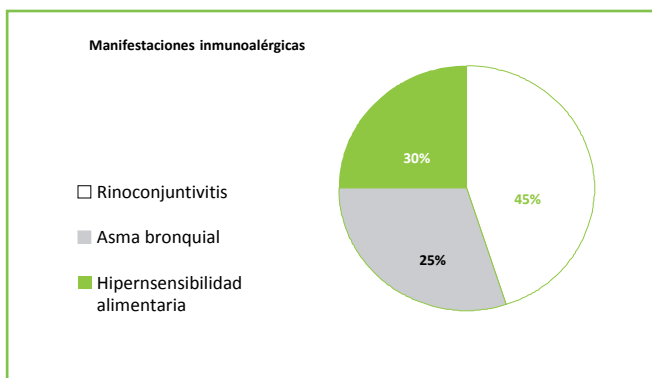
La eosinofilia periférica estaba presente en el 97% de la serie total, con oscilaciones desde el 6% hasta el 11%. La distribución según el grado de eosinofilia fue: 6-8% Eos en 10 pacientes (28%), 8-10% Eos en 16 pacientes (46%) y superior a 10% Eos en 8 pacientes (23%) (Figura 4). En la mayoría de las biopsias esofágicas se observó un recuento de eosinófilos muy por encima del rango mínimo establecido para el diagnóstico de EEO ( $\geq 15$  Eos/cga). En 24 pacientes (68%) había una infiltración mayor a 30 Eos/cga, en 7 pacientes (20%) un rango de 25-30 (Eos/cga), en 1 paciente (3%) un rango de 20-25 (Eos/cga), y en 3 pacientes (9%) un rango de 15-20 (Eos/cga) (Figuras 5 y 6).

Del grupo de 27 pacientes adultos, fueron tratados con corticoides sistémicos 4 (15%) y todos ellos mejoraron los síntomas, los 23 pacientes restantes (85%) se trataron inicialmente con corticoides inhalados, con mejoría clínica en 11 de ellos (41%), a los otros 12 casos sin mejoría (44%), además de los corticoides inhalados se les agregó un inhibidor de los



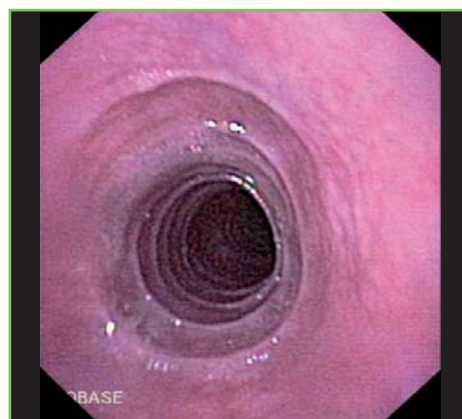
**Figura 2a**

Porcentaje de pacientes pediátricos con manifestaciones inmunoalérgicas.



**Figura 2b**

Porcentaje de pacientes adultos con manifestaciones inmunoalérgicas.



**Figuras 3a y 3b**

Aspectos endoscópicos en pacientes con esofagitis eosinofílica: Estrías longitudinales (A) y anillos concéntricos, configurando el aspecto de esófago "traquealizado".

receptores de los leukotrienos, refiriendo mejoría sintomática 10 de los 12 pacientes de este grupo (37%), y sólo 2 pacientes (7%), que no mejoraron con tratamiento médico requirieron, dilataciones endoscópicas periódicas. El período de seguimiento de respuesta para cada tratamiento fue de 4 meses.

## Discusión

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad de creciente interés, que afecta predominantemente a niños y a adultos jóvenes de sexo masculino y cuya prevalencia real es desconocida. En nuestra serie, se observa en efecto un alto predominio en el sexo masculino y respecto a la edad, la EEO podemos verla a cualquier edad, pero se diagnostica predominantemente en la edad pediátrica y en los adultos con menos de 45 años.

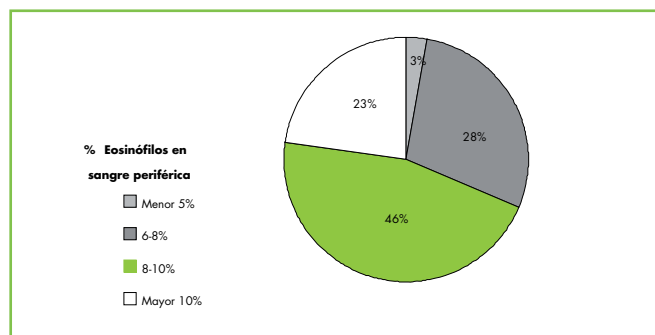
La EEO es un diagnóstico diferencial de la disfagia en adultos que constituye la forma de presentación principal, acompañada frecuentemente de episodios de impactaciones alimentarias esofágicas. En nuestra serie, el 74% de pacientes adultos presentaron disfagia y el 30% impactación alimentaria, sin estar en relación el tiempo de evolución de los síntomas con la presencia o no de impactación alimentaria. En niños varía

la presentación, pirosis, pérdida de peso, rechazo alimentario, RGE resistente al tratamiento, haciendo un poco más difícil la sospecha diagnóstica.

En la patogenia de la EEO parece existir una respuesta aberrante a alérgenos<sup>1-9</sup>, que explica que el 100% de los niños de nuestra serie presenten manifestaciones inmunológicas, principalmente hipersensibilidad alimentaria y en 2 casos también asma alérgica. En los adultos de nuestra serie esta asociación varía entre un 45% de rinoconjuntivitis, un 30% de asma bronquial estacional y un 25% con hipersensibilidad alimentaria; predominante a frutos secos, trigo y soja. De ahí los beneficios del estudio alergológico en estos pacientes, tal y como indican Armisén y cols.<sup>10</sup>. La EEO sugiere que, aunque clásicamente se pensaba que el esófago se comportaba como un órgano sin actividad inmunológica, el infiltrado eosinofílico puede ser capaz de desarrollar una función inmunológica específica con repercusiones patológicas<sup>11,12</sup>; por medio de la liberación de mediadores inflamatorios como proteínas de gránulos citotóxicos, citoquinas IL-4, IL-5, IL-13, eotaxin-3 e intermediarios de oxígeno activo. Un reciente estudio pediátrico descubrió que un polimorfismo de nucleótido simple en el gen humano eotaxin-3 estaba relacionado con la susceptibilidad de la enfermedad. Los futuros tratamiento biológicos pueden ir dirigidos a algunos de estos mediadores.

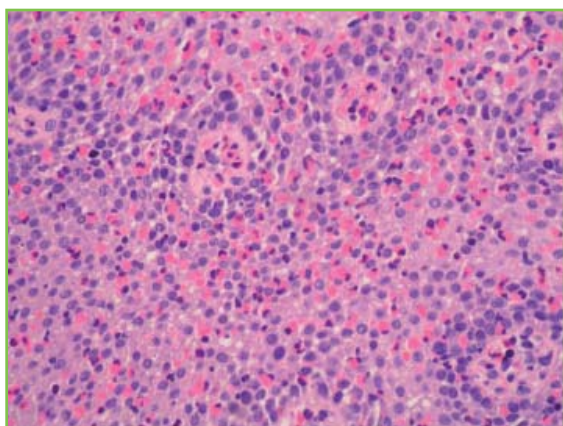
Llama la atención que el 97% de nuestros pacientes presentaron eosinofilia periférica. Según diversos estudios, en promedio, la eosinofilia periférica está presente en el 10-50% de los adultos con EEO<sup>13, 14</sup>, pero actualmente no se considera un criterio diagnóstico ni se ha demostrado que esté relacionada con la evolución de la enfermedad. Aunque, es cierto, que pacientes con antecedentes de fenómenos inmunológicos tienen tendencia a elevar sus niveles de eosinófilos en sangre periférica, condición presente en el 97% de los casos.

Respecto a los hallazgos endoscópicos, se han descrito el esófago traquealizado, los anillos distales, las estenosis, las bandas longitudinales, los exudados mucosos, la fragilidad de la mucosa, mucosa en "papel crepe" como las alteraciones más frecuentemente encontradas, sin que ninguna de ellas sea patognomónica de la EE<sup>15-17</sup>. La mayoría de estos hallazgos



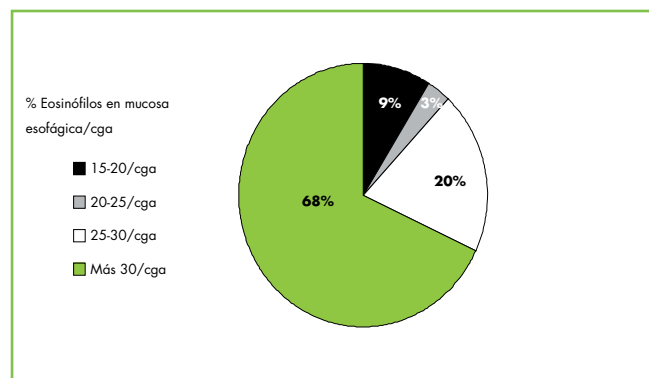
**Figura 4**

Distribución del número de eosinófilos en sangre periférica en la serie de pacientes.



**Figura 5**

Intensa eosinofilia en la mucosa esofágica en un paciente con esofagitis eosinofílica (300x, cga).



**Figura 6**

Grado de eosinofilia tisular en la serie de pacientes estudiados.

también estaba presente en nuestro estudio. Aunque algunos autores refieren una mayor incidencia de complicaciones durante la endoscopia<sup>18</sup>, no existen cifras al respecto; en nuestra serie se produjo sólo 1 desgarro mucoso, con sangrado escaso autolimitado. Sin embargo, no siempre se encuentran alteraciones endoscópicas esofágicas que justifiquen los episodios de impactación alimentaria; es más, Prasad y cols.<sup>18</sup> refieren que la endoscopia es normal en el 10% de los pacientes con EEO que presentan impactaciones alimentarias; en nuestra serie el 18% de las endoscopias fueron normales. Lo anteriormente mencionado justifica la toma de la biopsia esofágica en todos los casos de sospecha diagnóstica aún en mucosa sana. Tomando en cuenta que la EEO es un diagnóstico clinicopatológico, y dado que la infiltración de eosinófilos puede distribuirse de manera irregular por toda la longitud del esófago y que la normalidad endoscópica no excluye el diagnóstico, se necesitan biopsias tanto del esófago distal como del proximal para lograr un diagnóstico preciso. Se establece como criterio: biopsia esofágica con  $\geq 15$  Eos/cga, con frecuencia en la capa superficial, microabscesos eosinófilos y biopsia gástrica y duodenal normal<sup>19</sup>. En nuestra serie el recuento de eosinófilos encontrado fue significativo, presentando 24 pacientes (68%) un recuento superior a 30 Eos/cga y sólo 3 (9%) pacientes un recuento entre 15-20 Eos/cga. Esta infiltración observada microscópicamente se traduce a nivel de la mucosa esofágica como cicatrices y, con el tiempo, anillos esofágicos y un esófago rígido y nada flexible.

El tratamiento indicado, según revisiones actuales, sigue un protocolo, caracterizado por el inicio del tratamiento con identificación de alérgenos y la consiguiente dieta de eliminación específica o empírica. Si no mejoran los síntomas se debe iniciar un tratamiento con corticoides inhalados, si hay remisión sintomática se debe vigilar al paciente. Hay que plantearse repetir el tratamiento o terapéuticas experimentales, si no hay mejoría y descartar estenosis severa que se deben tratar con corticoides sistémicos y/o dilataciones endoscópicas. Si no hay estenosis severa, se puede iniciar tratamiento con terapéuticas experimentales como los inhibidores de los receptores de los leukotrienos<sup>20-24</sup>. En nuestra serie, llama la atención el relativo bajo porcentaje de mejoría clínica sólo con el uso de corticoides inhalados; 41% de pacientes, requiriendo combinación con inhibidor de los receptores de los leukotrienos en un 44% de pacientes, con mejoría en un 37% y sólo dilataciones endoscópicas en el 7% de pacientes restantes.

La prevalencia de EEO está aumentando llamativamente en los últimos años en Andalucía, lo cual, con toda probabilidad se ha visto beneficiado por un mejor diagnóstico de cuadros clínicos antes clasificados como RGE. Se puede concluir que una de las hipótesis con más respaldo es el mejor conocimiento de la entidad por gastroenterólogos y patólogos. Una segunda hipótesis es que la incidencia de enfermedades alérgicas como asma bronquial, dermatitis atópica, hipersensibilidad a alimentos y aeroalérgenos se encuentra en aumento, por lo que la esofagitis eosinofílica, considerada como otra condición alérgica por tener una patogénesis de tipo inmunológico, también se encuentre en aumento. En cualquier caso, ya no es extraño diagnosticarla, particularmente porque hoy en día se sospecha en el ámbito clínico adecuado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133:1342-63.
2. Borda F, Jiménez FJ, Martínez Peñuela JM, Echarri A, Martín Granizo I, Álvarez R. Eosinophilic esophagitis: an underdiagnosed entity?. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; 88:701-4.
3. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351:940-1.
4. Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:355-61.
5. Aitwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:109-16.
6. Straumann A, Spitchin HP, Bernoulli R, Loosli J, Votglin J. Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic finding. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124:1419-29.
7. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995; 109:1503-12.
8. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: Escalating epidemiology?. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:418-9.
9. Lucendo AJ. Esfagitis eosinofílica. *Med med Clin (Barc)* 2007; 128:590-7.
10. Buckmeier BK, Rothenberg ME, Collins MH. The incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121 (Supl.1):S-71.
11. Liacouras CA, Bonis P, Putman PE, Straumann A, Ruchelli E, Gupta SK, et al. Summary of the First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:370-91.
12. Liacouras CA. Eosinophilic esophagitis in children and adults. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37:S23-8.
13. Lucendo Villarín AJ, De Rezende L. Esfagitis eosinofílica: Revisión de los conceptos fisiopatológicos y clínicos actuales. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30:234-43.
14. Rothenberg ME, Mishra A, Collins Mh, Putnam PE. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:891-4.
15. Croese J, Fairley SK, Masson JW, Chong AK, Whitaker DA, Kownski PA, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:516-22.
16. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:796-7.
17. Lamoué-Smith ESN, Furuta GT. Eosinophilia in the gastrointestinal tract. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:390-5.
18. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2627-32.
19. Gonsalves N. Eosinophilic esophagitis: history, nomenclature, and diagnostic guidelines. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:1-9.
20. Sánchez-Fayos Calabuig P, Martín Relloso MJ, Porres Cu-

- bero JC. Esófagitis eosinofílica: algoritmo secuencial de opciones terapéuticas. *Med Clin (Barc)* 2009; 133; 798-801.
21. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:1097-102.
22. Arora AS, Perrault J, Stryck TC. Topical corticosteroid treatment of dysphagia due to eosinophilic esophagitis in adults. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78: 830-5.
23. Tietelbaum JE, Fox VL, Twarong FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology* 2002; 122:1216-25.
24. Stein ML, Collin MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier BK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1312-9.

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

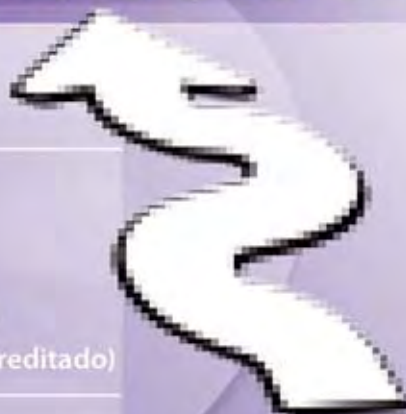
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

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**<sup>®</sup>  
esomeprazol

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

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE UN NUEVO MÉTODO DE QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL CON MICROESFERAS EN EL TRATAMIENTO DEL HEPATOCARCINOMA INTERMEDIO-AVANZADO. NUESTRA EXPERIENCIA.

L. Vida-Pérez<sup>1</sup>, P. Barrera-Baena<sup>1</sup>, A. Poyato-González<sup>1</sup>, G. Costán-Rodero<sup>1</sup>, P. López-Cillero<sup>3</sup>, L. Zurera-Tendero<sup>2</sup>, E. Fraga-Rivas<sup>1</sup>, M. de la Mata-García<sup>1</sup>

Área Médica de la Unidad Clínica de Aparato Digestivo<sup>1</sup>. Servicio de Radiología<sup>2</sup>. Área quirúrgica de la Unidad Clínica de Aparato Digestivo<sup>3</sup>. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

## Resumen

**Introducción:** La mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma (CHC) se detectan en estadios intermedio-avanzados cuando la única opción de mejorar la supervivencia es la quimioembolización transarterial (QETA) o el Sorafenib. El desarrollo de las microesferas (DC beads) cargadas con Doxorubicina puede aumentar la intensidad y duración de la isquemia tumoral. Por otro lado la tasa de efectos secundarios es menor.

**Objetivo:** Determinar la eficacia y seguridad de la DC beads.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron de forma consecutiva a 46 pacientes a los que se les realizó una QETA de CHC entre Enero de 2008 y Enero de 2009. Treinta y cinco procedimientos se realizaron por el método convencional (76,1%) y 11 (23,9%) por el método DC beads.

**Resultados:** Treinta y siete varones (80,4%) y 9

mujeres (19,6%) formaron parte del estudio. La edad media fue de  $61,6 \pm 10,2$  años. Veinticinco pacientes (54,3%) se encontraban en estadio A de la clasificación de Barcelona (BCLC) y 19 en estadio B (45,6%). La puntuación media de MELD fue de  $9,2 \pm 3,2$  (2-17). La mayoría de pacientes se sometieron a una sesión de QETA (33 pacientes, 71,7%). El nivel en el que más frecuentemente se empleó la QETA fue el segmentario en 19 pacientes (41,3%). La respuesta a la QETA según los criterios RECIST fue de 63,7% en el grupo DC beads y del 68,6% en el grupo de QETA convencional. El pico de citolisis que se produce tras la QETA alcanzó la significación estadística únicamente en el grupo convencional. Se produjeron 24 complicaciones en el grupo de QETA convencional (68,5%) y 3 (27,2%) en el grupo DC beads. La más frecuente correspondió al síndrome post-quimioembolización que apareció en 19 pacientes de la QETA convencional (54,2%) y en 3 de las DC beads (27,2%).

**Conclusiones:** El método de QETA con DC beads parece ser al menos tan eficaz y tener una menor tasa de efectos secundarios y de complicaciones que el método convencional. Por ello la QETA con microesferas probablemente sea en un futuro próximo el método de elección para el tratamiento del CHC en estadio intermedio-avanzado.

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma. Quimioembolización transarterial. Microesferas.

### CORRESPONDENCIA

L. Vida-Pérez  
C/Armas, 6 - 2ºI. 14002. Córdoba.

lvp80@hotmail.com

## Abstract

**Introduction:** In most of patients, hepatocellular carcinoma (HCC) is detected in intermediate-advanced stage when the unique option to improve survival is transarterial chemoembolization (TACE). The development of eluting beads (DEBs) with doxorubicin could increase the intensity and duration of tumour ischemia. On the other hand the secondary effects rate is lower.

**Objective:** Determine efficacy and safety of DEBs-TACE method.

**Patients and methods:** TACE was done to 46 patients with HCC between January 2008 and January 2009. 35 procedures were done with conventional method (76,1%) and 11 (23,9%) with DEBs method.

**Results:** There were 37 men (80,4%) and 9 women (19,6%). Mean age was  $61,6 \pm 10,2$  years. 25 patients (54,3%) were in 'A' stage of Barcelona classification (BCLC) and 19 (45,6%) were 'B'. The mean of MELD score was  $9,2 \pm 3,2$  (2-17). The majority of patients were enrolled to a unique chemoembolization session (33 patients, 71,7%). Level most frequently TACE was done corresponded to segmentary in 19 patients (41,3%). QETA efficacy measured by RECIST criteria was 63,7% in DEBs-TACE and 68,6% in conventional QETA. Cytolysis peak produced after TACE reached statistic significance only in conventional group. 24 complications occurred in conventional TACE (68,5%) and 3 (27,2%) in DEBs group. The commonest was post-TACE syndrome that appeared in 19 patients of conventional TACE (54,2%) and in 3 of DEBs method (27,2%).

**Conclusions:** DEBs-TACE seems to be as efficient and have a lower rate of secondary effects and complications than conventional method. So TACE with eluting beads will probably be in a soon future the principal method to the treatment of intermediate-advanced HCC.

**Key words:** Hepatocellular carcinoma. Transarterial Chemoembolization. Beads.

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente. Su incidencia se está incrementado a nivel mundial. Afecta de manera casi exclusiva a pacientes con enfermedad hepática crónica que han desarrollado una cirrosis hepática y diversos estudios han constatado que en la actualidad la aparición de CHC es la causa de muerte más frecuente en esta población<sup>1</sup>. Los únicos tratamientos curativos que existen en la actualidad son la resección, el trasplante hepático y la ablación con radiofrecuencia o inyección percutánea de etanol. Sin embargo la mayoría de los pacientes se detectan en estadios intermedio-avanzados, no subsidiarios de tratamientos curativos pero sí de medidas encaminadas a mejorar su supervivencia. En estadio

intermedio, el único tratamiento que ha demostrado aumento de la supervivencia es la Quimioembolización transarterial (QETA) y en el CHC avanzado el Sorafenib. En el estadio terminal se deben recomendar medidas paliativas<sup>1</sup>.

El tratamiento con quimioembolización transarterial está basado en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en la cateterización selectiva de la arteria hepática, inyección de un agente quimioterápico contenido en un medio transportador, habitualmente Lipiodol y posterior oclusión del flujo arterial con diversas sustancias embolizantes. Con ello se produce una isquemia en el área tumoral y una acción citotóxica de la quimioterapia selectivamente inyectada con el afán de alcanzar una retención duradera intratumoral de la droga. La QETA alcanza una alta tasa de respuesta objetiva y el éxito terapéutico radica en retrasar la progresión tumoral y aumentar la supervivencia. En condiciones ideales, la droga inyectada debe ser retenida en el tumor e irse liberando de forma gradual para evitar la toxicidad sistémica. Sin embargo incluso diluida en Lipiodol la inyección selectiva se asocia a un paso significativo a la circulación sistémica. El desarrollo de las microesferas para cargar o precargadas (DC beads) con el quimioterápico (Doxorrubicina) que se libera lentamente desde que se inyecta puede aumentar la intensidad y duración de la isquemia aumentando la liberación de la droga al tumor<sup>2</sup>.

Las DC beads son microesferas de hidrogel de polivinilo-alcohol no degradable modificadas con grupos sulfonato para formar un hidrogel de elevado contenido en agua (>95%). La carga y la liberación del fármaco es el resultado de una reacción iónica reversible entre la carga positiva del fármaco y la negativa de los grupos sulfonato<sup>3</sup>. Las microesferas tienen una superficie lisa, son compresibles en un 20-30% con respecto a su tamaño original y presentan baja inmunogenicidad. Están disponibles en cuatro diámetros diferentes (intervalos desde 100-900 Lm) para adaptarse al tamaño del vaso sanguíneo a obliterar. Se suministran en viales que contienen 2 ml de microesferas (teñidas de color azul para facilitar su visualización) diluidas en 6 ml de solución salina tamponada apirógena y estéril. Cuando las microesferas se ponen en contacto con la solución de Doxorubicina, éstas se unen a los grupos sulfonato a través de un mecanismo de intercambio iónico, desplazando el agua al exterior y reduciendo el tamaño de la microesfera en un 20-30%. Esta mezcla debe agitarse suavemente y dejarse en reposo unos 30 minutos. Durante este tiempo la microesfera se carga con el fármaco y vira de color (pasa a rojo). El tiempo de llenado de la microesfera con el fármaco depende del tamaño de la esfera y de la concentración del quimioterápico en la solución, pudiendo cargarse hasta 37,5 mg de Doxorubicina por ml. Una vez están cargadas se retira el sobrenadante y se añade un medio de contraste (50:50) no iónico para ser inyectadas. Cuando llegan al tejido tumoral, por otro mecanismo de intercambio iónico con los iones del plasma como sodio, calcio o potasio, desplazan de manera paulatina el fármaco desde las microesferas hacia el exterior y éste llega al tejido diana sin que su estructura química se afecte por dicho intercambio<sup>4</sup>.

Los modelos experimentales muestran como la Doxorubicina no se libera de las DC Beads si el medio de

**Tabla 1. Variables analizadas en nuestro estudio.**

Variables relacionadas con la enfermedad	Variables relacionadas con el hepatocarcinoma	Variables relacionadas con la técnica
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presencia o no de cirrosis</li> <li>- Etiología de la cirrosis</li> <li>- Puntuación MELD</li> <li>- Patología asociada más prevalente</li> <li>- Clasificación BCLC del CHC</li> <li>- Índice de Karnofsky</li> <li>- Variables analíticas (Bi, TSM antes y después del procedimiento, GGT, Alb, AP, INR, AFP y Hb)*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño tumoral</li> <li>- Uni o multinodularidad</li> <li>- Técnica empleada para su diagnóstico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de sesiones de QETA</li> <li>- Nivel hepático de realización de la QETA</li> <li>- % de necrosis producida en el tumor (criterios RECIST: "response evaluation criteria in solid tumours")</li> <li>- Dosis empleada de doxorubicina</li> <li>- Complicaciones</li> <li>- Estancia hospitalaria</li> <li>- Situación del paciente al final del período estudiado</li> </ul>

\*Bi: bilirrubina. TSM: transaminasas. GGT: gammaglutamiltransferasa. Alb: albúmina. AFP: alfafetoproteína. INR: índice de normalización internacional. Hb: hemoglobina.

dilución es agua pura sin iones. Esta combinación fármaco/dispositivo demostró una pérdida mínima de fármaco (aproximadamente 0,2%) con respecto a otros dispositivos permitiendo la liberación del quimioterápico en el tejido tumoral minimizando la liberación sistémica y, en consecuencia, reduciendo los efectos asociados a la TACE convencional.

En los últimos años se ha evaluado en diferentes ensayos clínicos el uso de estas microesferas cargadas con Adriamicina o Doxorubicina mostrando una respuesta radiológica aparentemente superior a la publicada con la QETA convencional al tiempo que se minimizan los efectos secundarios<sup>5-8</sup>.

En vista de lo anterior, en nuestro estudio hemos pretendido determinar la eficacia y seguridad de este nuevo método de quimioembolización transarterial con microesferas de Doxorubicina en el tratamiento del hepatocarcinoma en estadio intermedio-avanzado.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron de forma consecutiva a 46 pacientes a los que se les realizó una QETA de CHC por parte del servicio de Radiología Intervencionista de nuestro hospital en el período comprendido entre Enero de 2008 y Enero de 2009. Treinta y cinco procedimientos se realizaron por el método convencional (76,1%) y 11 (23,9%) por el método DEBs. El CHC fue tratado de acuerdo con los criterios de Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC)<sup>9,11</sup>. Los pacientes con CHC de hasta 5 cm ó CHC multinodular (hasta 3 nódulos menores de 3 cm) fueron evaluados para resección, técnicas ablativas o trasplante. Por tanto fueron incluidos pacientes con función hepática preservada (Okuda I, BCLC clase B, Child-Pugh A) y que presentan uno o más nódulos hepáticos asintomáticos que sobrepasan los criterios de Milán<sup>9,10</sup>, sin invasión vascular ni extensión extrahepática.

Se trata de un estudio descriptivo y observacional en el que se recogieron variables demográficas así como variables relacionadas con su enfermedad. Las variables analizadas en el estudio se recogen en la tabla (Tabla 1). Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico SPSS 14.0.

## Resultados

Treinta y siete varones (80,4%) y 9 mujeres (19,6%) formaron parte del estudio. La edad media fue de 61,6 ± 10,2 años. Cuarenta y cuatro pacientes (95,7%) eran cirróticos. La mayoría de las cirrosis se debían al virus de la hepatitis C (27 pacientes, 58,7%), 12 (26,1%) eran de etiología etílica, 5 (10,9%) eran por el virus de la hepatitis B y 2 tenían etiología distinta de las anteriores. Había 25 pacientes (54,3%) en estadio A de la clasificación de Barcelona (BCLC) y 19 eran estadio B (45,6%). La puntuación media de MELD fue de 9.2 ± 3.2 (2-17). En 27 pacientes la prueba de imagen empleada para el diagnóstico fue una RM (58,7%) y en 19 pacientes (41,3%) se empleó una TC. Veinticinco CHC eran uninodulares (54,3%) y 19 (41,3%) eran multinodulares. La mayoría de pacientes se sometieron a una única sesión de QETA (33 pacientes, 71,7%). El nivel en el que más frecuentemente se empleó la QETA fue a nivel segmentario en 19 pacientes (41,3%). La dosis más frecuentemente empleada de Doxorubicina fue de 50 mg (33 pacientes, 71,7%).

La eficacia de la QETA fue valorada por los criterios RECIST apreciando que la respuesta completa se consiguió en el 18,2% del grupo DC beads y en el 28,6% del grupo convencional. La respuesta parcial fue del 45% en el grupo DC beads y del 40% en el grupo convencional. En términos globales, las tasas de respuesta a la QETA en ambos grupos fueron similares (más del 60%) y no mostraron diferencias significativas (63,7% en DC beads y 68,6% en QETA convencional) (Tabla 2).

**Tabla 2. Eficacia del tratamiento de acuerdo con los criterios RECIST.**

	QETA convencional	QETA DC beads
CR	10 (28,6%)	2 (18,2%)
PR	14 (40%)	5 (45,5%)
SD	4 (11,4%)	2 (18,2%)
PD	2 (5,7%)	0 (0%)
ND	5 (14,2%)	2 (18,1%)

NS: Diferencias no significativas. p=0,83

CR: complete response;

PR: partial response,

SD: stable disease;

P: progressive disease;

ND: No disponible.

El pico de citolisis (diferencia de la ALT y AST post-QETA con respecto a la basal) producido tras la QETA alcanzó la significación estadística únicamente en el grupo de QETA convencional mientras que estas diferencias no fueron significativas en el grupo de la DEBs (Tablas 3 y 4). Se produjeron 24 complicaciones en el grupo de QETA convencional (68,5%) y 3 (27,2%) en el grupo de la DEBs (Figura 1). La complicación más frecuente correspondió al síndrome post-quimioembolización que apareció en 19 pacientes de la QETA convencional (54,2%) y supuso el total de las complicaciones aparecidas en el grupo DC beads; sin embargo estas diferencias no alcanzaron la significación estadística probablemente debido al escaso número de pacientes. El resto de complicaciones producidas en el grupo convencional fueron 2 disfunciones hepáticas, un absceso hepático, una colecistitis aguda y un exitus. La media de la estancia hospitalaria fue ligeramente inferior en el grupo DEBs (4.7 días) respecto al grupo de QETA convencional (5.6 días) pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

El tratamiento intraarterial que representa la QETA está considerado como una terapia paliativa para el CHC no subsidiario de trasplante hepático, resección quirúrgica o terapias de ablación percutáneas<sup>11-13</sup>.

Metaanálisis recientes muestran una mejoría de la supervivencia global en pacientes con función hepática preservada tratados con terapias intraarteriales<sup>14,15</sup>.

En efecto, la QETA tiene un beneficio probado en la supervivencia de los pacientes correctamente seleccionados. La progresión del CHC está relacionada con la actividad neoangiogénica. La base racional para la aplicación de la QETA es la circulación predominantemente arterial que tiene el tumor (90-100%) comparada con el parénquima hepático normal donde el flujo arterial tan solo supone el 25% mientras

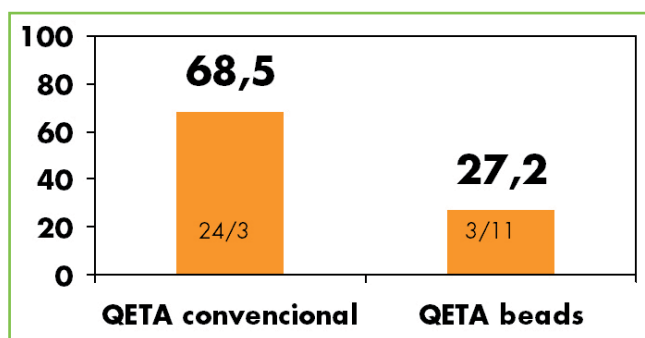
**Tablas 3 y 4. Diferencias en las transaminasas antes y después del procedimiento (pico de citolisis) según el tipo de QETA.**

ALT	ALT- pre	ALT- post	p
QETA convencional	55,4 ± 36,4	174,9 ± 159,5	< 0,05
QETA beads	89,4 ± 85,8	132 ± 103,7	0,43

AST	AST- pre	AST post	p
QETA convencional	58,5 ± 32,6	216,9 ± 201,6	< 0,05
QETA beads	114,3 ± 110,6	153,5 ± 123	0,36

que el 75% restante viene representado por el flujo portal. El objetivo de la QETA es liberar una alta dosis del quimioterápico y/o del agente embolizante en el CHC provocando una necrosis y control del tumor con el objetivo de preservar al máximo el parénquima hepático normal.

El desarrollo de las microesferas (beads) cargadas con Doxorubicina puede suponer una mayor eficacia de la QETA al liberarse específicamente sobre el tejido tumoral y por la casi nula alteración de la estructura del quimioterápico que supone el mecanismo de intercambio iónico con el tejido diana. Los estudios realizados hasta ahora con estas partículas apuntan hacia una mayor respuesta radiológica, escasos efectos secundarios y muy buenas tasas de supervivencia. Varela



**Figura 1**

Complicaciones de la QETA.

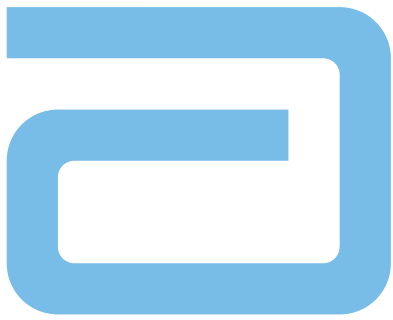
et al<sup>5</sup> realizaron un estudio no aleatorizado prospectivo con 27 pacientes. Por su parte, Poon et al<sup>6</sup> diseñaron un ensayo clínico no aleatorizado con 35 pacientes y Malagari et al incluyeron a 71 pacientes en un estudio prospectivo<sup>7</sup>. Según los resultados, la supervivencia a un año de los pacientes sometidos a DEB-TACE se situó entre el 92-97%, a los dos años fue del 88.9-91,1% y a los 30 meses en un 88%. En la revisión de Marelli et al<sup>8</sup>, la supervivencia para TACE a 1, 2, 3 y 5 años se situó en 62±20%, 42±17%, 30±15% y 19±16%, respectivamente. En nuestro estudio y pese a las limitaciones metodológicas que suponen los estudios no aleatorizados, el análisis retrospectivo de los datos y el escaso número de pacientes, se deduce que el nuevo método QETA beads parece tener una eficacia al menos similar al método convencional. La tasa de efectos secundarios y complicaciones es menor lo cual está probablemente relacionado con la especificidad en la liberación del quimioterápico en el tejido tumoral y la escasa liberación a la circulación sistémica. Esto apoyaría el empleo de la QETA beads en colectivos especiales como el de los pacientes en lista activa de trasplante hepático por hepatocarcinoma, puesto que por su menor tasa de complicaciones provocaría una menor tasa de exclusión en lista incluso en pacientes en estadio más avanzado.

## Conclusiones

Por todo ello, la QETA con microesferas cargadas de Doxorubicina probablemente sea en un futuro próximo el método de elección para el tratamiento del hepatocarcinoma en estadio intermedio-avanzado. Para evaluar la eficacia/efectividad real sería necesario disponer de ensayos clínicos controlados que establezcan la superioridad de la DEB-TACE frente a la TACE convencional así como su eficacia/efectividad en combinación con otros tratamientos aceptados para el hepatocarcinoma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin* 2009; 132(7):272-287.
2. Brown DB, Cardella JF, Sacks D, Goldberg SN, Gervais DA, Rajan D, et al. Quality improvement guidelines for transhepatic arterial chemoembolization, embolization, and chemotherapeutic infusion for hepatic malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:225-232.
3. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:335-342.
4. Lewis AL, Gonzalez MV, Leppard SW, Brown JE, Stratford PW, Phillips GJ, et al. Doxorubicin eluting beads - 1: effects of drug loading on bead characteristics and drug distribution. *J Mater Sci Mater Med*.2007; 18 (9):1691-9.
5. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46 (3):474-81.
6. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, et al. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5(9):1100-8.
7. Malagari K, Alexopoulou E, Chatzimichail K, Hall B, Koskinas J, Ryan S et al. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdominal Imaging*. 2008;33(5):512-9.
8. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which techniques are more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007; 30 (1):6-25.
9. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-338.
10. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
11. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907-1917.
12. Lubienski A. Hepatocellular carcinoma: interventional bridging to liver transplantation. *Transplantation* 2005; 80: S113-S119.
13. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
14. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-1171.
15. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S179-S188).



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



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**  
adalimumab

 **Abbott**  
A Promise for Life

**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 expresado en células de Ovario de Hándster Chino. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 3.1. **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 tasa de la progresión del daño de las articulaciones medio por rayos X y mejorar 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 periféricas medio por rayos X en pacientes que presentan un patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejoran 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 Psicología y forma de administración.** El tratamiento con Humira debe ser iniciado y supervisado por médicos experimentados con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide o 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. Tenga un adecuado conocimiento de la técnica de inyección. Los pacientes pueden autoinyectarse Humira en el médico lo considere 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 4.4. 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 datos disponibles sugieren que 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 dosisificación 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 necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la psicología 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 80 mg 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 reanudar la terapia con Humira. Hay poca experiencia con la re-administración transcurridos 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 han respondido dentro de este periodo de tiempo. **Psoriasis.** La psicología 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. **Niños 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 activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.** (ver sección 4.4). Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clase 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 puede considerarse en pacientes con infecciones activas incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están bajo tratamiento con Humira deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Humira debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva, 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 muerdes, con Humira. **Infecciones graves.** En los 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, pleuritis, 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 autolimitada, es decir, diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Humira, se debe evaluar en todos los pacientes la evidencia 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 o tratamiento inmunosupresor previo al actual. 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 analizar en la tarjeta de alerta para los médicos la realización de estas pruebas. Se recorda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están vacunados contra el bacilo de Calmette-Guérin. 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 una 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 una 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 haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento. Algunos pacientes que habían recibido tratamiento previo para una 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., 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 interesas asociadas al tratamiento con Humira, por ejemplo neumonía por *Pneumocystis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis. Si un paciente en tratamiento con Humira muestra signos o síntomas prodrómicos o atípicos de infección general, se debe tener en cuenta la prevalencia de condiciones patológicas. **Reacción de Hepatitis B.** Se han producido casos de reacción de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antígenos del TNF- $\alpha$  en recesos tumorales, incluyendo Humira, en algunos casos con desarrollo fatal. En pacientes con riesgo de infección por VHB, se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa por VHB antes de iniciar una terapia con un antagonista del TNF. Incluir un estudio de serología de hepatitis B. Se monitorizaran estrechamente los signos y síntomas de infección por activo VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización de la terapia en aquellos portadores de VHB que requieren tratamiento con Humira. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciben de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Humira e iniciar una terapia anti-viral adecuada con el tratamiento de soporte apropiado. **Efectos neurológicos.** Los antagonistas del TNF incluyendo Humira han sido asociados en raros ocasiones con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos de enfermedad desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o en desarrollo. **Reacciones alérgicas.** No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Humira durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Humira fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyen anafilaxia tras la administración de Humira. Si aparece una reacción anafiláctica o una reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Humira e iniciar el tratamiento apropiado. La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex. **Inmunosupresión.** En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con Humira, no se observó evidencia de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células electoras T y B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos. **Enfermedades malignas y trastornos infroliferativos.** En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. Además, existió un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de la articulación, lo que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede evaluar un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF. No se han realizado estudios que comparen pacientes con linfomas de enfermedades malignas o que continúan el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Humira. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira (ver sección 4.8). En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido extensamente terapia inmunosupresora o pacientes con psoriasis) y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Humira. En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades malignas por fumar en exceso. **Reacciones hemolíticas.** En raros ocasiones se han observado casos de hemólisis en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En un ensayo clínico de otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y aumento de la mortalidad debido a edema pulmonar. También se han notificado casos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados con Humira. Humira debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (NYHA clase I/II). Humira está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Humira debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas. **Sección subcutánea.** El tratamiento con Humira puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Humira sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Humira y de positivo a los anticuerpos frente a ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Humira (ver sección 4.8). **Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra.** En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concomitante de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en la terapia combinada de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra (**Contra**). La experiencia de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Humira es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de Humira. Los pacientes tratados con Humira que requieren cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se le ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con Humira, es limitada. **Ostrucción del intestino delgado.** Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas establecidas que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que Humira no empeora ni causa las estenosis. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Humira no ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con Humira tanto en monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Humira junto con metotrexato, la formación de autoanticuerpos fue inferior (< 1%) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Humira sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab. **4.6 Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para Humira. En un estudio de toxicidad la exposición a Humira durante el embarazo no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal y efectos sobre la fertilidad de adalimumab. Debido a la inhibición del TNF- $\alpha$ , la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune natural e el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira. **Uso durante la lactancia.** Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira. **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas. Ensayos clínicos.** Humira se ha estudiado en 6422 pacientes en ensayos controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses. Estos ensayos clínicos incluyen pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis. Los datos de la Tabla 1 se basan en ensayos controlados pivoteles que abarcan 4267 pacientes en los ensayos con Humira y 2422pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivoteles fue 4,6% para los pacientes tratados con Humira y 4,6% para el grupo control. Las reacciones adversas con al menos una posible relación causal con adalimumab notificadas en los ensayos pivoteles tanto con alteraciones clínicas como de parámetros de laboratorio, se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia (muy frecuentes  $\geq 10\%$ , frecuentes  $\geq 1\%$  y  $< 1\%$  y raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/10.000$  y raras  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/10.000$ ) en la Tabla 1. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1. Reacciones adversas en ensayos clínicos Clasificación por Órganos y Sistemas Frecuencia Reacciones adversas.** Infecciones e infecciones Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía, bronquitis) infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior. Poco frecuentes Sepsis, infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis histoplasmosis), abscesos, infecciones de las articulaciones, infecciones de piel (incluyendo celulitis e impétigo), infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel y uñas y pies). Raras Fascitis necrotizante, meningitis viral, diverticulitis infecciosa de heridas, Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) Poco frecuentes Papilomas de la Raza Linfoma, tumores sólidos de órganos (incluyendo mama, ovario y testículo), melanoma maligno, carcinoma de células escamosas de la piel. Trastornos del sistema linfático Poco frecuentes Neutropenia (incluyendo agranulocitosis), leucopenia, trombocitopenia, anemia, infundación, leucocitosis, linfopenia, Raras Pancreatitis, leucocitosis, linfopenia, Raras Pancreatitis, trombocitopenia idiopática, prurito. Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes Lupus eritematoso sistémico, angioedema, hipersensibilidad al fármaco. Raras Enfermedad del suero, alergia sistémica. Trastornos endocrinos Raras Trastornos tiroideos (incluyendo bocio) Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes Hipotensión, aumento de lípidos, trastornos alérgicos (incluyendo anafilaxia), hipercalcemia, hipocalcemia. Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes Trastornos afectivos, ansiedad (incluyendo síndrome de estrés nervioso y agitación). Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias) Poco frecuentes Síncopa, migraña, temblor, trastornos del sueño. Raras Escotomas múltiples, parálisis basal, Trastornos oculares Poco frecuentes Visión borrosa, alteraciones de la sensibilidad ocular, infección, irritación o inflamación del ojo. Raras Panofthalmitis, crisis, glaucoma. Trastornos del oído y del laberinto Poco frecuentes Molestias en el oído (incluyendo dolor e hinchazón) Raras Pérdida de capacidad auditiva, tinnitus. Trastornos cardíacos Poco frecuentes Arritmias, taquicardia. Raras Paro cardíaco, insuficiencia de las arterias coronarias, angina de pecho, insuficiencia de la válvula aórtica, insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones. Trastornos vasculares Poco frecuentes Hipertensión, ruidos, hematomas. Raras Oclusión vascular, estenosis aórtica, tromboflebitis, aneurisma aórtico. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes Tos, dolor nasofaríngeo. Poco frecuentes Asma, disnea, disfonía, congestión nasal. Raras Edema pulmonar, edema faríngeo, edema pleural, pleuresía. Trastornos gastrointestinales Frecuentes Dolor, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas. Poco frecuentes Hemorragia rectal, vómitos, distensión abdominal, estreñimiento. Raras Pancreatitis, estenosis intestinal, colitis, enteritis, esofagitis, gastritis. Trastornos hepatobiliares Frecuentes Incremento de enzimas hepáticas, Raras Necrosis hepática, hepatitis, estenosis biliar, ictericia, incremento de la bilirrubina sanguínea. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Frecuentes Rash, prurito. Poco frecuentes Artritis, psoriasis, equimosis y aumento de morpuras, purpura, dermatitis y eczema, alopecia. Raras Eritema multiforme, paniculitis Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes Dolor musculoesquelético Raras Radonulomitos Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes Hematuria, colestasia, insuficiencia renal, síntomas en la vejiga y la uretra. Raras Proteinuria, dolor renal Trastornos del aparato reproductivo y de la mama Poco frecuentes Trastornos del ciclo menstrual y el sangrado uterino. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes Reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito) Frecuentes Prurito, fatiga (incluyendo astenia y malestar). Poco frecuentes Dolor de pecho, edema, enfermedad de tipo gripal. Exploraciones complementarias Poco frecuentes Aumento de la creatina fosforasica (CPK) sanguínea, prolongación del tiempo de trombolisis parcial activada, presencia de autoanticuerpos. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Poco frecuentes Lesiones accidentales, retraso en la cicatrización. **Reacciones en el Sitio de Inyección.** En los ensayos clínicos pivoteles, el 14% de los pacientes tratados con Humira desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 8% de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración. **Infecciones.** En los ensayos controlados pivoteles, la incidencia de infecciones fue de 1,56 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira y 1,32 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo o control activo. Las infecciones consideraron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con Humira tras resolver la infección. La incidencia de infecciones graves fue de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo o control activo. En ensayos controlados abiertos con Humira, se han notificado infecciones graves (incluyendo las febras, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen infecciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas (ver ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses de la terapia y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente. **Enfermedades malignas y trastornos infroliferativos.** Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivoteles con Humira que duraron un mínimo 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis de moderada a gravemente activas, se observaron enfermedades malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 5,9 (3,5 – 9,9) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los 3.853 pacientes tratados con Humira, frente a una incidencia de 4,9 (1,8 – 10,4) por 1.000 pacientes/año en los 2.183 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Humira fue de 5,5 meses para los pacientes tratados con Humira y de 3,9 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (5,7 – 13,5) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) en los pacientes tratados con Humira y 2,6 (0,8 – 8,0) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,5 (1,1 – 5,6) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza de 95%) en los pacientes tratados con Humira y de 0 por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,8 (0,2 – 3,3) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95%) entre los pacientes tratados con Humira y de 0,9 (0,1 – 6,1) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso con una duración media aproximada de 17 años que incluyen 6.539 pacientes y más de 16.000 pacientes/año de seguimiento, la incidencia observada de enfermedades malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 10,1 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente 9,1 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,7 por 1.000 pacientes/año. En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades malignas diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma) es aproximadamente de 1,7 por 1000 pacientes/año. La experiencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,4 por 1000 pacientes/año, respectivamente (ver sección 4.4). **Autoanticuerpos.** Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos 14 de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9% de los pacientes tratados con Humira y el 8,1% de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de autoanticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Humira no todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugieren un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central. **Aumento de las enzimas hepáticas.** Ensayos clínicos en artritis reumatoide en los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (ensayos I-IV), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (ensayo I), el aumento de ALT fue más común en el grupo tratado con la combinación (Humira/metotrexato) en comparación con los grupos tratados con monoterapia de metotrexato o de Humira. Ensayos clínicos en artritis psoriásica el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (ensayos IV-III) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. En todos los ensayos para artritis reumatoide y artritis psoriásica (I-III) los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn en los ensayos clínicos, el aumento de ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o placebo. Ensayos clínicos en psoriasis: el aumento de ALT fue similar en pacientes tratados con adalimumab o placebo. Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia post-comercialización o en los ensayos clínicos de fase IV Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia a ensayos clínicos de fase IV. **Tabla 2. Reacciones adversas en los ensayos de farmacovigilancia y en ensayos clínicos de fase IV Sistema Frecuencia Reacciones adversas.** Trastornos hepatobiliares Reacción de hepatitis B Trastornos del sistema nervioso Trastornos desmielinizantes (ej. neuritis óptica) Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Vasculitis cutánea Trastornos del sistema inmunológico Anafilaxia **4.9 Sobredosis.** No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Manitol. Ácido clorhídrico. Citrato de sodio. Fosfato de sodio. Dihidrogenado de sodio. Fosfato de sodio. Hidróxido de sodio. Agua para preparaciones inyectables. **5.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Periodo de validez.** 18 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en las frías (2°C – 8°C). Mantener la jeringa/pluma dentro del envase. No congelar. **5.5 Neutralidad y contenido del recipiente.** Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (único tipo I) para paciente. Envases de: • 1 jeringa precargada (0,8 ml solución estéril) con una balla impregnada en alcohol en un blister • 2 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una balla impregnada en alcohol, en un blister • 4 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una balla impregnada en alcohol, en un blister • 6 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una balla impregnada en alcohol, en un blister. Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para pacientes. Envases de: 1 pluma precargada en un blister, y una balla impregnada en alcohol, 2 pluma precargada en un blister, y una balla impregnada en alcohol, 4 pluma precargada en un blister, y una balla impregnada en alcohol, 6 pluma precargada en un blister, y una balla impregnada en alcohol. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase. **5.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Abbott Laboratories Ltd. Queenborough Kent ME11 3EL. Reino Unido. **7. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Humira jeringa precargada: EU/103/256/002 EU/103/256/003 EU/103/256/004 EU/103/256/005 Humira pluma precargada: EU/103/256/007 EU/103/256/008 EU/103/256/009 EU/103/256/010 B. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 8 septiembre 2003/9. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 01/2008 10. **PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas C.N. 354065.4 P.VL 1028,29 € / P.VL IVA 1069,42 € Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada, 2 jeringas C.N. 636151.3 P.VL 1028,29 € / P.VL IVA 1069,42 € **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.** 55HUMIRA\_IPP1

# INFLUENCIA DEL GRADIENTE DEL TEST DE ALIENTO ( $\Delta$ TAU) CON $^{13}\text{C}$ -CO $_2$ EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE RESCATE DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

J. Gonzalo-Marín<sup>1</sup>, A. Pérez-Aisa<sup>1</sup>, V.M. Urbano-Aguilar VM<sup>1</sup>, R. Rivera-Irigoin<sup>1,2</sup>, F. Fernández-Pérez<sup>1</sup>, N. Fernández-Moreno<sup>1</sup>, F. Rivas-Ruiz<sup>2,3</sup>, J.M. Navarro-Jarabo<sup>1,2</sup>

Servicio de Digestivo. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga<sup>1</sup>. España.  
CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)<sup>2</sup>. Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica<sup>3</sup>.

## Resumen

El tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) tiene limitada su eficacia por la resistencia antibiótica y el cumplimiento terapéutico. Algunos autores sugieren que el gradiente obtenido con el test de aliento con  $^{13}\text{C}$ -urea ( $\Delta$ TAU) es un marcador indirecto del grado de colonización del Hp en la mucosa gástrica, que a su vez puede tener una influencia negativa en la eficacia del tratamiento erradicador.

**Objetivo:** Evaluar si el  $\Delta$ TAU influye en la erradicación de Hp en pautas de segunda línea.

**Método y resultados:** Se analizan 160 pacientes con fracaso a tratamiento de primera línea con pauta OCA. 71 pacientes se someten a cuádruple terapia con omeprazol, bismuto, tetraciclina y metronidazol y 78 pacientes a triple terapia con levofloxacino, amoxicilina y omeprazol. El 81,9% fueron tratamientos de 10 días de duración. Se realizó endoscopia en el 94,4% de ellos, encontrándose úlcera gastroduodenal en el 45,5% de los casos y ausencia de úlcera en el 48,8%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia de cuádruple terapia (53,5%) y régi-

men con levofloxacino (52,6%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el  $\Delta$ TAU pretratamiento de erradicados y no erradicados (43,8 (Ds 36,6-50,9) vs 39 (Ds 33,1-45,5) respectivamente, p 0,53). Se observó que los pacientes con lesión endoscópica tenían  $\Delta$ TAU menor que los pacientes sin úlcera gastroduodenal (33,3 (Ds 27,9-38,8) vs 48,7 (Ds 41,0-56,4), p 0,006).

**Conclusión:** El  $\Delta$ TAU no influye en la eficacia de los tratamientos de rescate de segunda línea. Los pacientes sin lesión endoscópica ulcerosa tienen mayor gradiente, lo que hace sospechar que presenten mayor grado de colonización bacteriana de la mucosa gástrica.

## Introducción

La infección por *Helicobacter Pylori* (Hp) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en los humanos. El impacto clínico que tiene es muy importante ya que está implicado en la patogenia de la enfermedad ulcerosa péptica, en el linfoma MALT, en la gastritis atrófica y en el adenocarcinoma gástrico, entidades todas ellas en las que está indicado su tratamiento<sup>1</sup>. También se ha relacionado con la púrpura trombótica trombocitopénica crónica idiopática y la anemia ferropénica<sup>2</sup>.

La infección por Hp se cura en una gran mayoría de casos. El tratamiento de primera línea consistente en la triple terapia (Inhibidores de la Bomba de Protones-IBP- asociados a

### CORRESPONDENCIA

J.M. Navarro-Jarabo  
Servicio de Digestivo.  
Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

jmjarabo@gmail.com

claritromicina y amoxicilina o metronidazol) durante al menos 7 días, que consigue la curación en un porcentaje importante de casos. Después del fracaso de una terapia de primera línea, la erradicación se hace mucho más difícil. La terapia de rescate más consensuada es la cuádruple terapia con IBP, asociados a bismuto, tetraciclina y metronidazol. Con ella se alcanzan tasas de erradicación en torno a un 70%<sup>3</sup>. Sin embargo, su compleja dosificación (elevado número de comprimidos) y los efectos secundarios que provoca inciden negativamente en la adherencia a este tratamiento. Otros antibióticos, sin embargo, están ganando vigencia como alternativa a la cuádruple terapia<sup>4</sup>. De ellos, el levofloxacino parece ser el antibiótico con mejores expectativas para convertirse en el eje del tratamiento de rescate<sup>5</sup>.

Los factores que más influyen en la eficacia del tratamiento erradicador son la adherencia al tratamiento y las resistencias que *Hp* desarrolla a los antibióticos que se usan en su erradicación, siendo la resistencia a claritromicina la que mayor impacto clínico tiene<sup>6</sup>. Otros factores, como el consumo de tabaco, o la lesión endoscópica son más controvertidos<sup>7</sup>.

El test del aliento con urea marcada con  $^{13}\text{C}$  (TAU, más conocido con el acrónimo inglés de Urea Breath Test -UBT-), es un procedimiento no invasivo que determina la actividad ureasa del *Hp*, que se utiliza para el diagnóstico y control de erradicación de la infección. Tiene una seguridad para el diagnóstico de la infección superior al 95%. Es un test seguro, fácil de realizar y disponible en la práctica clínica. Se fundamenta en la hidrólisis que la bacteria hace de la urea, transformándola en amonio y CO<sub>2</sub>, que se elimina por el aliento. Si se administra por vía oral al paciente un preparado de urea marcada en su átomo de  $^{13}\text{C}$ , un espectrómetro podrá medirlo en el CO<sub>2</sub> espirado. Se ha considerado que el valor diferencial que se obtiene entre una determinación basal y una determinación tras la administración de urea marcada ( $\Delta$ TAU), podría reflejar de manera indirecta la concentración de *H. pylori* presente en la mucosa gástrica<sup>8</sup>. Además se ha podido relacionar este gradiente con la actividad de la gastritis<sup>9</sup>. Sin embargo, el dato de mayor aplicación clínica radica en que se ha relacionado con un posible impacto negativo en la eficacia del tratamiento erradicador, al menos en pacientes sometidos a tratamientos de primera línea<sup>10</sup>.

En nuestra práctica clínica habitual utilizamos el TAU como test de control de erradicación tras el tratamiento, por lo tanto disponemos de un  $\Delta$ TAU post-tratamiento en todos aquellos pacientes en los que no se ha curado la infección y vamos a someter a tratamiento de rescate. Basándonos en las evidencias anteriores, nos propusimos analizar el impacto que este  $\Delta$ TAU tuvo en la eficacia de los tratamientos erradicadores de rescate de segunda línea.

## Material y métodos

Para ello realizamos un análisis descriptivo y retrospectivo de una base de datos, en la que se recogen los resultados obtenidos en la unidad de Aparato Digestivo del Hospital

Costa de Sol en el tratamiento de la infección por *Hp*. Son datos, por tanto, obtenidos de práctica clínica habitual.

**Objetivos:** El objetivo principal fue determinar si el  $\Delta$ TAU influía en la eficacia del tratamiento de rescate en la infección *Hp*. Los objetivos secundarios fueron determinar si este gradiente se relacionaba con la lesión endoscópica encontrada y con datos demográficos como la edad y el sexo.

**Criterios de inclusión:** Se incluyeron sólo tratamientos de rescate en los que el fracaso en la terapia de primera línea se había documentado mediante TAU, y posteriormente se habían sometido a una terapia erradicadora de segunda línea (cuádruple terapia, triple terapia con levofloxacino, u otras).

**Criterios de exclusión:** Se excluyeron de nuestro análisis los pacientes en los que el tratamiento erradicador de primera línea fue diferente a la pauta OCA, y aquellos en los que se hubiera aplicado más de un tratamiento previo. También se excluyeron aquellos en los que el control de curación se hizo por procedimientos diferentes al TAU.

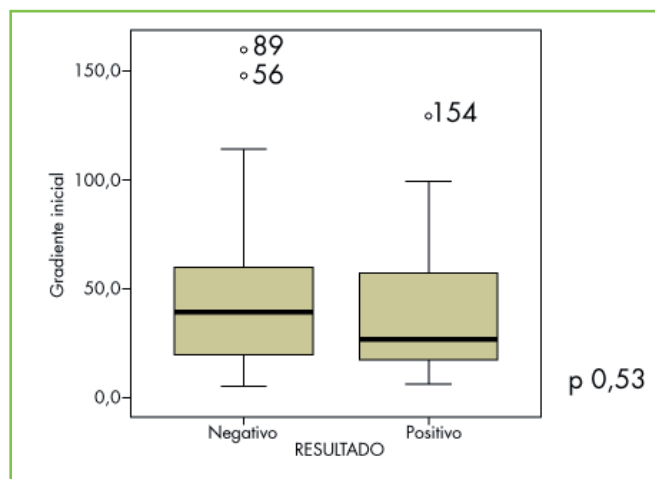
**Variables:**

**Dependiente:** Erradicación tras tratamiento de rescate. Se definió cuando el  $\Delta$ TAU tras 1 mes post-tratamiento resultó negativo (gradiente entre determinación basal y posterior a toma de urea marcada < 5 0/00). El TAU se realizó de acuerdo con las recomendaciones estándar de práctica clínica, mediante un espectrómetro de masas.

**Independiente:** 1) Principal:  $\Delta$ TAU basal, que se definió como aquel que se obtenía tras la terapia erradicadora de primera línea. 2) Secundarias: Se analizaron variables demográficas (sexo, edad), tipo y duración de tratamiento.

Se realizó un segundo análisis para relacionar el gradiente basal con la lesión endoscópica. Se definió como úlcera gastro-duodenal cuando se describía lesión de pérdida de sustancia en la mucosa gástrica, duodenal o ambas (se incluyeron en este grupo las descripciones endoscópicas compatibles con LAMG y duodenitis erosiva). Se definió como gastritis crónica cuando no se objetivaba pérdida de sustancia (no se consideró imprescindible definirla por criterios histológicos, asumiendo que la infección por *Hp* lleva inherente una gastritis crónica por el tipo de infiltrado inflamatorio que provoca).

**Análisis estadístico:** Estudio descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, y de distribución de frecuencias para las cualitativas. En el análisis bivariado se tomó como variable principal el resultado del tratamiento para la comparación de subgrupos, para las variables continuas se utilizó la U de Mann-Whitney para muestras no apareadas y el test de rangos de Wilcoxon para muestras apareada, y en cuanto a las variables cualitativas se utilizó el test de la Chi-cuadrado, o de Fisher en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .



**Figura 1**

Gradiente basal en erradicados (TAU negativo) y no erradicados (TAU positivo).

## Resultados

Se reclutaron un total de 160 pacientes, 76 varones (47,5%) y 84 mujeres (52,5%). En el 45,5% (73 casos) se encontró lesión endoscópica tipo úlcera gastroduodenal y en 78 casos (48,8%) no se encontró lesión endoscópica. Un 5,6% (9 casos) no tenían endoscopia realizada. Respecto al tratamiento de segunda línea realizado, un 44,4% (71 casos) hicieron una cuádruple terapia con inhibidores de la bomba de protones (IBP), bismuto, tetraciclinas y metronidazol y el 48,8% (78 casos) triple terapia con levofloxacino, amoxicilina e IBP. En el resto (11 casos) se usaron otros tratamientos. La mayoría de los pacientes, el 81,9% (121 casos) hicieron un tratamiento de 10 días de duración, 28 (17,5%) de 7 días y el resto de más de 10 días.

En los casos en que el *H pylori* se había erradicado (TAU control post-tratamiento negativo), el gradiente basal fue de 43,8 (IC 95 36,6-50,6), mientras que en los que no se erradicaron fue de 39 (IC 95 33,1-45,7), sin presentar diferencias estadísticamente significativas (Figura 1). La Tabla 1 refleja los diferentes  $\Delta$ TAU en función de resultado global, de la lesión endoscópica encontrada y del tipo de tratamiento aplicado. Los regímenes con levofloxacino resultaron eficaces en 41 pacientes (52,5%), mientras que en la cuádruple terapia fue eficaz en 38 pacientes (53,5%) (p 0,52) (Tabla 2). Se hizo un sub-análisis del gradiente por separado en ambos tipos de tratamiento, y no se obtuvieron diferencias entre erradicados y no erradicados (Tabla 1).

En relación al gradiente encontrado en función de la lesión endoscópica, éste fue de 33,3 (IC 95 27,9-38,8) en los pacientes con lesión ulcerosa gastroduodenal en la endoscopia y de 48,7 (IC 95 41-56,4) en los pacientes sin lesión endoscópica (p 0,006). No obstante, este hecho no influyó en la tasa de erradicación entre ambos grupos: 46,8% de erradicación en el grupo con úlcera frente al 53,4% de erradicación en el grupo sin lesión endoscópica (p 0,41). No se encontró diferencia de gradiente ni en relación con el sexo ni con la edad.

**Tabla 1. Gradiente basal (sub-análisis por grupos).**

Subgrupo	Gradiente basal (IC)	p
Erradicados	43,7 (36,6-50,9)	0.53
No erradicados	39,3 (33,1-45,5)	
Úlcera	33,3 (27,9-38,8)	0.006
No Úlcera	48,7 (41,0-56,4)	
Cuádruple Erradicados	49,16 (36,2-62,0)	NS
No erradicados	34,0 (24,9-43,17)	
Levofloxacino Erradicados	38,6 (31,3-46)	NS
No erradicados	42 (32,2-52,5)	

Por último, se quiso analizar si el tratamiento erradicador de segunda línea había provocado algún efecto en el gradiente de los no curados, pero no se observaron diferencias entre el gradiente previo y el posterior al tratamiento (39,2 vs 40,2).

## Discusión

A diferencia de otros autores, en nuestro estudio no hemos podido demostrar una relación entre el gradiente de TAU y la eficacia terapéutica, al menos en pacientes difíciles de tratar. El  $\Delta$ TAU ha sido similar en el grupo erradicado y en el no erradicado, y por tanto, no podemos deducir que un mayor grado de colonización bacteriana, determinado indirectamente por este gradiente, tenga una influencia negativa en la respuesta al tratamiento. El nuestro es de los pocos estudios en los que se ha analizado el valor del gradiente en pacientes previamente tratados, ya que los escasos precedentes que hay<sup>7, 9,10</sup> se han hecho en pacientes naïve.

**Tabla 2. Tasas de erradicación.**

Subgrupo	n (N total)	Porcentaje	P
Cuádruple	38 (71)	53,5%	0,52
Levofloxacino	41 (78)	52,6%	
Lesión endoscópica	34 (73)	46,6%	0,41
No lesión endoscópica	42 (78)	53,8%	

Es conocido que los factores que más influyen en la eficacia del tratamiento erradicador son la resistencia a antibióticos y el cumplimiento terapéutico. Estos al menos son los factores más ampliamente estudiados y de los que se tiene mayor información en la literatura. Hay otros factores que pueden estar implicados, como el tabaquismo y la edad, aunque han sido analizados pocas veces<sup>7</sup>. En nuestro caso, sólo analizamos la edad y el sexo, ya que otras variables no se pudieron recoger de forma retrospectiva, y no encontramos asociación con ninguna de ellas.

Desde hace años, se ha consolidado el concepto de que el grado de colonización del *Helicobacter* en la mucosa gástrica se puede determinar de forma indirecta midiendo la actividad ureasa de la bacteria, por medio del TAU, que nos ofrece un diferencial cuantitativo que se ha podido relacionar con la cantidad de bacterias que colonizan el estómago<sup>8, 9</sup>. Además este gradiente parece ser mayor en pacientes con una gastritis crónica más intensa y de más extensión<sup>9</sup>.

Aunque no hay una gran abundancia en la literatura, algunos autores constataron hace años que el grado de colonización bacteriana puede afectar negativamente a la eficacia del tratamiento erradicador. Los primeros estudios de Moshkowitz<sup>11</sup> y Sheu<sup>12</sup> midieron el grado de colonización por medios semicuantitativos en biopsia gástrica, y pudieron determinar que el número de colonias encontradas afectaba negativamente a la eficacia de la triple terapia.

Respecto a la relación entre el grado de colonización y la intensidad y extensión de la gastritis, algunos estudios iniciales no fueron capaces de encontrarla. No obstante, la determinación de ambas se realizó en mucosa antral<sup>13, 14</sup> y no tuvieron en cuenta el tropismo que el *Hp* tiene por el resto de la mucosa del cuerpo gástrico. Un estudio reciente realizado por Zagari<sup>9</sup> sobre una amplia muestra de casi 200 pacientes, encontró una correlación significativa entre el  $\Delta$ TAU, la colonización bacteriana determinada por recuento semicuantitativo y la intensidad de la gastritis, confirmando los hallazgos previos de Perri<sup>8</sup> y Khulusi<sup>15</sup>, que fueron estudios iniciales en los que se observó esta relación.

Aunque se considera que la infección de los pacientes con úlcera gastroduodenal se erradica mejor que la de aquellos con gastritis crónicas sin úlcera o que los pacientes con pangastritis, no hay acuerdo respecto a la certeza de esta información<sup>16</sup> pues los resultados son discordantes. De ser cierto, podría especularse con la idea de que los pacientes con úlcera duodenal, al tener la infección predominantemente confinada al antro, podrían tener también menor colonización bacteriana que los pacientes con infección corporal o difusa, y que esto facilitase la erradicación. En nuestro estudio sólo hemos obtenido como dato con significación estadística, que los pacientes en los que no se detectó lesión endoscópica tenían mayor gradiente que los pacientes ulcerosos, por lo que se podría especular que los primeros son enfermos con una gastritis crónica más extensa. Esta afirmación sin embargo hay que matizarla por la limitación que tuvo nuestro estudio, que no consideró la biopsia gástrica como criterio de diagnóstico, y cuando se hizo fue en el contexto de las necesidades asistenciales de la

práctica clínica. No obstante, a pesar de esta diferencia, no encontramos ninguna influencia de la lesión endoscópica en la eficacia del tratamiento erradicador.

La tasa de erradicación que hemos tenido en nuestra serie ha sido sorprendentemente baja, tanto para el régimen cuádruple como la terapia con levofloxacino, sobre todo si tenemos en cuenta que la mayoría de los tratamientos duraron 10 días. Aunque son resultados extraídos de la práctica clínica habitual, que suele ofrecer peores datos de eficacia que los estudios prospectivos y controlados, pensamos que estas cifras, que no superan el 60%, pueden considerarse como insatisfactorias. Como se desprende del sub-análisis realizado no hubo diferencias de gradiente TAU entre ambos grupos de tratamiento y por tanto, desconocemos las causas de esto. Podría haber un efecto de la adherencia al tratamiento, aunque el régimen con levofloxacino, que es el que utilizamos últimamente con más frecuencia, suele ser mejor tolerado y provoca menos retiradas por este motivo. El otro factor con impacto, la resistencia antibiótica, no se ha testado en nuestra serie. Es muy probable que este efecto influya de manera importante en nuestros resultados, pero desafortunadamente, en nuestro ámbito local y regional, desconocemos cual es el perfil de resistencia primaria a los antibióticos más comúnmente usados tanto en tratamientos de primera línea como de rescate.

Como se reseñó anteriormente, el TAU utilizado para nuestro análisis, ha sido el posterior a un tratamiento de primera línea. Hasta el momento la mayoría de estudios que miden el gradiente lo hacen para verificar su impacto en tratamientos de pacientes no tratados. Un estudio similar cuya finalidad fue verificar si el gradiente post-tratamiento era capaz de identificar cepas resistentes a claritromicina<sup>17</sup>, demostró que si éste era mayor a 15 0/00 a los 15 minutos del basal, era capaz de identificar cepas resistentes a claritromicina con una sensibilidad y especificidad del 88%, y, más interesante aún, que por encima de este gradiente, el resultado de la cuádruple terapia era peor (73%) que con gradientes menores (94%,  $p < 0,05$ ). Por tanto, estos resultados difieren de los obtenidos en nuestro análisis, aunque hay una diferencia sustancial, aparte de la metodología empleada, y se basa en que la determinación del gradiente TAU se hizo en este estudio entre el resultado basal y a los 15 minutos, y se ha demostrado que una determinación tan precoz no ofrece resultados fiables del grado de colonización bacteriana<sup>9</sup>.

Nuestro estudio tiene bastantes limitaciones. En primer lugar su carácter retrospectivo en la recogida de datos, que se han hecho sobre práctica clínica habitual, lo que supone sesgos de la recogida de las variables. Otro sesgo importante es que se ha seleccionado una población de pacientes más difíciles de tratar, ya que se trata de pacientes que no han respondido a un régimen de primera línea, y desconocemos si estos resultados son superponibles en población de pacientes no tratados. También está limitado por haberse utilizado regímenes de tratamiento diferentes, aunque al no haber tenido diferencias en la eficacia atenúa este sesgo.

Como conclusión, en nuestro entorno tenemos pobres resultados con los tratamientos de segunda línea, y aunque

desconocemos la causa última, podemos asegurar que no se debe al efecto del grado con el que el Hp coloniza la mucosa gástrica tras un primer tratamiento fallido. En los paciente con úlcera gastroduodenal, parece haber menos colonización de Hp en la mucosa gástrica, aunque desconocemos su efecto clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht-2-2000 consensus report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-70
2. DuBois S, Kearney DJ. Iron-deficiency anemia and helicobacter pylori infection: a review of the evidence. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:453-9
3. Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:690-700
4. Gisbert J. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5385-5402
5. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 488-96
6. Dore M, Leandro G, Realdi G, Sepúlveda A, Graham D. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazol and claritromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000; 45:68-76
7. Perri F, Villani MR, Festa V, Quitadamo M, Andriulli A. Predictors of failure of *Helicobacter pylori* eradication with the standard 'Maastricht triple therapy'. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1023-9
8. Perri F, Clemente R, Pastore M, Quitadamo M, Festa V, Bisceglia M, et al. The  $^{13}\text{C}$ -urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand Clin Lab Invest* 1998; 58:19-27
9. Zagari RM, Pozzato P, Martuzzi C, Fuccio L, Martinelli G, Roda E, et al.  $^{13}\text{C}$ -Urea Breath Test to asses *Helicobacter pylori* bacterial load. *Helicobacter* 2005; 10: 615-9
10. Perri F, Clemente R, Festa V, Quitadamo M, Conoscitore P, Niro G, et al. Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:146-50.
11. Moshkowitz M, Konikoff FM, Peled Y, Santo M, Hallak A, Bujano-ver Y, et al. High *Helicobacter pylori* numbers are associated with low eradication rate after triple therapy. *Gut* 1995; 36:845-7
12. Sheu BS, Yang HB, Su IJ, Shiesh SC, Chi CH, Lin XZ. Bacterial density of *Helicobacter pylori* predicts the success of tripel therapy in bleeding duodenal ulcer. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 683-8
13. Logan RP, Polson RJ., Misiewicz JJ, Rao G, Karim NQ, Newell D, et al. Simplified single sample  $^{13}\text{C}$ Carbon urea breath test for *Helicobacter pylori*: Comparison with histology, cultura, and ELISA serology. *Gut* 1991; 32:1461-4;
14. Aurox J, Lamarque D, Tankovic J, Benamouzig R, Mahé S, Chaumette MT, et al. Comparison of quantifying *Helicobacter pylori* gastric infection by cultura, histology and  $^{13}\text{C}$ -urea breath test. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22:407-12
15. Khulusi S, Mendall MA, Patel P, Levy J, Badve S, Northfield TC. *Helicobacter pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjets. *Gut* 1995; 37:319-24
16. Gisbert JP, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:1303-7.
17. Kao AW, Cheng HC, Sheu BS, Lin CY, Sheu MJ, Yang HB, et al. Posttreatment  $^{13}\text{C}$ -Urea Breath Test is predictive of antimicrobial resistance to H. Pylori after failed therapy. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 139-42.

# NUEVOS TRATAMIENTOS PARA EL VHC

A. Gila, L. Rodríguez, J. Salmerón

CIBERehd y Unidad Clínica Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

## Introducción

Aproximadamente el 3% de la población mundial está infectada con el virus de la hepatitis C (VHC), lo que representa alrededor de 175 millones de personas, con 3-4 millones de nuevas infectados cada año<sup>1</sup>. Alrededor del 70% desarrollan una hepatitis C crónica y aproximadamente el 20% terminan en una cirrosis hepática en un plazo de 20 años. La tasa de mortalidad después de haber desarrollado la cirrosis hepática es del 2% al 5% por año<sup>1</sup>. Actualmente la principal indicación de trasplante hepático en países occidentales es la hepatopatía crónica por VHC<sup>2</sup>.

Con el tratamiento actual, consistente en la combinación de interferón pegilado (IFNp) más ribavirina (RBV) administrado durante 12 o 72 semanas<sup>3</sup>, se puede curar la infección por el VHC, pero las tasas de curación no son las más deseables, y esto es debido a factores relacionados tanto con el virus (carga y genotipo), como con el paciente. Además el tratamiento en algunos casos es de larga duración y conlleva efectos secundarios algunos de ellos graves. Por todo esto, es necesario buscar nuevas formas de tratamiento basadas en los fármacos ya disponibles, pero conjuntamente investigando nuevas moléculas que permitan mejorar la respuesta, acortar la duración del tratamiento y reducir los efectos secundarios.

El poder reproducir el virus en cultivos celulares<sup>4, 5, 6</sup> nos ha permitido conocer la organización genómica del VHC así como su ciclo vital, pudiendo desarrollar agentes que actúen inhibiendo específicamente la replicación del virus<sup>7, 8, 9</sup>: inhibiendo enzimas, análogos de nucleósidos frente al ARN viral e inmunomoduladores<sup>10</sup>. La **figura 1** representa esquemáticamente el ciclo vital del VHC.

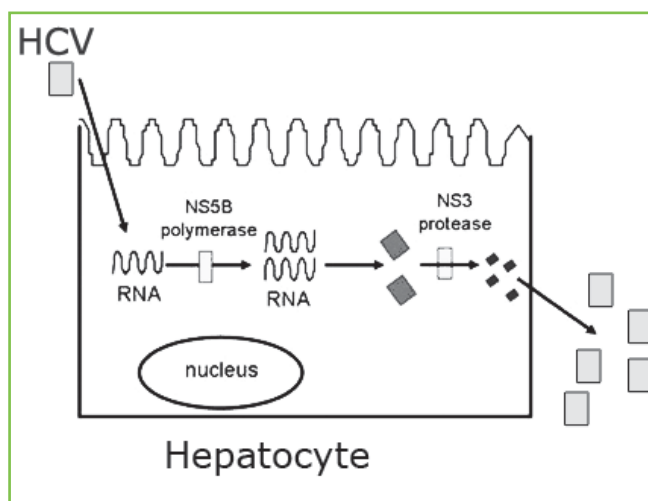


Figura 1

Ciclo vital del virus de la hepatitis C (VHC).

Actualmente hay dos enzimas virales, la NS3/4A proteasa y la NS5B polimerasa, que son los objetivos primordiales para el diseño de inhibidores específicos del VHC (**tabla 1**); varios compuestos ya han sido probados contra estas enzimas, lo cual alienta ciertas esperanzas de su uso en la práctica clínica. Otras enzimas virales, como la helicasa, la NS2 proteasa y la NS5A, hasta ahora no se han desarrollado como nuevas moléculas y sólo recientemente han sido examinados como objetivos terapéuticos. En la actualidad, estas moléculas se encuentran en diferentes fases de desarrollo y todavía no se han definido de forma adecuada la duración y las dosis óptimas de cada uno de estos agentes. Además, parece que el proceso de desarrollo será largo y que estos compuestos se añadirán inicialmente al tratamiento estándar de la hepatitis C. Uno de los problemas que se ha observado con las nuevas moléculas es la aparición de resistencias, algo similar a lo que sucede con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), que parece que se podría solventar con la combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. También han presentado efectos secundarios que en algunos casos han obligado a suspender la investigación.

### CORRESPONDENCIA

Ana Gila, Luis Rodríguez, Javier Salmerón  
CIBERehd y Unidad Clínica Aparato Digestivo  
Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

anagilamedina@yahoo.es

Tabla 1. Compuestos en investigación para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC).

Fármaco	Fase de estudio
<b>Interferones</b>	
Albúferón	III
<b>Derivados de ribavirina</b>	
Viramidina	III
<b>Inhibidores de serina proteasa (NS3/4a)</b>	
Telaprevir (VX-950)	III
SCH 503034	II
ITMN 191	I
BILN 206	Desarrollo parado
GS 9132/ ACH 806	Desarrollo parado
<b>Inhibidores de la ARN polimerasa análogos de nucleósido</b>	
Valopicitabina (NM 283)	III
R1626/R1479	II
PSI 6130/R7128	I
MK 608	Preclínica
<b>Inhibidores de la ARN polimerasa no análogos de nucleósido</b>	
HCV 796	II
XTL 2125	I
A 837093	Preclínica
AG 021541	Preclínica

## Inhibidores de la serina proteasa

El dominio amino-terminal de la proteína NS3 del VHC y su cofactor, el NS4A, se combinan para formar una heterodímero con actividad serina proteasa, la NS3/4A, que rompe la poliproteína VHC en 4 proteínas funcionales no estructurales, incluyendo la VHC polimerasa (NS5B) (figura 2). La replicación viral se iniciará sólo después de que todas las proteínas individuales se hayan separado de la poliproteína. La proteína NS3 también ha mostrado actividad nucleótido trifosfatasa, que es una parte incorporada de la actividad helicasa. Por lo tanto, la proteína NS3 actúa como una enzima

bifuncional con actividad tanto de una serina proteasa como de un ARN helicasa<sup>12,13</sup>.

Esta serina proteasa se ha convertido en una de las dianas que más interés ha suscitado para el desarrollo de nuevas moléculas frente al VHC que, básicamente, remedan la estructura del sustrato viral sobre el que actúa la proteasa. Así, se han desarrollado dos clases de moléculas inhibitoras de proteasas. El primer grupo está representado por inhibidores no covalentes, como ciluprevir e ITMN-191/R-7227. El segundo grupo está formado por inhibidores covalentes reversibles, también conocido como inhibidores de serina-trap. Los fármacos más prometedores de esta última clase son telaprevir (TVR)

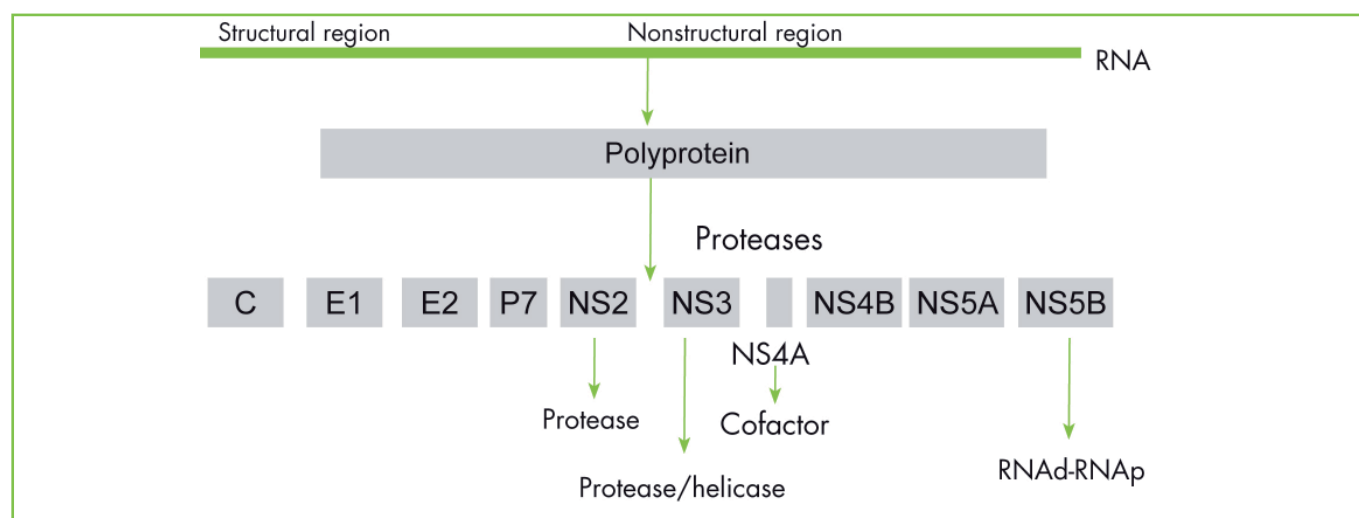
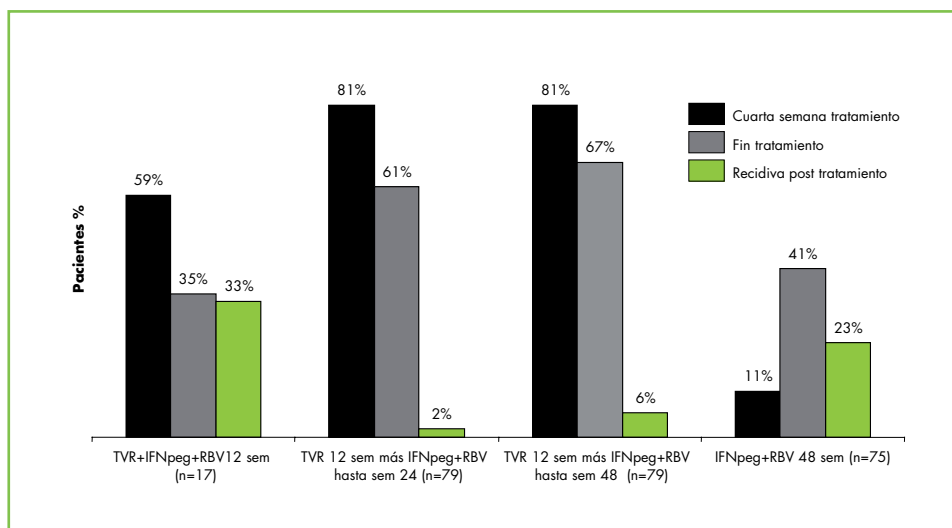


Figura 2

Genoma y proteínas del virus de la hepatitis C.



**Figura 3**

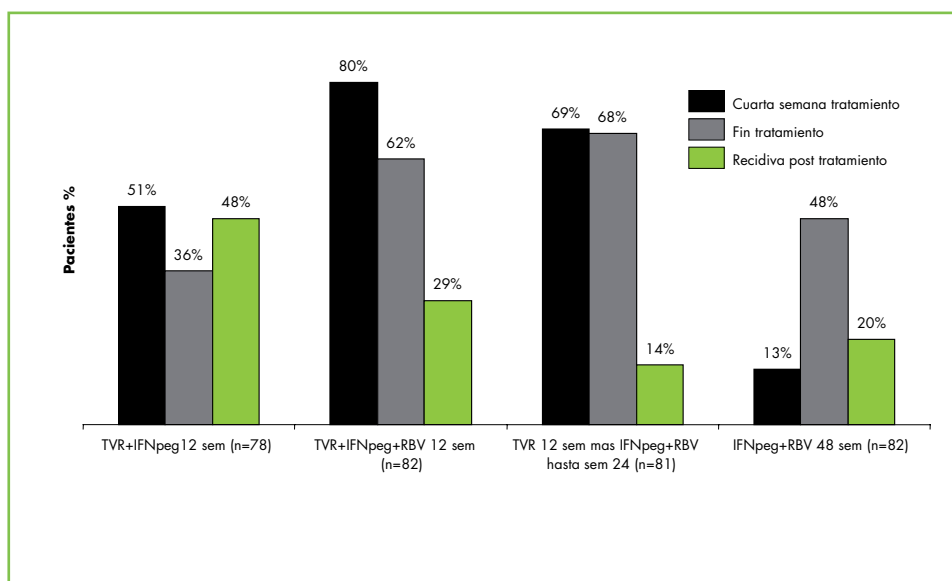
Resultados del ensayo PROVE-1 (análisis por intención de tratamiento)<sup>18</sup>. El porcentaje de pacientes con niveles de ARN sérico del virus de la hepatitis C (VHC)  $\leq 10$  UI/ mL a la semana 4 (barras rojas) y el de final de tratamiento (barras verdes) y los que tienen una recidiva de los niveles de ARN después del tratamiento (barras azules) están representados para cada grupo de tratamiento. La suspensión debido a efectos adversos ocurrió en el 18% de pacientes del grupo tratado con TVR y en el 4% del grupo control. IFNpeg = IFN pegilado; RBV=ribavirina; TVR= telaprevir.

y boceprevir<sup>14</sup> y a ellos nos vamos a referir en este apartado.

El BILN-2061 o ciluprevir, fue el primero de estos fármacos que se desarrolló y con él se consiguió reducir el ARN del VHC de modo significativo en pacientes con infección por genotipo 1 y, en menor medida, en los genotipos 2 y 3. Sin embargo, hubo de interrumpirse la investigación por toxicidad cardíaca<sup>15</sup>.

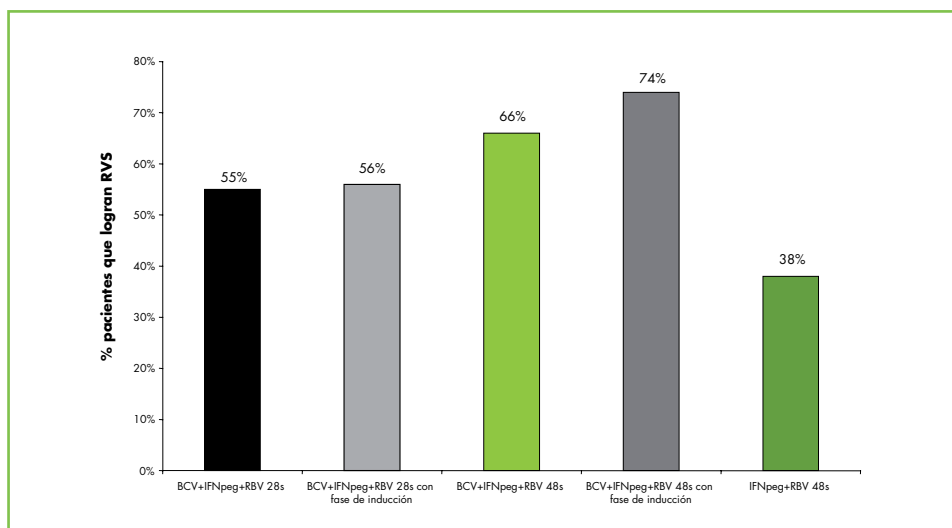
El VX-950 o telaprevir es un inhibidor peptidomimético de la proteasa NS3/4A, de administración oral que se

une de forma covalente pero reversible al sitio activo de la enzima. Los principales resultados con este fármaco se han obtenido de estudios con pacientes no tratados previamente y genotipo 1<sup>16</sup>. En el estudio para definir la dosis más efectiva del fármaco se demostró que la administración de 750 mg cada 8 h lograba reducciones del ARN de hasta 4,4 log<sub>10</sub> U/ml<sup>17</sup>. No obstante, se observó en los pacientes que seguían en tratamiento durante la segunda semana, una reactivación del ARN por selección de variantes resistentes en relación con la sustitución de serina por alanina en la posición 156. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la cefalea y la dia-



**Figura 4**

Resultados del ensayo clínico PROVE-2 (análisis por intención de tratamiento)<sup>19</sup>. El porcentaje de pacientes con niveles séricos de ARN del virus de la hepatitis C (VHC)  $\leq 10$  IU/mL a la semana 4 (barras rojas) y del final de tratamiento (barras verdes) y de los que han experimentado recaída del nivel de ARN-VHC al final del tratamiento (barras azules) están representados para cada grupo de tratamiento. IFNpeg=IFN pegilado; RBV=ribavirina; TVR=telaprevir.



**Figura 5**

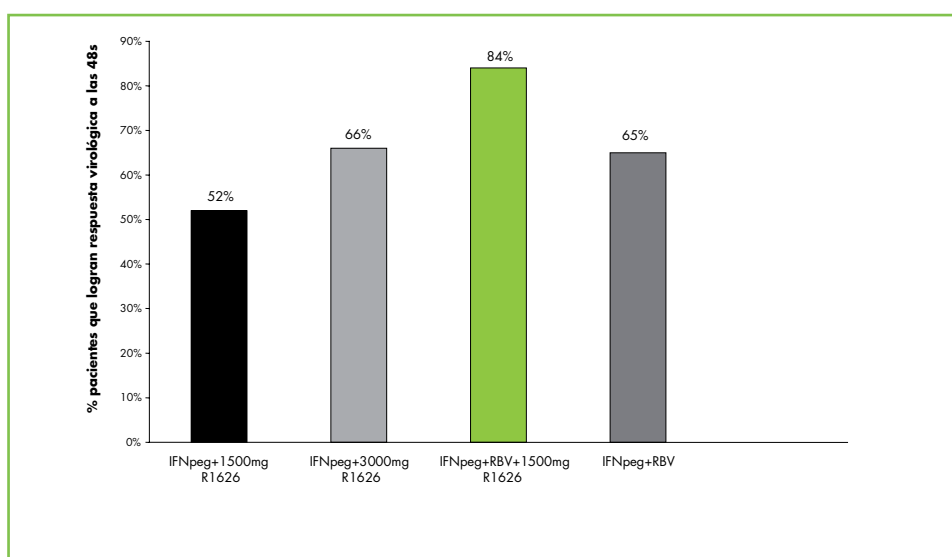
Resultados provisionales del estudio SPRINT-1 (análisis por intención de tratamiento)<sup>22</sup>. La suspensión del tratamiento por efectos adversos ocurrió entre el 9–19% de pacientes en los grupos tratados con BCV y en el 8% de pacientes en el grupo control. BCV=boceprevir; RVR=respuesta virológica rápida a las 4 semanas de tratamiento; IFNpeg=IFN pegilado; RBV=ribavirina.

rea. La combinación de telaprevir con IFN pegilado con/sin RBV evita el desarrollo de resistencias. Recientemente se han publicado datos de los ensayos clínicos fase IIIb, PROVE 1 (PROtease inhibitors for Viral Evaluation) y PROVE 2 en Estados Unidos y Europa respectivamente<sup>18,19</sup>.

En el estudio PROVE 1 (figura 3) todos los pacientes que recibieron la asociación telaprevir/IFNpeg/RBV presentaron una mayor respuesta viral rápida que el grupo control con IFNpeg y RBV (79 frente al 11%), así como una respuesta viral mayor (ARN-VHC < 10 UI/ML) a la semana 12 (70 frente a 39%). Además la tasa de respuesta virológica aumenta al prolongar el tratamiento de 24 a 48 semanas. Los efectos

adversos dermatológicos y digestivos fueron más frecuentes en los grupos tratados con telaprevir. En el PROVE 2 (figura 4) se estudió la asociación de telaprevir con IFN pegilado  $\alpha$ -2a con o sin RBV frente al tratamiento estándar en 323 pacientes naive con genotipo 1. Las tasas de respuesta viral sostenida fue mayor en los grupos tratados con telaprevir mientras que las recidivas fueron menores en los brazos que incluyeron RBV.

El TVR también se ha estudiado en combinación con IFNpeg y RBV en pacientes genotipo 1 no respondedores previamente al tratamiento estándar (ensayo PROVE-3)<sup>20</sup>. Recientemente se han presentado los resultados de 115 pacientes, a los que se administró triple terapia durante 12 semanas y se



**Figura 6**

Respuesta al final de tratamiento con R1626. ARN-VHC indetectable a las 48 semanas de tratamiento.

continuó durante 12 semanas más con IFNpeg- $\alpha$  2a + RBV. En la semana 12 tras finalizar el tratamiento, el 41% de los no respondedores al tratamiento previo y el 73% de los que recidivaron tenían el ARN del VHC indetectable. En pacientes no respondedores a tratamientos previos también se ha evaluado la triple terapia (telaprevir 750 mg/8 h + IFNpeg- $\alpha$ 2a + ribavirina) durante 12 semanas seguida de IFNpeg- $\alpha$ 2a + ribavirina. Aunque el número de pacientes que se han evaluado es muy pequeño, los resultados demuestran que casi todos los pacientes negativizan el ARN en la semana 12 con esta estrategia terapéutica<sup>21</sup>.

El SCH-503064 o boceprevir es otro fármaco inhibidor de la NS3 proteasa del VHC que ha demostrado ser seguro y con buena tolerancia cuando se ha asociado al IFNpeg. Es menos potente que el telaprevir, pero también ha demostrado tener menor toxicidad cutánea. Un estudio reciente fase III, el SPRINT-1,<sup>22</sup> ha arrojado datos preliminares muy interesantes. Se ha realizado en 520 pacientes infectados por genotipo 1 y no tratados previamente, que se distribuyeron aleatoriamente en varios grupos. En dos de ellos se administró IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV durante 4 semanas y después se añadió boceprevir (800 mg/8 h) durante 24 o 44 semanas. En otros 2 grupos se administró IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV + boceprevir durante 28 o 48 semanas. Y en el grupo control se administró el tratamiento estándar (IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV) durante 48 semanas. Los resultados disponibles son de la semana 12 tras finalizar el tratamiento en los grupos de 48 semanas de duración y de la semana 24 en los de 28 semanas. La tasa de respuesta mantenida en los 2 grupos tratados durante 28 semanas fue del 55 y el 56%. En el grupo tratado con triple tratamiento desde el comienzo, la tasa de respuesta mantenida fue del 66%, mientras que en el que fue tratado inicialmente con IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV y se añadió boceprevir en la semana 4 y hasta la semana 48, la tasa de respuesta mantenida fue del 74% (figura 5).

Actualmente está en marcha el estudio SPRINT-2, con más de 1.000 pacientes y 3 grupos de tratamiento. Durante 4 semanas se administra a todos IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV. Posteriormente se continúa hasta la semana 48 con IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV + boceprevir/placebo en 2 de los grupos. En el tercero se administra el triple tratamiento hasta la semana 28 en los pacientes en los que el ARN es negativo en la semana 8, y en los que tienen ARN positivo en la semana 8 se administra el triple tratamiento hasta la semana 28 y a partir de entonces se utiliza IFNpeg- $\alpha$ 2b + RBV + placebo.

## Inhibidores de la ARN polimerasa

La proteína NS5B es la principal enzima responsable de la replicación viral y por ello constituye otra diana terapéutica debido a su actividad ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) (figura 1). Se han desarrollado dos tipos de inhibidores de la ARN polimerasa: a) los análogos nucleósidos que inhiben la iniciación o elongación de la cadena de ARN, y b) los análogos no nucleósidos que bloquean la iniciación de la polimerización del ARN-VHC (tabla 1). La mayoría de estos fármacos se encuentran en fases I y II.

Valopicitabina es un fármaco que, asociado con IFNpeg- $\alpha$ 2a, presentó resultados esperanzadores en pacientes infectados por el genotipo 1, tanto naïve como no responde-

dores a tratamientos previos, ya que induce un descenso del ARN-VHC dependiente de la dosis. Sin embargo, el desarrollo de este fármaco se suspendió por la mala tolerancia y los efectos adversos gastrointestinales<sup>23</sup>.

Balapiravir o R1626 es el profármaco oral de un potente análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa (R1479), que es activo frente a todos los genotipos y con una barrera alta a las resistencias virales. La reducción de ARN es dependiente de la dosis, alcanzándose descensos de hasta 3,7 log<sub>10</sub> U/ml tras 14 días de monoterapia en pacientes infectados por genotipo 1 y con dosis de 1.500-4.500 mg/día<sup>24</sup>. La combinación con IFNpeg- $\alpha$ 2a y RBV tiene un efecto sinérgico, como se ha demostrado en un ensayo fase 2B en el que se incluyó a pacientes naïve infectados por genotipo 1<sup>25</sup>. Se observó que al finalizar el tratamiento, el 84% de los pacientes que recibieron triple terapia logró la negativización del ARN frente al 65% de los tratados con el régimen estándar (figura 6). El efecto adverso más frecuente, pero reversible, fue la toxicidad hematológica (neutropenia), especialmente con las dosis más altas de balapiravir, y no se desarrollaron resistencias al fármaco.

R7128 es otro análogo de nucleósido inhibidor de la polimerasa de administración oral y que tiene efectos aditivos cuando se añade al tratamiento estándar. Se han realizado estudios tanto en pacientes con genotipo 2<sup>6</sup> y con genotipos 2/3 y no respondedores<sup>27</sup>, obteniéndose buenos resultados preliminares. Entre los inhibidores no análogos de nucleósidos se han desarrollado varias moléculas, aunque la mayoría de ellas no han pasado a fases más avanzadas de la investigación por falta de eficacia, o por efectos secundarios o por la aparición de resistencias.

## Inhibidores de la ciclofilina

La ciclofilina B participa en la replicación viral del VHC uniéndose y estimulando a la ARN polimerasa<sup>16</sup>. Se ha observado que los inhibidores de la ciclofilina, como la ciclosporina A, tienen actividad frente al VHC, pero su efecto inmunodepresor impide su desarrollo como antiviral. Así pues se han desarrollado derivados de la ciclosporina sin el efecto inmunodepresor para el tratamiento de la infección por VHC.

DEBIO-025 es uno de estos fármacos que han demostrado reducciones significativas de la carga viral cuando se asocia IFNpeg e impide la unión NS5B-ARN-VHC y la polimerización del ARN-VHC al inhibir la ciclofilina B<sup>28</sup>.

En resumen, el futuro del tratamiento de la hepatitis crónica C incluye el IFNpeg, la RBV y alguno de los nuevos antivirales usados en combinación y probablemente durante periodos de tiempo más cortos que el del régimen estándar. Todo ello con el objetivo de evitar periodos de inhibición subóptima de la replicación viral que permitieran el desarrollo de cepas resistentes<sup>16</sup>. Una de las combinaciones que resulta más atractiva es la de un inhibidor de la polimerasa con uno de la proteasa. Estudios realizados in vitro con fármacos que todavía no se han analizado adecuadamente en pacientes, concluyen que la combinación de fármacos consigue disminuir de manera significativa la tasa de resistencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Koziel M, Peters M. Viral hepatitis in HIV infection. *N Engl J Med* 2007; 356:1445–54.
2. Sharma P, Lok A. Viral hepatitis and liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2006; 26:285–97.
3. Fried M, Hadziyannis S. Treatment of chronic hepatitis C infection with peg-interferons plus ribavirin. *Semin Liver Dis* 2004; 24(Suppl 2): 47–54.
4. Lohmann V, Körtner F, Koch J, Herian U, Theilmann L, Bartenschlager R. Replication of subgenomic hepatitis C virus RNAs in a hepatoma cell line. *Science* 1999; 285:110–3.
5. Wakita T, Pietschmann T, Kato T, et al. Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nat Med* 2005; 11:791–6.
6. Horscroft N, Lai V, Cheney W, et al. Replicon cell culture system as a valuable tool in antiviral drug discovery against hepatitis C virus. *Antivir Chem Chemother* 2005; 16:1–12.
7. Di Bisceglie A, McHutchison J, Rice C. New therapeutic strategies for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35:224–31.
8. Keeffe E. Future treatment of chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2007;12: 1015–25.
9. Soriano V, Madejon A, Vispo E, et al. Emerging drugs for hepatitis C. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008; 13:1–19.
10. Pawlotsky J. Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets. *J Hepatol.* 2006; 44: S10-3
11. Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison J. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132:1979–98.
12. Wardell A, Errington W, Ciaramella G, Merson J, McGarvey M. Characterization and mutational analysis of the helicase and NTPase activities of hepatitis C virus full-length NS3 protein. *J Gen Virol* 1999; 80:701–9.
13. Borowski P, Schalinski S, Schmitz H. Nucleotide triphosphatase/helicase of hepatitis C virus as a target for antiviral therapy. *Antiviral Res* 2002; 55:397–412.
14. De Francesco R, Carfi A. Advances in the development of new therapeutic agents targeting the NS3-4A serine protease or the NS5b RNA dependent RNA polymerase of the hepatitis C virus. *Adv Drug Del Rev* 2007; 59:1242–62.
15. Hinrichsen H, Benhamou Y, Wedemeyer H, et al. Short-term antiviral efficacy of BILN 2061, a hepatitis C virus serine protease inhibitor, in hepatitis C genotype 1 patients. *Gastroenterology*. 2004;127:1347-55.
16. Zeuzem S, Nelson DR, Marcellin P. Dynamic evolution of therapy for chronic hepatitis C: how will novel agents be incorporated into the standard of care? *Antiviral Ther.* 2008;13:747-60.
17. Reesink H, Zeuzem S, Weegink C, et al. Final results of a phase 1b, multiple dose study of VX950, a hepatitis C virus protease inhibitor. *Hepatology.* 2005;44 Suppl 1:234<sup>a</sup>.
18. Mc Hutchinson J, Everson GT, Gordon SC, Jacobson I, Kauffman R, Mc Nair L et al. PROVE 1: results from a phase 2 study of telaprevir with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in treatment naïve subjects with hepatitis C. *Hepatol* 2008; 48:S4.
19. Dusheiko G, Hezode C, Pol S, Goeser T, Bronowick JP, Bourliere M et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon  $\alpha$ -2a with or without ribavirin. Further interim analysis results of the PROVE 2 study. *J Hepatol*, 2008; 48: S4.
20. McHutchinson JG, Shiffman ML, Terrault N, et al. A phase 2b study of telaprevir with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in hepatitis C genotype 1 null and partial responders and relapsers following a prior course of peginterferon  $\alpha$ -2a/b and ribavirin therapy: PROVE3 interim results. *Hepatology.* 2008; 48 Suppl:431A.
21. Shiffman ML, Berg T, Poordad FF, et al. A study of telaprevir combined with peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin in subjects with well documented non response or relapse after previous peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin treatment: Interim analysis. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1135A.
22. Kwo E, Lawitz E, McCone J, Schiff, E, Vierling J, Pound D et al. Interim results from HCV, SPRINT-1: RVR/EVR from phase 2 study of Boceprevir plus peginteron (peginterferon $\alpha$ -2b)ribavirin in treatment-naïve subjects with genotype-1 CHC. *J Hepatol.* 2008; 48 Suppl 2): S372.
23. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27:866-84.
24. Roberts S, Cooksley G, Dore G, et al. Results of a phase 1B multiple dose study of R1626, a novel nucleoside analogue targeting HCV polymerase in chronic HCV genotype 1 patients. *Hepatology* 2006; 44 Suppl 1:692A.
25. Nelson D, Pockros PJ, Godofsky E, et al. High end-of-treatment response (84%) after 4 weeks of R1626, peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin followed by a further 44 weeks of peginterferon  $\alpha$ -2a and ribavirin. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 2:S371.
26. Lalezari J, Gane E, Rodriguez-Torres M, et al. Potent antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase R7128 with Peg-IFN and ribavirin: interim results of R7128 500 mg bid for 28 days. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 2:S29.
27. Gane EJ, Rodríguez-Torres M, Nelson DR, et al. Antiviral activity of the HCV nucleoside polymerase inhibitor R7128 HCV genotype 2 and 3 prior non-responders: interim results of R7128 1500 mg bid with PEG-IFN and ribavirin for 28 days. *Hepatology.* 2008;48 Suppl:1024A.
28. Flisiak R, Horban A, Gallay P, Bobardt M, Selvarajah S, Wiercinska-Drapalo A et al. The cyclophilin inhibitor Debio025 shows potent anti-hepatitis C effects in patients coinfecting with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology,* 2008; 47: 817-26.

# TRATAMIENTO NUTRICIONAL DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL CONSUMO DE ALCOHOL: CIRROSIS HEPÁTICA Y PANCREATITIS CRÓNICA

J. Abilés<sup>1</sup>, R. Rivera<sup>2,3</sup>, F. Ferrer<sup>1</sup>

Servicio de Farmacia y Nutrición<sup>1</sup>. Servicio de Medicina Digestiva<sup>2</sup>. Ciber epidemiología y salud pública (ciberesp), España<sup>3</sup>. Hospital Costa del Sol, Marbella. Málaga. España.

## Introducción

Aproximadamente el 40-50% de los pacientes hospitalizados presentan algún grado de desnutrición en el momento del ingreso como consecuencia de muchos factores, entre los cuales la enfermedad "per se" es uno de los más importantes<sup>1</sup>.

La cirrosis hepática y la pancreatitis crónicas constituyen situaciones de especial riesgo para el desarrollo de malnutrición, ya que tanto el hígado como el páncreas son órganos fundamentales implicados en procesos fisiológicos esenciales para mantener un buen estado de nutrición.

Una ingesta sostenida y excesiva de alcohol puede ejercer efectos nocivos en hígado y páncreas y al mismo tiempo puede interferir gravemente en el estado nutricional del bebedor.

La situación más grave, asociada a una significativa reducción de masa muscular, se encuentra en aquellos pacientes que ingresan en un hospital al presentar complicaciones clínicas de su alcoholismo.

Cualquiera que sea la causa de la malnutrición, las consecuencias clínicas incluyen aumento de la morbilidad, de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios<sup>2,3</sup>.

### CORRESPONDENCIA

R. Rivera  
Servicio de Medicina Digestiva  
Hospital Costa del Sol, Marbella. Málaga

robinrivera\_i@hotmail.com

## Valor nutricional de las bebidas alcohólicas

Las bebidas alcohólicas no contienen generalmente proteínas, vitaminas, minerales y otros nutrientes, por lo tanto, la ingestión de éstos puede convertirse en francamente deficitaria en el caso del consumo regular de alcohol<sup>4</sup>. Su contenido primario es agua, alcohol puro (etanol) y cantidades variables de azúcares, por lo tanto, todo el posible aporte calórico proviene de los azúcares y del propio alcohol (en proporciones diferentes según cada tipo de bebida)<sup>4</sup>.

Cada gramo de etanol aporta 7,1 kcal. 500 ml de una bebida con un grado alcohólico del 35% contienen 1200 kcal, que representan aproximadamente la mitad de la ingesta diaria recomendada de energía alimentaria. El alcohol es capaz de cubrir parcialmente las necesidades de energía del organismo desplazando a los restantes nutrientes de la dieta. Las calorías derivadas del alcohol poseen menor valor biológico que las procedentes de los hidratos de carbono, sugiriendo que parte de la energía contenida en el alcohol puede perderse o desaprovecharse<sup>5</sup>.

El etanol se metaboliza a través del hígado en acetato que se utiliza para la síntesis de triglicéridos<sup>5</sup>. Los alcohólicos normalmente no suelen llevar una dieta equilibrada; si mantienen su ingesta habitual de alimentos, el resultado es la ganancia de peso debido a la acumulación de grasa. Sin embargo algunos alcohólicos disminuyen su ingesta oral y sustituyen otros nutrientes por etanol.

Existen unas relaciones complejas entre la ingestión habitual de alcohol y el estado nutricional<sup>6</sup>. Cuando se consume en exceso, el alcohol puede interferir gravemente en el estado nutricional del bebedor, ya sea alterando la ingestión del alimento, su absorción, o la utilización de los nutrientes por el organismo<sup>6</sup>.

## A) Hepatopatía crónica

La hepatopatía alcohólica constituye la afectación hepática más prevalente en algunos países desarrollados, englobando cerca del 50% de las hepatopatías crónicas<sup>7</sup>. Se han identificado algunos factores predisponentes a la hepatopatía alcohólica, como polimorfismos genéticos de enzimas implicadas en la degradación de alcohol, la exposición simultánea a algunos fármacos, las infecciones por virus hepatotropos, diversos factores inmunitarios y un estado nutricional deficiente<sup>8</sup>.

La patogenia de la hepatopatía alcohólica se divide en tres etapas: esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y, finalmente, cirrosis que es una enfermedad crónica, difusa e irreversible, caracterizada por fibrosis y formación de nódulos de regeneración<sup>9</sup>.

Dadas las múltiples funciones sintéticas, reguladoras y detoxificadoras del hígado, cuando la disfunción hepatocelular es importante, una de las características que la acompaña es la presencia de desnutrición. Independientemente de la etiología de la cirrosis, un pobre estado nutricional se asocia a un mal pronóstico en cuanto a supervivencia. Esto se ha demostrado en cirróticos descompensados y en pacientes que esperan un trasplante hepático<sup>10, 11</sup>. Sigue siendo objeto de discusión si la malnutrición es un indicador independiente de supervivencia o únicamente reflejo de la gravedad de la insuficiencia hepática<sup>12</sup>.

La etiología de la afectación nutricional es multifactorial, entre ellos destacan:

### 1) Ingesta dietética disminuida:

- Por síntomas digestivos como anorexia y náuseas, lo que puede estar motivado por alteraciones de la leptina, déficit de cinc, ascitis refractaria, alteraciones en las citocinas o en la percepción de sabores<sup>13, 14</sup>.

- Por prescripción de dietas restrictivas: hipoproteicas severas, hipolipídicas, hiposódicas, poco apetecibles y difíciles de seguir<sup>15</sup>.

- Por ingesta elevada de alcohol (calorías vacías)<sup>5</sup>.

- Por alteraciones neurológicas (encefalopatía, alteraciones del comportamiento y otros)<sup>16</sup>.

### 2) Malabsorción o maldigestión de nutrientes:

- Por insuficiencia pancreática.

- Por presencia de colestasis como en los casos de colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, colangiopatía autoinmune, lo que produce esteatorrea con déficit asociado de vitaminas liposolubles<sup>17</sup>.

- Por hipertensión portal<sup>18</sup>.

## 3) Alteraciones metabólicas:

- Hipermetabolismo: Si bien la mayor parte de los pacientes tienen un gasto energético normal, se ha documentado la elevación del mismo hasta en el 33% de los pacientes<sup>19</sup>.

Las mediciones del gasto energético basal (GEB) en pacientes cirróticos no demuestran diferencias significativas respecto a controles sanos, cuando se expresan en kcal/kg/día, sin embargo, dado que la masa celular corporal está disminuida incluso en los estadios precoces de la cirrosis, el gasto energético por unidad de tejido metabólicamente activo, posiblemente está aumentado<sup>20</sup>.

- Modificación en el metabolismo de la glucosa: Estudios del metabolismo de los hidratos de carbono en la cirrosis han demostrado que la prevalencia de intolerancia a la glucosa es elevada. Su patogénesis no está bien definida pero parece causada por una alteración a nivel post-receptor intracelular, tanto en hígado como en el músculo. Asociada a esta resistencia a la insulina hay un descenso en los niveles de glucógeno hepático y muscular lo que condicionan una menor disponibilidad de glucosa como sustrato energético y una precoz utilización de grasas y proteínas como fuente energética<sup>21</sup>.

- Modificación en el metabolismo lipídico: Están aumentadas la lipólisis y la oxidación de lípidos, que son utilizados como fuente de energía con la consiguiente pérdida de masa grasa corporal<sup>13</sup>.

- Modificación en el metabolismo proteico: Desde los estadios iniciales de la enfermedad existe un catabolismo proteico acelerado con utilización de proteínas para la neoglucogénesis<sup>22</sup>. Además puede existir pérdida de proteínas por paracentesis evacuadoras, pérdidas hemáticas por hemorragias digestivas debido a varices esofágicas, o gastropatía hipertensiva, ulceraciones intestinales o enteropatía portal, lo que exacerba aún más la depleción de la masa muscular.

## Valoración del estado nutricional en la cirrosis hepática

A pesar del conocimiento generado por la investigación en el metabolismo y la nutrición clínica, no hay acuerdo ni estandarización para el diagnóstico y la clasificación de la malnutrición en pacientes con enfermedad hepática.

La valoración nutricional de estos pacientes presenta especial dificultad debido a que los parámetros más comunes se ven afectados por la propia enfermedad<sup>22</sup>.

Los parámetros bioquímicos (albúmina, prealbúmina, proteína ligadora de retinol) son proteínas de síntesis hepática, y aún en situaciones de buen estado nutricional se ven afectados por la disfunción del hígado<sup>23, 24</sup>.

Los parámetros inmunológicos son herramientas poco fiables para valorar estos pacientes, ya que la propia enfermedad, independientemente del estado nutricional, puede producir linfopenia, anomalías en los test cutáneos de hipersensibilidad retardada y disminución de los niveles del complemento<sup>13, 21</sup>.

Los parámetros antropométricos están alterados por la presencia de desbalances hidroelectrolíticos e insuficiencia renal (edemas, ascitis).

El peso no constituye un parámetro fiable, ya que su mantenimiento puede acompañarse de una pérdida de masa muscular y de panículo adiposo en pacientes con retención de líquidos (edemas, ascitis). Asimismo su pérdida reciente es poco específica en presencia de tratamiento diurético y paracentesis evacuadoras.

El Índice de masa corporal (IMC), que incluye el peso corporal en su cálculo, tiene igualmente una baja sensibilidad en pacientes con cirrosis y ascitis severa<sup>25</sup>. Sin embargo los pliegues cutáneos y circunferencias suelen afectarse menos por las descompensaciones hidrópicas y representan la masa magra y grasa con mayor fiabilidad. Si bien se pueden afectar por la presencia de edemas, éstos no suelen alcanzar las extremidades superiores.

Por tanto la antropometría es una herramienta razonable para valorar el estado nutricional en pacientes cirróticos<sup>26</sup>. La medición de dos pliegues (cutáneo tricípital y subescapular), se considera el mejor método indirecto para estimar la masa grasa en estos pacientes y la circunferencia muscular del brazo es un buen predictor de la masa celular corporal<sup>27</sup>.

Otros métodos menos comunes han demostrado efectividad, sobre todo, para medir la composición corporal, como el análisis por absorciometría de rayos X, la cantidad de potasio corporal total, la activación de neutrones, la dilución de isótopos y el análisis de impedancia bioeléctrica (BIA), pero la mayoría de estas técnicas tienen la desventaja de ser muy sofisticadas y muy costosas.

No obstante, el BIA es un método seguro, fácil de realizar y relativamente barato. Se basa en que al paso de una corriente alterna, los tejidos ofrecen una resistencia que se denomina impedancia. Por tanto mide la resistencia del organismo al paso de una corriente eléctrica, esta se transmite a través de los líquidos y electrolitos, mientras que la grasa y el hueso no son conductores. Mediante ecuaciones que relacionan el peso, la talla, la edad, el sexo y la impedancia, podemos conocer el agua corporal total, la masa grasa, la masa libre de grasa y la masa celular corporal del individuo<sup>28</sup>. Ésta es una técnica sencilla, no invasiva y fácil de aplicar a la mayoría de los pacientes ingresados o ambulatorios. Los resultados comunicados en las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral (ESPEN) apoyan que esta técnica es fiable en sujetos sanos y en pacientes con balance hidroelectrolítico estable, ya que en caso de modificaciones en el contenido de agua de los tejidos, puede cometerse un error en las determinaciones<sup>28</sup>. Por tanto, la ESPEN recomienda la utilización del BIA

en pacientes con cirrosis hepática con un nivel de evidencia "B", a pesar de las limitaciones en presencia de ascitis<sup>29</sup>.

Por otro lado, la historia dietética es la mejor herramienta de la que disponemos para recoger todos los datos relacionados con la ingesta alimentaria, con la presencia de síntomas digestivos y con la historia de pérdida de peso. Algunos cuestionarios estructurados, como la Valoración Global Subjetiva (VGS) se basan exclusivamente en datos de la historia clínica y en la exploración física y han mostrado su utilidad en el diagnóstico de la malnutrición en pacientes con cirrosis hepática<sup>30</sup>.

Por todo lo expuesto, se recomienda la utilización de criterios multiparamétricos para la valoración nutricional de estos enfermos: historia clínica y dietética, detalladas y los clásicos parámetros bioquímicos, hematológicos y antropométricos. Pero teniendo en cuenta que los de mayor valor serán, aparte de la historia clínica y dietética, la VGS, las medidas antropométricas del brazo y si es posible la BIA.

## Tratamiento nutricional

La identificación, prevención y tratamiento de la malnutrición se convierte en un objetivo prioritario, ya que es potencialmente reversible y puede ser el único factor modificable en estos pacientes.

La instauración precoz de un tratamiento mejora notablemente el pronóstico de la enfermedad hepatocelular, incluso en aquellos pacientes en los que ya se ha instaurado una cirrosis<sup>31</sup>.

## Necesidades nutricionales

### I) PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA COMPENSADA

Los requerimientos energéticos son similares a personas sanas<sup>32</sup>. La estimación de las necesidades mediante la clásica ecuación de Harris Benedict(a)<sup>33</sup>, la cual mide el gasto energético diario según el sexo, el peso corporal y la altura, no es adecuada para más del 50% de los pacientes con cirrosis<sup>35</sup>, por tanto las necesidades pueden estimarse como 25 a 35 kcal/kg de peso en pacientes bien nutridos y 30-40 kcal/kg en los malnutridos<sup>29</sup>.

Ante situaciones de estrés (sangrado, infección y cirugía) las necesidades aumentan, sobre todo si la malnutrición está presente pudiendo ser necesarias 55 kca/kg para conseguir una repleción nutricional<sup>23</sup>. No obstante, se debe evitar el exceso de calorías ya que promueve la disfunción hepática y un exceso de producción de dióxido de carbono, siendo necesarios la monitorización y los ajustes individuales<sup>35</sup>.

Requerimientos proteicos: En pacientes con enfermedad hepática compensada y función renal normal, sin encefalopatía preexistente, las guías de la Sociedad Europea de Nu-

trición Enteral y Parenteral (ESPEN) recomiendan utilizar entre 1,0 a 1,2 g/kg/día<sup>29</sup>. Los pacientes malnutridos con buena función renal pueden requerir hasta 2g/kg/día y sólo los pacientes estables con función renal disminuida pueden recibir dosis de proteínas más bajas, alrededor de 1g/kg/día<sup>29</sup>.

Requerimientos de grasa: la cantidad de grasa de la dieta dependerá de la existencia o no de esteatorrea, cuya presencia puede limitar el aporte y condicionar la calidad en forma de triglicéridos de cadena media (TCM).

Aporte de vitaminas y oligoelementos, puesto que las deficiencias de micronutrientes son frecuentes en estos pacientes, es importante aportar suplementos multivitamínicos. La deficiencia de vitaminas liposolubles puede presentarse en pacientes con esteatorrea y la de hidrosolubles en pacientes con ingesta etílica crónica<sup>36, 37</sup>.

Asimismo el déficit de cinc y selenio es constante en estos pacientes por lo que podría suplementarse empíricamente, ya que hay evidencia razonable de que esta medida se asocia con mejoría del metabolismo de aminoácidos y del grado de encefalopatía<sup>38, 39</sup>.

Aporte de sodio y agua, hay que ser prudentes en el aporte de sodio, hasta 2,5 mg/día para minimizar en lo posible la formación de ascitis o edemas.

### II) PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA DESCOMPENSADA

Los pacientes con enfermedad hepática descompensada pueden ser muy difíciles de manejar debido a la presencia de ascitis, encefalopatía y a la mayor frecuencia de afectación de la función renal. El cálculo de las necesidades energéticas en estos pacientes sigue los mismos criterios que para aquellos con cirrosis compensada, aunque la presencia de ascitis puede aumentar un 10% el gasto energético basal<sup>40</sup>.

El aporte de grasas e hidratos de carbono se dará en función del aporte proteico, que puede necesitar restricción en casos de encefalopatía según sea esta crónica o recurrente.

Una de las cuestiones más importantes en la práctica clínica, y objeto de controversia es la cantidad y calidad de las proteínas requeridas en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se sabe que los requerimientos proteicos en los pacientes cirróticos son de 1-1,2 g/kg/d. Esta cantidad es

**Tabla 1. Soporte nutricional en diferentes estadios de cirrosis hepática.**

#### 1) Cirrosis sin encefalopatía:

- No aplicar restricción proteica.
- Administrar carbohidratos complejos.
- Dietas hipercalóricas (30-35 kcal/kg/d).
- Comidas frecuentes (5-7/d) y no cuantiosas. Tentempié nocturno.
- Restricción de agua si hay hiponatremia.
- Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.

#### 2) Cirrosis con encefalopatía aguda:

- Restricción transitoria de proteínas (0,8 g/kg/d) el menor tiempo posible (48hs).
- Pautar AARR con encefalopatía refractaria, intolerancia proteica o balance nitrogenado negativo.
- Reiniciar aporte proteico normal (1-1,2 g/kg/d) precozmente.
- Administrar elevada relación calórico-proteica (35kcal/kg/d), enteral o parenteral.
- Restricción del aporte hídrico si hay hiponatremia.
- Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.

#### 3) Cirrosis con encefalopatía crónica:

- Restricción proteica moderada (0,8- 1 g/kg/d) y aporte proteico estándar.
- Valorar suplementación oral AARR.
- Favorecer la ingesta de proteínas de origen vegetal o lácteo y de fibra frente a proteínas de origen cárnico.
- Comidas frecuentes (5-7/d) y no cuantiosas. Tentempié nocturno.
- Administrar elevada relación calórico-proteica.
- Restricción del aporte hídrico si hay hiponatremia severa.
- Restricción de sodio si hay ascitis o edemas.
- Suplementación de vitaminas y minerales a dosis estándar.

AARR: aminoácidos de cadena ramificada.

bien tolerada por muchos pacientes y solo aquellos con encefalopatía crónica intratable podrían necesitar una restricción proteica hasta 0,8g/kg/d. A este respecto, se ha constatado recientemente que el aporte de 1,2 g de proteínas/kg/d es seguro en pacientes con episodios de encefalopatía episódica y que la restricción proteica, incluso transitoria, no confiere ningún beneficio<sup>41</sup>.

También pueden intentarse otros métodos de manipulación dietética, como la suplementación de fibra, o las dietas vegetarianas. La fibra soluble se fermenta en el colon por el mismo mecanismo que la lactulosa, lo cual elimina amoníaco en forma de ión amonio. Por otro lado, la preservación de la masa magra parece ser beneficiosa para prevenir la encefalopatía recurrente, debido al papel del músculo esquelético en la eliminación de amonio a través de la síntesis de glutamina<sup>42</sup>.

Con respecto al aporte de sodio y agua, sólo se aconseja la restricción de sodio (Na) en pacientes con ascitis y edemas, que no responden a tratamiento diurético. Excepcionalmente suele ser necesario restricciones severas (menos de 22 mEq/día de Na, que equivalen a 520mg de Na, o lo que es igual, a 1,3g de ClNa o sal de mesa).

En cuanto al agua, su restricción se reserva para pacientes con natremia menor de 120 mmol/l, en cuyo caso es necesario aumentar la densidad calórica de la dieta.

El tratamiento en diferentes estadios de la cirrosis hepática se resume en la **tabla 1**<sup>43</sup>.

## Vías de alimentación

La dietoterapia convencional es la herramienta más importante a largo plazo. Una ingesta dietética adecuada reducirá la necesidad de nutrición artificial en estos pacientes.

**Nutrición oral:** En general los pacientes con enfermedad hepática toleran dieta normal. La mayoría de ellos no requieren restricciones dietéticas, y éstas pueden llegar a ser perjudiciales, dificultando que el paciente cubra todos sus requerimientos. Por tanto las restricciones deben hacerse de forma individualizada valorando cuidadosamente si en realidad son necesarias.

El concepto de mínimas modificaciones en la distribución de la ingesta durante el día puede inducir cambios significativos en el patrón de oxidación de sustratos energéticos<sup>44</sup>.

### (a) Ecuación Harris-Benedict:

**Hombres:  $66,47 + (13,75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{altura en cm}) - (6,67 \times \text{edad})$ .**

**Mujeres:  $655,1 + (9,6 \times \text{peso en kg}) + (1,85 \times \text{altura en cm}) - (4,68 \times \text{edad})$ .**

Hay que tener en cuenta que la depleción de glucógeno hace recomendable la ingesta entre 5-7 veces/día.

Diversos estudios sugieren que el fraccionamiento de la ingesta o la administración de un suplemento nocturno rico en carbohidratos complejos, de tal manera que los períodos de ayuno no excedan las 6 horas, mejora el balance nitrogenado y disminuye, en parte, la excesiva oxidación de lípidos y proteínas en estos pacientes<sup>45-50</sup>.

**Nutrición enteral (NE):** Si los pacientes no pueden alcanzar sus necesidades energético-proteicas por la vía oral a causa de un bajo nivel de conciencia, como puede ocurrir durante los episodios de encefalopatía, la ESPEN recomienda con un nivel de evidencia "A" la utilización de nutrición enteral, ya que mejora el estado nutricional y la función hepática, reduce las complicaciones y prolonga la supervivencia en pacientes cirróticos<sup>29</sup>.

Una opción aceptable es proveer la nutrición enteral durante la noche, permitiendo la ingesta oral durante el día.

En cuanto al tipo de sonda, se ha observado que la utilización de sondas flexibles de pequeño calibre no se asocia a un aumento del riesgo de sangrado por varices esofágicas<sup>35</sup>. Sin embargo, no se recomienda la colocación de gastrostomías o yeyunostomías en pacientes con ascitis, por el riesgo de complicaciones tales como peritonitis o fístula de líquido ascítico<sup>51</sup>.

Con respecto a la fórmula nutricional, los estándares en cuanto a proteínas serán las de elección en pacientes compensados y en la mayoría de los descompensados.

La restricción proteica y las fórmulas enriquecidas en aminoácidos ramificados (AACR) están indicadas sólo en pacientes con encefalopatía, en los que otras medidas no han sido eficaces para compensarla. En estos casos la ingesta de proteínas se reduce a 0,5g/kg/día, suplementando con AACR 0,25g/kg/día. La intolerancia a las proteínas suele ser un fenómeno transitorio y si éstas se aumentan lentamente, pueden ser toleradas más tarde. Por ello, los períodos de restricción deberían ser tan cortos como sea posible<sup>35</sup>.

Cabe destacar que la mayoría de las fórmulas estándar ya contienen una proporción considerable de AACR, hasta un 25%. Las fórmulas enriquecidas en AACR llegan al 35% y al 41%. No existe evidencia suficiente de que estas fórmulas resulten superiores a las estándar en cuanto a balance nitrogenado, síntesis de proteínas y encefalopatía, aunque hay estudios que documentan una disminución de eventos (muerte, frecuencia de hospitalización y duración de la estancia hospitalaria)<sup>52</sup>. Sin embargo, su coste es mayor y su palatabilidad es pobre.

**Nutrición parenteral (NPT):** Esta vía debe reservarse sólo para pacientes con contraindicación de la vía enteral (obstrucción, íleo) o intolerancia a la misma.

El aporte nitrogenado y energético debe basarse en las mismas recomendaciones que para la nutrición oral y enteral. Las soluciones que sólo contienen aminoácidos ramificados, comercializados como tratamiento de encefalopatía

hepática, no son equilibradas en su contenido en nutrientes, y no se recomienda su utilización independiente ni como única fuente de nitrógeno en una mezcla de nutrición Parenteral<sup>53</sup>.

## B) Afectación pancreática

El páncreas resulta indispensable para una adecuada absorción y metabolismo de los nutrientes, por lo que cualquier proceso que interfiera en su correcto funcionamiento va a condicionar una alteración del estado nutricional. La severidad dependerá fundamentalmente del grado de afectación glandular, del tiempo de evolución, así como de la situación nutricional previa del paciente.

A diferencia de la pancreatitis aguda, la cual está caracterizada por un estado hiperdinámico y catabólico; la pancreatitis crónica (PC) es una enfermedad inflamatoria crónica del páncreas, caracterizada por cambios irreversibles en su estructura, que condicionan una alteración de su función exocrina y, a la larga, también endocrina<sup>54</sup>.

### Causa de los trastornos nutricionales

Los episodios recurrentes de PC conllevan mecanismos similares por los que se produce el deterioro del estado nutricional al que se observa en la pancreatitis aguda, con incremento en los requerimientos de proteínas y calorías, dis-

minución de la ingesta oral y mayores pérdidas de nutrientes (**Tabla 2**)<sup>55</sup>. Sin embargo, múltiples problemas se desarrollan, específicamente como complicación de la PC:

#### 1. Disminución de la ingesta:

- Por alcoholismo crónico (etiología principal): Muchos pacientes presentan alcoholismo asociado a desnutrición calórico proteica, así como carencia de micronutrientes como vitaminas del grupo B, C, Magnesio y zinc<sup>56</sup>.
- Por dolor: En muchas ocasiones el paciente sufre dolor tras la ingesta, por lo que va limitando cada vez más el aporte de alimentos.

#### 2. Maldigestión y malabsorción:

- Por dismotilidad gástrica, hasta en el 44% de los pacientes que pueden presentar gastroparesia<sup>57</sup>.
- Por insuficiencia glandular exocrina: aparece en el 25-45% de los pacientes, se desarrolla sólo después de que el 90% o más del tejido pancreático exocrino se ha destruido; aparece esteatorrea, con deficiencias de vitaminas liposolubles, así como pérdidas de calcio, selenio, magnesio y zinc, junto con otros minerales<sup>58, 59</sup>.

**Tabla 2. Factores causantes del deterioro del estado nutricional en la pancreatitis aguda y crónica.**

	Aguda	Crónica
Hipermetabolismo	++	+
Catabolismo del músculo esquelético	++	+
Estrés Oxidativo aumentado	++	+
Ingesta oral reducida	++	+
Náuseas, vómitos	++	+
Alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono y grasa	++	++
Dolor abdominal	++	++
Aversión a la comida	++	++
Pérdida de proteínas (diarrea, fístulas, inflamación)	++	++
Retraso en el vaciamiento gástrico	+	++
Abuso continuado etílico	+	++
Maldigestión, malabsorción	+	++
Obstrucción de salida gástrica	+	++

+: Moderado

++: Importante

Tomado de: mesejo a, juan m, serrano a. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. Nutr hosp. 2008; 23 (Supl.2): 8-18.

La disminución de la secreción de bicarbonato inactiva las pocas enzimas pancreáticas secretadas y contribuye a empeorar la maldigestión. Por otro lado, la ausencia de producción de enzima proteolítica conduce a deficiencia de vitamina B12, al no poder separar la proteína R del factor intrínseco<sup>60</sup>.

### 3. Diabetes mellitus (DM):

- Por insuficiencia endocrina: Cuando se produce la destrucción de prácticamente toda la glándula, aparece diabetes mellitus, que se manifiesta en el 20-30% de los pacientes<sup>61</sup>.

Estos pacientes se comportan como si tuviesen una diabetes frágil, con concentraciones de glucosa muy fluctuantes y propensión a la hipoglucemia.

### Valoración nutricional

El grado de malnutrición se correlaciona con las complicaciones y tiene un efecto negativo en los resultados clínicos.

Aquellos pacientes desnutridos presentan un gasto metabólico aumentado frente a los pacientes que no lo están. Por tanto, es necesaria la valoración nutricional, para definir el tratamiento nutricional.

En estos casos la utilización de parámetros clásicos de valoración es útil.

### Requerimientos nutricionales

El aporte energético dependerá del estado nutricional, teniendo en cuenta que los que tengan desnutrición previa presentan un estado hipermetabólico, por lo que necesitarían mayor aporte calórico (35-40kcal/kg)<sup>62</sup>.

El aporte proteico no difiere del indicado en individuos sanos (0,8 g de proteínas/kg/día), pero debería aumentarse en caso de desnutrición o enfermedades intercurrentes a 1-1,5 g/kg/día.

La cantidad de grasas a aportar en la dieta debe ser entre baja y moderada (0,7-1,0 g/kg/día)<sup>62</sup>. Si aún con este aporte de grasa no fuera suficiente, presentando los pacientes esteatorrea, sería necesario añadir suplementos enzimáticos que contengan lipasa. La dosis requerida para tratar la esteatorrea, debe contener la concentración de enzimas que se acerque al 10% de lo que el páncreas produciría en condiciones normales. Tal dosis se suele conseguir con 30.000 UI de lipasa por comida<sup>63</sup>. La restricción de grasa en la dieta (0,5 g de grasa/kg/día), se requiere sólo si los síntomas están mal controlados con el tratamiento enzimático o si persiste el dolor.

**Tabla 3. Guías generales para el soporte nutricional en pacientes con pancreatitis crónica (PC).**

Abstinencia alcohólica.
Fraccionar la dieta en varias tomas a lo largo del día.
Masticar bien los alimentos y comer despacio, eligiendo texturas modificadas (líquida, semilíquida o semisólida).
Si no existe desnutrición, los requerimientos energéticos y proteicos serán igual que para individuos sanos.
En caso de desnutrición o enfermedades intercurrentes, aumentar el aporte energético a 35-40kcal/kg y el aporte proteico a 1-1,5 g/kg/día.
El aporte de grasas deberá ser entre baja y moderada (0,7-1,0 g/kg/día). En caso de esteatorrea añadir suplementos enzimáticos que contengan lipasa (30.000 UI por comida).
Sólo si persiste esteatorrea y dolor restringir grasas en la dieta a 0,5 g de grasa/kg/día.
En la esteatorrea refractaria suplementar con vitaminas liposolubles (A, D, E, K).
Contemplar la suplementación con vitamina B12.
En caso de suplementos nutricionales orales, las fórmulas con proteínas convencionales y enzimas pancreáticas suelen ser bien toleradas, en caso contrario podrían ser más eficientes las fórmulas peptídicas.
Realizar modificaciones dietéticas e insulino terapia para el control de la aparición de diabetes mellitus secundaria.

La suplementación de vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y, en ocasiones, B12, debe ser tenida en cuenta en la esteatorrea refractaria y sus niveles monitorizados en pacientes en los que no se consigue recuperación del peso. El uso de calcifediol (25-OH-vit D), más polar que los preparados de vitamina D estándar, es preferible en pacientes con malabsorción grasa<sup>64</sup>.

## Tratamiento nutricional

El objetivo del tratamiento de la PC es evitar daños adicionales al páncreas, reducir el número de episodios de inflamación aguda, aliviar el dolor, reducir la esteatorrea y corregir el estado de desnutrición (**Tabla 3**).

La ingesta alimenticia debería ser tan liberal como sea posible, si bien podría ser necesario introducir modificaciones con el fin de minimizar la sintomatología.

Además de la abstinencia alcohólica, se recomienda al paciente fraccionar la dieta en varias tomas a lo largo del día, disminuyendo la cantidad de grasas ingeridas, así como de proteínas, para reducir el estímulo pancreático.

Los alimentos semisólidos o líquidos parecen atenuar la secreción pancreática, por lo que los pacientes deberían intentar masticar bien los alimentos y comer despacio, eligiendo texturas modificadas (líquida, semilíquida o semisólida).

Las grasas vegetales son mejor toleradas que las animales. Se pueden introducir en la dieta triglicéridos de cadena media (MCT), ya que ofrecen un aporte calórico extra y ayudan al mantenimiento del peso en pacientes con esteatorrea y resistencia al tratamiento dietético y enzimático.

A diferencia de los triglicéridos de cadena larga, que requieren sales biliares y lipasa, los MCT se absorben directamente por la mucosa intestinal, son poco estimulantes de la secreción pancreática y transportados como los ácidos grasos libres al hígado por la vena porta. Por tanto, una dieta pobre en grasa suplementada con MCT reduce la producción y el flujo del quilo<sup>65</sup>.

Más del 80% de los pacientes pueden ser tratados con dieta normal suplementados con enzimas pancreáticas<sup>29</sup>.

Cabe destacar que los efectos acumulativos de repetidos ataques de pancreatitis en ocasiones provocan un estado de malnutrición aguda o crónica que requieren soporte nutricional artificial<sup>29</sup>.

Un 10-15% de los pacientes con pancreatitis crónica requieren suplementos nutricionales orales. Las fórmulas con proteínas convencionales y enzimas pancreáticas suelen ser bien toleradas, en caso contrario podrían ser más eficientes las fórmulas peptídicas<sup>65</sup>.

Para el 5-15% de los pacientes con un curso refractario y más complicado, podría ser necesario un tratamiento nutricional más intensivo; la administración de nutrición ente-

ral (NE) (a través de un acceso yeyunal) o nutrición parenteral (NP)<sup>62</sup>.

En estudios retrospectivos, la utilización de nutrición nasoyeyunal prolongada conduce a menos complicaciones, menos necesidades de intervención quirúrgica y menos ingresos en el hospital que la administración de una dieta oral<sup>66, 67</sup>.

La NP se debe utilizar en pacientes en los que aparece dismotilidad del intestino delgado o en aquellos en los que el acceso enteral al intestino delgado no es factible<sup>65</sup>. La NP (en ausencia de hipertrigliceridemia o hipercalcemia) no debe estimular la secreción de enzimas pancreáticas, debe mantener el estado nutricional a largo de los episodios sintomáticos y debe proporcionar alivio del dolor<sup>64</sup>.

Por otro lado, se requerirán modificaciones dietéticas e insulino terapia para el control de la aparición de DM secundaria. Teniendo en cuenta que, a diferencia de la DM debida a otras etiologías, la secundaria a PC necesita menos dosis de insulina, debido a los niveles disminuidos de glucagón, por lo que puede haber un mayor índice de hipoglucemias<sup>68</sup>.

Recientemente se ha estudiado el tratamiento del dolor con la administración de antioxidantes. Si bien en algunos estudios parecen ejercer efectos beneficiosos con respecto al dolor postprandial<sup>69, 70</sup>, en la actualidad no existen datos suficientes que justifiquen el uso sistemático de micronutrientes antioxidantes en todos los pacientes, por ello, se necesitan mayor número de ensayos clínicos controlados, para establecer recomendaciones en un futuro.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martín Peña G, Luna Heredia E. Malnutrición hospitalaria. En Iglesias Rosado C, Gómez Candela C. "Actualización en nutrición". Ed. Sanitaria, Madrid, 2000; 23-65.
2. Braunschweig CL, Gómez S, Sheen PM. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalized for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1316-1322.
3. Marsé P, Lobo G, Cervera M. Implicaciones económicas de la desnutrición hospitalaria. En Ulibarri JL. "El libro de la desnutrición hospitalaria". Ed. Acción Médica, Madrid, 2004; 17-25.
4. Pirola RC, Liebre CS. The energy cost of the metabolism of drugs including ethanol. *Pharmacology* 1972; 7: 185-196.
5. Liebre CS. Perspectives: Do alcohol calories count? *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 976-982
6. Lieber CS. Alcohol: its metabolism and interaction with nutrients. *Ann Rev Nutr* 2000; 20: 395-430.
7. Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El Serag H. Burden of liver disease in the United States: Summary of a workshop. *Special Article. Hepatology* 2002; 36; Suppl: 30-34.
8. Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002, 6:635-647.
9. Botero RC. Cirrosis hepática. En Vélez H, Rojas M, Borrero J, et al. "Fundamentos de medicina en gastroenterología, hepatología-nutrición". Ed. Corporación para investigaciones biológicas. Medellín, 1997;173-186.

10. Kalman DR, Saltzman JR. Nutrition status predicts survival in cirrhosis. *Nutr Rev* 1996; 54: 217-219.
11. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Müller MJ. Identification of high and low-risk patients before liver transplantation. A prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology* 1997; 25: 652-657.
12. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? *PINC Hepatology* 1996; 23: 1041-1046.
13. Tisaousi ET, Hatzitolios AI, Trygonis SK, Savopoulos CG. Malnutrition in liver disease: recommendations and nutritional support. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 527-533.
14. Madden AM, Bradbury W, Morgan MY. Taste perception in cirrhosis: its relationship to circulating micronutrients and food preferences. *Hepatology* 1997; 26:40.
15. Quigley EM. Gastrointestinal dysfunction in liver disease and portal hypertension. Gut-liver interaction revisited. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 557-561.
16. Marsano L, Martin A, Randall H. Current nutrition in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18:246-253.
17. Romiti A, Merli M, Martorano M, Parrilli G, Martino F, Riggio O, et.al. Malabsorption and nutritional abnormalities in patients with liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1990; 22:118.
18. Plauth M, Schutz ET. Cachexia en liver cirrhosis. *Int J Cardiol* 2002; 85: 83-87.
19. Muller MJ, Bottcher J, Selberg O, Weselmann S, Böker KH, Schwarze M, et.al. Hypermetabolism in clinically stable patients with cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1194-1201.
20. Mc Cullough AJ, Mullen KD, Kalhan CS. Body cell mass and leucine metabolism in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1325-1333.
21. Pertdes AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Rev* 1994; 2: 2-18.
22. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 202-209.
23. Esteller Pérez A, González Gallego J. Nutrición en las enfermedades hepatobiliares. En: Gil A. Ed. *Tratado de Nutrición. Tomo IV. Acción Médica, Madrid* 2005; 907-957.
24. Leiber CS. Relationship between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Res Health* 2003; 27: 220-231.
25. Campillo B, Paillaud E, Uzan I, Merlier I, Abdellaoui M, Perennec J, et.al. Value of body mass index in the detection of severe malnutrition: influence of the pathology and changes in antropometric parameters. *Clin Nutr* 2004; 23: 551-559.
26. Prijatmoko D, Strautss B, Lambert JR, Sievert W, Stroud DB, Wahlqvist ML, et.al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1839-1845.
27. Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, Porayko MK, Therneau TM, Malinchoc M, et.al. Utility of standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2006; 6: 575-581.
28. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et.al. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principle and methods. *Clin Nutr* 2004; 23: 1226-1243.
29. Plauth M, Cabré E, Riggio E. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clinical Nutrition* 2006; 25: 285-294.
30. Hasse J, Strong S, Gorman MA, Liepa G. Subjective global assessment : Alternative nutrition-assessment technique for liver-transplant candidates. *Nutrition* 1993 ; 9 : 339-343.
31. Cabré E, Gonzalez-Huix F, Abad A, Esteve M, Acero D, Fernandez-Bañares F, et.al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotic. A randomized trial. *Gastroenterology* 1990; 98: 715-720.
32. Owen OE, Trapp VE, Reichard GA, Mozzoli MA, Moctezuma J, Paul P, et.al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1821-1832.
33. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1918; 4: 370-373.
34. Shanbhouge RL, Bistrrian BA, Jenkins RL, Jones C, Benotti P, Blackburn GL. Resting energy expenditure in patients with end-stage liver disease and in normal population. *JPEN* 1987; 11: 305-308.
35. Nompoggi DJ, Bonkovsky HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: an analytical review. *Hepatology* 1994; 19: 518-523.
36. Jiménez Jiménez FJ, Montejo Gonzales JC, Nuñez Ruiz R. Nutrición artificial en la insuficiencia hepática. *Nutr Hosp* 2005; 20 (Supl.2): 22-24.
37. Cabré E, Gassull MA. Nutritional aspects of chronic liver disease. *Clin Nutr* 1993; 12 (Suppl): S52-63.
38. Mc Clain CJ, Marsano L, Burk RF, Bacon B. Trace metals en liver disease. *Semin Liver Dis* 1991; 11: 321-339.
39. De Ledinghen V, Beau P, Mannant PR, Borderie C, Ripault MP, Silvain C, et.al. Early feeding of enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled Study: *Dig Dis Sci* 1997; 42: 536-541.
40. Campillo B, Bories PN, Pornin B, Devanlay M. Influence of liver failure , ascites and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis. *Nutrition* 1997; 13: 613-621.
41. Córdoba J, López-Hellín J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, et. al. Normal protein for episodic encephalopathy: results of randomized trial. *J Hepatol* 2004; 41: 38-43.
42. Weber FL, Minco D, Fresard KM, Banwell JG.. Effect of vegetable diets on nitrogen metabolism in cirrhotic subjects. *Gastroenterology* 1985; 89: 538-544.
43. Mesejo A, Juan M, Serrano A. Cirrosis y encefalopatía hepáticas: consecuencias clínico-metabólicas y soporte nutricional. *Nutr Hosp* 2008; 23 (Supl.2): 8-18.
44. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN* 1997; 48: 86-91.
45. Miwa Y, Shiraki M, Kato M, Tajika M, Mohri H, Murakami N, et.al. Improvement of fuel metabolism by nocturnal energy supplementation in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2000; 18: 184-189.
46. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN* 1997; 21: 96-99.
47. Yamauchi M, Takeda K, Sakamoto K, Ohata M, Toda G. Effect of branched chain amino acid supplementation in the late evening on the nutritional state of patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001; 21:199-204.
48. Tsuchiya M, Sakaida I, Okamoto M, Okita K. The effect of late evening snack in patient with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2005; 31: 95-103.
49. Okamoto M, Sakaida I, Tsuchiya M, Suzuki C, Okita K. Effect of late evening snack on the blood glucose level and energy metabolism in patient with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2003; 27: 45-50.

50. Swart GR, Zillikens MC, Van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *Br Med J* 1998; 229: 1202-1203.
51. Campos ACL, Marchesini JB. Recent advances in the placement of tubes for enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 2: 265-269.
52. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989; 97: 1033-1042.
53. APEN Board of Directors. Guidelines of the use of Parenteral and enteral nutrition in adults and pediatric patients. *JPEN* 2002; 26: 65S-68S.
54. González M. Pancreatitis Crónica. En Vélez H, Rojas M, Borrero J, et al. "Fundamentos de medicina en gastroenterología, hepatología-nutrición". Ed. Corporación para investigaciones biológicas, Medellín 1997; 247-249.
55. Bradley EL. Acute Pancreatitis: clinical classification and terminology. *Pract Gastroenterol* 1996; 20: 8-24.
56. Cooperman AM. Surgery and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 432-455.
57. Chowdhury RS, Forsmark CE, Davis RH, Toskes PP, Verne GN. Prevalence of gastroparesis in patients with small duct chronic pancreatitis. *Pancreas* 2003; 26: 235-238.
58. Apte MV, Keogh GW, Wilson JS. Chronic pancreatitis: complications and management. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29: 225-240.
59. Twersky Y, Bank S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 543-565.
60. Taubin HL, Spiro HM. Nutritional aspects of chronic pancreatitis. *Am J Clin Nutr* 1973; 26: 367-373.
61. Latifi R, McIntosh JK, Durick SJ. Nutritional management of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 1991; 71: 579-595.
62. Meier R. Nutrition in chronic pancreatitis. In: Buchler M, Friess H, Uhl W, eds. *Chronic Pancreatitis*. Blackwell. Berlin, 2002; 421-427.
63. DiMagno EP, Magdalena JR, Go VL. Relationship between alcoholism and pancreatitis insufficiency. *Ann NY Acad Sci* 1975; 252: 200-207.
64. Freedman S. Treatment of chronic pancreatitis. Up to Date version 15.3. August 2007.
65. Shea JC, Bishop MD, Parker EM, Gelrud A, Freedman SD. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2003; 3: 36-40.
66. Hamvas J, Schwab R, Pap A. Jejunal feeding in chronic pancreatitis with severe necrosis. *JOP* 2001; 2: 112-116.
67. Gonzalez C, Silverman W. The impact of prolonged nasojejunal tube feeding in patients with refractory pancreatitis and abdominal pain: a five year retrospective review. *Gastroenterology* 2003; 124: A401.
68. Holt S. Chronic pancreatitis. *South Med J* 1993; 86: 201-207.
69. Werner J, Büchler MW. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009 May; 6(5): 262-3.
70. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, Saraya A, Tandon RK, Acharya SK. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136: 149-159.e2.

# CAPÍTULO 7: NUTRICIÓN INFANTIL HOSPITALARIA

M. García-Martín, F. Ramírez-Gurruchaga, F. Argüelles-Martín

Sección de Gastroenterología y Nutrición Infantil. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

## Justificación

El manejo nutricional en la edad infanto-juvenil presenta unas diferencias con el preconizado para la edad adulta, en base a las características peculiaridades de la infancia:

1. Niño diferente al adulto (Niño  $\neq$  Adulto en miniatura).

- Por aspectos físicos diferentes (Fenómeno de crecimiento y desarrollo).
- Por aspectos funcionales (Inmadurez Inmunológica, función digestiva, metabólica,...).
- Por aspectos psicológicos (Continua maduración).
- Por aspectos sociales (Adaptación progresiva a su propia autonomía).

Hay que diferenciar además las distintas edades y períodos de la infancia (desde el gran pretérmino al adolescente) que requerirán medidas individualizadas.

2. La Nutrición Infantil es esencial en el Plan de Asistencia Integral del Niño.

### **Buena Alimentación + Buena Nutrición = SALUD EXCELENTE**

3. La Nutrición Infantil como núcleo central terapéutico:

La edad infantil representa un grupo poblacional vulnerable, caracterizado desde el punto de vista nutricional por

precisar requerimientos elevados de nutrientes con limitaciones en las funciones digestivas y metabólicas, contar con escasas reservas y presentar labilidad metabólica. Lo anterior condiciona una doble vertiente asistencial:

- Preventiva de situaciones de riesgo de malnutrición.
- Terapéutica de situaciones de malnutrición ya establecidas.

4. Se requiere conocimiento y adecuación de las bases metabólicas del niño a los medios tecnológicos nutricionales.

5. Es preciso evitar que el hospital pueda condicionar situaciones de malnutrición por diversas vías:

- Anorexia (Secundaria a enfermedad o tratamiento, psicológicas).
- Aporte nutricional insuficiente.
- Alteración de la absorción intestinal.
- Mala utilización de los nutrientes.
- Estados hipermetabólicos.
- Aumento de pérdidas orgánicas.
- Otros factores (impedimento mecánico de la ingesta o trastornos graves de la deglución).

De todo lo anterior se desprende la necesidad de establecer unas Bases de Soporte Nutricional o de Prescripción sobre las Necesidades Nutricionales del Niño Hospitalizado, en base a los siguientes apartados:

- Valoración del Estado Nutricional.
- Cálculo de necesidades (por edad, situación nutri-

#### CORRESPONDENCIA

F. Argüelles Martín  
Servicio de Gastroenterología y Nutrición infantil.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

cional, situación de enfermedad-agresión).

- Establecimiento de vía de soporte más adecuada.
- Establecimiento de la fórmula nutritiva más correcta y adecuada.
- Valoración de la eficacia del soporte nutricional.

## Valoración del estado nutricional

Necesaria para reconocer cuando está indicado el soporte nutricional, para evaluar el efecto de la enfermedad aguda (estrés, sepsis, agresión) sobre la reserva energético-proteica y para valorar la eficacia de la terapia nutricional en los pacientes, así como la repercusión de la desnutrición sobre las diferentes funciones orgánicas (fuerza muscular, capacidad respiratoria, parámetros inmunológicos, etc).

Varios parámetros a considerar:

- Historia Clínica y Exploración Física.
- Encuesta Dietética.
- Parámetros antropométricos.
- Parámetros bioquímicos.
- Otros.

## Historia clínica y exploración física

### Historia Clínica

- Investigación de los factores favorecedores de riesgo de desnutrición: procesos que aumentan demandas metabólicas (sepsis, traumatismos, cáncer, quemaduras, intervención quirúrgica reciente,...); procesos que aumentan las pérdidas de nutrientes (diarrea, vómitos, fístulas,...); presencia de enfermedades crónicas; patología gastrointestinal; fármacos que alteran la biodisponibilidad de nutrientes; ayuno prolongado; alergias y/o intolerancias alimentarias; ansiedad o depresión,.....

- Valoración de las características socioeconómicas del paciente y su entorno.

### Exploración Física

- Detección de signos de insuficiencia nutricional (generalmente solo aparentes en estados de carencia extrema).
- Merecen especial atención la piel, el pelo, los dientes, la lengua, los labios y los ojos, al ser zonas con elevada capacidad de regeneración.

## Encuesta dietética

Su objetivo es evaluar durante un período de uno o varios días la ingesta calórica, el equilibrio entre los macronutrientes (proteínas, grasas y carbohidratos) y las ingestas de micronutrientes (vitaminas y minerales).

Varios métodos: Recuerdo de 24 horas, Cuestionarios de frecuencia y Encuesta dietética de 3 días.

## Parámetros antropométricos

Mediciones sencillas y fácilmente reproducibles en manos expertas que reflejan fundamentalmente el compartimiento graso y la masa muscular esquelética. Los más usados en la clínica son:

### Peso corporal

- Debe ser registrado al ingreso y periódicamente de forma rutinaria.
- Puede ser valorado como:
  - Relación con percentiles de peso/edad (Gráficas de Hernández).
  - Porcentaje con respecto al peso ideal (correspondiente al percentil 50 para su edad).
  - Porcentaje de pérdida de peso:  $\frac{\text{Peso habitual} - (\text{Peso actual}/\text{Peso ideal})}{\text{Peso ideal}} \times 100$ .

**Talla** (en mayores de 2 años) /  
**Longitud** (en menores de 2 años)

Relación con percentiles de talla (o longitud)/edad.

### Índices de valoración conjunta de peso y talla

- Tablas percentiladas de Peso/Talla (o Longitud).
- Índice Nutricional.

$$\frac{\text{Peso actual (kg) por P50 Talla/edad (cm)}}{\text{P50 peso/edad (kg) por Talla actual (cm)}} \times 100$$

<b>MCP Severa</b>	< 75	<b>Normal</b>	90 - 110
<b>MCP Moderada</b>	75 - 80	<b>Sobrepeso</b>	110 - 120
<b>MCP Leve</b>	80 - 90	<b>Obesidad</b>	> 120

## Índice de masa corporal (de Quetelet)

Relacionar con Tablas Percentiladas. Cálculo:

$$\text{Peso actual (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (o Longitud)}^2 \text{ (metros)}$$

## Score Z

Cálculo:

$$\frac{\text{Valor antropométrico actual} - \text{Mediana (P50)}}{\text{Desviación Standard}}$$

Desviación Standard: se obtiene a partir de fórmulas originales, o a partir de los percentiles (para valores superiores a P50 se calcula dividiendo el valor de la distancia P97-P50 por 1,88; y para los valores inferiores a P50, dividiendo la distancia P50-P3 por 1,88).

Equivalencias:    Percentil P97: + 1,88.  
                           Percentil P50: 0.  
                           Percentil P3: - 1,88.

## Medida de pliegues cutáneos

- De elección medida del pliegue cutáneo del tríceps izquierdo (PCT) por su accesibilidad y buena correlación con la masa grasa.

- Se considera en la práctica clínica:

Depleción severa	< 60% del PCT 50
Depleción moderada	60-90% del PCT 50
Depleción leve	> 90% del PCT 50

## Circunferencia muscular del brazo (cmb)

- Se correlaciona con la proteína muscular del organismo.
- $\text{CMB} = \text{CB} - (\text{PCT} \times 0,314)$  CB: Perímetro braquial izquierdo.

Los valores se comparan con las tablas de valores Standard por edades y se consideran los distintos grados de depleción.

## Parámetros bioquímicos

La medida de ciertas proteínas circulantes en el suero se considera reflejo del compartimiento de proteína visceral del organismo. Estas proteínas transportadoras son sintetizadas en el hígado, tienen vida media y reserva corporal diferentes. Los

más usados son:

- Albúmina (vida media 20 días): nos informa del estado nutricional presente, pero no de cambios agudos de éste. Interferido en las hepatopatías y alteraciones del estado de hidratación.

- Prealbúmina (vida media 2 días): sus niveles están condicionados por traumatismos y sepsis.

- Proteína ligada al retinol (RBP) (vida media 10 horas): Refleja junto con la prealbúmina los cambios rápidos en el estado nutricional.

- Otros:

- Transferrina.

- Determinación del status vitamínico y mineral: los más utilizados son Fe, Zn, Cu, Cr, Se, Na, K, Ca, Mg, Cl, P y vitaminas A, E, C, B12, Fólico, D, tiempo de protrombina (K).

- Colesterol, triglicéridos, colinesterasa, Hb, CPK,.....

- Determinaciones en orina: electrolitos, pH, glucosa, osmolaridad.

- Índice de excreción de creatinina.

$$(\text{Creatinina eliminada en 24 horas} / \text{creatinina ideal}) \times 100$$

Creatinina ideal : 23 x peso ideal en ♂

Creatinina ideal : 18 x peso ideal en ♀

Otras determinaciones:

## Valoración funcional

- Pruebas de función muscular (Dinamometría).

- Pruebas respiratorias (Espirometría).

- Pruebas de función inmune (test cutáneos, linfocitos).

- Bioimpedancia.

## Cálculo de necesidades

### Requerimientos energéticos

En la práctica, en ausencia del uso rutinario de calorimetría indirecta, se preconizan las ecuaciones de Harris y Benedict, para el cálculo del Gasto Energético Basal (GMB):

♂:  $66,4 + (13,75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{talla en cm}) - (4,68 \times \text{edad en años})$

♀ :  $655,1 + (9,56 \times \text{peso en kg}) + (1,85 \times \text{talla en cm}) - (4,68 \times \text{edad en años})$ .

Existe una fórmula rápida de cálculo aproximado:

♂ : 1 Kcal/hora/kg peso

♀ : 0,9 Kcal/hora/kg peso.

En la edad infantil también se usan las ecuaciones de Shoefield:

### De 0-3 años

♂ :  $(0,007 \times \text{peso en kg}) + (6,349 \times \text{talla en cm}) - (2,584) \times 239 = \text{Kcal/día}$ .

♀ :  $(0,068 \times \text{peso en kg}) + (4,281 \times \text{talla en cm}) - (1,730) \times 239 = \text{Kcal/día}$ .

### De 3-10 años

♂ :  $(0,082 \times \text{peso en kg}) + (0,545 \times \text{talla en cm}) + (1,736) \times 239 = \text{Kcal/día}$ .

♀ :  $(0,071 \times \text{peso en kg}) + (0,677 \times \text{talla en cm}) + (1,553) \times 239 = \text{Kcal/día}$ .

### De 10-18 años

♂ :  $(0,068 \times \text{peso en kg}) + (0,574 \times \text{talla en cm}) + (2,157) \times 239 = \text{Kcal/día}$ .

♀ :  $(0,035 \times \text{peso en kg}) + (1,948 \times \text{talla en cm}) + (0,837) \times 239 = \text{Kcal/día}$ .

Las fórmulas anteriores sólo son aplicables a personas sanas y en reposo.

Long propuso correcciones a la fórmula de Harris Benedict para el cálculo del Gasto Energético Global (GEG) de sujetos sometidos a diversas situaciones clínicas:

<b>GEG = GMB x Factor de Actividad x Factor de Agresión</b>	
<b>Factor de Actividad</b>	
Reposo en cama	1,0
Movimiento en cama	1,2
Deambular	1,3
<b>Factor de Agresión</b>	
Cirugía programada	1,2
Traumatismos	1,35
Sepsis	1,6
Quemados	2,1

En la edad infantil se utilizan otros cálculos simplificados para el cálculo de los requerimientos energéticos totales:

Edad	Kcal/kg/día
0 - 6 meses	120 (95-145)
6 - 12 meses	105 (80-135)
1 - 3 años	100 (70-135)
3 - 7 años	90 (65-115)
7 - 10 años	80 (55-115)
10-14 años (♂)	60 (45-85)
10-14 años (♀)	47 (35-65)

Otro método: - Monitor Corporal Multisensor portátil.

## Requerimientos proteicos

Edad (años)	Proteínas (gr/kg/día)
0 - 0,5	2,5 - 2,2
0,5 - 1	2,2 - 1,7
1 - 3	1,7 - 1,3
4 - 6	1,5
7 - 10	1,20
10-14	1

## Requerimientos líquidos

### Fórmula de Holliday-Segar

Peso corporal (kg)	Necesidades hídricas
Primeros 10 Kg	100 cc/kg
Segundos 10 Kg	50 cc/kg
Cada Kg adicional	20 cc/kg

Las necesidades aumentan un 13% por cada ° C.

## Establecimiento de vía de soporte más adecuada

**Soporte Nutricional:** aquel que provee nutrientes por vía oral, enteral o parenteral con fines terapéuticos. Incluye la provisión de soporte nutricional enteral o parenteral, y la administración de nutrientes terapéuticos para mantener y/o restaurar un óptimo estado nutricional y la salud.

El mantenimiento de un balance nitrogenado positivo y la adecuada retención nitrogenada son esenciales para asegurar el ritmo de crecimiento y desarrollo propios de cada etapa de la infancia.

Cuando se producen circunstancias patológicas de forma aguda o mantenida que condicionan aumento del gasto energético y/o dificultades para el ingreso adecuado de nutrientes, el organismo responde con mecanismos adaptativos, movilizándolo sus reservas y alterando la composición corporal como primer paso a la malnutrición.

Representan estos casos, aquellos en los que la alimentación oral es insuficiente para responder a las especiales demandas del organismo enfermo, requiriéndose métodos alternativos de nutrición. Ésta es la base de la alimentación artificial como soporte nutricional.

Consideraremos aquí los tipos y sus indicaciones. Cada tipo requeriría un capítulo aparte que no se adapta a la brevedad de este manual básico de referencia.

Tipos de soporte nutricional: nutrición enteral y nutrición parenteral.

### Nutrición Enteral

*"El intestino como la mejor vena del organismo"*.

Indicaciones:

- Siempre que la vía digestiva pueda ser utilizada total o parcialmente.
- RN pretérmino (alteraciones de coordinación entre la succión y la deglución).
- Alteraciones maxilofaciales, parálisis nerviosas, síndrome de Pierre-Robin, ...
- Ingesta insuficiente por problemas psicológicos, u otras circunstancias.
- Enfermedades digestivas:
  - Diarreas graves y/o prolongadas.
  - Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
  - Síndrome de Intestino Corto.
- Otras alteraciones: cardiopatías, hepatopatías, metabolopatías, nefropatías crónicas, fibrosis quística.
- Estados hipermetabólicos: enfermo crítico, cáncer.

### Nutrición Parenteral

Indicaciones:

- Casos en los que la vía digestiva sea imposible o insuficiente.
- Enfermedades o intervenciones quirúrgicas que contraindiquen la vía enteral al menos durante más de 5-6 días (en función del estado nutricional del paciente).
- Por aumento de los requerimientos por la enfermedad o pérdidas excesivas que no pueden ser cubiertas por alimentación enteral exclusiva (Nutrición Mixta).

### Criterios antropométricos de indicación de nutrición artificial

- Riesgo moderado de malnutrición

- Insuficiente aumento ponderal y/o pérdida significativa del percentil habitual.
- Disminución relación peso/talla ( $P < 10$ ;  $Z \text{ score} \leq 1,28$ ).
- Disminución del porcentaje de peso Standard ( $< 90\%$ ).
- IMC  $< P10$  (a partir de la pubertad).

- En estos casos la intervención nutricional se basará en:

- Medidas dietéticas.
- Nutrición Enteral oral.

- Riesgo elevado de malnutrición

- Pérdida de peso  $\geq 10\%$  aguda.
- Pérdida de peso  $> 5\%$  durante 3-6 meses.
- Relación peso/talla muy disminuida ( $P < 3$ ;  $Z \text{ score} \leq 1,88$ ).
- Disminución porcentaje de peso Standard  $< 85\%$ .
- Detención de la velocidad de crecimiento de causa nutricional.

- En estos casos la intervención nutricional se basará en:

- Nutrición Enteral oral /sonda (NG, gastrostomía).
- Nutrición Parenteral Total.
- Nutrición Mixta.

## Establecimiento de la fórmula nutritiva más correcta y adecuada

Consideraremos en este apartado solo las fórmulas de nutrición enteral artificiales, dejando para otro momento los alimentos naturales que son la base de la nutrición del niño sano. Tampoco se considerará (por motivo de espacio) las bases de la Nutrición Parenteral.

### Principios Básicos:

#### Fórmula Completa:

Aquella que contiene la cantidad suficiente de todos y cada uno de los nutrientes, esenciales y coesenciales, requeridos para cubrir la totalidad de las necesidades nutricionales del paciente y mantener un adecuado estado nutricional.

### Suplementos:

En ellos está presente uno o más nutrientes, son incompletos.

Diseñados para completar la dieta oral en aquellos pacientes en los que el consumo ordinario de alimentos resulta insuficiente para mantener un adecuado estado nutricional.

### Módulos:

Preparados enterales formados normalmente por solo uno o dos nutrientes.

La combinación de varios módulos puede usarse para formar una nutrición enteral "modular" completa.

### Fórmulas Completas:

En los 6 primeros meses de vida la leche materna o las Fórmulas Adaptadas representan la exclusividad de la alimentación del lactante al contener todos los nutrientes necesarios para el correcto crecimiento y desarrollo de éste. Las características en principios inmediatos de estas fórmulas se refieren en la siguiente tabla:

	Leche Materna (por 100 cc)	Fórmula de Inicio (por 100 cc)	Fórmula de Continuación (por 100 cc) (100 Kcal)
Energía (Kcal)	62 - 70	60 - 75	60 - 80
Proteínas (g)	0,9 - 1	1,2 - 2,04 (1,8-3 g/100 kcal)	1,62 - 3,24 (2,25-4,5 g/100 kcal)
Grasas (g)	3,8	2,72 - 4,42 (4,0-6,5 g/100 kcal)	2,37 - 4,68 (3,3-6,5 g/100 kcal)
Hidratos de Carbono (g)	7,1	4,8 - 9,5 (7-14 g/100 kcal)	5 - 10 (7-14 g/100 kcal)

Estos datos se aplican según la concentración de las fórmulas adaptadas (en general al 13-14%).

Por diversas patologías de índole preferentemente digestivas las fórmulas mencionadas para el lactante con funcionalidad digestiva normal, son sustituidas por otras fórmulas (Fórmulas Medicamentosas) que tratan de paliar el defecto funcional aludido. Estas Fórmulas se dividen en varios grupos:

- Fórmulas con proteínas de leche de vaca, sin lactosa.
- Fórmulas de proteínas de soja.
- Fórmulas de Hidrolizados Proteicos (Semielementales). No consideraremos en este apartado las Fórmulas HA, al no tener interés terapéutico.
- Fórmulas a expensas de aminoácidos (Fórmulas Elementales). **Tabla 1.**

Leches bajas en lactosa: Nidina 1 Confort (Nestlé); Almiron Modificado (Nutricia); O-lac 50 (Mead-Johnson); Similar L (Abbott); Novalac AC anticólico (Novalac).

DXM: Dextrinomaltosa.

Fórmulas de proteínas de soja. **Tabla 2.**

Fórmulas de Hidrolizados Proteicos (Semielementales). **Tabla 3.**

Fórmulas a expensas de aminoácidos (Fórmulas Elementales). **Tabla 4.**

A partir del año de edad, aparte de poder seguir utilizando las fórmulas ya referidas, se encuentran otras fórmulas para uso en la edad infantil (Fórmulas Poliméricas Pediátricas). Estas Fórmulas pueden ser isocalóricas (100-130 kcal/100 ml) o concentradas (aporte energético > 130 kcal/100 ml.). Las actualmente comercializadas se exponen en la **tabla 5.**

Igualmente existen en el mercado Fórmulas para tratamiento de determinados Errores Innatos del Metabolismo (subsidiarios de manejo nutricional), así como determinadas patologías orgánicas. **Tabla 6.**

Fórmulas y/o Suplementos indicados por Patologías Orgánicas. **Tabla 7.**

### Módulos nutricionales. **Tabla 8.**

Indicaciones para el uso de módulos o fórmulas modulares. **Tabla 9.**

Módulos de Hidratos de Carbono (composición por 100 gr de producto). **Tabla 10.**

Módulos Lipídicos (composición por 100 gr de producto). **Tabla 11.**

**Tabla 1. Fórmulas con proteínas de leche de vaca, sin lactosa.**

	Energía (kcal/100 g)	Proteínas (g/100 g)	Hidratos Carbono (g/100 g)	Grasas (g/100 g)
AL 110 (Nestlé)	503	12,6	56,8 DXM	25
Miltina sin lactosa (Milte)	513	11,5	53,5 DXM	27,9
Nutriben sin lactosa (Alter)	515	12,6	51,5 DXM	29
Almiron sin lactosa (Nutricia)	504	12,4	56,2 Polímetros de glucosa y maltosa	25,5
O-lac (Mead-Johnson)	520	12	53,4 DXM	29
Milupa GEA (Milupa)	515	12,3	55,3 Polímeros glucosa	27,2
Diarical (Sanutri)	517	12,6	51,5 DXM	29
Diarical pectina (Sanutri)	509	12,6	47 DXM 3,8 peptina	29
Blemil Plus SL (Ordesa)	510	12,5	56,5 DXM	26
Novalac A-D antidiarrea (Novalac)	477	18	54,8 DXM, almidón maíz, glucosa y fructosa	20

**Tabla 2. Fórmulas de proteínas de soja.**

	Energía (kcal/100 g) hídricas	Proteínas (g/100 g)	Hidratos Carbono (g/100 g)	Grasas (g/100 g)
Isomil (Abbott)	515	13,7	52,4	28
Miltina Soja (Milte)	500	11,8	57,6	24,7
Nutriben Soja (Alter)	515	13	54,8	27
Nutrisoja (Nutricia)	519	14,2	52	28,3
Prosobee (Mead-Jonhson)	524	15,6	51	28
Som 1 (Milupa)	519	14,2	52	28,3
Som 2 (Milupa)	499	15,4	52,9	25,2
Velactin (Sanutri)	498	14	55	24,7
Blemil Plus Soja 1 (Ordesa)	506	14,5	55,7	25
Blemil Plus Soja 2 (Ordesa)	487	15,5	56,7	22

**Tabla 3. Fórmulas de Hidrolizados Proteicos (Semielementales).**

	Energía (kcal/100 g)	Proteínas (g/100 g)	Grasas (g/100 g)	Hidratos Carbono (g/100 g)
Alfaré (Nestlé)	489	16,5 Hidrolizado SP	24	51,7 DXM
Almirón Pepti (Nutricia)	522	12,4 Hidrolizado SP	28,5 Sin MCT	54,2 DXM 33,3 g Lactosa 20,8 g
Blemil Plus FH (Ordesa)	488	13,5 Hidrolizado mixto C/SP 40/60	22 Con MCT	59 DXM
Damira 2000 (Sanutri)	490	12,0 Hidrolizado caseína	23,7 Con MCT	57,2 DXM
Lacto Damira (Sanutri)	503	12,6 Hidrolizado caseína	25,3 Sin MCT	57,2 DXM / Lactosa 32/24
Nutriben Hidrolizado (Alter)	515	12 Hidrolizado caseína	27 Sin MCT	55,7 Jarabe glucosa
Nieda Plus (Abbott)	486	15 Hidrolizado mixto C/SP 8/92	22	57 DXM
Nutramigen 1 (Mead Jonson)	500	14 Hidrolizado caseína	25 Sin MCT	55 Polímeros glucosa Almidón maíz
Nutramigen 2 (Mead Jonson)	490	15,8 Hidrolizado caseína	24 Sin MCT	53 Polímeros glucosa Almidón maíz
Pepdite (SHS)	472	13,8 Hidrolizado no lácteo (soja, colágeno)	23,2 5% MCT	52 Polímeros glucosa Almidón maíz
Pepdite 1+ (SHS) A partir de 12 meses	439	13,8 Hidrolizado no lácteo (soja, colágeno)	17,3 5% MCT	57 Polímeros glucosa Almidón maíz
Pepdite MCT (SHS)	453	13,8 Hidrolizado no lácteo (soja, colágeno)	18 75% MCT	59 Polímeros glucosa Almidón maíz
Pepdite MCT 1+ (SHS) A partir de 12 meses	453	13,8 Hidrolizado no lácteo (soja, colágeno)	18 75% MCT	59 Polímeros glucosa Almidón maíz
Peptinaut Jr. (Nutricia)	523	13,9 Hidrolizado SP	28,2 LCT/MCT 50/50	53,5 DXM
Pregestimil (Mead Jonson)	500	14 Hidrolizado caseína	28 Con MCT	51 Polímeros glucosa Almidón maíz
Pregomin (Milupa)	498	13,5 Hidrolizado no lácteo (soja, colágeno)	24 Sin MCT	57 DXM, almidón maíz

**Tabla 4. Fórmulas a expensas de aminoácidos (Fórmulas Elementales).**

	Energía (kcal/100 g)	Proteínas (g/100 g)	Grasas (g/100 g)	Hidratos Carbono (g/100 g)
Damira Elemental (Sanutri)	426	12,4 100% A.A. libres Taurina, glutamina	12,3 65% MCT	67,7 DXM Almiron modificado Sin lactosa
Neocate (SHS)	475	13 100% A.A.libres	23 5% MCT Grasa vegetal	54 DXM, polim. Glucosa, sin lactosa
Neocate advance (SHS) A partir de 12 meses	400	10 100% A.A. libres	14 Grasa vegetal 35% MCT	58,5 Polim. Glucosa Sin lactosa
Nutri 2000 Jr. (Nutricia)	501	11,4 100% A.A. libres	26,4 Grasa vegetal 100% LCT	54 DXM Sin lactosa

**Tabla 5. Fórmulas Poliméricas Pediátricas.**

	Energía (kcal)(*)	Proteína / Grasa / HC (gr) (*) (% calórico P/G/H)	Presentación
Fortini ® (Nutricia)	150	2,3/4,6/12,6 (9/41/50)	Bricks 200 ml.
Generaid Plus ® (SHS)	101	2,4/4,1/13,4 (9,5/37/53,5)	Botes de 400 gr.
Isosource Junior ® (Novartis)	122	2,6/4,7/17 (9/35/56)	Frasco 250 ml Chocolate, vainilla, Tutti- friti
Isosource Junior Fibra® (Novartis)	122	2,6/4,7/17 (Fibra 0,76 gr) (9/35/56)	Frasco 250 ml Chocolate, vainilla, fresa
Nutrini Energy ® (Nutricia)	150	2,7/4,5/12,3 (11/40/49)	Botes 250 ml.
Nutrini Energy Multi Fibra ® (Nutricia)	150	2,7/4,5/12,3 (Fibra 0,5 gr) (11/40/49)	Botes 200 ml.
Pediasure ® (Abbott)	100	2,8/5/11,2 (11,2/44,1/44,7)	Caja 200 ml. Chocolate, vainilla y fresa
Pediasure con Fibra® (Abbott)	100	2,8/5/11,2 Fibra 0,5 grs (11,2/44,1/44,7)	Bricks 200 ml. RTH 500 ml.
Pediasure Plus® (Abbott)	150	2,8/5/11,2 (11,1/44,5/44,4)	Bricks 200 ml.
Resource Junior ® (Novartis)	150	3/6,2/20,6 (8/37/55)	Bricks 200 ml. RTH 500 ml.
Resource CF ® (Novartis)	150 (sobre de 32,5 g)	1 sobre: 4,9/7,4/16 (Fibra 1,7 gr) (13/44/43)	Sobres 32,5 gr Vainilla, chocolate y neutro

(\*) Datos por 100 ml.

Tabla 6

INDICACIÓN	FÓRMULA	DESCRIPCIÓN
Fenilcetonuria	Línea PKU (Milupa) Líneas XP, Phlexy, P-am y Easiphen (SHS) Línea Phenyl-Free (Mead Johnson)	Exentas de fenilalanina
Cetoacidurias de cadena ramificada (Jarabe de Arce)	Línea MSUD (Milupa) Línea MSUD (SHS) MSUD (Mead Johnson)	Exentas de isoleucina, leucina y valina
Academias Propiónica y Metilmalónica	Línea OS (Milupa) Línea XMTVI (SHS)	Exentas de metionina, treonina y valina, y sin/pobre en isoleucina
Acidemia isovalérica	Línea LEU (Milupa) Línea XLEU (SHS)	Exentas de leucina
Aciduria glutárica	Línea GA (Milupa) Línea XLYS, Low Try (SHS)	Exentas de lisina y pobres en triptófano
Tirosinemia	Línea TYR (Milupa) Línea XPHEN, TYR y XPTM (SHS)	Exentas de tirosina y fenilalanina (algunas exentas de metionina)
Homocistinuria	Línea HOM (Milupa) Línea XMET (SHS)	Exentas de metionina (algunas enriquecidas en L-cistina)
Hiperlisinemia	Línea LYS (Milupa) Línea XLYS (SHS)	Exentas de lisina
Hiperglicinemia no cetósica	Línea XGLY y SER (SHS)	Exentas de glicina (algunas también exentas de serina)
Deficiencia de sulfitooxidasa	Línea XMET, CYS (SHS)	Exentas de metionina y cistina
Histidinemia	Línea HIST (Milupa) Histidon (SHS)	Exentas de histidina
Alteración de la oxidación de los ácidos grasos. Linfangiectasia	Monogen (SHS) Mezcla libre de grasas (SHS)	Baja en grasa y 90% de MCT. Sin grasa
Trastornos del ciclo de la urea	Línea UCD (Milupa) Dialamine, essential aminoacid mix (SHS)	Aminoácidos esenciales
Malabsorción glucosa-galactosa. Galactosemia	Galactomin 19 formula (SHS) Carbohydrate-free mixture (SHS)	Fructosa como carbohidrato. Muy bajo contenido de hidratos carbono
Deficiencia de adenosuccinato liasa	Módulo de D-ribosa (SHS)	D- ribosa
Hipercalcemia	Locasol fórmula (SHS)	Muy bajo contenido en calcio
Adrenoleucodistrofia	Aceite de Lorenzo (SHS) Aceites GTO. GTE (SHS)	Mezcla de GTO-GTE (4:1)
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	Cholesterol modulo (SHS)	Colesterol sobre base de hidratos carbono
Trastornos Peroxisomales	Docosagen	Módulo de DHA microencapsulado con proteína e hidratos carbono

**Tabla 7. Fórmulas y/o Suplementos indicados por Patologías Orgánicas.**

Indicación	Fórmula
Nefropatía	Kindergen (SHS), Suplena, Nepro (Abbott)
Hepatopatía	Generaid Plus, Hepatical (SHS)
Ricas en fibra	Jevity Plus, Pediasure fibra (Abbott)
Diabetes	Diosip (Nutricia), Glucerna (Abbott) Clinutren diabetes (Nestlé)
Enfermedad de Crohn	Elemental 028 extra (SHS), Modulen ibd (Nestlé)
Fibrosis Quística	Scandishake mix, Emsogen, Peptide MCT (SHS) Resource CF (Novartis), FQ (Novartis)
Broncopatía	Pulmocare (Abbott), Respifor (Nutricia)
Quemados y situaciones de stress metabólico	Alitroq, Perative (Abbott), Impact (Novartis)
Distress respiratorio o riesgo de presentarlo	Oxepa (Abbott)
Quilotórax, linfangiectasia, abetalipoproteinemia, postoperatorio de cirugía cardíaca	Monogen (SHS)
Epilepsia refractaria	Ketocal (SHS)
Hipercalcemia	Locasol fórmula (SHS)

**Tabla 8. Módulos Nutricionales.**

Módulos Hidrato Carbono - Lípidos	Basic – P (Milupa) Línea Duocal, Energivit (SHS) Línea PDF (Mead-Jonhson)
Módulos Hidrato Carbono - Proteínas	Basic-F (Milupa) Mezcla libre de grasas, Dialamine, Hepatamine (SHS)
Módulos Lípidos - Proteínas	Basic – P (Milupa) Carbohydrate-free mixture (SHS) Producto 3232A (Mead-Jonhson)
Módulos Proteínicos Completo	Maxipro, mezcla completa de aminoácidos, Generaid, módulo de aminoácidos ramificados (SHS)
Módulos Lipídicos	Cholesterol modulo (SHS) Módulos aceites especiales: GTO, GTE, aceite de Lorenzo (SHS) LCT: Supracal, Solagen (SHS) MCT: Liquiden (SHS), aceite MCT (varios laboratorios). LCP: Docosagen, LCP cápsulas (SHS)
Módulos Hidrocarbonados	Fructosa, D-manosa, D-ribosa (SHS) DXM: Maxijul (SHS), Fantomalt (Nutricia), Polycose (Abbott)
Módulos Vitamínico y Oligoelementos	Maxivit, Maxivit Pediátrico, Phlexy-vits (SHS)

**Tabla 9. Indicaciones para el uso de módulos o fórmulas modulares.**

Indicaciones	Situación Clínica
Aumentar las calorías - Con Hidratos de Carbono - Con Lípidos	- Malnutrición energética - Estados hipermetabólicos - Cardiopatías Congénitas - Glucogenosis - Malabsorción - Linfangiectasia - Malnutrición energética - Estados hipermetabólicos - Displasia Broncopulmonar - Fibrosis Quística
Aumentar las Proteínas	- Trauma - Quemaduras - Cirugía
Disminuir las proteínas	- Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
Modificar la composición de la dieta	- Intolerancia a carbohidratos específicos - Fallo Hepático - Insuficiencia Renal - Aminoacidopatías - Otros Errores Innatos del Metabolismo

**Tabla 10. Módulos de Hidratos de Carbono (composición por 100 gr de producto).**

Nombre	Kcal	Total HC	DXM	Glucosa	Fructosa	Maltosa	Polisacáridos
Maxijul (SHS)	380	95	---	---	---	16,2	76,9
Fructosa módulo (SHS)	380	95	---	---	95	---	---
Oligosacáridos (Clinical Nutrition)	380	95	---	2,1	---	4,7	---
Fantomalt (Nutricia)	380	95	95	---	---	---	---
Polycose (Abbott)	380	94	94	---	---	---	---
Resource dextrinemaltose (SHS)	380 (tiene 0,5 g proteína)	95	87	---	---	---	---
Maltodextrina (Vegenatmed)	380	95	80	---	---	---	---

**Tabla 11. Módulos Lipídicos (composición por 100 gr de producto).**

Nombre	Kcal	HC Proteínas	Total Lípidos	TCM / TCL
HCT Wander (Novartis)	784	--- / ---	94,5	94,5 / ---
HCT oil (SHS)	855	--- / ---	95	89,5 (aceite coco) / 5,5
Liquigen (SHS)	450	--- / ---	50	47,1 (aceite coco) / 2,9
Solagen (SHS)	432	--- / ---	48	--- / 48 (aceite soja)
Supracal (SHS)	450	--- / ---	50	--- / 50 (aceite cacahuete)

**Tabla 12. Módulos Hidrocarbonatos y lipídicos (composición por 100 gr/100 ml. de producto).**

Nombre	Kcal	HC	Lípidos	% TCM / %TCL
Duocal (SHS) botes 400 grs.	492	72,7 gluc. desh. 59%	22,3 (maíz y coco)	35 / 65
Duocal (SHS) botellas 1 litro	158	23,4 gluc. desh. 59%	7,1 (maíz y coco)	30 / 70
Duocal /MCT (SHS) Botes 400 grs.	497	72 gluc. desh. 57%	23,2 (girasol y coco)	83 / 17

**Tabla 13. Módulos Proteicos (composición por 100 gr. de producto).**

Nombre	Kcal	Proteínas equivalentes	Tipo de Proteínas	HC	Lípidos
Promod (Abbott)	424,4	75,76 g.	Lactosuero	10,15 g.	9,09 g.
Maxipro (SHS)	400	75,5 g.	Lactosuero	7,5 g. (lactosa)	7,5 g.
Resource Protein Instant (Novartis)	375	91 g.	---	0,5 g.	1 g.
Proteína (Vegenat-med)	380	90 g.	caseína	< 0,2 g.	2 g.

## Valoración de la eficacia del soporte nutricional

Se realizará con arreglo a:

- Criterios clínicos, antropométricos y bioquímicos (en relación a los previos a la instauración del soporte nutricional).
- Por cumplimiento del objetivo marcado por el soporte nutricional.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Alcón Saez J.J. y col.: Nutrición Enteral en Pediatría. Indicaciones para su uso y revisión de las fórmulas existentes en España. Acta Pediátrica Española 2003; 62 (9): 413-19.
2. Alonso Salas M.T. y col: Guía práctica de Nutrición Parenteral y Enteral en Pediatría. Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla. 2002.
3. Cilleruelo M.L. y Calvo C.: Fórmulas Adaptadas para lactantes y modificaciones actuales de ellas. An. Pediatr. Contin. 2004;2(6): 325-38.
4. De Juana Velasco P.: Composición de las dietas de Nutrición Enteral: criterios de selección. Curso de Nutrición Enteral para farmacéuticos de hospital. Madrid 2005.

5. Gil Hernández A. y Comité de Nutrición de AEP: Bases para una alimentación complementaria adecuada de los lactantes y niños de corta edad. *An. Pediatr. (Barc)* 2006; 65 (5): 481-95.
6. Gómez Candela C. y col.: *Manual de Nutrición Clínica*. Hospital La Paz. Madrid.
7. Hernández Sáez M.R. y col.: Dietas Poliméricas en Pediatría. *An. Esp. Pediatr.* 1997; 47: 5-11.
8. Holliday MA, Segar WE: The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957; 19: 823-32.
9. Lama More R.: Nutrición Enteral. *Protocolos de la AEP: www.aeped.es*
10. Martínez Costa C.; Pedrón Giner C.: Valoración estado nutricional. *Protocolos de la AEP: www.aeped.es*
11. Moreno Villares J.M. y col.: Cómo enriquecer la alimentación del lactante: uso de módulos nutricionales. *Acta Pediátrica Española* 2003; 61 (8): 406-12.
12. Pascual M.J.; Ramos E.: Fórmulas especiales en Pediatría. *An. Pediatr. Contin.* 2004;2(6): 339-50.
13. Pedrón Giner C. y col.: Indicaciones y técnicas de soporte nutricional. *An. Esp.Pediatr.* 2001; 55 (3): 260-6.
14. Shoefield WN: Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Human Nutrition: Clinical Nutrition* 1985; 39C (Supl. 1): 5-41.

# CAPÍTULO 8: NUTRICIÓN ENTERAL

J.M. Rabat-Restrepo, C. Campos-Martín

UNCYD. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

## Introducción

La nutrición enteral (N.E.) es una técnica de soporte nutricional, por la cual, se suministra una dieta nutricionalmente completa (que contenga proteínas o aminoácidos, carbohidratos, lípidos, agua, minerales, vitaminas y con/sin fibra) directamente al aparato digestivo. La sonda puede estar localizada en estómago, duodeno o yeyuno a través de la vía nasal u ostomías. La mayoría de las sondas pueden ser colocadas a pie de cama, pero otras precisan técnicas de endoscopia, cirugía o técnicas radiológicas. La nutrición enteral por sonda no es exclusiva y puede ser utilizada en combinación con otras modalidades de soporte nutricional: oral o parenteral.

A todos los pacientes con nutrición enteral por sonda se les realizará una valoración nutricional inicial y un seguimiento continuado y así mismo se les informará a ellos y/o cuidadores sobre la modalidad de soporte que van a recibir, los posibles riesgos y el tiempo aproximado que va a durar el soporte nutricional.

## Realización práctica de la nutrición enteral

La nutrición enteral es una técnica eficaz y sencilla, de fácil manejo y con escasas complicaciones. Su práctica sin embargo debe adaptarse a unas normas precisas de actuación para conseguir los objetivos deseados y evitar complicaciones. El hecho de que sea una práctica cada día más extendida y cuya responsabilidad de prescripción y control esté en manos de profesionales con distinto grado de experiencia y forma-

ción, obliga a la instauración de un protocolo en el que se establezcan claramente los pasos a seguir:

1. Indicación de nutrición enteral.
2. Contraindicaciones de la nutrición enteral.
3. Elección de la vía de acceso más adecuada.
4. Valoración nutricional y cálculo de los requerimientos del paciente.
5. Elección de la fórmula a utilizar.
6. Pautar el método de administración idóneo.
7. Contar con el equipamiento técnico necesario.
8. Establecer los controles necesarios (prevención de complicaciones).
9. Seguimiento y retirada del tratamiento

## Indicación de nutrición enteral

Los pacientes candidatos a la nutrición enteral por sonda son los que no pueden, no deben o no quieren comer y tienen el tracto gastrointestinal anatómicamente y funcionalmente útil y de fácil acceso. La vía enteral debe considerarse como la más fisiológica para el aporte de nutrientes y, siempre que sea factible, se ha de priorizar su utilización en relación a la vía parenteral. **Tabla 1.**

## Contraindicaciones para la nutrición enteral

La N.E. está contraindicada cuando el tracto G.I. no

### CORRESPONDENCIA

J.M. Rabat Restrepo  
Unidad de Nutrición Clínica y Dietética  
Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

rabatus.es

Tabla 1

INDICACIONES DE LA NUTRICIÓN ENTERAL	EJEMPLOS	
Alteraciones mecánicas de la deglución	Lesiones traumáticas de cabeza y cuello Tumores de cabeza y cuello Cirugía maxilofacial y ORL Cirugía del aparato digestivo Estenosis parciales del tubo digestivo Secuelas de radioterapia y quimioterapia Hiperemesis gravídica	
Alteraciones neuromotoras de la deglución	Accidentes cerebro-vasculares Tumores cerebrales Secuelas de traumatismos y cirugía craneo-encefálica Disminución del nivel de conciencia Enfermedades desmielinizantes o degenerativas Trastornos del sistema nervioso autónomo	
Alteraciones de la digestión y absorción de nutrientes	Síndromes de malabsorción Pancreatitis Enfermedad inflamatoria intestinal Enteritis rálica Fístulas intestinales Síndrome intestino corto quimioterapia	
Necesidades especiales de nutrientes	Sepsis Quemaduras Politraumatismos Encefalopatía hepática	Insuficiencia renal Fibrosis quística VIH Cáncer
Negación del consumo de alimentos	Enfermedades psiquiátricas: depresión severa, Anorexia nerviosa, Alzheimer	

esté funcionando ni accesible y/o se requiera mantener en reposo. Como ejemplos:

- Obstrucción intestinal total.
- Perforación intestinal.
- Ileo severo de intestino delgado.
- Vómitos incoercibles.
- Hemorragia digestiva aguda.
- Fístulas entéricas de débito alto.
- Incapacidad total para absorber nutrientes o diarrea grave.

Existen ciertas situaciones clínicas (como pancreatitis, fístulas digestivas, isquemia intestinal, intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) en las que, presumiblemente, la N.E. presentará mayor incidencia de complicaciones, lo cual no contraindica la N.E. sino que obliga a una monitorización más cuidadosa de la misma.

## Vías de acceso en nutrición enteral

El objetivo de esta sección es asegurar que, una vez tomada la decisión de nutrir al enfermo por la vía enteral a través de una sonda, la vía de acceso que elijamos sea apropiada para la patología que presenta el paciente a la vez que segura y confortable. Las técnicas utilizadas para el acceso al tubo digestivo:

Técnicas no invasivas: vía transnasal: sondas nasogástricas, nasoduodenales y nasoyeyunales.

Técnicas invasivas: Ostomías: gastrostomía y yeyunostomía, endoscópica, quirúrgica o radiológica.

La selección de la vía de acceso depende de:

- Duración estimada del soporte nutricional.
- Del funcionamiento de los distintos tramos del tubo digestivo.
- Situación clínica del paciente y patología de base.

- Si existe o no riesgo de aspiración.

Si se considera que el tiempo previsto de duración de la nutrición enteral va a ser superior a 4-6 semanas, debe procederse a un acceso definitivo a través de una ostomía en alguno de los tramos del tracto gastrointestinal.

La situación clínica del paciente y su patología de base nos orientarán de la conveniencia de infundir en estómago o en intestino (duodeno o yeyuno) en función sobre todo del vaciamiento gástrico y del peligro de broncoaspiración.

**Técnicas no invasivas:** Sondas de alimentación transnasal.

Descripción:

Las sondas de alimentación nasoenterales se refieren a cualquier sonda que utiliza la vía transnasal y la situación del extremo distal se determinará en función de la situación clínica del paciente, valorando sobre todo la existencia o no de vaciamiento gástrico alterado y de reflujo gastroesofágico, situaciones ambas que pueden favorecer episodios de broncoaspiración. Dependiendo del lugar que vayamos a infundir nos referiremos a ella como: nasogástrica, nasoduodenal, nasoyeyunal.

Contraindicaciones:

- Alimentación a largo plazo (superior a 6 semanas).
- Estenosis esofágica.
- Fístulas esofágicas.
- Fracturas o hemorragias nasales.

NOTA: las varices esofágicas, no son una contraindicación a priori, pero sí requieren mucha precaución al insertar la sonda. Es conveniente que lo realice una persona experta y con mucha experiencia. **Tabla 2.**

**Técnicas invasivas:** Nutrición por sondas de ostomía.

La nutrición por sondas de ostomía se refiere a la colocación quirúrgica, radiológica o endoscópica, para nutrición, de una sonda o catéter en cualquier segmento del tracto digestivo. Está indicada cuando se prevé un tiempo de administración de la N.E. superior a 4-6 semanas, especialmente en nutrición enteral domiciliaria o cuando no se hallen disponibles o sea dificultoso mantener las vías nasoentéricas.

La colocación de un catéter para N.E. puede hacerse por distintas vías: estómago, duodeno y yeyuno.

### Nutrición por sonda de gastrostomía

Consiste en la colocación de un tubo en el interior del estómago que se exterioriza a través de la pared abdominal con fines nutricionales o de descompresión. La colocación puede hacerse quirúrgicamente, técnica endoscópica (PEG) o radiológica. **Tabla 3.**

NOTA: Esta lista no es exhaustiva y se deben de tener en cuenta las circunstancias particulares de cada individuo que pueden influir en la indicación o en el éxito de la técnica<sup>19</sup>.

**Tabla 2. Guía para seleccionar la vía de acceso nasoenteral.**

Situación	Lugar de perfusión	Fundamento (Ventajas / Inconvenientes)
El paciente requiere nutrición durante ≤ 4 - 6 semanas	Sonda nasoenteral	Menos invasiva, mejor coste/efectividad
Aparato digestivo anatómico y funcionalmente útil y no existe riesgo de broncoaspiración	Sonda nasogástrica Elija sondas de poliuretano o silicona Calibre <sup>3</sup> : - Adultos: 8-12 french (Fr) - Niños: 5-8 Fr Longitud 70- 105 cm	Más fisiológica, fácil acceso <b>Mayor riesgo de aspiración</b>
Vaciamiento gástrico enlentecido Episodios previos de aspiración Reflujo gastroesofágico	Sonda Postpilórica: nasoduodenal / nasoyeyunal  Elija sondas de una longitud 105-145	Menos invasiva, mejor coste /efectividad Menor riesgo de aspiración <b>Acceso más dificultoso</b> <b>Posible migración retrógrada de la sonda</b> Longitud adecuada que permita llegar al lugar de perfusión deseada

<sup>3</sup> El calibre de la sonda se refiere al diámetro externo y se expresa en unidades French (Fr), siendo 1 Fr = 0,33mm.

**Tabla 3. Contraindicaciones.**

Absolutas	Relativas: deben valorarse individualmente
<p><b>Generales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Supervivencia prevista inferior a 6 semanas.</li> <li>- Alteraciones graves de la coagulación.</li> <li>- Procesos infecciosos, sépticos graves.</li> <li>- Insuficiencia cardíaca o insuficiencia respiratoria.</li> </ul> <p><b>Locales:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ascitis e hipertensión portal.</li> <li>- Peritonitis o infecciones abdominales activas.</li> <li>- Proceso inflamatorio o tumoral en el trayecto.</li> <li>- Estenosis esofágica no dilatada.</li> <li>- Imposibilidad de transiluminación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cirugía gástrica o abdominal previa.</li> <li>- Obesidad mórbida.</li> <li>- Reflujo gastroesofágico y/o esofagitis erosiva.</li> <li>- Fístulas intestinales.</li> <li>- Hepatopatías.</li> <li>- Hipertensión portal.</li> <li>- Diarrea severa.</li> <li>- Vómitos incoercibles.</li> <li>- Disfunción de la motilidad intestinal.</li> </ul>

### Gastrostomía endoscópica percutánea (PEG)

Es una técnica mínimamente invasiva que puede realizarse en la sala de endoscopias, requiriendo sólo anestesia local, sedación ligera. Y previa administración antibiótica profiláctica. Consiste en la colocación por punción gástrica directa a través de la pared abdominal y mediante seguimiento endoscópico de una sonda para alimentación cuyo extremo distal se sitúa en estómago y el extremo proximal se exterioriza y sujeta a la pared abdominal. El tiempo necesario para toda la técnica oscila entre 15- 20 minutos.

### Gastrostomía percutánea radiológica

Es una variante de la anterior, que no requiere endoscopia. La punción se hace por fluoroscopia previa insuflación del estómago con aire. Es un procedimiento considerado seguro, eficaz, rápido de realización, aproximadamente 15 – 20 minutos, sin precisar anestesia general y realizándose incluso de forma ambulatoria.

Las principales indicaciones se centran en la imposibilidad de paso del endoscopio, con independencia de su origen y en la imposibilidad de transiluminación, siendo las demás indicaciones similares a la endoscopia.

### Gastrostomía quirúrgica

Consiste en la colocación de una sonda para nutrición en estómago mediante cirugía. Está indicada en aquellos casos en que no pueden utilizarse técnicas menos invasivas o cuando se aprovecha el propio acto quirúrgico en una patología que se supone necesitará N.E. durante más de 6 semanas. Existen tres técnicas habituales: Gastrostomía de Stamm, Gastrostomía de Witzell y Gastrostomía de Janeway. Esta última es la técnica de elección cuando se presume que va a ser permanente.

### Nutrición por sonda de yeyunostomía

La yeyunostomía consiste en la colocación de un tubo en la luz yeyunal exteriorizado a través de la pared abdominal. Está indicado sobre todo en pacientes con carcinoma de esófago o de estómago, enfermedad péptica ulcerosa, obstrucción del tracto de salida gástrico tras gastroenterostomías, traumatismo gástrico, etc. Una ventaja importante de la yeyunostomía en relación con la gastrostomía, es la disminución del reflujo gastroesofágico, menor riesgo de broncoaspiración, y el inicio precoz de la alimentación en el postoperatorio.

Su indicación debe ser rutinaria en cirugía digestiva alta, especialmente en pacientes desnutridos o en los que se prevea una alta incidencia de dehiscencias y fugas anastomóticas. **Gráfico 1.**

### Valoración nutricional y cálculo de requerimientos

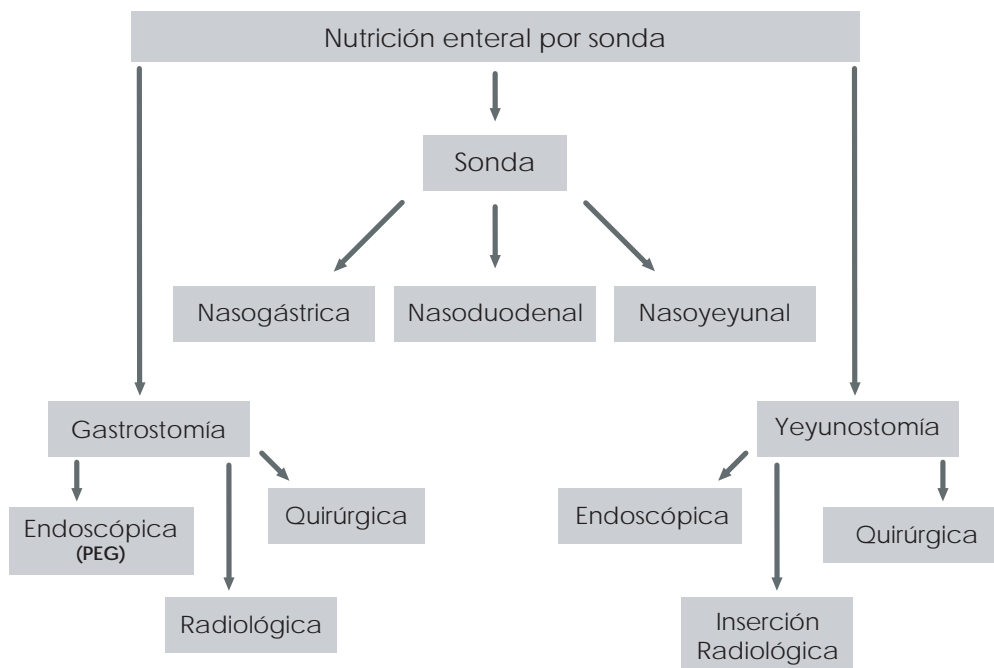
Valoración nutricional: a todos los pacientes con nutrición enteral por sonda se les realizará una valoración inicial de su estado nutricional.

Podemos resumir que se considera a un paciente malnutrido si presenta alguno de los siguientes criterios:

- IMC igual o menor de 18,5kg/m<sup>2</sup>.
- Pérdida de peso involuntaria mayor del 10% en los últimos 3-6 meses.
- IMC menor de 20 kg/m<sup>2</sup> y pérdida de peso involuntaria del 5% en los últimos 3-6 meses.

Considerar la necesidad de soporte nutricional en los pacientes en riesgo de malnutrición, definida ésta como:

- Ausencia o "muy poca" ingesta de alimentos por



**Gráfico 1** Vías de acceso para la N.E por sonda

más de 5 días previos o se prevé que no podrá comer nada o casi nada en los próximos 5 días.

- Pacientes con un grado de malabsorción importante y/o pérdidas elevadas de nutrientes y /o necesidades nutricionales aumentadas debido a situaciones de estrés metabólico y catabolismo.

**Cálculo de requerimientos**

El cálculo de los requerimientos energéticos, proteicos y de nutrientes específicos será personalizado y quedará registrado en la Historia clínica del paciente.

Cálculo de los requerimientos energéticos: es muy importante para prevenir la sobrealimentación o la alimentación insuficiente de los pacientes. Lo ideal, sería utilizar la calorimetría directa o indirecta que proporciona una determinación ajustada del gasto calórico. En la práctica clínica se utiliza la ecuación de Harris Benedict aplicando los factores de corrección, según el grado de actividad y grado de stress:

Mujeres:  $Kcal = 65,1 + (9,56 \times P) + (1,85 \times A) - (4,68 \times E)$

Varones:  $Kcal = 66,5 + (13,75 \times P) + (5,0 \times A) - (6,78 \times E)$

(E= edad en años; P= peso en kg; A= altura en centímetros)

La fórmula de Harris-Benedict sólo se puede utilizar en personas sanas y en reposo. Long propuso correcciones a la misma para calcular el Gasto Energético Global (GEG) de sujetos sometidos a diversas situaciones clínicas:

- $GEG = GER (H-B) \times \text{Factor de Actividad} \times \text{Factor de Agresión}$

**FACTOR DE ACTIVIDAD**

- Reposo en cama..... 1,0
- Movimiento en la cama ..... 1,2
- Deambular..... 1,3

**FACTOR DE AGRESIÓN**

Coeficiente de ajuste para la ecuación de Harris-Benedict. **Tabla 4.**

Existe una fórmula rápida de cálculo aproximativo:

Hombre:  
1 kcal / hora / kg de peso ó peso en Kg x 24

Mujer:  
0,9 kcal / hora / kg de Peso ó (peso en Kg x 24) x 0,9

Así el Gasto Energético Global, para el adulto normal y sano, se sitúa en torno a unas 30 kcal/kg de peso/día.

Pacientes sedentarios	20 – 25 kcal/kg
Pacientes gravemente enfermos	25 – 30 kcal/kg
Pacientes hipermetabólicos	30 – 35 kcal/kg

**Tabla 4. Coeficiente de ajuste para la ecuación de Harris-Benedict.**

	Factor de estrés
<b>Infección:</b>	
- Leve	1,2
- Moderada	1,4
- Grave	1,6
<b>Cirugía:</b>	
- Menor	1,1
- Mayor	1,2
<b>Traumatismo:</b>	
- Esqueleto	1,35
- Craneal	1,6
<b>Quemados</b>	
40% superficie corporal quemada	1,5
60% superficie corporal quemada	1,9

## Necesidades proteicas

La presencia de estrés metabólico y enfermedad, incrementan las necesidades de aporte proteico, y las recomendaciones estándares (de 0,8 g de proteína por kg de peso y día) son insuficientes en los pacientes hospitalizados y se sitúan en torno a 1,3 – 1.5 g de proteína/kg peso/ día (aproximadamente del 15% al 22 % del total de las calorías a aportar).

## Requerimientos de agua y electrolitos

Como regla general se puede decir que se requiere 1 ml de agua por cada kcal de la alimentación. Igualmente podemos estimar las necesidades de agua a partir del peso y la superficie corporal.

En el sujeto enfermo es necesario realizar un cuidadoso balance hídrico prestando especial atención a las pérdidas extraordinarias. Igualmente en pacientes con insuficiencia renal o cardíaca debemos ser muy cuidadosos en el aporte de líquidos.

Los aportes de electrolitos estarán en dependencia de las pérdidas de los mismos y de su nivel en plasma.

## Elección de la fórmula de nutrición enteral

Una nutrición enteral adecuada pasa indefectiblemente por la correcta elección de la dieta que se va a administrar. Se ha generalizado el uso de fórmulas de nutrición enteral constituidas por una mezcla definida de macro y micronutrientes. En la actualidad está prácticamente contraindicado el uso de fórmulas culinarias, compuestas por alimentos naturales cocinados, triturados y tamizados si se trata de nutrir al paciente a través de una sonda enteral. Se desaconseja su utilización

al no poderse precisar con exactitud la cantidad de nutrientes administrada, el elevado riesgo de contaminación de la alimentación, la necesidad de utilizar sondas de grueso calibre y la frecuente obstrucción de la sonda.

La amplia variedad existente de preparados químicamente definidos para nutrición enteral, que permite su adaptación a las necesidades de casi cualquier paciente, nos obliga a conocer sus formas de clasificación para poder seleccionar la más adecuada a las condiciones clínicas de cada uno de ellos.

## Clasificación de las fórmulas de N.E. **Tabla 5.**

### Tipos de fórmulas para nutrición enteral según el aporte de nutrientes\*

1. Fórmulas nutricionalmente completas: son aquellas fórmulas que administradas como única fuente alimentaria, son capaces de cubrir todos los requerimientos nutricionales con un volumen no superior a 3500 ml al día.
2. Suplementos: son productos diseñados para complementar una alimentación oral. No son fórmulas completas ni necesariamente equilibradas, por lo cual no pueden constituir una fuente exclusiva de alimentación.
3. Módulos: son preparados constituidos por un único nutriente.

En caso de necesidad de continuidad de la nutrición enteral en el domicilio al alta hospitalaria, las fórmulas completas son subvencionadas por el SNS, previo informe justificativo de la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética.

Las fórmulas enterales deben estar inscritas en el registro sanitario de alimentos como "Alimentos para Usos Médicos Especiales".

1. Fórmulas nutricionalmente completas de uso general.

Las fórmulas completas utilizadas en N.E. son mezclas de los tres nutrientes básicos: carbohidratos, proteínas y grasas, junto con vitaminas y minerales.

Desde un punto de vista clínico y sobre todo con el objetivo de facilitar la selección de las fórmulas, es mucho más útil utilizar como criterio de clasificación la forma de aportar las proteínas y su cantidad.

## Fórmulas poliméricas

Son mezclas de nutrientes en forma macromolecular. La mayoría se presentan en forma líquida, son isotónicas o solo moderadamente hipertónicas. Los hidratos de carbono se

**Tabla 5. Criterios para clasificar las fórmulas enterales.**

CRITERIO	CLASIFICACIÓN
Aporte completo o no de nutrientes	- Dietas nutricionalmente completas. - Módulos nutricionales. - Suplementos.
Forma en que se aportan las proteínas	- Poliméricas: Proteínas enteras o péptidos grandes. - Oligomonoméricas: Péptidos pequeños o aminoácidos libres.
Porcentaje proteico	- Normoproteicas: <18% del VCT. - Hiperproteicas: >18% VCT.
Densidad calórica	- Hipocalóricas: <1 kilocaloría/ml - Isocalóricas: 1 kilocaloría/ml. - Hipercalóricas: >1,5 kilocaloría/ml.
Contenido y tipo de fibra	- Sin fibra. - Con fibra. - Fermentable. - No fermentable. - Mezcla.
Osmolalidad /osmolaridad mOsm/kg/mOsm/l	- Isotónicas:350 mOsm/kg (300mOsm/l). - Moderadamente hipertónicas:350 y 550 mOsm/kg (300-400 mOsm/l). - Hipertónicas : >550 mOsm/kg.
Uso General	Dietas Generales: Fórmulas con características variables de composición diseñadas para cubrir las necesidades nutricionales de la mayoría de los pacientes.
Uso específico	Dietas Especiales: Fórmulas diseñadas específicamente para una determinada patología y que pretende no sólo actuar como fuente alimenticia sino modificar el curso evolutivo y/o pronóstico de la enfermedad para la que ha sido diseñada.

encuentran en forma de polisacáridos (dextrinomaltoza y almidón) y representan entre un 55 y un 40% del total de calorías. La grasa representa el 30-35% del valor calórico total y suele ser en forma de triglicéridos de cadena larga, aunque existen un número importante de fórmula con cantidades variables de triglicéridos de cadena media.

Según el porcentaje de proteínas sobre el valor calórico total, las fórmulas se pueden clasificar en:

1. Poliméricas normoproteicas normocalóricas: Su composición consiste en 50-50% del valor calórico total procedente de hidratos de carbono, (almidón de maíz, dextrinomaltoza, sacarosa) un 30-35% en forma de grasas vegetales, y un 18-20% en forma de proteínas (intactas o hidrolizadas grandes), con una relación kcal no proteicas/g de nitrógeno de 120 a 150. Su osmolalidad oscila entre 200 y 370 mOsm/l; y su densidad calórica está en torno a 1 kcal/ml.

2. Poliméricas normoproteicas hipercalóricas: Similares a las anteriores, pero con una densidad calórica entre 1,5 y 2 kcal/ml, y con osmolalidad superior a 330 mOsm/l.

3. Poliméricas hiperproteicas: Presentan un 22-30% del volumen calórico total en forma de proteínas, con una relación kcal no proteicas/g de nitrógeno de 75 a 120. Las fuentes de macronutrientes, la densidad calórica y la osmolalidad son similares al resto de las dietas poliméricas.

Aporte de fibra:

En general todas las fórmulas anteriores están formuladas con o sin fibra. En caso de llevarla, aportan fibra alimentaria, de 40 a 100 g/1000 kcal. Se utiliza fibra soluble, insoluble o una mezcla de ambas.

### Fórmulas oligoméricas

Compuestas por nutrientes hidrolizados, que se pueden absorber aún con el tubo digestivo disfuncional. Se presentan en forma de polvo de sabor neutro aunque algunas vienen en forma líquida y saborizadas. El porcentaje de hidratos de carbono es superior al de las dietas poliméricas, más del 55%

del VCT; las fuentes son dextrinomaltoza, maltosa, sacarosa y/o fructosa. La cantidad de grasas es menor y suelen llevar TCM fundamentalmente.

Según la forma en que se presentan las proteínas se clasifican en:

1. Oligoméricas peptídicas: aportan las proteínas en forma de péptidos de 2 a 6 aminoácidos, algunas contienen pequeñas cantidades de aminoácidos libres. Las fuentes suelen ser lactoalbúmina, proteínas séricas y soja. Pueden ser normoproteicas e hiperproteicas. La densidad calórica es de 1 kcal/ml y la osmolalidad superior a 330 mOsm/l.

2. Elementales: llevan L-aminoácidos como fuente proteica. Tienen un contenido mayor en carbohidratos, mezcla de triglicéridos de cadena media y larga y elevada osmolalidad. A pesar de lo que se creía en un principio, la absorción intestinal de los aminoácidos libres es más lenta y costosa que la absorción de los dipéptidos o tripéptidos, y la tolerancia gastrointestinal es peor que con las fórmulas peptídicas o las poliméricas

Pancreatitis aguda severa, con intestino funcionando, utilizando una fórmula elemental o polimérica por vía enteral, como primera opción: grado de evidencia A.

Síndrome de intestino corto con colon intacto: se debe usar como primera opción una fórmula polimérica, rica en carbohidratos complejos y baja en grasas: grado de evidencia A.

Enfermedad inflamatoria intestinal: fórmula polimérica. Si no fuera tolerada, se pasaría a una fórmula oligomérica.

Fístula intestinal: fórmula polimérica.

Pacientes con elevado stress metabólico: fórmulas hiperproteicas: grado de evidencia B.

Grandes quemados: grado de evidencia A.

**Gráfico 2.**

**Recomendaciones para la práctica clínica**

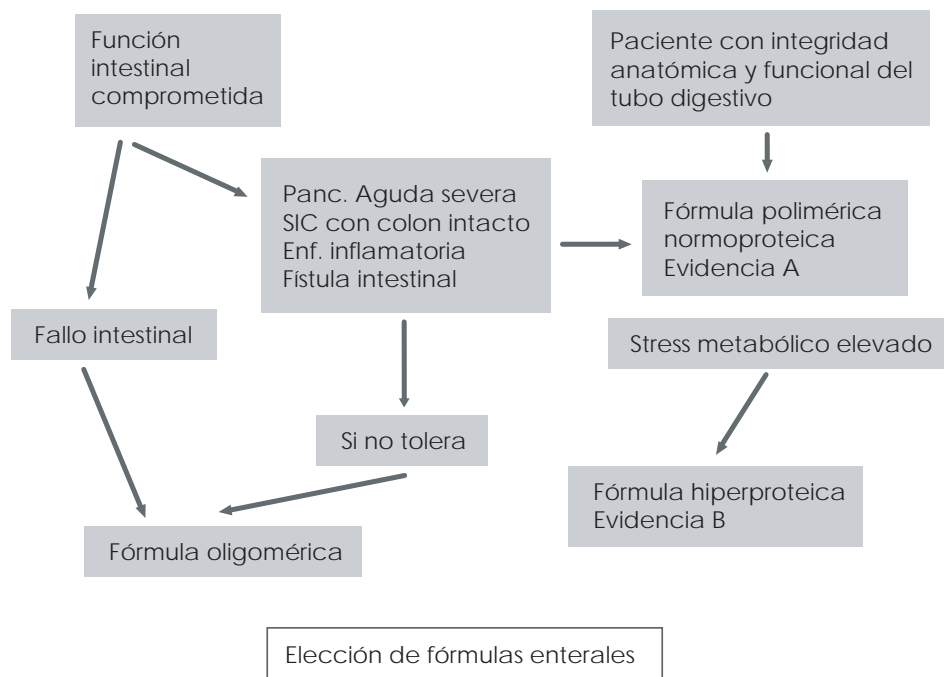
Si el paciente presenta integridad anatómica y funcional del tubo digestivo, se debe elegir una fórmula polimérica: Grado de evidencia A.

Sin embargo en la mayoría de patologías gastrointestinales también es adecuado utilizar una fórmula polimérica, quedando reducida la idoneidad de las fórmulas oligoméricas a unas pocas indicaciones:

**Fórmulas especiales**

Especialmente diseñadas para determinadas situaciones fisiopatológicas, en las que los requerimientos nutricionales son diferentes a los habituales. La intencionalidad de su administración es proporcionar un beneficio mayor que las dietas estándar ya que pretende no sólo actuar como fuente alimenticia sino modificar el curso evolutivo y/o pronóstico de la enfermedad para la que ha sido diseñada.

Son fórmulas poliméricas u oligomonoméricas que, bien alterando la cualidad o la cantidad de algún macro o mi-



**Gráfico 2**

cronutriente, o bien añadiendo nutrientes especiales, se apartan de la composición habitual del resto de las fórmulas de nutrición enteral.

Actualmente existen las siguientes fórmulas específicas: Insuficiencia Renal, Hiperglucemia y diabetes mellitas, Hepatopatía, Insuficiencia Respiratoria, Situaciones de estrés metabólico, Úlceras por presión, Paciente neoplásico, etc.

## Recomendaciones para la práctica clínica

### Fórmulas para hepatopatía crónica:

Aportan 10-15% del VCT en forma de proteínas, enriquecidas en aminoácidos de cadena ramificada, TCM y pobres en sodio. Se recomiendan en pacientes con encefalopatía hepática (grado de evidencia A) no para los pacientes con hepatopatía estable.

### Fórmulas para insuficiencia renal crónica:

Contienen 5-10% del VCT en forma de proteínas, con una relación kcal no proteicas/ g de nitrógeno superior a 200. El porcentaje de hidratos de carbono y grasas es mayor, y están restringidos el sodio, fósforo y potasio. Existen fórmulas para pacientes en situación de prediálisis y de hemodiálisis. Se recomiendan con grado de evidencia A las primeras, sin evidencia aún suficiente para las fórmulas especiales para hemodiálisis.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica, en hemodiálisis o diálisis peritoneal, desnutridos o en estado de hipercatabolismo necesitan un mayor porcentaje de proteínas (grado de evidencia B).

### Fórmulas para pacientes con diabetes mellitus:

Existen en la actualidad diversas fórmulas específicas para diabetes, tanto en forma de suplementos como de dietas completas. Estas fórmulas ofrecen aportes variables de nutrientes entre el modelo de dieta muy rica en grasa (50%VCT) o el modelo de dieta equilibrada (51% CH, 33% grasas). En general en comparación con fórmulas estándares, las fórmulas específicas de diabetes son típicamente más altas en grasas (35% - 40% de la energía), destacando un mayor aporte de grasas monoinsaturadas (60% del aporte de grasas), son ricas en fibra y contienen hasta un 15% de la energía en forma de fructosa.

Las fórmulas ricas en grasas monoinsaturadas producen a corto plazo una menor respuesta glucémica que las ricas en hidratos de carbono, con un nivel de evidencia A.

En los casos de hiperglucemia de estrés se ha demostrado que disminuyen los requerimientos de insulina con el uso de una fórmula específica, con un nivel de evidencia B

### Fórmulas especiales para insuficiencia respiratoria:

Contienen 28-30% del VCT en forma de hidratos de

carbono y más del 50% como lípidos. Actualmente no se ha demostrado ventaja frente a fórmulas estándar en estos pacientes; sí parece obtenerse mejoría con fórmulas enriquecidas en omega 3, en pacientes con síndrome de distress respiratorio del adulto.

### Fórmulas inmunomoduladoras:

Son fórmulas hiperproteicas que estimulan el sistema inmune a través de nutrientes específicos, como arginina, glutamina, taurina, ácidos grasos omega 3, antioxidantes, ribonucleótidos. Se ha encontrado utilidad como soporte nutricional perioperatorio en pacientes sometidos a cirugía oncológica de cuello, cirugía mayor abdominal, en casos de traumatismo severo, con grado A de evidencia. Están contraindicados en pacientes que precisen cuidados críticos (UCI).

## Métodos y pautas de administración

La pauta y el método de administración de la fórmula se ajustarán a las necesidades de cada paciente. Es de suma importancia que ésta se planifique y efectúe de modo conveniente, respetando los principios de actuación y las diversas fases de la nutrición que deberá ser progresiva.

Los tres métodos principales para infundir la fórmula son: la bomba de infusión, el goteo gravitatorio o la jeringa. La pauta de administración dependerá de la situación clínica del paciente, del lugar de perfusión (estómago, intestino) y evidentemente, del tipo de vida que haga el paciente y de la tolerancia demostrada, pudiéndose optar por:

- La infusión continua durante 24 horas o continua sólo durante el día o la noche.
- Infusión intermitente a lo largo del día, simulando los horarios normales de ingesta. **Tabla 6.**

## Equipamiento técnico en nutrición enteral

En este apartado se han producido también importantes avances en los últimos años. Los componentes del sistema de aplicación de la N.E. han sufrido diferentes modificaciones para facilitar la administración y prevenir parte de las complicaciones. Este material consiste en:

1. Contenedores
2. Sondas
3. Líneas de infusión
4. Nutribombas

CONTENEDORES (recipiente que contiene la fórmula de nutrición enteral).

**Tabla 6. Pautas de administración.**

PROBLEMA	INTERMITENTE	CONTINUA
CARACTERÍSTICAS	Alterna periodos de infusión con reposo digestivo.	Pautas continuas de 12 a 24 horas.
INDICACIONES	Pacientes que deambulan, tracto Gastrointestinal sano y vaciado gástrico normal.	Nutrición en yeyuno e intolerancia al régimen intermitente.
VENTAJAS	Más fisiológico, sencillo, económico y permite un horario flexible.	Mejor tolerancia, menor incidencia de : residuo gástrico, distensión abdominal, broncoaspiración, reflujo gastroesofágico y diarrea.
INCONVENIENTES	Ocasionalmente intolerancia y elevados residuos gástricos.	Deambulación restringida, mayor tecnología y costos (con bomba).
MÉTODO	JERINGA, GRAVEDAD Y BOMBA	GRAVEDAD Y BOMBAS

En general se recomienda la utilización de los propios envases de la fórmula, siempre que sea posible por su comodidad y la disminución de manipulaciones y posibilidad de contaminación.

## SONDAS

Las características que tenemos que tener en cuenta, a la hora de elegir una sonda nasogástrica o nasoenteral se recogen en la **tabla 1**.

## LINEAS DE INFUSIÓN

El desarrollo de las líneas de administración de N. E. ha permitido mejorar notablemente la tolerancia y eficacia de la nutrición por sonda. El extremo proximal se adapta al contenedor y actualmente existen adaptadores universales que pueden utilizarse con cualquier tipo de envase: boca ancha, estrecha o pack) El extremo distal se adapta a la sonda. Existen 2 tipos:

- Para gravedad
- Para administración por bomba: en general cada bomba de infusión tiene su propio sistema de infusión.

Cambio de las líneas de infusión: en el ámbito hospitalario, se recomienda cada 12 – 24 horas, siguiendo estrictas medidas de higiene.

## NUTRIBOMBAS

La administración de la dieta por medio de sistemas de gravedad complica el manejo por parte del personal de enfermería, no asegura la infusión de la cantidad programada y se presenta mayor incidencia de intolerancia. Por ello, es recomendable en general que la N.E. se administre con bomba, especialmente cuando la infusión sea continua. En el momento actual se dispone de una amplia variedad de equipos, con distinta precisión, fiabilidad, etc. **Tabla 7**.

## Complicaciones de la nutrición enteral

La nutrición enteral es una técnica segura pero no exenta de complicaciones y aunque la mayoría no son graves, el control de las mismas es importante para no interferir con los objetivos nutricionales de ese paciente. Las complicaciones las podemos agrupar en: mecánicas, infecciosas, gastrointestinales y metabólicas.

COMPLICACIONES MECÁNICAS **Tabla 8**.

COMPLICACIONES INFECCIOSAS **Tabla 9**.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES **Tabla 10**.

COMPLICACIONES METABÓLICAS **Tabla 11**.

Tabla 7

VENTAJAS DE LAS NUTRIBOMBAS	Grupo de pacientes en riesgo en los que es recomendable la utilización de bombas de infusión continua
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora de la tolerancia de la dieta</li> <li>• Administrar un volumen constante</li> <li>• Disminuye la posibilidad de residuos gástricos aumentados y minimiza el riesgo de aspiración</li> <li>• Permite la administración de todo tipo de dietas</li> <li>• Su sistema de alarmas permite una menor dedicación del personal sanitario</li> <li>• Permite la nutrición enteral en pacientes con intolerancia a la administración intermitente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes graves</li> <li>• Pacientes con nivel de conciencia disminuido</li> <li>• Pacientes desnutridos</li> <li>• Nutrición postpilórica</li> <li>• Insuficiencia cardiorrespiratoria descompensada</li> <li>• Vaciamiento gástrico alterado con riesgo de broncoaspiración</li> <li>• Intolerancia y diarrea persistente</li> </ul>

Tabla 8. Complicaciones mecánicas.

PROBLEMA	POSIBLE CAUSA*	PREVENCIÓN -TRATAMIENTO
Erosiones nasales, faríngeas.	Calibre o flexibilidad inapropiada de la sonda.	Utilizar sondas de calibre inferior y flexibilidad apropiada.
Irritación de piel en ostomías.	Inadecuada colocación de la sonda.	Comprobación diaria de la correcta posición de la sonda. Movilización y fijación de la sonda. Cuidados de piel y mucosas: limpieza e inspección diaria, comprobando situación de la sonda y el estado de la piel, limpieza diaria de escaras a nivel de orificios nasales, boca y ostomías, mantener higiene bucal diaria, tratamiento de las infecciones y otras lesiones.
Aspiración	Pérdida de alimentos o jugos digestivos.	El paciente estará sentado o incorporado a más de 30 grados mientras recibe la NE y hasta 30 minutos después de finalizada ésta. Valorar periódicamente el volumen de residuo gástrico. Administración yeyunal ante riesgo elevado. Valorar la administración profiláctica de procinéticos.
Obstrucciones	Inadecuada colocación de la sonda. Calibre inapropiado de la sonda. Posición inadecuada del paciente. Retención gástrica. Mantenimiento inadecuado de la sonda. Textura no apropiada de la fórmula.	Limpieza de la sonda con agua antes y después de cada toma de alimentación, de la medicación, después de la aspiración de residuos gástricos, y cada 6 horas en casos de administración continua. Evitar grumos en el alimento. Maniobras de desobstrucción: bebidas bicarbonatadas, agua caliente, enzimas pancreáticas. Cambio de sonda.

**Tabla 9. Complicaciones infecciosas.**

COMPLICACIÓN	CAUSA	PREVENCIÓN -TRATAMIENTO
Nasoenterales: sinusitis, otitis media	Calibre o flexibilidad inapropiada de la sonda.	Limpieza e inspección diaria, comprobando situación de la sonda y el estado de la piel anexa. Administrar antibioterapia si procede.
Ostomías: infección del estoma.	Inadecuada colocación de la sonda. Insuficientes medidas higiénicas.	Ante extracción parcial de sonda PEG, detener la infusión de la dieta. Colocación de nueva sonda. Cambio de los sistemas de infusión cada 24 horas y manipulación de la dieta con medidas higiénicas adecuadas. Controlar la adecuada conservación de las dietas.
Neumonía	Pérdida de alimentos o jugos digestivos. Insuficientes medidas higiénicas del material o de las dietas. Inadecuada conservación de las dietas. Por aspiración.	Prevención de broncoaspiración. Tratamiento médico de la neumonía.

Tabla 10. Complicaciones gastrointestinales.

PROBLEMA	POSIBLE CAUSA*	PREVENCIÓN -TRATAMIENTO
Nausea, vómito	<p><b>Posición inadecuada del paciente</b> durante la administración.  <b>Retención gástrica.</b>            Dieta hiperosmolar.  <b>Infusión rápida.</b></p> <p>Exceso de grasa. Intolerancia a la lactosa.            Olor/sabor fórmula.            Extracción parcial de la sonda.</p>	<p>Mantener el cabezal de la cama incorporado 30°-45°.            Valorar infusión más distal. Fórmulas isotónicas.            Disminuir el ritmo de infusión o utilizar bomba de perfusión.</p> <p>Cambiar fórmula.</p> <p>Comprobación diaria de la ubicación de la sonda.</p>
Distensión abdominal	<p><b>Infusión rápida.</b></p> <p>Aporte excesivo o rápido de MCT.  <b>Alteración funcional por patología de base.</b>            Íleo.</p>	<p>Modificar ritmo de infusión.</p> <p>Infusión continua con bomba.</p> <p>Ajuste de dosis, adaptar fórmula.</p>
Retraso vaciado gástrico	<p><b>Gastroparesia diabética.</b></p> <p>Vagotomía quirúrgica.</p> <p><b>Medicación (opiáceos).</b></p>	<p>Control de residuo gástrico.</p> <p>Infusión duodenal o yeyunal.            Valorar procinéticos.            Modificar tratamiento, si procede.</p>
Estreñimiento	<p><b>Falta de aporte de líquidos.</b></p> <p>Dieta sin fibra.</p> <p><b>Encamamiento.</b></p> <p>Obstrucción intestinal.</p> <p><b>Sedantes</b></p>	<p>Hidratar</p> <p>Aportar dietas con fibra.</p> <p>Permitir deambulación.</p> <p>Estudiar causa. Puede requerir cirugía.</p> <p>Modificar tratamiento, si procede.</p>
Diarrea	<p><b>Fórmula:</b> contenido en lactosa, grasas, fórmula hiperosmolar. Secreción anormal en colon tras infusión intragástrica.            Atrofia vellositaria.</p> <p>Contaminación de la fórmula.</p> <p>Ritmo de infusión rápido.</p> <p><b>Fármacos:</b> antibióticos, antiácidos, laxantes, sorbitol.</p> <p>Hipoalbuminemia.</p> <p><b>Infecciones (clostridium).</b>            Enfermedades subyacentes.</p>	<p>Adecuar fórmula: suministrar fórmula isotónicas, sin lactosa, ajustar aporte de grasas y fibra (fibra soluble y AGCC).</p> <p>Aumentar asepsia de los cuidados.</p> <p>Disminuir ritmo de infusión.</p> <p>Valorar retirada.</p> <p>Reposición.</p> <p>Control de la infección.</p>

\* En negrita se señalan las más frecuentes.

**Tabla 11. Complicaciones metabólicas.**

PROBLEMA	POSIBLE CAUSA	PREVENCIÓN -TRATAMIENTO
Hipopotasemia, Hipofosfatemia, Hipomagnesemia	Síndrome de realimentación	Detectar pacientes en riesgo. Tratar alteraciones hidroelectrolíticas antes de iniciar alimentación. Aplicar medidas de prevención (cuadro nº 7.4.1).
Intolerancia hidrocarbonada	Síndrome de realimentación Estrés metabólico	Aplicar medidas de prevención Ajustar aportes Insulina Valorar fórmula con mayor aporte de grasas
Sobrehidratación	Síndrome de realimentación Fallo cardíaco, hepático, renal	Balance hídrico diario Valorar diuréticos Restricción hídrica Valorar fórmulas concentradas
Hiponatremia	Estado dilucional Fallo cardíaco, hepático, renal	Balance hídrico diario Valorar estado de hidatación Valorar edemas Valorar diuréticos, restricción hídrica
Deshidratación	Balance hídrico diario Valorar estado de hidatación Valorar edemas Valorar diuréticos, restricción hídrica	Balance hídrico diario Reposición hídrica Usar mezclas isotónicas
Déficit de elementos trazas: zinc, cobre, manganeso, cromo y selenio	Pérdidas excesivas	Reposición

### Prevención del síndrome de realimentación

- Detectar a los pacientes de riesgo. (Ver cuadro nº 7.4.2. detección de pacientes en riesgo).
- Tratar, antes de iniciar la alimentación, las alteraciones hidroelectrolíticas si las hubiera.
- Determinar los niveles sanguíneos de fósforo, potasio y magnesio, y tratar su déficit si existe. Controles diarios hasta estabilización.
- Iniciar la realimentación aportando:
  - o 10 kcal/kg/día o 25-50% de las necesidades en energía y principios inmediatos.
  - o El 100% o más de las necesidades de micronutrientes especialmente de tiamina, fósforo, potasio, magnesio y zinc (desde el primer día).
- Realizar un aporte suplementario de micronutrientes deficitarios.
- Administrar fórmulas nutricionales no hiperosmolares y con una concentración de 1kcal/ml.
- Aumentar el aporte nutricional de forma progresiva cada 24-48 horas, según tolerancia, hasta llegar a cubrir las necesidades del paciente en 4-7 días.
- Determinar cada 24-48 horas los niveles sanguíneos de potasio, fósforo, magnesio y calcio, además de los parámetros bioquímicos de rutina.

### Pacientes en riesgo de padecer síndrome de realimentación

IMC < 16 kg/m<sup>2</sup>.

Pérdida de peso no voluntaria > 15% en los últimos 3-6 meses.

Ingesta escasa o nula en los últimos 10 días.

Niveles bajos de potasio, fósforo o magnesio antes de iniciar el soporte nutricional.

IMC < 18.5 kg/m<sup>2</sup>.

Pérdida de peso no voluntaria mayor del 10% en los últimos 3-6 meses.

Ingesta escasa o nula en los últimos 5 días.

Historia de abuso de alcohol o drogas.

## Cuidados y seguimiento de la nutrición enteral

El seguimiento de la NE tiene por objetivos evaluar la eficacia nutricional de la prescripción, detectar las posibles alteraciones mecánicas y químicas originadas por el material y las técnicas empleadas, así como resolver las complicaciones producidas tanto por la propia nutrición artificial como por la malnutrición energética y proteica que suelen presentar estos pacientes. El seguimiento del paciente con NE incluye, por tanto, controles diarios del estado nutricional y de la evolución clínica del paciente.

### Seguimiento médico del paciente con nutrición enteral

La valoración del estado nutricional se realizará al comienzo del tratamiento para determinar si existe malnutrición energético- proteica y el grado de la misma y se repetirá con una periodicidad variable, en función de los resultados iniciales obtenidos y de la evolución clínica del paciente. Especialmente importante es la valoración clínica de los siguientes aspectos:

#### Estado de hidratación

- Diuresis, balance hídrico, sed, sequedad de piel y mucosas, edemas.

#### Factores que modifican las necesidades de agua y nutrientes

- Complicaciones cardíacas, insuficiencia renal, fiebre, infección, pérdidas digestivas (diarrea, vómitos, fístulas), pérdidas extradigestivas (drenaje pleural, exudado por ulceraciones cutáneas extensas, etc.).

- Prevención del síndrome de realimentación en pacientes de riesgo.

- Tratar las alteraciones hidroelectrolíticas antes de iniciar la alimentación.

- Determinar los niveles séricos de potasio, fósforo y magnesio, y tratar su déficit si existe.

- Iniciar la realimentación aportando el 100% o más

de las necesidades de micronutrientes (especialmente de tiamina, fósforo, potasio, magnesio y zinc) y, de forma progresiva, según tolerancia (en 48-72 horas) las necesidades en energía y macronutrientes.

- Determinar cada 24-48 horas los niveles sanguíneos de potasio, fósforo, magnesio y calcio, además de los parámetros bioquímicos de rutina.

- Controlar diariamente el balance hídrico y la aparición de signos clínicos de deshidratación, hiperhidratación e insuficiencia cardíaca.

#### Alteraciones de la función digestiva

- Dolor o distensión abdominal, meteorismo, íleo paralítico, gastroparesia, vómitos, regurgitaciones, diarrea.

#### Signos físicos de malnutrición energético-proteica

- Alteraciones en piel y faneras, masa y fuerza muscular, peso corporal.

#### Parámetros analíticos

- Hemograma y bioquímica general (cada 24-48 horas, hasta que se establezca la situación clínica del enfermo, y posteriormente una vez a la semana).

#### Evolución del estado nutricional

- Parámetros antropométricos y bioquímicos (cada 10-15 días).

## Los cuidados de enfermería imprescindibles en el paciente con N.E.

### 1. Selección y utilización del material

- Selección de una sonda de poliuretano de calibre adecuado: 8-12 Fr.

- Comprobación de la correcta posición de la sonda mediante radiografía (en su defecto por al menos dos técnicas

indirectas -insuflación de aire y pH metría-) antes de iniciar la nutrición enteral y antes de cada toma de alimentación mediante la insuflación de aire y la auscultación a nivel gástrico.

- Movilización y fijación de la sonda.
- Comprobación de la velocidad correcta de administración.
- Limpieza de la sonda con agua templada antes y después de cada toma de alimentación, de la medicación, después de la aspiración de residuos gástricos, y cada 6 horas en casos de administración continua.
- Cambio de los sistemas de infusión según las indicaciones del médico.

## 2. Cuidados de piel y mucosas

- Prevención de lesiones por presión y limpieza de escaras a nivel de orificios nasales, boca y ostomías de alimentación.

## 3. Prevención de broncoaspiración

- El paciente estará sentado o incorporado a más de 30 grados mientras recibe la NE y hasta 30 minutos después de finalizada ésta.
- En los pacientes con riesgo se administrará la dieta en infusión continua con bomba de infusión.
- Se aspirará el contenido gástrico, al menos inicialmente, antes de la primera toma del día y cada 6 a 8 horas.
- Si el aspirado gástrico es mayor de 150 ml, se suspenderá la infusión y se volverá a comprobar después de una hora sin alimentación. Si el contenido gástrico ha disminuido se reanuda la nutrición a la mitad del ritmo prescrito. Si el aspirado gástrico sigue siendo mayor de 150 ml se suspenderá la nutrición y se avisará al médico para que valore la actuación a seguir según las características del paciente.
- Si la toma queda retrasada por cualquier motivo, no se aumentará la velocidad de infusión.

## 4. Controles

- Controles habituales del enfermo hospitalizado.
- Peso diario si existe malnutrición energética proteica, y dos veces por semana en el resto.
- Control de la cantidad administrada en 24 horas. (Aporte real suministrado de la dieta).
- Aporte de líquidos totales por sonda (u otras vías enterales), vía parenteral (sueros, medicación).
- Diuresis diaria, al menos al inicio.

- Deposiciones (número, tipo, volumen).
- Vómitos (número, tipo, volumen).
- Cuantificación de otras pérdidas: drenajes, fistulas.
- Control del residuo gástrico.
- Existencia de dolor o distensión abdominal.
- Existencia de edemas o signos de deshidratación.

## Eficacia de la nutrición enteral

En el momento actual no existe ninguna duda sobre la correcta absorción y utilización metabólica de los substratos administrados mediante nutrición enteral.

Aunque las diferentes técnicas de soporte nutricional (N.P. y N.E.) parecen ser equiparables en términos de eficacia nutricional, la comparación de otros aspectos como la gravedad de las complicaciones asociadas y el coste de la propia técnica nutricional favorecerían el empleo preferente de la N.E. en los pacientes carentes de contraindicaciones para su uso.

La nutrición enteral es un arma muy útil para prevenir y/o revertir la malnutrición de los pacientes hospitalizados que no pueden recibir una dieta oral. El acceso al tubo digestivo mediante técnicas quirúrgicas o endoscópicas ha permitido el uso de esta modalidad de tratamiento en pacientes que por otro lado estarían abocados a la nutrición parenteral total. En los pacientes con necesidad de N.E. A largo plazo, el desarrollo de la nutrición enteral domiciliaria (NED) ha permitido la administración de ésta de una forma segura y efectiva en el domicilio del paciente.

No obstante, a pesar de las ventajas de la N.E., el problema estriba en que la aplicación de esta técnica requiere, como se ha indicado, una estrecha monitorización con el fin de evitar, detectar y corregir las posibles complicaciones que pueden comprometer su eficacia, por lo que personal altamente entrenado es el que debe realizar la indicación y hacer el seguimiento.

Es importante tener en cuenta la interacción de los nutrientes con diversos fármacos administrados conjuntamente con la N.E., pudiendo afectar tanto a la disponibilidad de los fármacos como a la absorción de los substratos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Consejería de Salud. Proceso de Soporte de Nutrición Clínica y Dietética. 2006.
2. Marik P. and Zaloga G. Gastric versus post-pyloric feeding: a systematic review. *Critical Care* June 2003 Vol 7 No 3.
3. Clinical Resource Efficiency Support Team (CREST). ISBN

- 1-903982-08-1. Enero 2005.
4. 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 2002; 26 (Suppl 1): 22SA-32SA.
  5. Celaya Pérez S y cols (eds.). Tratado de Nutrición Artificial. Grupo Aula Médica, S.A. 1998. ISBN:84-7885-176-3.
  6. Planas Vilá M (coord.) Nutrición oral y enteral. Programa de formación multimedia. Novartis Consumer Health. Barcelona.2004.
  7. NICE guideline: Nutrition support in adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. Feb. 2006.
  8. Löser Chr. ESPEN Guidelines on Artificial Enteral Nutrition- Percutaneous Endoscopic Gastrostomy .Clinical Nutrition 2005;24; 848-861.
  9. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines for the Use of Enteral Nutrition. 2004.
  10. Stroud M. Guidelines for Enteral Feeding in Adult Hospital Patients. Gut 2003; 52 suppl: vii1-vii12.
  11. Proceedings of the North American Summit on Aspiration in the Critically Ill Patient Sponsored by Ross Products division, Abbott Laboratories. 2002. Supplement to JPEN. Vol 26, n° 6 suppl. 2002.
  12. Evidence-Based Approach to optimal management of HPEN Access. Supplement to de Journal of Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN 2006, vol 30, n° 1.
  13. Cabré G.E. "Soporte Nutricional Especializado en patología gastrointestinal y hepática" en Evidencia Científica en Soporte Nutricional Especializado. Ediciones IM&C, SA. 2006-10-16 ISBN:84-689-7459-5.
  14. Riobó S. P, Sanz P. A. "Soporte Nutricional Especializado en el Paciente Diabético" en Evidencia Científica en Soporte Nutricional Especializado. Ediciones IM&C, SA. 2006-10-16 ISBN:84-689-7459-5.

## Sesión clínica

# VARÓN DE 74 AÑOS CON HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA RECIDIVANTE Y “QUISTE PANCREÁTICO” DE GRAN TAMAÑO

D. Vicente-Baz<sup>1</sup>, A. Vallejo-Benitez<sup>2</sup>, J.A. Porfirio-Camacho<sup>3</sup>, J.J. Ríos-Martín<sup>2</sup>, M.M. Llorente-Ostiategui<sup>1</sup>, M. Mora-Cabezas<sup>2</sup>, C. Beato-Zambrano<sup>1</sup>, M. Codes<sup>1</sup>, M. de Villena<sup>1</sup>

Servicio de Oncología Médica<sup>1</sup>. Departamento de Anatomía Patológica<sup>2</sup>. Departamento de Radiología<sup>3</sup>. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

## Exposición del caso clínico

Paciente varón de 74 años con los siguientes antecedentes personales:

- Hipertensión arterial.
- Cardiopatía isquémica: IAM anteroseptal Killip II en Octubre de 1997 con angioplastia e implantación de stent, revascularizada por estenosis del stent en Marzo de 2008.
- Insuficiencia cardíaca. Fibrilación auricular.
- Ictus isquémico en Noviembre de 2007 con hemiparesia derecha y disartria como secuelas.
- EPOC moderada.
- Gota úrica con varias crisis articulares previas.
- Sarcoma de Kaposi en Miembros inferiores. Extirpado por primera vez en 2004. Seguimiento por dermatología con varias recaídas a nivel cutáneo.
- Pólipo colónico extirpado en Marzo de 2009, histología benigna.

- Anemia crónica. Ingreso en Marzo de 2008 por astenia y anemia (hemoglobina 8,7 g/dl, sideremia 7 µg/dl). Endoscopia oral: Gastritis crónica superficial

- Tumorción sólido-quística en cuerpo pancreático conocida desde 2001. En esa fecha se realizaron pruebas de imagen múltiples sobre esta lesión, Ecoendoscopia y punción negativas. Varios estudios de imagen y PAAF posteriores también negativas.

- Ingreso en Junio de 2007, en otro centro, por neoformación sólido-quística pancreática (11 cm) asintomática. En dicho ingreso se evacuan, mediante control ecográfico, 300 cc. de líquido serohemático y se realiza PAAF de la pared. Citología de la pared y centrifugado de líquido: negativos para malignidad. CA 19,9 normal.

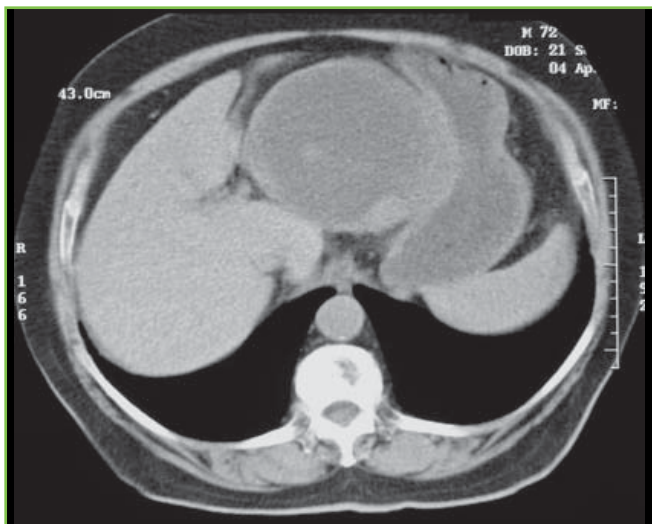
- Ingreso en Marzo de 2009 por hemorragia digestiva alta. En Endoscopia digestiva alta, masa de aspecto submucoso en cuerpo gástrico de 3 cm, redondeada, con mucosa de aspecto normal y ulceración central recubierta de coágulo. Se realizó Ecoendoscopia que visualizó una gran masa quística de 12 cm. de diámetro de paredes engrosadas compatible con pseudoquiste pancreático o tumor quístico del páncreas con impronta en la cara posterior y curvatura mayor del estómago. No se realizó punción por existir flujo venoso en Doppler. En Ecografía abdominal, entre estómago y páncreas, gran lesión sólida con zona central de necrosis, con pared engrosada, de etiología inespecífica de 11,1 cm. Alta tras resolución del cuadro y pendiente de Angio-RM.

### CORRESPONDENCIA

J.J. Ríos Martín  
Departamento de Anatomía Patológica.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

jjrios@us.es

**Ingreso hospitalario:** El paciente acude al Servicio de Urgencias en Abril de 2009 por “deposiciones melénicas” con sangre roja. A la exploración física: Aceptable estado general, consciente, orientado y colaborador. Palidez



**Figuras 1a y 1b**

En la TC realizada en 2007 se apreciaba en región epigástrica una tumoración de gran tamaño predominantemente quística con pared gruesa e irregular, que contactaba con el lóbulo hepático izquierdo, curvatura menor del estómago y el cuerpo del páncreas.

mucocutánea, ictericia de piel y mucosas. Exploración cardio-respiratoria sin hallazgos. Abdomen blando, depresible, masa en hipocondrio izquierdo. Exploración de miembros inferiores: lesiones violáceas en ambas extremidades inferiores.

Pruebas complementarias:

- Hemograma: hemoglobina, VCM y HCM normales.
- Bioquímica: Bilirrubina total 2,63 mg/dl, fracción directa 2 mg/dl, albúmina sérica 3,2 g/dl.
- Marcadores tumorales: Ca 125, CA 19,9 y PSA normales.
- Rx de tórax: Cardiomegalia. Aumento de los hilos de origen vascular. Derrame pleural derecho.
- TC de tórax y abdomen: Tumoración de gran tamaño descrita en informes desde 2003, de posible origen pancreático.

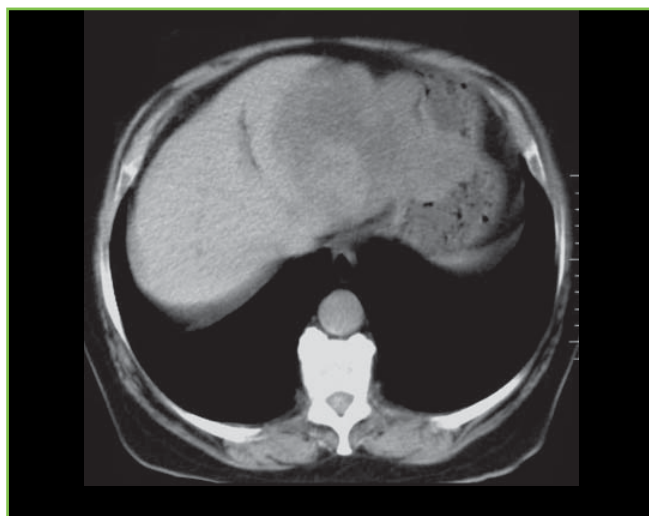
- Angio-RNM abdomen: Tumor gástrico de crecimiento exofítico, heterogéneo con componente quístico probablemente en relación con zonas de necrosis.

La evolución del último ingreso fue tórpida, presentando TVP de MII que precisó implantación de filtro en vena cava inferior infrarrenal. El 22-05-09 se realiza intervención quirúrgica, encontrándose ascitis y tumor gástrico de gran tamaño que desplaza el estómago en la curvatura menor. Se practica gastrectomía subtotal y anastomosis gastro-yeyunal en Y de Roux y yeyuno-yeyunostomía en pie de asa. En sala de hospitalización, evolución desfavorable desde el sexto día: estuporoso, hipotenso, disneico. Anemia y trombopenia a pesar de transfusiones. Alargamiento de los tiempos de coagulación.

El 03/06/09 se realiza TC de abdomen con contraste intravenoso en el que se aprecia un hematoma esplénico y discreta cantidad de líquido libre. Gas en la pared abdominal. Neumoperitoneo, por lo que se decide ingreso en UCI. Intubación y ventilación mecánica. Anuria, anasarca, salida de líquido ascítico hemorrágico por herida de laparotomía. Bilirrubina total 11 mg/dl, anemia, plaquetopenia y alargamiento de los tiempos de coagulación. Hemocultivos: Flora polimicrobiana. Exitus letalis a las 24 hrs.

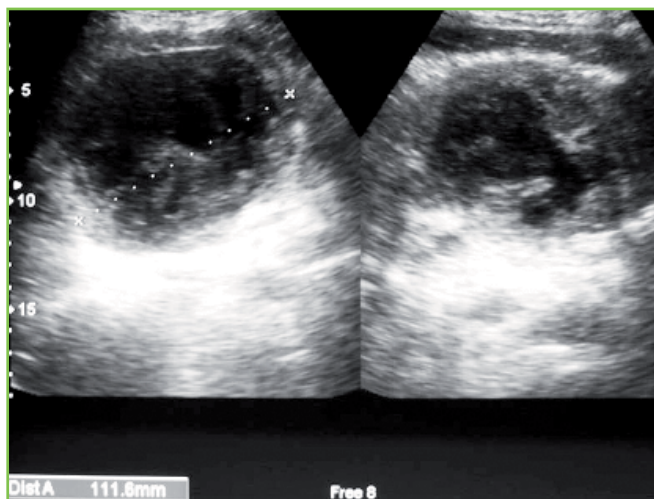
### Descripción de los hallazgos radiológicos

Con fecha 4 de Abril de 2007, se realizó TC de abdomen con contraste IV con técnica helicoidal, en equipo dotado de un detector. (Figuras 1a y 1b) Se apreció en región epigástrica una tumoración de gran tamaño predominantemente quística con pared gruesa e irregular. Contactaba con el lóbulo hepático izquierdo, curvatura menor del estómago y el cuerpo del páncreas. Se revisaron los archivos de nuestro Servicio, encontrando que estaba descrita en informes desde



**Figura 2**

En la TC realizada en 2003 ya estaba descrita la referida masa, lo que indicaba un crecimiento muy lento. Era difícil dilucidar su origen, pero un análisis minucioso pone de manifiesto la íntima relación del tumor con la pared medial del estómago.



**Figura 3**

En la ecografía realizada en Marzo de 2009, se visualizaba la tumoración compleja predominantemente quística, con pared gruesa e irregular de unos 11 cm de diámetro máximo. Se describe una posible dependencia de la pared gástrica.



**Figuras 4 y 5**

En un TC en equipo multidetector, que permite reconstrucciones multiplanares, se evidencia una tumoración de similar tamaño (12,5 cm de diámetro máximo) y características que en el 2007, visualizándose claramente que tiene origen o invade la pared gástrica. Se acompaña de moderada ascitis y un discreto derrame pleural derecho.

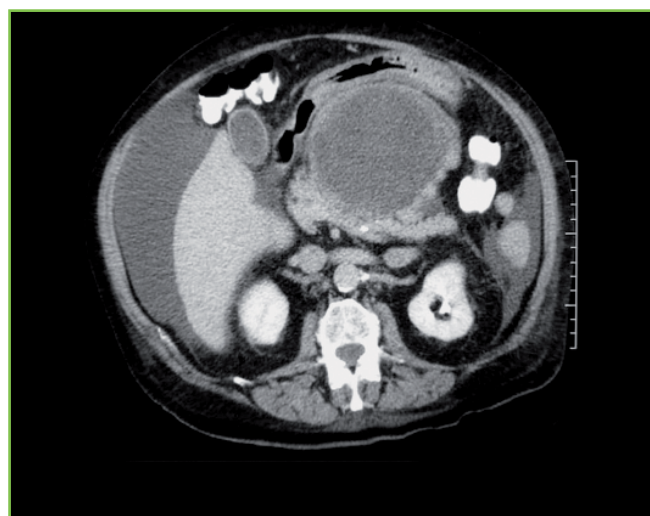
el 2003, lo que indicaba un crecimiento muy lento. Era difícil dilucidar su origen debido a su gran tamaño y se apuntó a una posible dependencia del páncreas. Un análisis minucioso pone de manifiesto la íntima relación del tumor con la pared medial del estómago (Figura 2).

A finales de Marzo de 2009 se realizó una ecografía de abdomen (Figura 3) en la que continuaba visualizando una tumoración compleja predominantemente quística, con pared gruesa e irregular de unos 11 cm de diámetro máximo. Se describe una posible dependencia de la pared gástrica. No ha crecido respecto a estudios anteriores.

El 27 de Abril de 2009 se vuelve a estudiar al paciente mediante tomografía computerizada, en este caso en equipo multidetector, que permite reconstrucciones multiplanares de mucha mejor calidad que los equipos anteriores (Figuras 4 y 5). Se vuelve a evidenciar la presencia de una tumoración de similar tamaño (12,5 cm de diámetro máximo) y características que en el 2007, visualizándose claramente que tiene origen o invade la pared gástrica. Se acompaña de moderada ascitis y un discreto derrame pleural derecho. Nótese la íntima relación con el páncreas (Figura 6).

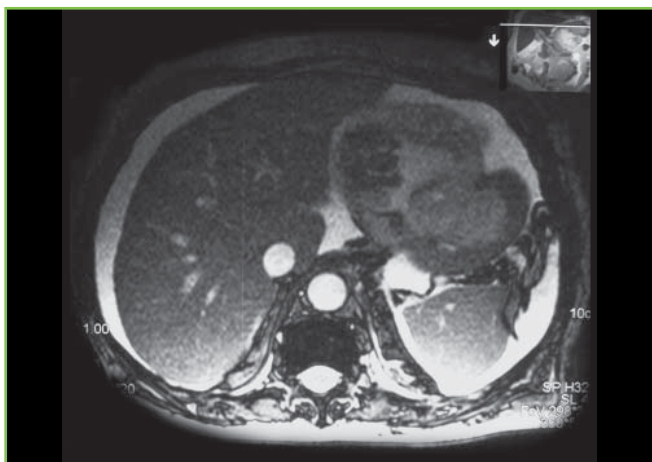
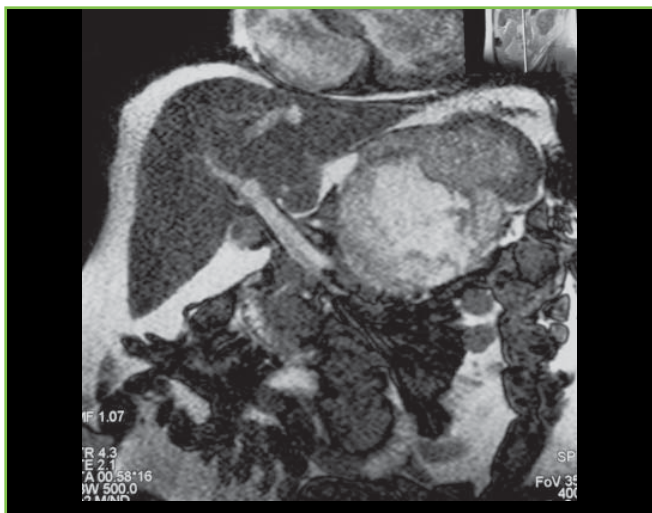
El 8 de Mayo de 2009 se practica Resonancia Nuclear Magnética de abdomen, confirmando que el tumor se origina/invade la pared gástrica. Presentamos imágenes de secuencias potenciada en T2, en planos coronal (Figura 7) y axial (Figura 8), donde se pone de manifiesto que la neoformación tiene una porción sólida de intensidad de señal mayor a la de la pared muscular gástrica y otro componente quístico.

En resumen, desde el punto de vista radiológico se trata de un tumor gástrico de crecimiento exofítico muy lento, composición heterogénea y con áreas quísticas que probablemente traduzcan zonas de necrosis. Esto datos son muy sugestivos de corresponder a un tumor del estroma gastrointestinal (GIST).



**Figura 6**

En este estudio se observaba la íntima relación entre la masa neoplásica y el páncreas.

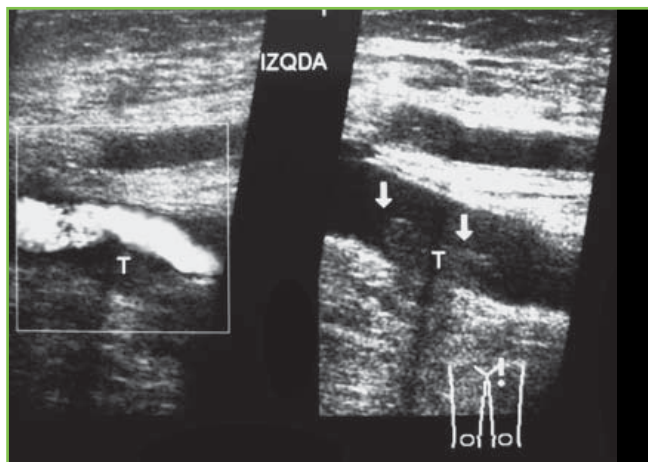
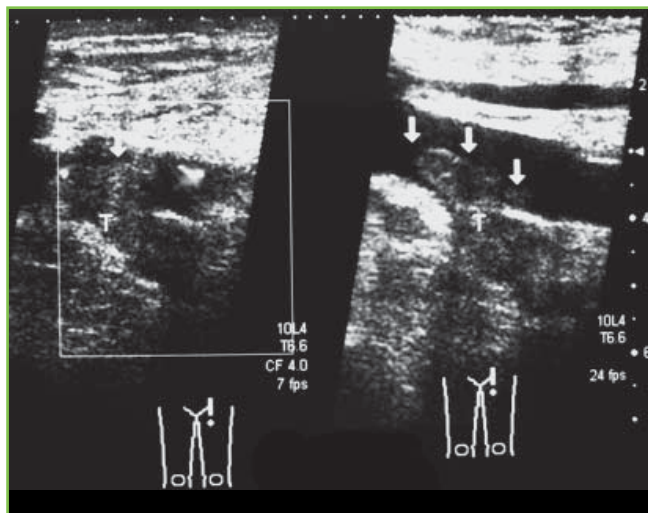


**Figuras 7 y 8**

En una RM practicada en 2009, las imágenes potenciada en T2, en planos coronal (Figura 7) y axial (Figura 8), ponían de manifiesto que la neoformación tenía una porción sólida de intensidad de señal mayor a la de la pared muscular gástrica y otro componente quístico.

Posteriormente, (7 de Mayo de 2009) se realiza Ecografía-Doppler de miembros inferiores con diagnóstico de trombosis venosa aguda que afectaba a vena femoral profunda e inicio de femoral común (Figuras 9 y 10). El paciente se intervino de su gran tumoración epigástrica, solicitándose TC de abdomen urgente en el postoperatorio por mala evolución clínica (3 de Junio de 2009) (Figuras 11-13), donde se aprecian signos de insuficiencia cardíaca con cardiomegalia y dilatación de venas suprahepáticas, edema de los tejidos blandos de la pared torácica, pequeño hematoma esplénico, ascitis en moderada cuantía, gas en la pared abdominal y mayor cantidad de neoperitoneo del esperado para el tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención.

En la Unidad de Cuidados Intensivos, a fecha 4 de Junio de 2009, poco antes del Exitus Letalis, se realiza radiografía simple con portátil (Figuras 14a y 14b). Aunque la calidad técnica es mejorable, se aprecian los siguientes hallazgos: Cardiomegalia, dilatación de arterias pulmonares y derrame pleural derecho y en cizura meno. Llama la atención la existencia de una cámara de neoperitoneo y el aumento de tamaño de los tejidos blandos con enfisema subcutáneo



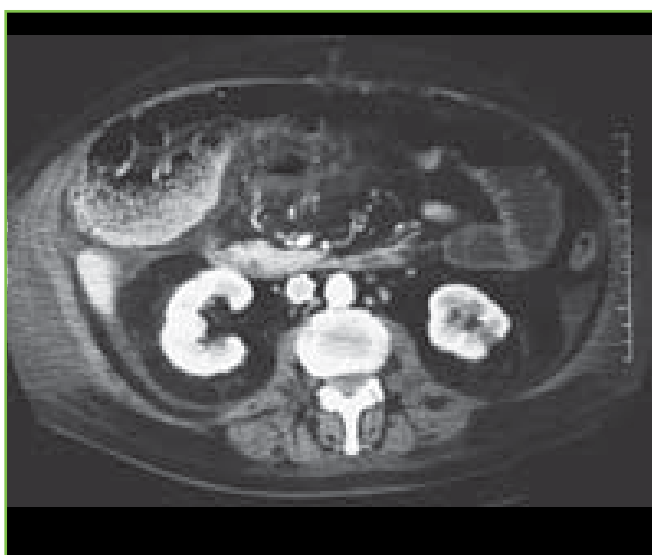
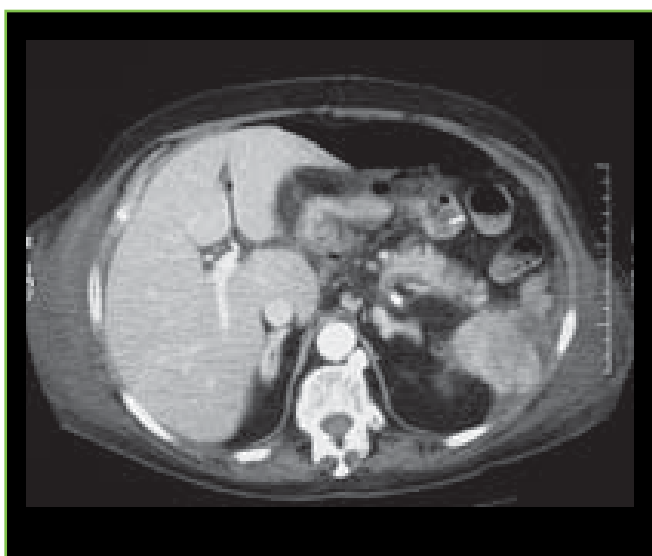
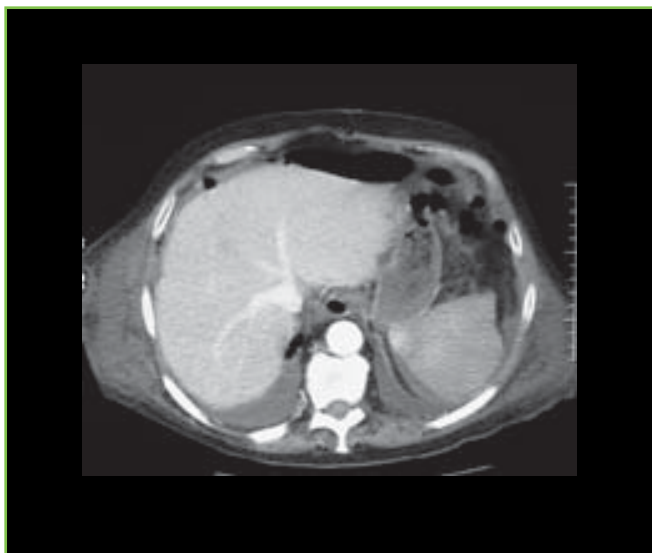
**Figuras 9 y 10**

En una ecografía-Doppler se observó una trombosis venosa aguda que afectaba a vena femoral profunda e inicio de femoral común.

en hemitórax derecho, estos datos alertan sobre la posibilidad de una complicación de la técnica quirúrgica.

### Discusión del caso clínico

En resumen, tenemos un paciente de 74 años con hemorragia digestiva de repetición, en seguimiento desde 2001 por gran tumoración quística de aparente origen pancreático, indolora y de crecimiento lento, practicándose varias PAAF con resultado anátomo-patológico negativo para malignidad. En endoscopia digestiva alta se observa masa de aspecto submucoso en cuerpo gástrico de 3 cms, redondeada, con mucosa de aspecto normal y ulceración central. Acude al Servicio de Urgencias en Abril de 2009 por melenas acompañadas de sangre roja y tumoración en hipocondrio izquierdo, describiéndose en la TC una tumoración de crecimiento exofítico con probables zonas de necrosis. Es intervenido el 22/05/09 presentando postoperatorio tórpido, por lo que pasó a UCI el 04/06/09 entrando en fallo multiorgánico y siendo exitus el 05/06/09.

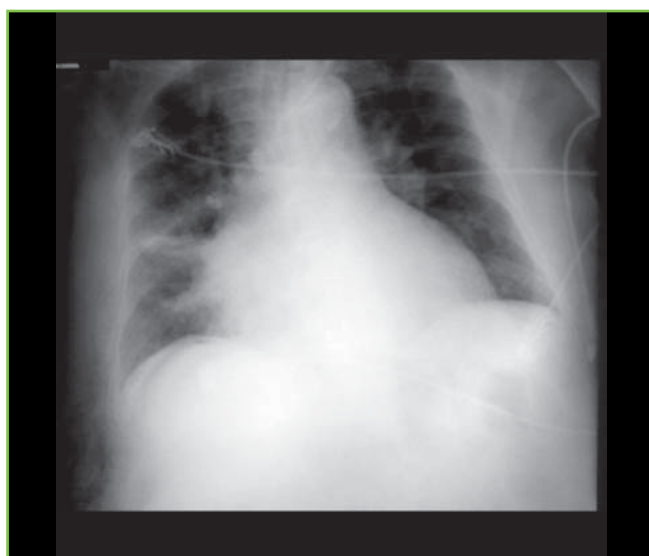


**Figuras 11, 12 y 13**

En un TC urgente realizado en el postoperatorio (3 de Junio de 2009) se apreciaban signos de insuficiencia cardiaca con cardiomegalia y dilatación de venas suprahepáticas, edema de los tejidos blandos de la pared torácica, pequeño hematoma esplénico, ascitis en moderada cuantía, gas en la pared abdominal y mayor cantidad de neumoperitoneo del esperado para el tiempo transcurrido desde la fecha de la intervención.

La discusión del caso clínico versará sobre los siguientes puntos:

- TUMORES QUÍSTICOS PANCREÁTICOS DE CRECIMIENTO LENTO
- HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA
- TUMORES GÁSTRICOS
- SARCOMA DE KAPOSI
- ANEMIA CRÓNICA



**Figuras 14a y 14b**

En una radiografía simple de tórax realizada poco antes del Exitus Letalis, se aprecian cardiomegalia, dilatación de arterias pulmonares y derrame pleural derecho y en cisura meno. Llama la atención la existencia de una cámara de neumoperitoneo y el aumento de tamaño de los tejidos blandos con enfisema subcutáneo en hemitórax derecho, estos datos alertan sobre la posibilidad de una complicación de la técnica quirúrgica.

## 1. TUMORES QUÍSTICOS PANCREÁTICOS:

Según la OMS, los tumores quísticos pancreáticos pueden clasificarse en:

### Tumores primarios

- Páncreas exocrino

#### BENIGNO:

- Cistoadenoma seroso: Tumor benigno productor de líquido seroso. Se da en mujeres en la 5ª década de la vida. Asociación con síndrome de Von Hippel Lindau. Calcificaciones en la pared.

- Cistoadenoma mucinoso
- Adenoma mucinoso papilar intraductal
- Teratoma quístico mucinoso

#### BORDERLINE:

- Tumor quístico mucinoso: Epitelio secretor de mucina. Se da en mujeres 20-80 años. No en varones. Masa palpable. Síntomas de efecto compresivo sobre las estructuras adyacentes. Posible aumento de CEA y CA 19,9. En RM alteración en la señal en T1 por sangre o proteínas. La arquitectura multilocular, con calcificaciones sugiere malignidad.

- Tumor mucinoso papilar intraductal: Descrito en 1980. Se da en varones en la 6ª década de la vida. Posibilidad de transformación maligna Papila dilatada con salida de mucina (CPRE). TC: Dilatación uniforme del conducto pancreático y tumoración quística.

- Tumor sólido pseudopapilar

#### MALIGNO:

- Adenocarcinoma ductal
- Carcinoma indiferenciado
- Cistoadenocarcinoma seroso: Supone un 90% del total de los tumores pancreáticos. Tumor de rápido crecimiento y pésimo pronóstico con supervivencias que rara vez superan el año. Tendencia a la diseminación metastásica precoz (hígado y peritoneo).
- Cistoadenocarcinoma mucinoso: Menos agresivos, pueden ser localmente invasivos y permanecer indolentes durante años. Diseminación a distancia más rara (peritoneo).
- Carcinoma mucinoso papilar intraductal.
- Cistoadenocarcinoma de células acinares: Masa sólida bien circunscrita. Síndrome paraneoplásico característico.

- Carcinoma sólido papilar

- Páncreas endocrino

OTROS: Linfoma pancreático: Síntomas B. Adenopatías asociadas.

Tumor sólido-quístico pseudopapilar: Mujeres jóvenes. Pequeño potencial maligno.

## 2. HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA:

Sangrado procedente del tubo digestivo que se origina en lesiones situadas proximalmente al ligamento de Treitz.

### ETIOLOGÍA:

- Frecuentes:

Úlcera péptica	30-50%
Varices gastro-esofágicas	20-30%
Lesiones erosivas	8-15%
Mallory-Weiss	5-8%

- Raras:

Malformaciones vasculares

Neoplasias

Carcinoma

Linfoma

Leiomioma

Leiomiosarcoma

Carcinoide

GIST

- Excepcionales:

Divertículos duodenales

Anomalías vasculares

Fístulas vasculoentéricas

Traumatismo hepático

Enf. Pancreáticas

Vasculitis sistémicas

Conectivopatías

Amiloidosis

Endometriosis

Síndrome de Ehlers-Danlos

Pseudoxantoma elástico

En endoscopia: Múltiples lesiones a varios niveles.

• Carcinomas escamosos.

• GIST (Gastrointestinal stromal tumors): Neoplasia mesenquimatosa más común del tracto digestivo; sin embargo su frecuencia representa solo un 0,1 a 3% de las neoplasias gastrointestinales. Anteriormente, eran clasificados como leiomiomas, leiomiomas, leiomioblastomas, schwannomas o neurofibromas del tracto digestivo. Sin embargo, la observación en el año 1983, que los GIST expresaban en los estudios inmunohistoquímicos un receptor para el factor de crecimiento de la tirosina quinasa, llamado CD117 en un 100% de los casos, y la proteína CD34 en el 70% de los casos, estableció la diferencia con los tumores mencionados. Otros posibles marcadores tumorales incluyen vimentina, actina, proteína S-100 y desmina. Los GIST se originan de una célula precursora común, la célula intersticial de Cajal. Se pueden localizar en cualquier parte del tracto gastrointestinal, así como también en omento, mesenterio o retroperitoneo. Un 70% se ubican en estómago, un 20-30% en el intestino delgado y un 7% en la región anorrectal. A diferencia del resto del tubo digestivo, en el esófago los leiomiomas son más frecuentes. Por lo general los GIST afectan a pacientes mayores de 50 años y pueden ser descubiertos en forma incidental, el 50% incidentalomas. Algunas manifestaciones clínicas son la hemorragia digestiva ya sea en forma de melena o hematoquecia, dolor abdominal, masa palpable, baja de peso, náuseas y vómitos. Ascitis es un hallazgo poco común, al igual que la obstrucción intestinal. La hemorragia es el síntoma más frecuente (normalmente cuando son mayores de 5 cm).

### 3. TUMORES GÁSTRICOS

TIPOS HISTOLÓGICOS:

• Adenocarcinoma: Tumor gástrico más frecuente. Presenta síntomas inespecíficos. El sangrado "crónico" es más frecuente que la hematemesis. Presenta afectación de la mucosa. Endoscopia+biopsia=diagnóstico. La Ecoendoscopia aumenta la sensibilidad. CEA elevado en un tercio de los pacientes

• Linfoma MALT o B de células grandes: Linfoma extraganglionar más frecuente. Presenta afectación local exclusiva. El tipo MALT evolución indolente. Afectación mucosa. La apariencia endoscópica es exofítica, ulcerada o hipertrófica.

• Leiomiosarcoma: Suponen el 1-3% de los tumores gástricos (GIST) al diagnóstico. Tres tipos: Intramural, exofítico y endoluminal. Forma de presentación más frecuente: Sangrado + masa palpable. Metastatiza en hígado y pulmón. Suelen presentar ulceración central. Captación de contraste en TC. Durante años hemos confundido el GIST con el leiomiosarcoma intestinal que es el cáncer derivado de la transformación maligna, no de las células nerviosas del intestino, sino de las musculares. Ambas células son tan similares que los dos cánceres son prácticamente indistinguibles hasta para el examen microscópico más minucioso. La diferencia es crucial, ya que el GIST es sensible a un nuevo tratamiento (Imatinib), el leiomiosarcoma es completamente resistente a su acción.

• Tumores neuroendocrino-carcinoide: 3 de cada 1000 cánceres gástricos. Edad promedio 62 años. Tres subtipos:

- Tipo I (Gastritis Crónica Atrófica).  
Anemia Perniciosa

- Tipo II (Síndrome de Zollinger-Ellison). MEN: Curso benigno, lesiones múltiples, pequeño tamaño, afectación mucosa y submucosa

- Tipo III (esporádico). No hipergastrinemia. Curso agresivo. Metástasis frecuentes. Síndrome carcinoide.

• Adenoacantoma

• Sarcoma de Kaposi: Variante clásica: En pacientes no VIH. Es muy rara la afectación sistémica. La afectación visceral implica un pésimo pronóstico

La patología demuestra un compromiso de la muscular propia de la pared intestinal, con crecimiento exofítico hacia la cavidad abdominal y abombamiento submucoso. En un 50% ocurre ulceración, que puede manifestarse como hemorragia digestiva. El tamaño varía desde pocos milímetros hasta 30 cms. Son bien delimitados con áreas internas de hemorragia, necrosis y componente quístico. Histológicamente se dividen en tumores de células fusiformes que constituyen un 70-80% de los casos y epitelioideos que corresponden al 20-30% restante. El tratamiento es la resección quirúrgica. Joensuu et al en el año 2001 describió un efecto positivo, estadísticamente significativo en el manejo de estos tumores con el uso de inhibidor de tirosina quinasa, STI571, en pacientes con GIST metastático.

### 4. SARCOMA KAPOSI CLÁSICO (SK):

Considerada una enfermedad poco frecuente, el SK clásico ocurre con más frecuencia en los varones, en una proporción de aproximadamente 10 a 15 varones por cada mujer. En los norteamericanos y europeos suele presentarse comúnmente entre los 50 y los 70 años. En general, los pacientes con tumores clásicos de SK presentan uno o más parches o placas asintomáticas rojas, moradas o marrones, o lesión cutánea ganglionar. A menudo, la enfermedad se limita a una o varias lesiones generalmente localizadas en una o ambas extremidades inferiores, afectando especialmente los tobillos y



**Figura 15**

El cadáver presentaba signos de venopunción y lesiones purpúricas en miembros superiores e inferiores, abdomen y superficies plantares de ambos pies.

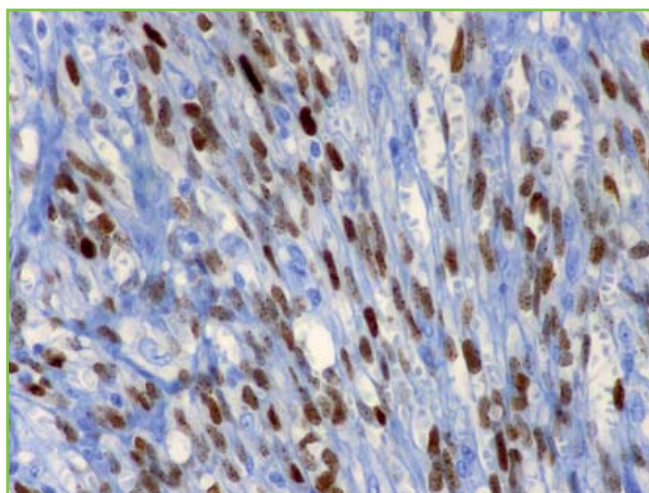
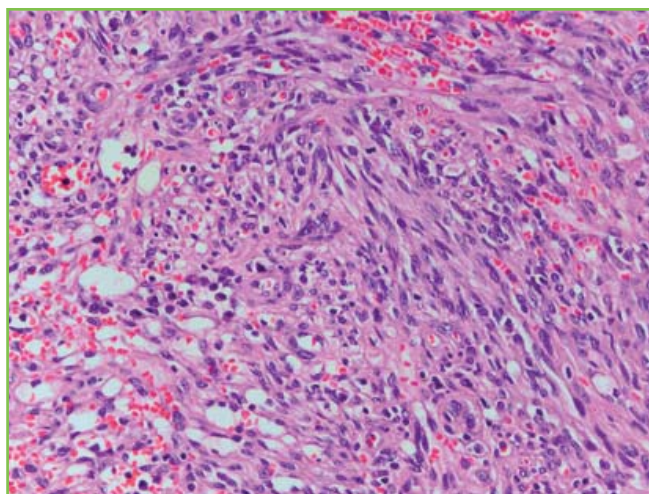
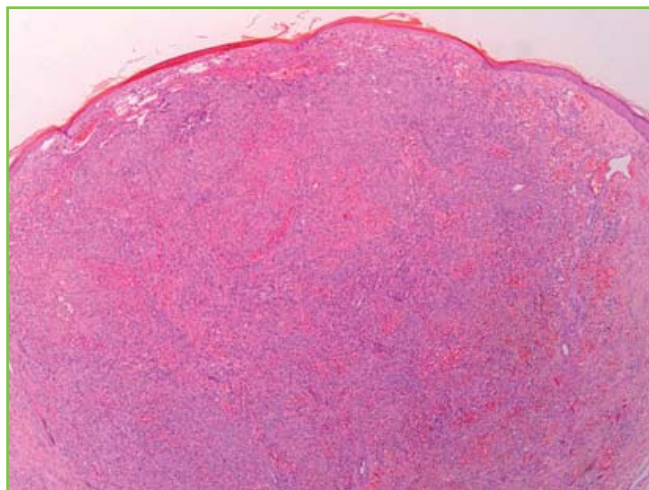
la región plantar. Por lo general, el SK clásico sigue un curso relativamente benigno e indolente durante 10 o 15 años o más con agrandamiento lento de los tumores originales y el desarrollo gradual de lesiones adicionales. La presencia de estasis venosa y de linfedema en la extremidad inferior afectada son complicaciones frecuentes. En casos que duran muchos años, pueden desarrollarse lesiones sistémicas a lo largo del tracto gastrointestinal, en los ganglios linfáticos y en otros órganos. Las lesiones viscerales son generalmente asintomáticas y con mucha frecuencia se descubren solo durante la autopsia, aunque el cuadro clínico puede incluir sangrado gastrointestinal. Hasta un tercio de los pacientes con SK clásico desarrolla una segunda neoplasia maligna primaria, lo cual es, la mayoría de las veces linfoma no Hodgkin.

Conclusión clínica. Aunando todos estos puntos clave, la posibilidad más plausible como diagnóstico clínico final de nuestro paciente es la presencia de un tumor del estroma gastrointestinal (GIST) cuyo síntoma principal en este caso ha sido la hemorragia digestiva alta.

### Diagnóstico anatomopatológico

Se realizó estudio necrópsico al cadáver de un varón de 74 años que aparenta su edad cronológica, con ictericia cutánea y conjuntival, anasarca y gran edema escrotal. Presentaba signos de venopunción y lesiones purpúricas en miembros superiores e inferiores, abdomen y superficies plantares de ambos pies (Figura 15). En la línea media del abdomen, existía una herida quirúrgica reciente abierta. Se tomaron varias muestras de las lesiones cutáneas purpúricas para estudio histológico, confirmándose el diagnóstico de sarcoma de Kaposi (Figuras 16a y 16b). La inmunotinción para demostrar la presencia del virus herpes simple tipo 8 (VHH-8) fue positiva (Figura 16c).

A la apertura de la cavidad torácica se evacuaron



**Figuras 16a, 16b y 16c**

Las muestras tomadas de las lesiones cutáneas purpúricas, confirmaron el diagnóstico de sarcoma de Kaposi (Figuras 16a, b). La inmunotinción para demostrar la presencia del virus herpes simple tipo 8 (VHH-8) fue positiva (Figura 16c).

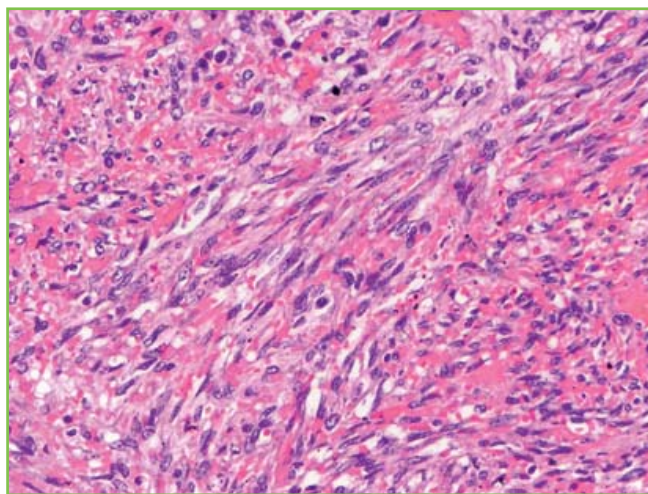
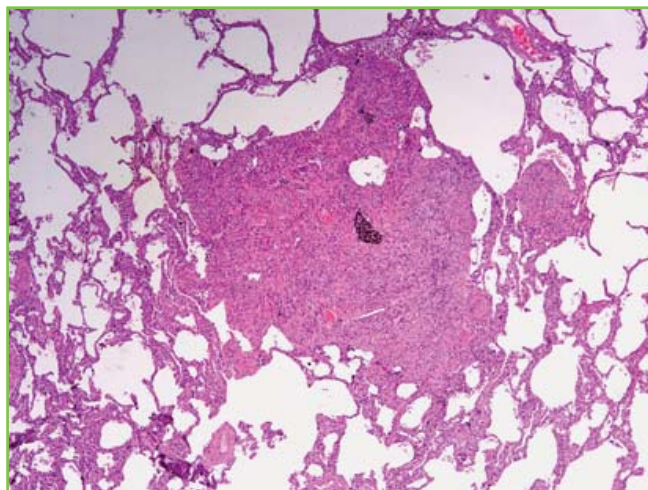
500 cc de líquido pleural seropurulento. El pulmón derecho pesaba 360 g y el izquierdo 320 g. A los cortes seriados se objetivaron múltiples lesiones nodulares de aspecto hemorrágico, de variable tamaño (entre 0,3 y 1 cm), distribuidas de forma difusa en ambos pulmones (Figura 17). El estudio histológico

demostró que los nódulos pulmonares correspondían a lesiones de sarcoma de Kaposi que estaban localizadas sobre todo en espacios septales peribronquiales (Figuras 18a y 18b). En el estudio inmunohistoquímico realizado se obtuvo tinción positiva frente a CD34 (Figura 18c), y negativa para KIT, DOG-1 y VHH-8. No existían signos de tromboembolismo pulmonar.

El corazón pesaba 510 g. Existían 200 cc de derrame seroso pericárdico. La pared ventricular izquierda medía 1,8 cm de grosor en el tracto de salida, y el derecho 0,8 cm. A los cortes seriados se identificaron áreas blanquecinas, de bordes irregulares, en cara posterior del ventrículo izquierdo y tabique, que en el estudio histológico correspondían a áreas de infarto antiguo (Figura 19). La arteria coronaria descendente anterior contenía un stent y la coronaria izquierda presentaba calcificación endoluminal con importante reducción de la luz (> 50%). Medidas valvulares: válvula tricúspide 12,5 cm, pulmonar 7 cm, mitral 10,5 cm y aórtica 8 cm. En la aorta y sus principales ramas existían múltiples placas de aterosclerosis complicadas (Figura 20).

El tiroides pesaba 21,9 g y la superficie de corte era multinodular y de aspecto coloide, sin identificarse lesiones sospechosas de malignidad. El estudio histológico confirmó que se trataba de una hiperplasia nodular. El tejido paratiroides adyacente a la glándula tiroides no mostraba alteraciones histológicas relevantes.

A la apertura de la cavidad abdominal, se drenó aproximadamente 2000 cc de líquido ascítico serohemático y se observó un hematoma subcutáneo en el flanco derecho de



**Figuras 18a y 18b**

El estudio histológico demostró que los nódulos pulmonares correspondían a lesiones de sarcoma de Kaposi (Figuras 18a, b). En el estudio inmunohistoquímico realizado se obtuvo tinción positiva frente a CD34 (Figura 18c), y negativa para KIT, DOG-1 y VHH-8.



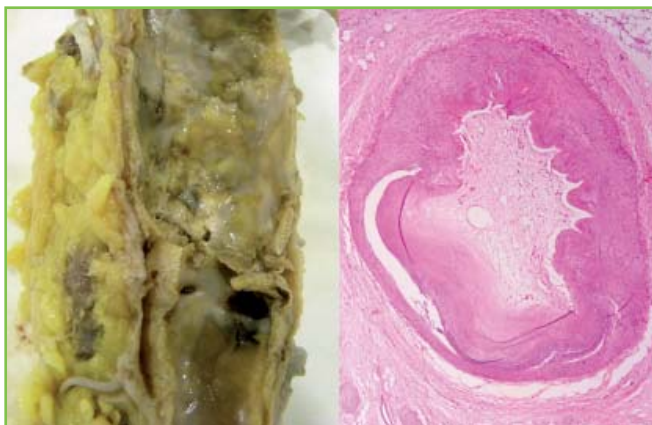
**Figura 17**

Los cortes seriados de los pulmones demostraron múltiples lesiones nodulares de aspecto hemorrágico, de variable tamaño (entre 0,3 y 1 cm), distribuidas de forma difusa en ambos pulmones.



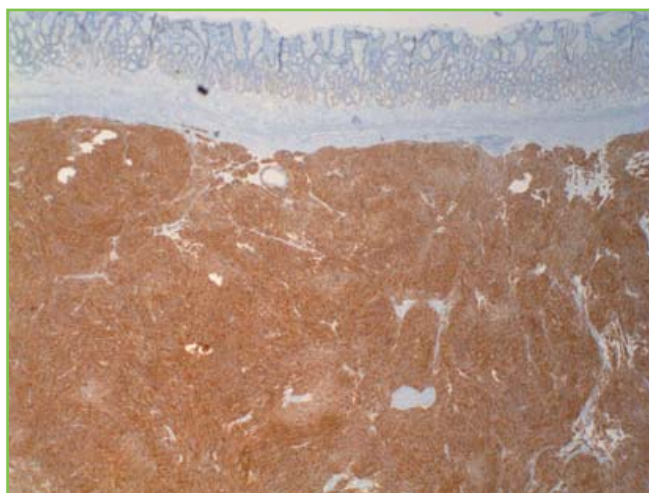
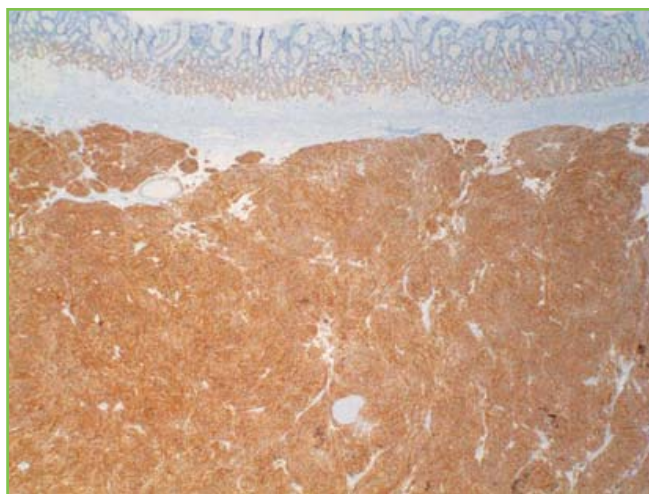
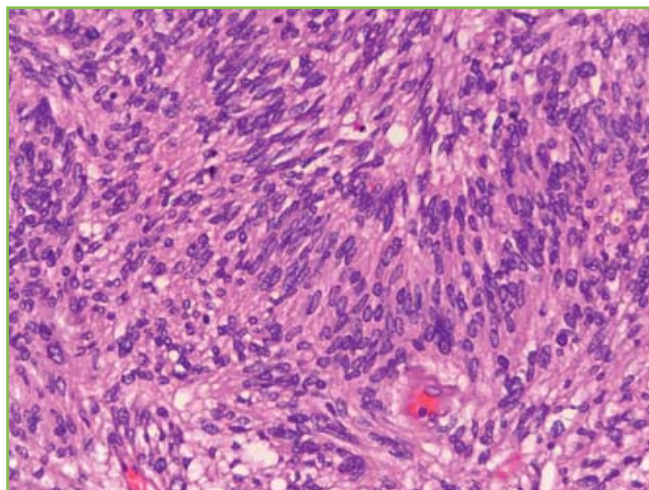
**Figura 19**

La pared ventricular izquierda medía 1,8 cm de grosor en el tracto de salida, y el derecho 0,8 cm. A los cortes seriados se identificaron áreas blanquecinas, de bordes irregulares, en cara posterior del ventrículo izquierdo y tabique, que en el estudio histológico correspondían a áreas de infarto antiguo.



**Figura 20**

En la aorta y sus principales ramas existían múltiples placas de ateroma complicadas.



**Figura 21**

Al paciente se le había extirpado quirúrgicamente una neoplasia quística de la pared gástrica, de 12 cm de diámetro. La neoplasia se localizaba en la capa muscular, infiltraba la submucosa y ulceraba focalmente la mucosa gástrica.

la pared abdominal. Al paciente se le había extirpado quirúrgicamente una neoplasia quística de la pared gástrica (**Figura 21**), de 12 cm de diámetro, mediante gastrectomía subtotal con anastomosis gastroyeyunal y yeyuno-yeyunostomía en Y de Roux. La neoplasia se localizaba en la capa muscular, infiltraba la submucosa y ulceraba focalmente la mucosa gástrica. El estudio histológico confirmó que se trataba de un sarcoma del estroma gastrointestinal (GIST) de riesgo intermedio (tamaño > 10cm, < de 5 mitosis por 50 campos y localización gástrica) (**Figura 22a**). La celularidad fusiforme proliferante presentó inmunotinción positiva para CD117 (kit), DOG-1 y CD34 (**Figuras 22b y 22c**). Los bordes de la anastomosis gastroyeyunal eran negruzcos y de aspecto necrótico, drenando por la sutura un exudado verdoso purulento (**Figura 23**). No se evidenció tumor residual en el estudio microscópico. La sutura distal yeyuno-yeyunal no presentaba alteraciones. A la apertura del intestino, la luz estaba ocupada por material hemático. Desde ciego hasta colon transverso existían áreas irregulares pardo-negruczas, y en el ángulo esplénico del colon existía un

**Figuras 22a, 22b y 22c**

El estudio histológico confirmó que se trataba de un sarcoma del estroma gastrointestinal (GIST) de riesgo intermedio (tamaño > 10cm, < de 5 mitosis por 50 campos y localización gástrica) (a). La celularidad fusiforme proliferante presentó inmunotinción positiva para CD117 (kit), DOG-1 y CD34 (b, c).

infarto antiguo (**Figura 24**).

El hígado pesaba 1420 g y mostraba fibrina adherida a la cápsula. La superficie de corte era multinodular y no se observaron lesiones ocupantes de espacio. El estudio histológi-



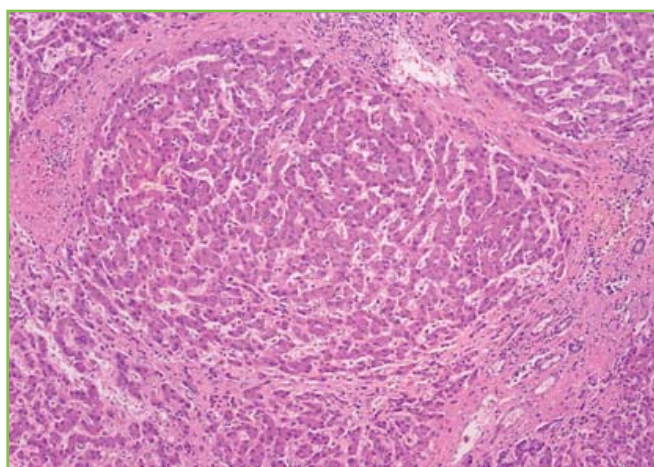
**Figura 23**

A la apertura del intestino, la luz estaba ocupada por material hemático.



**Figura 24**

Desde ciego hasta colon transverso existían áreas irregulares pardonegruzcas, y en el ángulo esplénico del colon existía un infarto antiguo.



**Figura 25**

El estudio histológico del hígado confirmó la presencia de una cirrosis de predominio micronodular, con muy escasa actividad inflamatoria.

co confirmó la presencia de una cirrosis de predominio micronodular, con muy escasa actividad inflamatoria (**Figura 25**). La vía biliar, vesícula y páncreas no presentaban alteraciones macroscópicas significativas. El estudio histológico de los ganglios linfáticos peripancreáticos no demostró la existencia de metástasis.

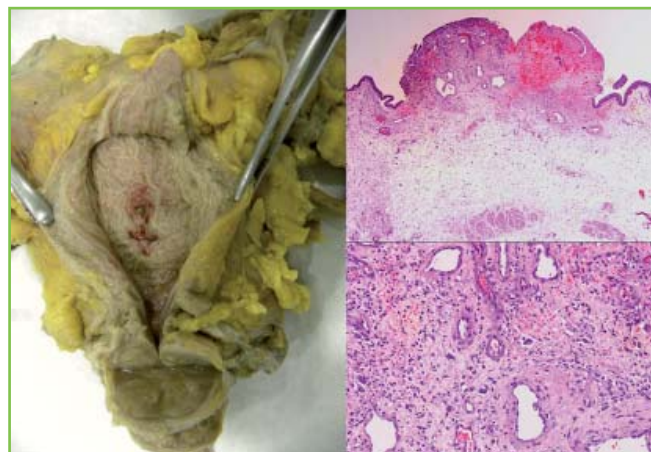
El bazo pesaba 260 g, y presentaba un área triangular amarillenta de 4 cm de dimensión máxima, de aspecto necrótico que correspondía a un infarto esplénico reciente (**Figura 26**). En la cava inferior existía una prótesis metálica en paraguas endoluminal.

La superficie externa de ambos riñones mostraba múltiples lesiones cicatriciales de pielonefritis crónica. No existía patología significativa a nivel de glomérulos y arteriolas. Las glándulas suprarrenales pesaron 6,9 g y 9,1 g (derecha e izquierda, respectivamente). La vejiga urinaria estaba tapizada por una mucosa blanquecina que presentaba en la cara



**Figura 26**

El bazo pesaba 260 g, y presentaba un área triangular amarillenta de 4 cm de dimensión máxima, de aspecto necrótico que correspondía a un infarto esplénico reciente.

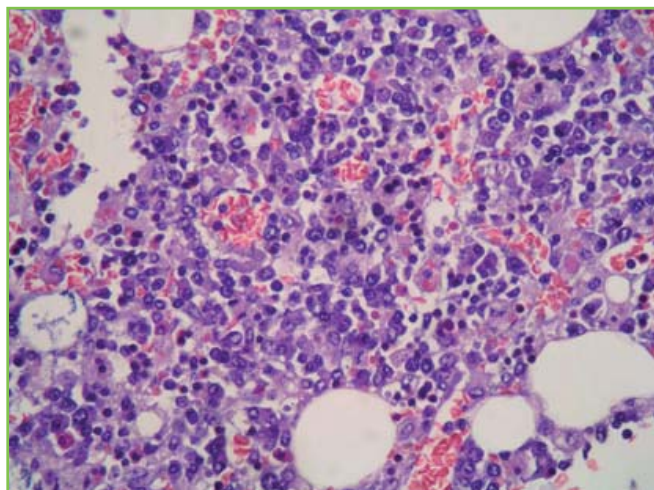
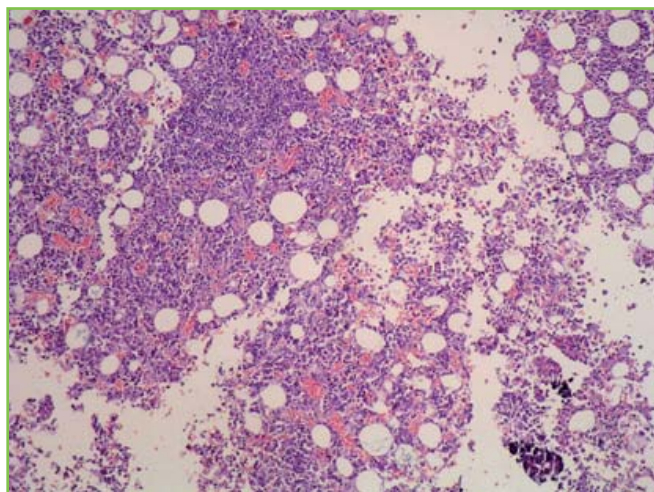


**Figura 27**

La vejiga urinaria estaba tapizada por una mucosa blanquecina que presentaba en la cara posterior una lesión polipoidea y rojiza de 2 cm de diámetro. El estudio histológico de la misma reveló que se trataba de una proliferación vascular en un estroma mixoide con escaso infiltrado inflamatorio, que interpretamos como una lesión pseudotumoral reactiva.

posterior una lesión polipoidea y rojiza de 2 cm de diámetro (**Figura 27**). El estudio histológico de la misma reveló que se trataba de una proliferación vascular en un estroma mixoide con escaso infiltrado inflamatorio, que interpretamos como una lesión pseudotumoral reactiva (posiblemente secundaria a sondaje vesical). No se observaron alteraciones macroscópicas ni microscópicas significativas en el tracto genital, excepto una hiperplasia nodular de la glándula prostática.

El estudio histológico de la médula ósea (obtenida de la parrilla costal) demostró un parénquima hematopoyético hipercelular a expensas de una proliferación de células plasmáticas (representaba más del 50% de la celularidad medular) (**Figura 28a**), estando la celularidad hematopoyética poco representada, en especial la serie mieloide. Las células plasmáticas mostraban atipia nuclear y ocasionales imágenes de binucleación, así como cuerpos de Ducher (**Figura 28b**). Se demostró restricción de cadenas ligeras lambda.



**Figuras 28a y 28b**

El estudio histológico de la médula ósea (parrilla costal) demostró un parénquima hematopoyético hipercelular a expensas de una proliferación de células plasmáticas, que representaba más del 50% de la celularidad medular (a), estando la celularidad hematopoyética poco representada, en especial la serie mieloide. Las células plasmáticas mostraban atipia nuclear y ocasionales imágenes de binucleación, así como cuerpos de Ducher (b).

A la apertura de la cavidad craneal existía derrame seroso moderado intracraneal. El encéfalo pesó 1150 g y tras la fijación adecuada, no se apreció patología macroscópica significativa, salvo atrofia leve-moderada de predominio fronto-parietal. A los cortes seriados del cerebro, cerebelo y tronco del encéfalo no se observaron focos de necrosis ni hemorragia.

El diagnóstico anatomopatológico final fue: Paciente intervenido (12-05-09) de Sarcoma del estroma gastrointestinal (GIST) gástrico mediante gastrectomía subtotal con anastomosis gastroyeyunal y yeyuno-yeyunostomía en Y de Roux, con:

- Peritonitis aguda y signos de shock séptico secundario a dehiscencia de sutura de la anastomosis gastroyeyunal.
- Ascitis hemorrágica (2000 cc).
- Enterocolitis hemorrágica.
- Discrasia de células plasmáticas, con restricción de cadenas lambda.
- Sarcoma de Kaposi clásico diseminado con afectación cutánea multicéntrica y pulmonar bilateral.
- Arteriosclerosis severa de aorta y grandes vasos (coronarias y mesentéricas).
- Infarto antiguo de VI (cara posterior) y tabique.
- Infarto antiguo de intestino grueso.
- Infarto agudo esplénico.
- Cirrosis hepática micronodular de etiología no filiada.

La CAUSA DE MUERTE fue un fallo multiorgánico secundario a peritonitis aguda por dehiscencia de sutura gastroyeyunal.

Ante estos hallazgos, podemos comentar que el sarcoma de Kaposi (SK) es una neoplasia vascular de bajo grado. Hay cuatro variantes clínicas: clásico (o esporádico), asociado al SIDA, epidémico (africano) y relacionado con trasplantes (iatrogénico). La variante de SK clásico se caracteriza por afectar a personas adultas y por su larga e indolente evolución clínica, con lesiones de localización cutánea, habitualmente solitarias y en miembros inferiores. El SK relacionado con el VIH es más agresivo, predominantemente multifocal, y con mayor frecuencia de diseminación visceral (en particular gastrointestinal). El SK clásico de nuestro paciente evolucionó de modo inesperado; las lesiones cutáneas experimentaron un crecimiento cutáneo multifocal, desarrollando lesiones tumorales, y en el estudio necrópsico se demostró afectación pulmonar bilateral. Aunque en la serie de Hiatt et al.<sup>1</sup> no se evidenció afectación pulmonar en ninguno de los 438 casos estudiados de la variante clásica, se han descrito ejemplos esporádicos con evolución agresiva por diseminación sistémica visceral<sup>2,3</sup>.

En el presente caso, la presencia de una discrasia de células plasmáticas (no diagnosticada en vida) y de un GIST gástrico podría haber condicionado un estado de inmunodeficiencia que explicaría la diseminación cutánea y pulmonar del SK clásico.

Los pacientes con SK tienen un riesgo mayor de desarrollar segundas neoplasias. En la serie con mayor número de casos de SK clásico, el 42% de pacientes presentaron otra neoplasia, en particular de estirpe hematológica (mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin), pero también de naturaleza epitelial (carcinomas de vejiga urinaria, laringe y piel)<sup>1</sup>. En la búsqueda bibliográfica realizada no hemos encontrado la asociación SK-GIST. En este sentido, debemos comentar que ambas neoplasias pueden tener una macroscopía similar en aparato digestivo<sup>4</sup>, suelen estar constituidas por células fusiformes, son CD34 positivas y la mayoría de SK gastrointestinales también expresan CD117 (KIT)<sup>5</sup>. Por ello, se hace obligatorio emplear otras técnicas inmunohistoquímicas y/o moleculares para hacer el diagnóstico de certeza. El GIST gástrico de nuestro paciente fue positivo para DOG-1, negativo para VHH8 y en el estudio de biología molecular se objetivó la existencia de una delección en el exon 17 del gen KIT, lo que permitió confirmar el diagnóstico de GIST.

Por último, señalar que los criterios para la evaluación del potencial biológico del GIST son el tamaño tumoral, el número de mitosis (valorado en 50 campos de gran aumento) y la localización gástrica o intestinal<sup>6</sup>. Los tumores gástricos con un tamaño menor o igual a 10 cm y con menos de 5 mitosis son clasificados como de bajo riesgo; más de 5 mitosis y un tamaño superior a 5 cm los clasifica de alto riesgo. Nuestro caso se clasificó como GIST de riesgo intermedio (más de 10 cm y menos de 5 mitosis). La localización en intestino delgado comporta en general mayor riesgo (sólo son de bajo riesgo los menores de 5 cm y con menos de 5 mitosis).

## BIBLIOGRAFÍA

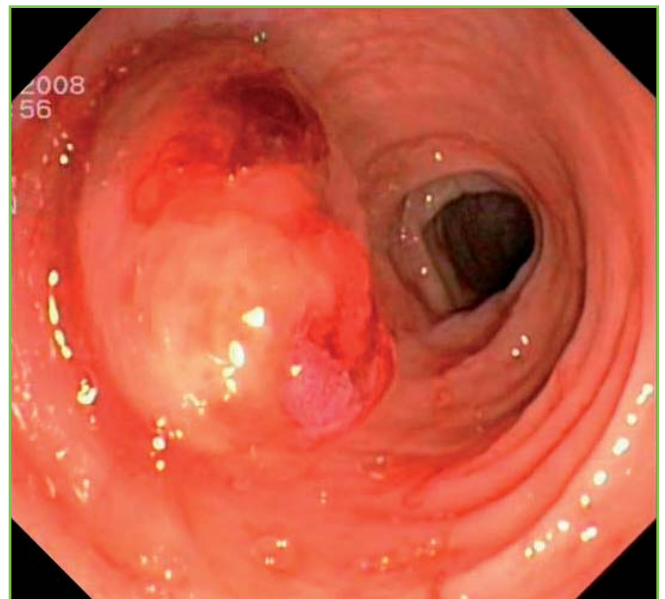
1. Hiatt KM, Nelson AM, Lichy JH, Fanburg-Smith JC. Classic Kaposi sarcoma in the United States over the last two decades: A clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi sarcoma. *Mod Pathol* 2008; 21:572-82.
2. Ascoli V, Minelli G, Kanieff N, Cialesi R, Frova L, Conti S. Cause-specific mortality in classic Kaposi's sarcoma: A population-based study in Italy (1995-2002). *Br J Cancer* 2009; 101:1085-90.
3. Miras Parra FJ, Muñoz Medina L, Álvarez de Cienfuegos Rodríguez A, Gómez Jiménez FJ, Gazquez Pérez I. Afectación multicéntrica en el sarcoma de Kaposi clásico agresivo. *An Med Interna* 2002; 19:72-3.
4. Zoufaly A, Schmiedel S, Lohse AW, van Lunzen J. Intestinal Kaposi's sarcoma may mimic gastrointestinal stromal tumor in HIV infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4514-15.
5. Parfitt JR, Rodríguez-justo M, Feakins R, Novelli MR. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma: CD117 expression and the potential for misdiagnosis as gastrointestinal stromal tumour. *Histopathology* 2008; 52: 816-23.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal sarcoma tumors. Review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466-78.

# LINFANGIOMA QUÍSTICO DE COLON

I. Fernández-Urién, M. Vicuña, M.R. Mercado<sup>1</sup>, D. Ruiz-Clavijo, J. Jiménez, J.M. Martínez-Peñuela<sup>1</sup>, F. Borda

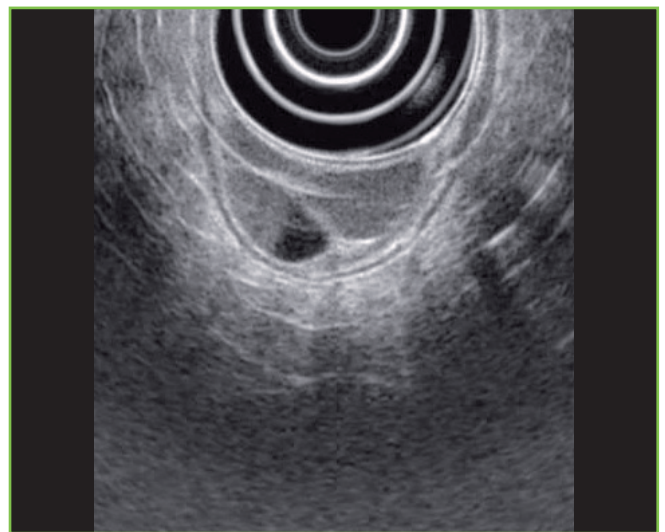
Servicios de Digestivo y Anatomía Patológica<sup>1</sup>. Hospital de Navarra. Pamplona. España.

Presentamos el caso de una mujer de 64 años, que en Junio de 2007 fue remitida a la consulta de digestivo por dolor abdominal. Entre los antecedentes personales destacaban una HTA y asma bronquial desde los 20 años. La paciente refería dolor en hemiabdomen superior, tipo cólico y de aproximadamente un año de evolución. El dolor se acompañaba de náuseas sin vómitos ni otra sintomatología añadida. La exploración física era normal, salvo por ser una paciente con obesidad mórbida (IMC de 42 Kg/m<sup>2</sup>), y presentar dolor a la palpación en mesogastrio, sin defensa ni masa palpable. Inicialmente se hizo un análisis de sangre con hemograma, coagulación, ionograma y bioquímica con marcadores tumorales (CEA y Ca 19,9), estando todos los valores dentro de la normalidad. Seguidamente se hizo una gastroscopia que mostraba una ligera gastritis que se confirmó histológicamente y una ecografía que presentaba una esteatosis hepática difusa (no se objetivó colestiasis ni otras alteraciones). Se inició tratamiento con Buscapina compositum® y se completó el estudio con un enema opaco que mostraba una imagen polipoidea en colon descendente. Seguidamente se hizo una colonoscopia en la que se objetivaron varios pólipos de entre 3-5 mm que se resecaron con histología de pólipos adenomatosos e hiperplásicos. Además, se confirmó la presencia en colon descendente de una imagen polipoidea de unos 2,5 cm de diámetro, de implantación sésil y base ancha, umbilicada en su centro, friable y de consistencia muy blanda (**Imagen 1**). Con el fin de caracterizar mejor la lesión se introdujo un ecoendoscopio radial, observando que se trataba de una lesión quística, tabicada y que se situaba en la capa submucosa (**Imagen 2**). Ante estos hallazgos, se volvió a introducir el colonoscopio y se reseco la lesión con un asa de polipectomía, sin incidencias. En el estudio histológico se pone de manifiesto edema en la submucosa, apreciándose además una dilatación quística de los vasos linfáticos (**Ima-**



**Figura 1**

Lesión polipoidea en colon descendente de aspecto friable.



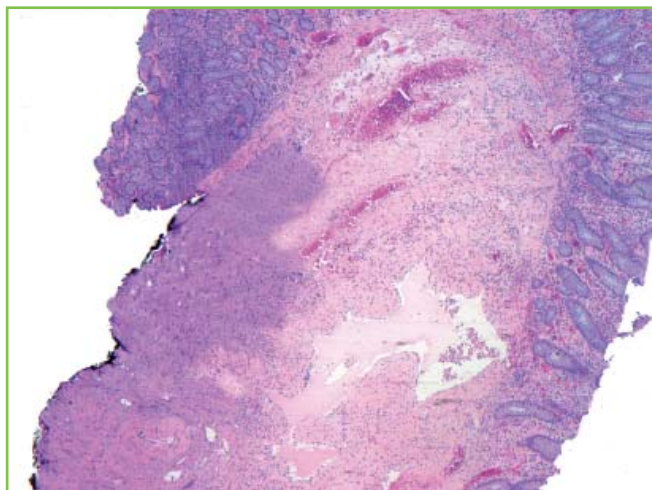
**Figura 2**

Ecográficamente, la lesión se sitúa en la submucosa y presenta áreas quísticas.

### CORRESPONDENCIA

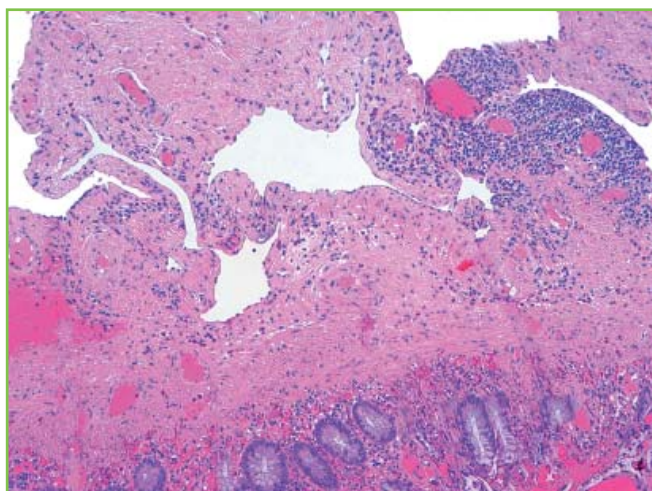
I. Fernández-Urién  
Servicio de Digestivo/Gastroenterología.  
Clínica de Navarra. Universidad de Navarra.

ifurien@unav.es



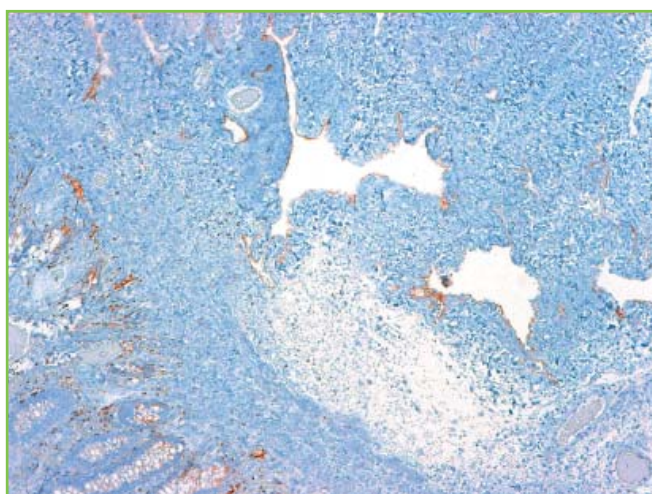
**Figura 3a**

Dilatación quística submucosa constituida por vasos linfáticos dilatados (H y E 10x).



**Figura 3b**

Vasos linfáticos dilatados y revestidos por una capa de epitelio simple plano de células endoteliales cuyas paredes están constituidas por músculo liso (H y E 20x).



**Figura 4**

Inmunohistoquímica para D2 40 muestra inmunoreactividad para endotelio de revestimiento vascular linfático (D2 40 20x)

**gen 3a y 3b).** En la inmunohistoquímica, se observa inmunoreactividad para endotelio de revestimiento vascular linfático (**Imagen 4**). Con estos hallazgos, el diagnóstico final fue de linfangioma quístico de colon. La paciente evolucionó de forma favorable, no presentando síntomas un año después de la resección endoscópica. El linfangioma quístico es una tumoración benigna caracterizada por la presencia de vasos linfáticos muy dilatados y rodeados de células endoteliales de aspecto benigno. Este tipo de lesión puede encontrarse en cualquier parte del cuerpo humano aunque la localización más frecuente es el cuello, la zona axilar y aquellas regiones donde abundan los vasos linfáticos. La localización a nivel del tracto digestivo es rara aunque con el desarrollo de las técnicas endoscópicas se van observando cada vez más casos<sup>1-3</sup>. En la mayor parte de las ocasiones, el diagnóstico de este tipo de lesiones es fortuito ya que no suele producir síntomas. En caso de hacerlo, puede producir síntomas como dolor abdominal, hemorragia e incluso síntomas derivados de una obstrucción intestinal<sup>4,5</sup>. En el diagnóstico diferencial de este tipo de lesiones habría que incluir otras lesiones submucosas como el lipoma, hemangioma, leiomioma y quistes de duplicación, para lo cual resulta de vital importancia la información que aporta la realización de una ecoendoscopia. El tratamiento puede ser conservador puesto que estas lesiones no malignizan aunque cuando son sintomáticas, puede optarse por una resección endoscópica o la cirugía si ésta no es posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hatada T, Ikeda H, Tanigawa A, Fujiwara Y, Hanada Y, Yamamura T. Lymphangioma of the colon: a case report and review of the Japanese literature. *Acta Gastroenterol Belg* 2000; 63: 239-241.
2. Kuramoto S, Sakai S, Tsuda K, Kaminishi M, Ihara O, Oohara T, Jinbo S, Murakami T. Lymphangioma of the large intestine. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 900-905.
3. Irisawa A, Bhutani MS. Cystic lymphangioma of the colon: endosonographic diagnosis with through-the-scope catheter miniprobe and determination of further management. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1040-1042.
4. Zilko PJ, Laurence BH, Sheiner H, Pollard J. Cystic lymphangioma of the colon causing protein-losing enteropathy. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 1076-1080.
5. Tae Oh Kim, Jung Hyun Lee, Gwang Ha Kim, Jeong Heo, Dae Hwan Kang, Geun Am Song, Mong Cho. Adult intussusception caused by cystic lymphangioma of the colon: A rare case report. *World J Gastroenterol* 2006; 12(13):2130-2132.

# PSEUDOQUISTE DE COLA PANCREÁTICA COMPLICADO CON ABSCESIFICACIÓN ESPLÉNICA

A. Troncoso – Ramírez<sup>1</sup>, F.J. García- Molina<sup>2</sup>, C. Jurado- Castillo<sup>3</sup>, J.C. Listán-Álvarez<sup>4</sup>, J. López Cepero-Andrada<sup>5</sup>, F. Mateo-Vallejo<sup>6</sup>

Unidad De Gestión Clínica Enfermedades Digestivas. Hospital Jerez De La Frontera. España.<sup>1,3,4,5</sup>  
Servicio De Cirugía General Y Del Aparato Digestivo. Hospital Jerez De La Frontera. España.<sup>2,6</sup>

## Introducción

A pesar de la íntima relación anatómica del páncreas con el bazo, éste raramente se ve afectado en el contexto de las complicaciones de la pancreatitis crónica. La lesión esplénica secundaria a una pancreatitis crónica es infrecuente. La prevalencia, el curso, tratamiento, evaluación y factores de riesgo de las complicaciones esplénicas en el contexto de esta entidad están pobremente documentados en la literatura y su pronóstico puede ser fatal si no se instauran las medidas diagnósticas y terapéuticas de forma precoz.

## Caso Clínico

Varón de 46 años que ingresa por dolor intenso en flanco izquierdo y fiebre. Presentaba como antecedentes tabaquismo (20 cigarrillos/día), exbebedor de 80 gr de alcohol diarios y pancreatitis crónica alcohólica. La historia de su pancreatitis se inicia nueve años antes de su ingreso actual, con un primer episodio de pancreatitis grave que precisó hospitalización prolongada. Posteriormente presentó cuatro ingresos más por pancreatitis leve. Desde el primer episodio, se detectó un pequeño pseudoquiste en cola pancreática. Tres meses antes de su ingreso, se realizó TAC de abdomen donde se continuaba visualizando el pseudoquiste de 25 mm en cola pancreática.

Ingresó por dolor intenso en flanco izquierdo de una semana de evolución, acompañado en las últimas 24 horas de fiebre alta y aparición de un exantema generalizado de predominio en tronco (**Figura 1**). A la exploración física el paciente presentaba regular estado general, afectado por el dolor. Temperatura de 38°C. Mantenía tensiones arteriales en torno a 120/80 y 90-100 pulsaciones/min. La auscultación cardiopulmonar era normal. A la palpación abdominal, destacaba dolor en flanco izquierdo, con defensa a este nivel.

En los análisis realizados destacaba una leucocitosis de 15.900 con neutrofilia y una PCR de 15 mg/dl, siendo el resto de la bioquímica completa incluida función renal, iones y amilasa normal. La radiografía de tórax no mostraba alteraciones. Se realizó TAC abdominal de urgencias, donde se objeti-



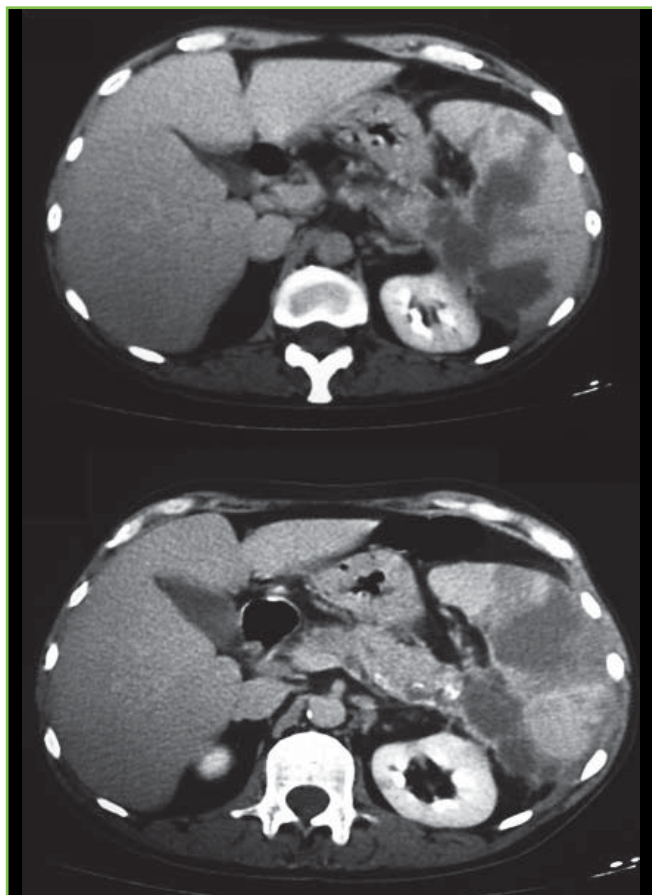
**Figura 1**

Exantema cutáneo en tronco.

### CORRESPONDENCIA

Alejandra Troncoso Ramírez  
C/ San Juan Bautista de la Salle, nº 2, edificio San Marco, puerta 508, CP 11405. Jerez de la Frontera, Cádiz, España.

troncoso232005@yahoo.es

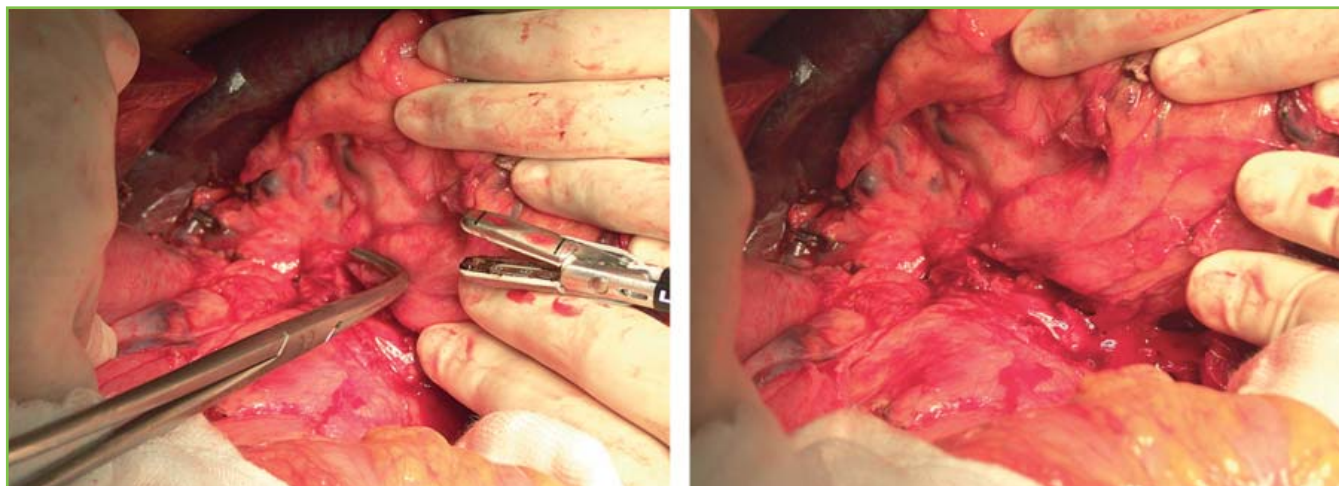


**Figura 2**

Lesión hipodensa de bordes mal delimitados en tercio inferior de bazo, muy sugestivo de infarto y un pequeño pseudoquiste a nivel de cola pancreática.

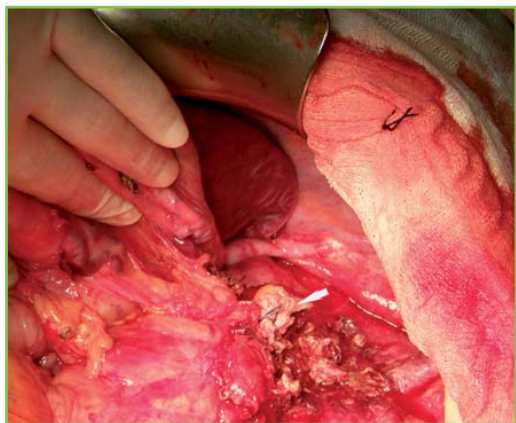
vó una amplia lesión hipodensa de bordes mal delimitados en tercio inferior de bazo, muy sugestiva de infarto y un pequeño pseudoquiste a nivel de cola pancreática (**Figura 2**). Ante la posibilidad de pseudoquiste complicado e infectado se instauró tratamiento antibiótico con Imipenen 1gr iv/8 horas, a

pesar de lo cual el paciente persistía con intenso dolor y picos febriles. A los 5 días se realizó angio-RNM de abdomen, en la que se apreciaba una esplenomegalia con numerosas colecciones anfractuadas de señal líquida y sin captación de contraste, así como un afilamiento de la vena esplénica, vasos colaterales en hileo esplénico y perigástricas, y un derrame pleural izquierdo. Ante la ausencia de mejoría clínica y empeoramiento radiológico, con colecciones complejas del bazo, se decidió intervenir al paciente de urgencias. El abordaje se realizó con una incisión subcostal bilateral. Se seccionaron y ligaron los vasos cortos y se despegó el ángulo esplénico del colon del polo inferior del bazo al que se encontraba íntimamente adherido, dando la impresión de una fistulización inminente. Durante estas maniobras se drenó una colección periesplénica y otra esplénica con abundante material purulento que se cultivó. A continuación se movilizó el bazo lateralmente, no sin dificultad por la importante adhesión inflamatoria de este órgano a la parrilla costal y a la fascia de Gerota, y se disecó, ligó y seccionó el hilio esplénico que se encontraba muy engrosado por el proceso flogístico (**Figuras 3 y 4**). Cualquier otra actuación sobre el páncreas se consideró técnicamente inviable. Se lavó y colocó un doble drenaje. El postoperatorio cursó sin incidentes y el paciente fue dado de alta al 7º día. El estudio anatomopatológico del bazo mostró una pieza de 580 gr de 14x6, 5x5 cm con áreas de necrosis y una cavidad de superficie deslustrada y contenido necrótico (absceso esplénico) (**Figura 5**). En el cultivo de la colección y en los hemocultivos extraídos previamente se aisló *Morganella Morgagni*. A los cuatro días de su alta reingresó por dolor abdominal intenso en hipocondrio izquierdo, sin fiebre pero con leucocitosis importante (20.600 leucocitos). Realizada una TAC se apreció una colección abscesificada en la celda esplénica y otra entre el lóbulo hepático izquierdo y la cara anterior del estómago. Se reintervino de urgencia a las 24 horas drenándose dichas colecciones que estaban formadas por un líquido ocre, pero transparente, cuyo análisis mostró un contenido muy elevado en amilasa. También se tomaron muestras para cultivo bacteriano que resultó negativo. Se lavó abundantemente y se drenó. Durante el postoperatorio inmediato se constató la presencia de



**Figura 3**

Se han seccionado los vasos cortos y se expone la cara visceral del bazo. Izquierda: las pinzas señalan el hilio esplénico. Derecha: intento de disección del pedículo vascular esplénico dificultado por el proceso inflamatorio.



**Figura 4**

Celda esplénica tras la esplenectomía. La flecha señala la ligadura de los vasos esplénicos.

una fístula pancreática (contenido elevado en amilasa por el líquido drenado) que con tratamiento conservador se consiguió reducir hasta un débito de 30-50 ml/24 h. Tras comprobarse en una TAC de control la ausencia de colecciones abdominales se le dio de alta al paciente el día 22 portando el drenaje para control ambulatorio. A los 42 días de su alta el drenaje cesó y se le retiró el drenaje sin incidentes.

## Discusión

El término de pseudoquiste pancreático (PS) engloba aquellas colecciones de líquido pancreático rico en amilasa, encapsuladas por un tejido fibroso, originadas por la licuefacción de la necrosis del tejido visceral que se produce tras un brote de pancreatitis aguda (pseudoquiste postnecrótico)<sup>1</sup>. En el contexto de pancreatitis crónica se producen también fugas de líquido pancreático por ruptura de ramas secundarias del

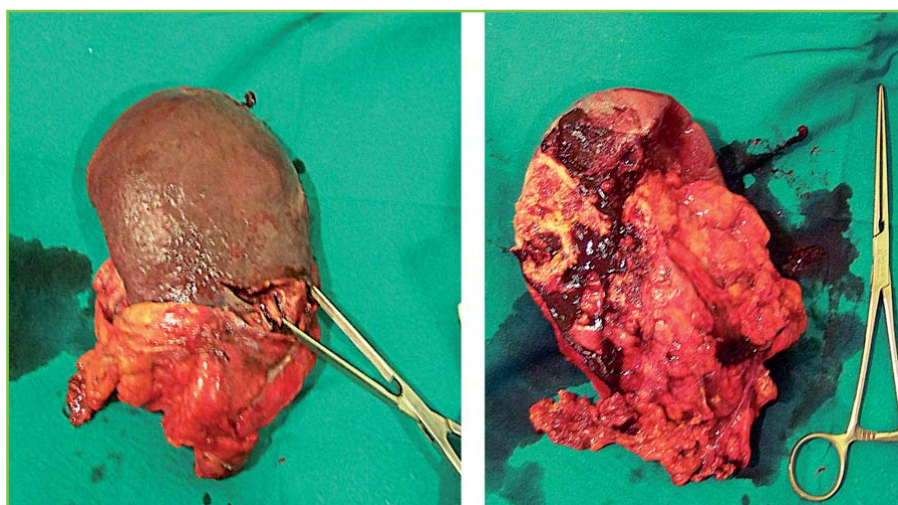
conducto de Wirsung, que originan la formación de pseudoquistes pancreáticos por retención<sup>2</sup>.

Un 90% de los pseudoquistes son únicos, aunque si nos referimos a pancreatitis de origen enólico, como es el caso que nos ocupa, son más frecuentes los pseudoquistes múltiples. Se localizan habitualmente en las zonas adyacentes al páncreas pero también se han reportado localizaciones inusuales en cuello, mediastino, pelvis y escroto<sup>3</sup>. Ante toda sospecha clínica (palpación de masa epigástrica, evolución tórpida de pancreatitis) o analítica (persistencia de elevación de amilasas en sangre y/o orina), se debe corroborar el diagnóstico mediante una prueba de imagen: tomografía axial computarizada, ultrasonografía endoscópica o colangiopancreático resonancia magnética<sup>4</sup>.

Es importante diferenciar entre las formas agudas de pseudoquiste (de menos de seis semanas desde su aparición), que suelen resolverse espontáneamente en más del 40% de casos, de los pseudoquistes crónicos (de más de seis semanas desde su diagnóstico, que habitualmente no desaparecen de forma espontánea y presentan un riesgo superior de complicación) que aparecen generalmente en el contexto de pancreatitis crónica<sup>5</sup>. Clásicamente se recomendaba el drenaje en aquellos pseudoquistes de más de 6 cm y con persistencia más allá de 6 semanas. Sin embargo, las indicaciones actuales de drenaje son la presencia de síntomas, complicaciones (infección, hemorragia, rotura y obstrucción) y sospecha de malignidad<sup>6</sup>.

En la pancreatitis crónica, si el pseudoquiste está situado en cola de páncreas, es mayor de cuatro centímetros y su tamaño no se reduce en seis semanas, la postura expectante debe cambiar y se debe proponer intervención terapéutica, dado la escasa probabilidad en estos casos de resolución espontánea (27%) y el alto riesgo de complicaciones<sup>7</sup>.

El drenaje tiene la ventaja de poder repetirse en varios tratamientos sucesivos debido a su escasa morbilidad. Mediante esta técnica se pueden drenar los pseudoquistes, tanto infectados como no infectados, en un porcentaje del 67 – 91



**Figura 5**

Pieza quirúrgica. Izquierda: cara diafragmática del bazo, mostrándose la cavidad del absceso en su porción más inferior. Derecha: cara visceral, deslustrada con tejido necrótico.

% de los casos<sup>8</sup>. Entre las complicaciones más frecuentes destacan la infección del pseudoquiste en un 10 % de los casos, oclusión o desplazamiento del catéter; celulitis en la zona de punción, punción esplénica o fistulización. Por tanto, este método tiene el inconveniente de alta tasa de infección versus la gran ventaja de que los pseudoquistes sólo recidivan en el 4 % de los casos.

El tratamiento quirúrgico de derivación de los pseudoquistes se reserva exclusivamente cuando fracasa el drenaje o cuando éste no puede realizarse por razones técnicas, ya que se asocia a una elevada mortalidad (cerca al 10%) y alto porcentaje de recurrencias (18%) y complicaciones de hasta un 24 %.

Las complicaciones más frecuentes de los pseudoquistes pancreáticos son la infección, la hemorragia por pseudoaneurisma y la rotura. A pesar de la íntima relación anatómica del páncreas con el bazo, éste raramente se ve afectado en el contexto de la pancreatitis crónica. La lesión esplénica secundaria a una pancreatitis crónica es infrecuente (se han descrito menos de un centenar de casos en la literatura), estimándose aproximadamente en un 1-5% de los casos de pseudoquistes complicados<sup>9,10</sup>. La prevalencia, el curso, tratamiento, evaluación y factores de riesgo de las complicaciones esplénicas en el contexto de esta entidad están pobremente documentados en la literatura<sup>11</sup>. Dentro de estas complicaciones cabe destacar los pseudoquistes esplénicos, abscesos, infarto y ruptura esplénica.

La compresión del hilio esplénico por un pseudoquiste o una inflamación pancreática puede producir un infarto esplénico que favorece su posterior infección y absceso. La rareza de esta afección y los signos clínicos poco específicos pueden retrasar su diagnóstico y tratamiento evolucionando a sepsis y a fallo multiorgánico. La ecografía y la tomografía axial computerizada permiten un diagnóstico precoz. Estas complicaciones suelen ocurrir en pacientes con pancreatitis crónica en los primeros cinco años de evolución, y en las series consultadas se ha visto mayor relación con pseudoquistes de cola pancreática y coincidiendo con exacerbaciones agudas de la patología de base con oclusión venosa esplénica<sup>12</sup>. Es importante sospecharlo ante pacientes con dolor abdominal irradiado a hombro izquierdo o presencia de derrame pleural izquierdo. En estos casos, la tomografía axial computerizada demuestra presencia de burbujas de aire muy sugestivas de absceso esplénico. La esplenectomía con drenaje de la celda esplénica y antibioterapia sistémica es el tratamiento de elección en estos casos<sup>13</sup>. En nuestro caso, se aisló en hemocultivos seriados y en la muestra quirúrgica la bacteria *Morganella morganii*. Este microorganismo Gram negativo que frecuentemente se relaciona con bacteriemias secundarias a infección del tracto urinario o hepatobiliar, pericarditis, peritonitis bacteriana espontánea, se asocia a altas tasas de mortalidad por mostrar alta resistencia a betalactámicos<sup>14</sup>. Dentro de las manifestaciones sistémicas, el rash cutáneo está poco documentado y se relaciona con mal pronóstico al ser un factor predictivo de evolución a septicemia<sup>15</sup>.

En conclusión, las complicaciones esplénicas en el contexto de pseudoquistes pancreáticos son muy infrecuentes y han sido pobremente descritas por la literatura (frecuencia 1-5%). Debido a que estas complicaciones conllevan un alto índice de morbi-mortalidad es esencial su sospecha y diagnóstico precoz. El tratamiento recomendado es la pancreatometomía distal y esplenectomía, con tasas de complicaciones, aún así, elevadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Cruz L, Saenz A, Astudillo E. laparoscopic pancreatic surgery in patients with chronic pancreatitis. *Surg Endosc* 2002; 16: 996.
2. Boix Valverde J, et al. Pancreatic pseudocysts. *Gastroenterología Integrada* 2000;1(5): 341- 350.
3. Wiersema MJ. Endosonography-guided cystoduodenostomy with a therapeutic ultrasound endoscope. *Gastrointest Endosc* 1996; 44:614-617.
4. Dani R, Valle AMM, Nogueira CED, Reis GMF, Silva LD: magnetic resonance cholangiopancreatography in cystic lesions of the pancreas. *Pancreas* 2000; 20:313-318.
5. Habashi S, Draganov PV. pancreatic pseudocyst. *World J Gastroenterol* 2009; 15(1):38-47.
6. Pithchumoni CS, Agarwal N. Pancreatic pseudocysts. When and how should drainage be performed? *Gastroenterol Clin North Am.* 1999; 28(3):615-39
7. Aghdasi A, Mayerle J, Kraft M et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2008; 36(2):105-112
8. Vitas GJ, Sarr MG. Selected management of pancreatic pseudocysts: Operative versus expectant management. *Surgery* 1992; 111: 123-130.
9. Heider R, Behrns K. Pancreatic pseudocysts complicated by splenic parenchymal involvement: results of operative and percutaneous management. *Pancreas* 2001; 23 (1): 20-25
10. Barbu S, Cazacu M. Splenic complications in alcoholic chronic pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33 (4): 445.
11. (Malka D, Hammel P, Lévy P, Sauvanet A, et al. Splenic complications in chronic pancreatitis: prevalence and risk factors in a medical-surgical series of 500 patients. *British Journal of Surgery* 1998; 85: 1645-1649.
12. Wang SJ, Chen JJ, et al. Sequential invasions of pancreatic pseudocysts in pancreatic tail, hepatic left lobe, caudate lobe and spleen. *Pancreas* 1993; 8:133-136.
13. Villalba Ferrer A, Marti Cuñat E, Puche Pla J, et al. Absceso esplénico como complicación de pancreatitis. *Cir Esp.* 1999; 66: 466-468.
14. O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus*, *Providencia* and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 534-46.
15. Chang Gung M. clinical characteristics and risk factors mortality in *Morganella morganii* bacteremia. *J. Microbiol Immunol Infect* 2006; 39(4): 328-334.

# OBSTRUCCIÓN INTESTINAL POR ENTEROLITO COMO PRIMERA MANIFESTACION DE ENFERMEDAD DE CROHN EN ANCIANO

L. Sánchez-Moreno, F. López-Bernal, Z. Valera-Sánchez, M. Flores-Cortés, F. Pareja-Ciuró, E. Prende-Sillero

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

## Introducción

Los enterolitos asociados a la enfermedad de Crohn son extremadamente raros, menos de 25 casos han sido descritos en la literatura. Suelen aparecer en pacientes con una larga historia de enfermedad de Crohn conocida (7 o más años).

Presentamos un caso de una paciente de 83 años de edad que presentó un cuadro de obstrucción intestinal debido a un enterolito impactado en una zona de intestino delgado estenosado, diagnosticándose de enfermedad de Crohn tras la cirugía.

## Caso Clínico

Enferma de 83 años de edad, que presentó un cuadro de dolor abdominal de cuatro días de evolución acompañado de estreñimiento y náuseas sin vómitos. Como antecedentes personales, hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina. A la exploración, el abdomen estaba distendido, timpánico, con dolor y defensa generalizada y aumento del peristaltismo. La analítica mostró una neutrofilia del 80% sin otras alteraciones y la radiografía de abdomen reveló una dilatación de asas de intestino delgado con niveles hidroaéreos (**Figura 1**).

Con impresión diagnóstica de obstrucción intestinal, se inicia tratamiento médico consistente en sueroterapia, reposo intestinal y descompresión gastrointestinal, sin obtenerse mejoría, por lo que la paciente es intervenida quirúrgicamente. La laparotomía reveló un segmento ileal estenosado, con engrosamiento de mesos a unos 10 cm de la válvula ileocecal, con un cálculo en su interior (**Figura 2**), por lo que se realiza resección segmentaria ileal y anastomosis latero-lateral mecánica. Es dada de alta en el 7º día del postoperatorio con evolución favorable. El estudio anatomopatológico macroscópico mostró un segmento de intestino delgado de 22 cm de longitud, tras su apertura se observaron dos áreas de estenosis situadas a 3 y 8 cm de uno de los bordes de resección, enterolito en su interior y engrosamiento de las paredes con estrechamiento de la luz en un 60% y aspecto congestivo de la mucosa con borramiento de los pliegues. La microscopía mostró enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn) con afectación ileal y con signos de actividad moderada-severa, que no afectaban a bordes de resección.

## Discusión

La asociación íleo biliar y Crohn es extremadamente rara, siendo su diagnóstico preoperatorio muy difícil. En la literatura se han descrito obstrucciones intestinales por íleo biliar en pacientes con segmentos afectados por enfermedad de Crohn ya diagnosticada<sup>1, 2, 3</sup>. También se ha descrito el íleo biliar sin fístula bilioentérica<sup>4</sup>. En nuestro caso, describimos un íleo biliar sin fístula bilioentérica en enfermo sin diagnóstico previo de enfermedad de Crohn.

Los enterolitos en la enfermedad de Crohn suelen localizarse en el segmento intestinal afectado, fundamentalmente

### CORRESPONDENCIA

Laura Sánchez Moreno  
Avda/ Dr Leal Castaño, 7, 3ºD  
41009 Sevilla

lsanchezm79@hotmail.com



**Figura 1**



**Figura 2**

en el ileon terminal, como ocurrió en nuestra paciente, pero pueden aparecer en cualquier zona del tracto gastrointestinal. Estos enterolitos pueden formarse por la presencia de sales de calcio (carbonato cálcico, oxalato cálcico y fosfato cálcico) en el ambiente alcalino que existe en el ileon distal de estos pacientes, debido a malabsorción de sales biliares por disfunción ileal<sup>5</sup>. La enfermedad de Crohn activa de más de 10 años de evolución incrementa el riesgo de cáncer gastrointestinal en estos pacientes. Varios casos han sido descritos en la literatura en los cuales se ha encontrado un adenocarcinoma sobre una estenosis intestinal con enterolito en paciente con enfermedad de Crohn. Por ello, el tratamiento definitivo, es la resección del segmento intestinal con extracción del cálculo. La laparoscopia puede ser factible como vía de abordaje<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Basili G, Lorenzetti L, Celona G, Biondi G, Preziuso E, Angrisano C, Goletti O, Belcari C, Venturini G. Gallstone ileus in patient with Crohn's disease: report of a clinical observation. *Surg Endosc* 2006; 20:703-4.
2. La Meir M, Van Molhem Y. Recurrence of gallstone ileus with Crohn's disease. *Acta Chir Belg* 2001; 101:35-7.
3. Senofsky GM, Stabile BE. Gallstone ileus associated with Crohn's disease. *Surgery* 1990; 108:114-7.
4. Almogy G, Bauer JJ, Venturero M, Presen DH. Gallstone ileus and Crohn's disease without biliary-enteric fistula: report of a unique case. *Mt Sinai J Med* 2000; 67:159-62.
5. Lapidus A, Einarsson C. Bile composition in patients with ileal resection due to Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4:89-94.
6. Jones MW, Koper B, Weatherhead WF. Crohn's disease with enterolith treated laparoscopically. *JSL* 2005; 9:339-41.

# ENFERMEDAD DE CAROLI A PROPÓSITO DE DOS CASOS

M. Tercero-Lozano, I. Del Castillo-Codes, R. Martínez-García, J. Ismail-Shukri, E. Baeyens-Cabrera

Unidad de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén. España.

## Introducción

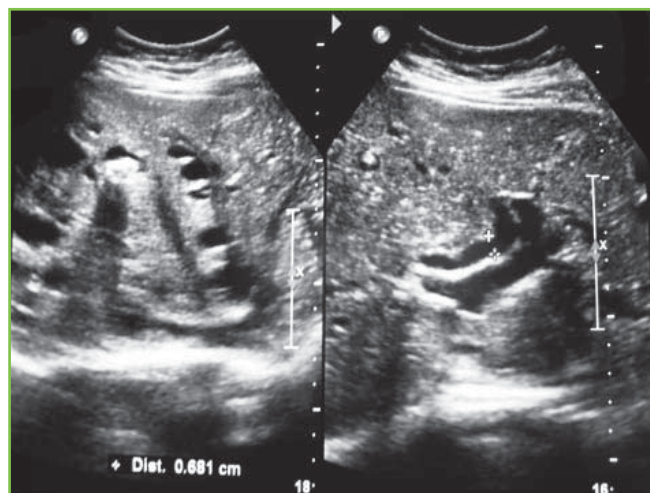
La enfermedad de Caroli (EC), o ectasia comunicante de las vías biliares intrahepáticas, es una malformación congénita poco frecuente, caracterizada por múltiples dilataciones saculares o quísticas de las vías biliares intrahepáticas. Fue descrita por primera vez por Caroli et al<sup>1</sup>, en 1958, como una entidad clínica consistente en colangitis, litiasis intrahepática y abscesos hepáticos. Posteriormente, se han descrito dos variedades, una forma pura o enfermedad de Caroli (tipo 1) y otra forma compleja, asociada a fibrosis hepática congénita, también llamada síndrome de Caroli (tipo 2). La forma compleja es mucho más frecuente que la forma pura. La dilatación quística puede ser difusa, afectando a todo el hígado o estar limitada a una parte del mismo. La asociación con quistes renales y coledocales se aprecia más frecuentemente en la forma compleja.

## Caso Clínico

**CASO 1:** Mujer de 39 años con antecedentes personales de insuficiencia renal crónica (IRC) estadio III de probable origen glomerular, en seguimiento por nefrología y apendicectomía en la infancia. Ingresa por dolor en hipocóndrio derecho, fiebre y coluria de 24 horas evolución. A la exploración destacaba fiebre de 38° C y tinte subictérico de piel y mucosas.

En analítica realizada presentaba serie roja normal, serie blanca con 92 % polimorfonucleares (PMN) y coagulación normal. Bioquímica con bilirrubina total de 2,76 mg/dl, GOT de 77 U/L, GPT de 200 U/L, GGT de 730 U/L y fosfa-

tasa alcalina (FA) de 224 U/L. Serología (virus de las hepatitis A, B y C, hidatidosis y virus de la inmunodeficiencia humana) y autoanticuerpos (antinucleares, antimitocondriales, microsomaes contra hígado y riñón, y antimúsculo liso) negativos, e inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) normales. En la ecografía abdominal (**Figura 1**) destacaban múltiples imágenes quísticas, más llamativas en lóbulo hepático derecho (LHD), algunas de ellas con imágenes hiperecogénicas en el interior sugerentes de cálculos intraluminales. Leve dilatación de conductos hepáticos derecho e izquierdo y colédoco, con disminución de calibre progresivo distal sin visualizar imágenes intraluminales. Riñón derecho con leve disminución del espesor parenquimatoso, alteración de su ecoestructura y leve dilatación del sistema excretor. Riñón izquierdo de tamaño y ecoestructura normal. En la colangio-RNM se observaban imágenes similares a las ecográficas, con dilatación segmentaria sacular arrosariada de la vía biliar intrahepática (más evidente en el lado derecho), sin afectación extrahepática ni de vesícula biliar y dilatación uretero-pielo-calicial de riñón derecho.



**Figura 1**

Ecografía abdominal: hígado con múltiples imágenes quísticas, algunas de ellas con ecos intraluminales.

### CORRESPONDENCIA

Mercedes Tercero Lozano

mercetercero@hotmail.com



**Figura 2**

Ecografía abdominal: hígado con múltiples imágenes quísticas.

Con el diagnóstico de colangitis en el contexto de EC se procedió a tratamiento antibiótico de amplio espectro, con buena evolución clínica por parte de la paciente, con desaparición de la fiebre y del dolor abdominal, y mejoría de las cifras analíticas. Al alta se pauta tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico y norfloxacino, quedando pendiente de revisión en nuestras consultas.

**CASO 2:** Mujer de 61 años trasplantada renal por IRC secundaria a poliquistosis hepatorenal, con nefropatía crónica del injerto. Asociaba hipertensión arterial, e hiperparatiroidismo secundario. Ingresó por fiebre y dolor hipocondrio derecho, junto con náuseas y vómitos de varios días de evolución. En la analítica destacaba una serie roja con hemoglobina de 8,4 gr/dl, hematocrito de 24,3 %, VCM 80,9 fl y HCM 27,8 pg. Serie blanca con 13500 leucocitos /mm<sup>3</sup> y 97 % PMN. Bioquímica con urea de 74 mg/dl, creatinina de 1,9 mg/dl, GOT 74 U/L, GPT 61 U/L, GGT 730 U/L, FA 199 U/L y bilirrubina total 1,9 mg/dl. Serología de virus hepatitis A, B y C negativa y marcadores tumorales con CEA, Ca 19,9, Ca 125, Ca 15,3 y Alfafetoproteína normales. En la ecografía abdominal (**Figura 2**) y la colangio-RNM se observaba dilataciones quísticas vías biliares intrahepáticas del lóbulo izquierdo, con múltiples imágenes litiásicas en interior. Nefromegalia bilateral con múltiples formaciones quísticas que reemplazan el parénquima renal e injerto renal en FID.

Se procedió a tratamiento antibiótico de amplio espectro con buena respuesta clínica y analítica. Actualmente, la paciente se encuentra en tratamiento con ácido ursodesoxicólico, siguiendo revisiones periódicas en nuestras consultas.

## Discusión

La EC es el resultado de un defecto en la remodela-

ción de la placa ductal en la fase de la embriogénesis en que se desarrollan los conductos biliares intrahepáticos de mayor calibre. Esto se asocia, en grado variable, a persistencia de las estructuras biliares embrionarias, fibrosis y dilatación ductal. El remodelado de la placa ductal empieza en el hilio y se extiende a la periferia, por lo que hay un espectro de alteraciones morfológicas que depende del nivel en el que se altera el desarrollo embrionario<sup>2</sup>. La EC es el resultado de la afectación de los conductos intrahepáticos mayores, y el síndrome de Caroli aparece cuando, además, están involucrados los pequeños conductos interlobulillares, lo que causa una fibrosis hepática que coexiste con la dilatación quística de las vías biliares intrahepáticas característica de la EC.

Aunque se cree que el quiste de colédoco se origina por una anomalía de la unión biliopancreática y no de la placa ductal, esta malformación puede presentarse en asociación con la EC<sup>3</sup>. La placa ductal y la diferenciación tubular renal comparten determinantes genéticos, por lo que no es infrecuente la asociación de EC con riñón poliquístico o ectasia tubular renal<sup>4</sup>. Como la forma habitual de poliquistosis renal, la EC se transmite con una herencia autosómica recesiva. Sin embargo, del mismo modo que existe una forma de poliquistosis renal de transmisión autonómica dominante, en algunos casos de EC también hay una penetrancia familiar que sugiere una herencia dominante<sup>3, 4</sup>. La EC podría estar relacionada con una mutación del gen ABC B4 (ATP-binding cassette), denominado también MDR3 (multidrug-resistance-3), que codifica para una proteína cuya función es el transporte activo de fosfatidilcolina (lecitina) a través de la membrana canalicular de los hepatocitos<sup>5</sup>. Su déficit determina la ausencia de fosfolípidos en la bilis, lo cual acelera la precipitación del colesterol biliar, y la formación de barro biliar y cálculos tanto en la vesícula como en los conductos biliares<sup>6</sup>.

La principal manifestación de la EC son las crisis de dolor abdominal recurrente, usualmente debido a hepatolitiasis, debido al estancamiento biliar. Otra manifestación frecuente de la EC son las crisis de colangitis, que pueden conducir a la formación de abscesos intrahepáticos y sepsis de origen biliar. La colangitis puede ser de aparición espontánea, pero con más frecuencia aparece después de exámenes cruentos del árbol biliar, como la CPRE o intervenciones quirúrgicas (hepatoyeyunostomía o coledocoyeyunostomía) que han permitido la entrada de gérmenes intestinales en el interior del árbol biliar. Los pacientes con EC asociada a fibrosis hepática congénita pueden presentar algunas de las consecuencias de la hipertensión portal, como ascitis y hemorragia digestiva por varices esofágicas<sup>7</sup>. Los procesos inflamatorios de repetición pueden llevar al desarrollo de un colangiocarcinoma, hecho que ocurre entre un 7-14 % de los pacientes con EC<sup>8</sup>.

Los síntomas de la enfermedad pueden aparecer durante la infancia o en la edad adulta; es muy raro que su inicio sea posterior a los 55 años, si bien hay descritos algunos casos en la 7ª y 8ª décadas de la vida<sup>9, 10</sup>. Generalmente, el diagnóstico de la causa de estos síntomas suele hacerse años después del inicio del cuadro clínico. El examen físico suele mostrar hepatomegalia. Si existe fibrosis hepática congénita, es frecuente detectar una esplenomegalia como consecuencia de la

hipertensión portal. En las pruebas hepáticas, la única anomalía suele ser la elevación de las enzimas de colestasis (gamma-glutamil transpeptidasa [GGT] y fosfatasa alcalina [FA]), con aumentos, en general, poco marcados de la aspartato aminotransferasa (AST) y la alanina aminotransferasa (ALT)<sup>7</sup>.

El diagnóstico se establece mediante técnicas de imagen, como la ecografía abdominal, o la Tac con contraste, siendo la colangio-RNM el mejor método diagnóstico. La observación, en una ecografía abdominal o en una tomografía computarizada, de imágenes de áreas quísticas dentro del hígado, especialmente si contienen imágenes de litiasis en su interior, es altamente sospechosa. Actualmente la colangio-RNM es la prueba de elección no invasiva para la valoración del árbol biliar, quedando reservadas la CPRE o CPTH para casos muy dudosos por el alto riesgo de colangitis bacterianas ascendentes<sup>11</sup>. El diagnóstico diferencial de la EC se plantea con la colangitis esclerosante primaria, la colangitis recurrente, la enfermedad poliquística hepática, los quistes coledocales y la papilomatosis biliar<sup>7</sup>.

El tratamiento de la EC viene dado por su presentación anatómica y la severidad y frecuencia de los episodios de colangitis, desde el uso de ácido ursodesoxicólico, la profilaxis antibiótica continua y seguimiento para las formas más leves, aunque con pobres resultados<sup>7</sup>. En los dos casos presentados anteriormente, nuestros pacientes mejoraron con tratamiento antibiótico amplio espectro; y actualmente permanecen asintomáticos siguiendo tratamiento de mantenimiento con ácido ursodesoxicólico. En los individuos en quienes se ha efectuado el diagnóstico de EC en el curso de la exploración de una colestasis asintomática, puede ensayarse la administración profiláctica de ácido ursodesoxicólico, que suele mejorar e incluso normalizar las pruebas hepáticas. Ros et al demostraron que la bilis de una elevada proporción de pacientes con EC presenta una sobresaturación de colesterol, lo que justifica este tratamiento, que ejerce, además de un efecto disolutivo de la litiasis de colesterol, un aumento del flujo biliar que facilita la movilización de los microcristales y del barro biliar presente en las áreas dilatadas. En pacientes con EC poco avanzada pero con litiasis intrahepática sintomática, el tratamiento prolongado con ácido ursodesoxicólico puede detener el crecimiento de los cálculos o disolverlos, reducir la frecuencia de los cólicos biliares y normalizar las alteraciones bioquímicas hepáticas<sup>12</sup>.

La lobectomía, o el trasplante hepático, son las opciones terapéuticas para las formas más complicadas, según el grado anatómico de afección y su asociación a fibrosis portal y/o hipertensión portal. Si la enfermedad afecta a un segmento o segmentos o la totalidad de un lóbulo, la resección hepática es el tratamiento de elección. Las ventajas de la hepatectomía son la resolución definitiva del problema, eliminando los episodios de colangitis y el riesgo de malignización. La resección está especialmente indicada cuando la EC es monolobar, y existen cambios fibróticos o atrofia en el parénquima hepático<sup>13</sup>. El drenaje de la vía biliar con prótesis biliares y/o esfinterotomías por CPRE ha sido descartado, ya que favorece de forma importante los episodios de colangitis bacterianas recurrentes. Este procedimiento sólo debe ser considerado como un tratamiento intermedio ante una futura actitud quirúrgica.

En aquellos casos en los que se asocia fibrosis portal o afección difusa con episodios recurrentes de colangitis, se ha planteado el trasplante hepático, con buenos resultados. Finalmente, en aquellos pacientes con enfermedad renal asociada, la decisión de trasplante hepatorenal vs trasplante hepático solo es todavía controvertida siendo objeto de numerosos debates<sup>8, 14</sup>. El seguimiento de por vida de estos pacientes es obligatorio a fin de diagnosticar precozmente una degeneración neoplásica en el hígado residual afecto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caroli J, Soupault R, Kossakowski J, Plocker L, Paradowska M. La dilatation polykystique congénitale des voies biliaires intrahépatiques. *Sem Hop Paris*. 1958; 34:488-95.
2. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme "ductal plate malformation". *Hepatology*. 1992; 16:1069-83.
3. Todani T, Watanabe Y, Narusue M, Tabuchi K, Okajima K. Congenital bile duct cysts: classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg*. 1977; 134:263-9.
4. D'Agata IDA, Jonas MM, Pérez-Atayde AR, Guay-Woodford LM. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis*. 1994; 14:215-28.
5. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol*. 1992; 8:67-113.
6. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Hadchouel M, Smit JJM, et al. Homozygous disruption of the murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell*. 1993; 75:451-62.
7. Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13(13): 1930-1933.
8. De Kerckhove L et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int*. 2006 May; 19(5):381-8.
9. Samitas E, Caos A. Successful short-term medical management of an elderly man with Caroli's disease. *Am J Gastroenterol*. 1990;85:1019-21.
10. Karaa et al. A Case of Late Onset Caroli's Disease in a 75 Year Old Woman. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103 (Supplement 1):S289-S290.
11. Asselah T, Ernst O, Sergent G, L'hermine C, Paris JC. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:109-110.
12. Ros E, Navarro S, Bru C, Gilabert R, Bianchi L, Bruguera M. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet*. 1993; 342:404-6.
13. Medrano-Caviedes R, Artigas V, Sancho FJ, Marín-Hargreaves G, Rodríguez M, Trías M. Curative partial hepatectomy in adult Caroli's disease. *Cir Esp*. 2007 Apr; 81(4):218-21.
14. Habib S, Shaikh OS. Caroli's disease and liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Jan; 14(1):2-3.

# MUÑÓN APENDICULAR SIMULANDO LESIÓN POLIPOIDEA. DIFERENCIACIÓN MEDIANTE CROMOENDOSCOPIA.

J.M. Pérez-Pozo, F. Martínez-Alcalá, F. Martínez-Alcalá García

Centro Andaluz de Gastroenterología Integral. Sevilla. España.

### Caso Clínico

Paciente varón de 53 años, apendicectomizado, sin otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Remitido desde otro centro, al detectar en colonoscopia rutinaria de screening colorrectal, una posible lesión polipoidea en fondo de saco cecal. Se realiza colonoscopia para valorar polipectomía apreciando a nivel de fondo de saco cecal, en región de teórica fosa apendicular, lesión pseudopolipoidea de superficie lisa y regular (**figura 1**). Ante la sospecha de que realmente se trate del muñón apendicular evertido durante cirugía, se procede a teñir la zona con índigo carmín, apreciando una delimitación nítida de la lesión respecto a la mucosa adyacente, presentando una superficie lisa y regular, sin evidencia de patrón adenomatoso (**figura 2**). Se desiste de realizar polipectomía biopsiando la zona, que confirma la presencia de muñón apendicular.

**Comentarios:** la visualización del orificio apendicular es uno de los principales indicadores de calidad de la colonoscopia. Además el examen exhaustivo de este área nos puede permitir diagnosticar, y en algunos casos tratar, algunas patologías, como los pólipos adenomatosos apendiculares, cuyo comportamiento biológico es similar a los del resto del colon, por tanto con el mismo potencial premaligno. La polipectomía en esta zona, sin embargo, plantea varios problemas, como la dificultad de valorar adecuadamente los



**Figura 1**

Pseudopólipo de fondo de saco de ciego. Muñón de apendicectomía. Confirmado histológicamente.

bordes de resección, el mayor riesgo de perforación por el menor grosor de la capa muscular y la posibilidad de confusión con otras patologías, como la intususcepción apendicular o la presencia de un muñón evertido tras cirugía, desaconsejando algunos autores por este motivo, el tratamiento endoscópico de estas lesiones<sup>1,2</sup>. En este sentido la cromoendoscopia con índigo carmín puede ser de gran utilidad para delimitar y tipificar adecuadamente estas lesiones. El índigo carmín es una tinción de contraste, no absorbida por el epitelio, de color azul, que se deposita en las irregularidades epiteliales, acentuando las elevaciones y depresiones. Puede ser usado con el endoscopio

### CORRESPONDENCIA

J.M. Pérez-Pozo  
Plaza del Saltillo, 5  
41410. Carmona. Sevilla.

jmperezpozo@terra.es



**Figura 2**

Pseudopólipo de fondo de saco de ciego, teñido con índigo carmín. Corresponde al muñón de apendicectomía, tras la introducción del cirujano.

convencional o de magnificación y además de utilizarse para valorar y delimitar los pólipos de colon, se puede usar para evaluar la atrofia vellositaria en la enfermedad celíaca, los cambios displásicos en la colitis ulcerosa, las lesiones gástricas, los márgenes de lesiones pre y post resección endoscópica así como pequeñas lesiones no valorables por endoscopia convencional<sup>3,4,5</sup>. En nuestro caso resultó muy útil para la diferenciación entre el muñón apendicular evertido y una posible lesión adenomatosa, evitando así cualquier tipo de actuación, que resultaría yatrógena.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sakamoto I, Watanebe S, Sakuma T et al. Intramucosal Adenocarcinoma of the Appendix: How to Find and How to Treat. *Endoscopy* 2003; 35: 785-787
2. Fazio RA, Wickremesinghe PC, Arsuru EL et al. Endoscopic removal of an intussuscepted appendix mimicking a polyp: an endoscopic hazard. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 556-558
3. Canto MI. Staining in gastrointestinal endoscopy: the basics. *Endoscopy* 1999; 31: 479-86.
4. Fujii T, Hasegawa R, Saitoh Y, et al. Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001; 33: 1036-1041.
5. Eisen G. Chromoendoscopy of the colon. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 453-460.

## Imagen del mes

# SHUNT ESPLENORENAL ANÓMALO Y TROMBOSIS PORTAL EN PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA

M. Jiménez-Sáenz<sup>1</sup>, I. Carmona-Soria<sup>1</sup>, F. Marcos-Sánchez<sup>2</sup>

Servicio de Aparato Digestivo<sup>1</sup>. Servicio de Hemodinámica<sup>2</sup>. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. España.

## Imagen del mes

Un varón de 53 años con cirrosis alcohólica (Child-Pugh B-7) y encefalopatía porto-sistémica recurrente durante los 12 meses previos ingresó en nuestro Hospital. En la exploración presentaba encefalopatía hepática grado I y edemas periféricos, pero no había ascitis. Una endoscopia oral demostró la presencia de varices esofágicas pequeñas. Una eco-Doppler abdominal puso de manifiesto una trombosis del tronco de la vena porta con transformación cavernomatosa y una vena esplénica dilatada con grandes venas colaterales en el hilio esplénico. Una angiografía visceral (**Figura 1**) mostró un débil flujo portal hepatópeto; también mostró un shunt esplenorenal a través de una gran vena epiploica, que conectaba una vena esplénica aneurismática a la vena renal izquierda y a través de ella la sangre fugaba hacia la vena cava inferior. El gradiente de presiones suprahepáticas era de 17mmHg.

La hipertensión portal se caracteriza por el desarrollo de circulación colateral portocava y cambios secundarios en el eje esplenoportal, que pueden complicar el manejo de los pacientes con cirrosis e hipertensión portal. La incidencia de shunts esplenorenales espontáneos en cirróticos se estima en un 16%. Aunque con la práctica de TIPS y trasplante hepático, este tipo de anomalías puede alcanzar mayor relieve, excepcionalmente juegan un papel en el desarrollo de encefalopatía hepática, aunque se han descrito incluso en pacientes sin



**Figura 1**

Shunt entre la circulación espleportal y la cava inferior, que se aprecia rellena de contraste tras el shunt entre una vena epiploica y la vena renal izquierda.

hepatopatía. La embolización de estos grandes shunts habitualmente induce una mejoría del cuadro neurológico<sup>1-5</sup>. Sin embargo, este caso ilustra la dificultad en el tratamiento de esta situación cuando coexiste una trombosis portal. En estos pacientes el trasplante hepático debe ser considerado como una alternativa terapéutica, pero existe un alto riesgo de complicaciones vasculares postoperatorias como consecuencia del robo del flujo portal a través del shunt espontáneo.

### CORRESPONDENCIA

Manuel Jiménez Sáenz  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Sevilla. España. Teléfono: 955 008801.

manueljs@wanadoo.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hayashi S, Baba Y, Senokuchi T, Ueno K, Nakajo M. Successful portal-systemic shunt occlusion of a direct shunt between the inferior mesenteric vein and inferior vena cava with balloon-occluded retrograde transvenous obliteration following recanalization after placing a covered stent in the portal and superior mesenteric veins. *Jpn J Radiol* 2009;27:180-4.
2. Cura M. Refractory hepatic encephalopathy due to concomitant transjugular intrahepatic portosystemic shunt and spontaneous mesocaval shunt controlled by embolization of the competitive portosystemic shunt. *Clin Imaging* 2009;33:231-3.
3. Murakami M, Nishino K, Satou T, Takaoka Y, Murakami S, Murakami B, Chikamori F, Kokubu S. Percutaneous transretroperitoneal direct approach to occlude a major shunt in a patient with extrahepatic portal-systemic encephalopathy. *Hepatol Res* 2009;39:313-7.
4. Miyata K, Tamai H, Uno A, Nakao R, Muroki T, Nasu T, Kawashima A, Nakao T, Kondo M, Ichinose M. Congenital portal systemic encephalopathy misdiagnosed as senile dementia. *Intern Med* 2009;48:321-4.
5. Herrero JI, Bilbao JI, Diaz ML, Alegre F, Inarrairaegui M, Pardo F, Quiroga J. Hepatic encephalopathy after liver transplantation in a patient with a normally functioning graft: Treatment with embolization of portosystemic collaterals. *Liver Transpl* 2009;15:1111-4.

# HEPATITIS A Y EMBARAZO: ¿CUÁL ES LA DIMENSIÓN DEL PROBLEMA?

M. Jiménez-Sáenz

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

Señor Director,

Una reciente consulta sobre un caso de hepatitis A en una embarazada, me ha hecho reflexionar sobre la poca casuística personal que tenía sobre esta patología. En los últimos años hemos conocido muchos aspectos prácticos de la relación entre embarazo y hepatitis aguda por virus B, por virus C, e incluso por virus, como los virus G y TT, que actualmente no se reconocen como auténticos agentes productores de patología hepática. Pero en general existe mucha menos experiencia sobre la influencia de la infección por el virus A de la hepatitis en el pronóstico vital y obstétrico de la madre embarazada y del recién nacido. Por fortuna, hoy tenemos grandes facilidades para adquirir rápidamente una información fiable sobre cualquier tema científico. Pero una de las primeras cosas que me llamó la atención cuando acudí a la bibliografía médica, es la publicación en el 2009 de un caso aislado de hepatitis A aguda en una mujer embarazada en una revista con un índice de impacto medio (2,25), como el *International Journal of Infectious Diseases*, órgano de difusión de la *International Society for Infectious Diseases*<sup>1</sup>. Esto significa que el problema es poco frecuente y como los mismos autores de esta publicación reconocen no hay mucha información clarificadora sobre el mismo. Los datos disponibles actualmente apoyan la idea de que el virus A juega un papel escaso en la etiología de las hepatitis agudas durante el embarazo. En este sentido, aunque algún estudio, como el realizado por Al-kandari en Kuwait en 1987<sup>2</sup>,

encuentra una prevalencia del 11.5% de infección por virus A entre las embarazadas con hepatitis, otros estudios realizados entre 1997 y 2003, en India y Pakistán, demuestran que dicho virus está relacionado con un porcentaje del 0%-5,2% de los casos de hepatitis aguda en este colectivo<sup>3,6</sup>. En Irlanda<sup>7</sup>, en una cohorte de 13.181 embarazadas se registraron 18 hepatitis agudas (0,13%), de las que el virus A produjo el 5,5%, lo que supone que esta infección viral fue motivo de consulta en un 0,007% de los embarazos y representaba un 2,7% de los problemas hepáticos que presentaban 46 de las embarazadas incluidas en el estudio. Pero hay que tener presente que 129 (0,97%) de estas mujeres habían ya sufrido una hepatitis A, antes del embarazo. Finalmente en Israel<sup>8</sup>, el virus A afectó solo al 0,016% de 79.458 embarazadas asistidas durante 25 años, en el periodo 1980-2005, lo que suponía un 38% de las hepatitis agudas observadas en este colectivo. El 85% de estos casos ocurrieron antes de 1999, fecha en la que se introdujo en Israel la vacunación contra esta enfermedad viral.

Aunque no conocemos otros estudios específicos en el área europea, ni del norte de América, todos estos datos apoyan la idea de que la hepatitis A se ve infrecuentemente durante el embarazo. Pero probablemente esta situación depende de las características epidemiológicas de la zona. Sabemos que en función del nivel socio-sanitario, el grupo de edad en el que se observa la máxima prevalencia de inmunidad adquirida frente al virus A varía y que ese patrón va cambiando conforme mejoran las condiciones de salubridad. España hace 30 años pertenecía al ámbito en el que prácticamente el 100% de las mujeres de edades superiores a 21 años, ya tenían anticuerpos frente al virus A de la hepatitis. Esto conllevaba dos hechos, uno que la transferencia a través de la placenta de la fracción IgG de estos anticuerpos era muy frecuente y dos que era poco probable que los médicos nos tuviéramos que plantear la relación embarazo-hepatitis A<sup>9, 10</sup>, como ocurre en la mayoría de los países en los que se han rea-

## CORRESPONDENCIA

Manuel Jiménez Sáenz  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Sevilla. España. Teléfono: 955 008801.

manueljs@wanadoo.es

lizado los estudios arriba mencionados. Sin embargo, como es lógico y previsible, la mejora de las condiciones sanitarias ha disminuido la prevalencia de hepatitis A en las edades más jóvenes y ha permitido que personas de mayor edad no estén protegidas y sean susceptibles a adquirir la enfermedad. Sabemos que esto lleva a la aparición de casos de mayor expresividad clínica en los adultos y posiblemente a tener que afrontar la relación hepatitis A y embarazo con mayor frecuencia que hasta ahora. En todo caso, las consecuencias futuras del mencionado cambio epidemiológico, dependerán de si se implanta o no la vacunación universal contra el virus A, en la adolescencia, acoplada a la vacunación frente al virus B de la hepatitis, como se ha hecho en Cataluña y en Israel<sup>11, 12</sup>. De cualquier modo, el cambio socioepidemiológico se ha producido ya en España<sup>13, 14</sup>, como se había producido antes en otros países desarrollados. Pero a pesar de todo, existen pocos datos en la literatura médica sobre los tres puntos fundamentales del problema que me planteaba la consulta de mi paciente: pronóstico infantil, pronóstico materno, e influencia sobre el proceso obstétrico de una hepatitis A que se desarrolla durante el embarazo.

En relación con el primer tema, la realidad es que la transmisión materno-infantil de la infección viral es un fenómeno posible<sup>15,20</sup>, comprobado por estudios de biología molecular<sup>17</sup>, pero infrecuente<sup>1, 21-25</sup>. En algunas ocasiones este fenómeno ha condicionado ascitis fetal y peritonitis meconial en el recién nacido<sup>16, 19</sup>, pero en general los pocos casos descritos de hepatitis A neonatal se han resuelto bien. Respecto al pronóstico materno, aunque se han comunicado algunos casos de muerte, o evolución a fallo hepático fulminante<sup>5, 26, 27</sup>, en la mayoría de las madres se resolvió bien su hepatitis aguda<sup>1, 2, 8, 18, 20, 24</sup>, lo que va en línea con la evolución de la hepatitis A en general, una situación muy distinta de la que se describe en el caso de la hepatitis E en gestantes.

Pocos estudios han investigado el pronóstico obstétrico en las gestantes con hepatitis A. Un estudio realizado en Shangai en 1988 sugiere que la hepatitis A se asocia a un menor peso del recién nacido y un aumento de la mortalidad perinatal. Sin embargo estos datos necesitan ser contrastados, por el hecho de que el trabajo es asequible solo en forma de resumen y se ha realizado en una época y ámbito en el que los resultados pueden que no sean los habituales. Pocas referencias adecuadas y más recientes hay para poder aclarar este punto, salvo la pequeña serie analizada en Israel<sup>9</sup>, en la que no se demuestra que haya un incremento de la mortalidad infantil, pero sí que la infección por el virus A de la hepatitis en el segundo y tercer trimestre de la gestación se asocia a una alta prevalencia de complicaciones obstétricas, como contracciones prematuras, desprendimiento placentario, ruptura prematura de membranas y sangrado uterino, parto pre-término y menor peso del niño al nacer.

En resumen, la hepatitis A es un problema que, hasta ahora, no se nos ha planteado con frecuencia en las mujeres embarazadas, por tanto existen pocas evidencias sobre sus implicaciones. Es posible que, si la vacunación de la población general no lo evita, podamos en un futuro inmediato enfrentarnos a esta patología en los países desarrollados. Con la

prudencia que aconseja los pocos datos existentes en la literatura, podemos establecer un buen pronóstico materno-fetal, pero ser conscientes respecto a las complicaciones obstétricas que se pueden presentar cuando la hepatitis se desarrolla al final del embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Motte A, Blanc J, Minodier P, Colson P. Acute hepatitis A in a pregnant woman at delivery. *Int J Infect Dis* 2009;13:e49
2. Al-Kandari S, Nordenfelt E, Al-Nakib B, Grover S, Al-Nakib W. Viral hepatitis and pregnancy in Kuwait. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:395-97.
3. Aziz AB, Hamid S, Iqbal S, Islam W, Karim SA. Prevalence and severity of viral hepatitis in Pakistani pregnant women: a five year hospital based study. *J Pak Med Assoc* 1997;47:198-201.
4. Jaiswal SP, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis 4. during pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;72:103-108.
5. Beniwal M, Kumar A, Kar P, Jilani N, Sharma JB. Prevalence and severity of acute viral hepatitis and fulminant hepatitis during pregnancy: A prospective study from north india. *Indian J Med Microbiol* 2003;21:184-85.
6. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of 6. sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003; 10:61-69.
7. O'Donoghue K, Byrne BM. Antenatal detection of abnormal liver 7. function tests—a marker for poor perinatal outcome. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:475-478.
8. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, et al. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006;130:1129-34.
9. Jiménez-Sáenz M, Herreras JM, Pérez Cano R, Pineda A, Martínez Sánchez MC, et al. Papel del virus de la hepatitis A en la génesis de las hepatitis crónicas. *Gastroenterol Hepatol* 1981;4:179-181.
10. Jiménez-Sáenz M, Martínez Sánchez MC, Pineda A, Herreras JM, Garrido M. Estudio epidemiológico de la inmunidad pasiva transplacentaria frente a los virus A y B de la hepatitis. *Gastroenterol Hepatol* 1983;6:283-285.
11. Domínguez A, Oviedo M, Carmona G, Batalla J, Bruguera M, Salleras L, et al. Impact and effectiveness of a mass hepatitis A vaccination programme of preadolescents seven years after introduction. *Vaccine* 2008; 26:1737-41.
12. Chodick G, Heymann AD, Ashkenazi V, Kokia I E., Shalev V. Long-term trends in hepatitis A incidence following the inclusion of Hepatitis A vaccine in the routine nationwide immunization program. *J Viral Hepat* 2008; 15(Suppl. 2):62-65.
13. González A, Bruguera M, Calbo Torrecillas F, Monge V, Dal-Ré R, et al. Seroepidemiologic survey of hepatitis A antibodies in the young adult Spanish population. Spanish Study Group on hepatitis A. *Med Clin (Barc)* 1994;103:445-48.
14. Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, Viejo de la Guerra G, Álvarez Navascués C, García López R. Prevalencia de inmunidad frente a los virus de la hepatitis en gestantes del Área Sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:347-52
15. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ, Olcott ES, Conrad RE, Baron RC. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993;167:567-71.

16. Leikin E, Lysikiewicz A, Garry D, Tejani N. Intrauterine transmission of hepatitis A virus. *Obstet Gynecol* 1996;88:690-91.
17. Erkan T, Kutlu T, Cullu F, Tümay GT. A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. *Acta Paediatr* 1998;87:1008-9.
18. Fagan EA, Hadzic N, Saxena R, Mieli-Vergani G. Symptomatic neonatal hepatitis A disease from a virus variant acquired in utero. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:389-91.
19. McDuffie RS Jr, Bader T. Fetal meconium peritonitis after maternal hepatitis. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1031-32.
20. Renge RL, Dani VS, Chitambar SD, Arankalle VA. Vertical transmission of hepatitis A. *Indian J Pediatr* 2002;69:535-36.
21. Zhuang YL. Acute hepatitis A in pregnancy: a report of 43 cases. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1989;24:136-38.
22. Tong MJ, Thursby M, Rakela J, McPeak C, Edwards VM, Mosley JW. Studies on the maternal-infant transmission of the viruses which cause acute hepatitis. *Gastroenterology* 1981;80:999-1004.
23. Zhang RL, Zeng JS, Zhang HZ. Survey of 34 pregnant women with hepatitis A and their neonates. *Chin Med J (Engl)* 1990;103:552-555.
24. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis* 1995;171,Suppl 1:S15-8.
25. Ye JY. Outcome of pregnancy complicated by hepatitis A in the urban districts of Shanghai. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1990;25:219-21.
26. Le Gouëff F, Dufour P, Theeten G, Chopin C, Monnier JC. Acute liver failure and pregnancy. A case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1994;23:901-4.
27. Nouasria B, Aouati A, Bernau J, Rueff B, Benhamou JP, Gaudebout C, et al. Fulminant viral hepatitis and pregnancy in Algeria and France. *Ann Trop Med Parasitol* 1986;80:623-29.