

01 ORIGINALES

- ¿Se pueden identificar pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con alto riesgo de recidiva según características clínicas y parámetros de laboratorio convencional? V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, M.L. Rodríguez-Perálvarez, P. Soto-Escribano, P. Ruiz-Cuesta, A. Hervás-Molina, A. González-Galilea, J.M. Gallardo-Valverde, F. Gómez-Camacho **204**

- Tratamiento del divertículo de Zenker mediante endoscopia flexible. A. Sánchez-Yague, A.M. Sánchez-Cantos, A. González-Canóniga, G. García-Fernández, A.M. Moreno-García, R. Rivera-Irigoain, N. Gándara-Adán **215**

02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Introducción a la investigación básica. J. Muntané-Relat **221**

- La investigación clínica. R. Aparcero-López, M. Maraver-Zamora, M. Romero-Gómez **228**

- Redacción de un protocolo de investigación en ciencias de la salud. F. Rivas-Ruiz **232**

03 SESIÓN CLÍNICA

- Linfangitis carcinomatosa como presentación de un adenocarcinoma gástrico. F. Henao-Carrasco, A. Grueso-López, L. de la Cruz-Merino, A. García-Escudero **239**

04 CASOS CLÍNICOS

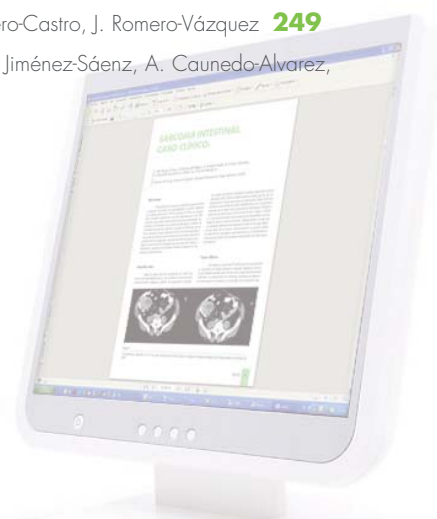
- Disfagia en paciente diagnosticado de mieloma múltiple en tratamiento. C. Núñez-Sousa, H. Pallarés-Manrique, A. Bejarano-García, M.C. García-Esteban, M. Ramos-Lora **243**

- Una causa poco frecuente de diarrea, fiebre y dolor abdominal. A. Selfa-Muñoz, R. López-Segura, A. Martín-Lagos Maldonado, F.J. Casado-Caballero, F.J. Salmerón-Escobar **246**

05 IMAGEN DEL MES

- Quistes de colédoco: una enfermedad infrecuente con muchas facetas. M. Jiménez-Sáenz, R. Romero-Castro, J. Romero-Vázquez **249**

- Enfermedad inflamatoria intestinal en una consumidora de antiinflamatorios no esteroideos. M. Jiménez-Sáenz, A. Caunedo-Alvarez, J. Romero-Vázquez **253**



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



DIRECTOR
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR ADJUNTO
Javier Romero Vázquez (Sevilla)

SUBDIRECTOR
Jose M^o Navarro Jarabo (Marbella)
Antonio Garrido Serrano (Sevilla)

SECRETARIOS DE REDACCIÓN
R. Andrade Bellido (Hepatología)
F. Docobo Duránte (Cirugía)
M.^o 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.^o García Gil (Granada)
J. M.^o 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.^o 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. Noguera López (Granada)
H. Pallarés Manrique (Huelva)
P. Rendón Unceta (Cádiz)
J. M. Rodríguez Láiz (Almería)
R. Romero Castro (Sevilla)
M. Romero Gómez (Sevilla)
J. Rosell Pradas (Granada)
H. Sánchez Martínez (Almería)
M.^o 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. 33

Número 3

Mayo - Junio 2010

Depósito Legal: **M-26347-1978**

Registro de comunicación
de soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.
Edificio Centris
Glorieta Fenando Quiñones s/n
Planta Baja Semisótano
Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)
Tlf. 954 15 75 56
Fax. 954 15 00 42
Email: sulime@sulime.net
Web: www.sulime.net

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

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

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

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

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

Otras aportaciones que sean consideradas de interés por el Comité Editorial, relativas a diferentes aspectos de la práctica clínica en el pasado reciente, comentarios biográficos, u otros contenidos de índole cultural, o relacionados con actividades científicas en cualquier ámbito territorial serán insertadas en la RAPDOnline en secciones 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).
- Archivos Específicos del propio trabajo científico.
- Si el manuscrito es admitido para publicación debe remitirse el Formulario de Transferencia de Derechos de Autor (http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc) y si procediera la Declaración de Conflictos de Interés (http://www.sapd.es/public/modelo_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).
- 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).
- Página del Título, conteniendo:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.

2º Descripción del caso clínico.

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Imagen del mes.

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

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

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

6º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Descripción del caso clínico.

2º Comentarios a la imagen.

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

4º Pies de figuras.

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

- Página del Título, conteniendo:

1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.

2º Tipo de colaboración: Artículos comentados.

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Descripción del material bibliográfico analizado.

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Cartas al Director.

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Texto del manuscrito.

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

Referencias bibliográficas: Las referencias bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el manuscrito, asignándosele un número correlativo, que aparecerá en el sitio adecuado en el texto, entre paréntesis. Esa numeración se mantendrá y servirá para ordenar la relación de todas las referencias al final del manuscrito, como texto normal y **nunca** como nota a pie de página. Las comunicaciones personales y los datos no publicados, no se incluirán en el listado final de las referencias bibliográficas, aunque se mencionarán en el sitio adecuado del texto, entre paréntesis, como correspondía, 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.)

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).

- 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). No obstante, para evitar el retraso en el envío del original a producción, esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPDOnline. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centris. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Otros documentos y normas éticas:

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

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

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

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

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

su web
de referencia
sobre **información**
gastrointestinal



www.infogastro.es

Servicio Bibliográfico

Solicitud y envío gratuito de artículos

Formación Médica Continuada

Proyecto Yamada (acreditado)

GH Continuada

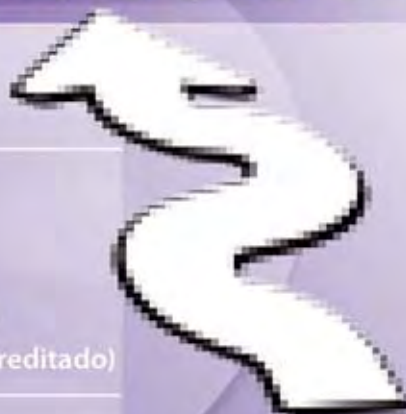
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

Lesiones por AINE y medidas de prevención (acreditado)

Calculadora de Digestivo

Banco de imágenes

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



NEX-00-0000-A


Nexium[®]
esomeprazol

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

¿SE PUEDEN IDENTIFICAR PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CON ALTO RIESGO DE RECIDIVA SEGÚN CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARÁMETROS DE LABORATORIO CONVENCIONAL?

V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, M.L. Rodríguez-Perálvarez, P. Soto-Escribano, P. Ruiz-Cuesta, A. Hervás-Molina, A. González-Galilea, J.M. Gallardo-Valverde, F. Gómez-Camacho.

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

Resumen

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son enfermedades crónicas de curso recidivante. La recidiva es imprevisible y no se dispone de marcadores clínicos ni analíticos capaces de seleccionar grupos de riesgo de recidiva.

OBJETIVOS: Determinar características clínicas y parámetros de laboratorio capaces de predecir la recidiva de los pacientes con EC y CU en remisión.

PACIENTES Y MÉTODO: Se incluyeron 135 pacientes en remisión clínica durante al menos 3 meses. Se recogieron datos clínicos y se determinaron en una muestra de sangre los parámetros analíticos. Todos fueron revisados cada 2 meses hasta completar un año. La recidiva se definió como un índice de TW modificado ≥ 11 o CDAI ≥ 150 puntos.

RESULTADOS: 69 tenían una CU (51%) y 66 una EC (49%). La recidiva se produjo en 21 pacientes con CU (31%)

y en 18 (27%) con EC. La recidiva fue mayor en pacientes con EC que fumaban (47% vs 17%, $p=0,05$), en aquellos con localización ileal (60% vs 10 y 15%, $p<0,01$) y en la CU, en pacientes con una menor duración desde la última remisión (7 ± 11 vs 19 ± 20 meses; $p<0,01$). El valor de la $\alpha 1$ -antitripsina basal fue mayor en el grupo que recidivó (138 vs 122 mg/mL; $p=0,04$). En el análisis multivariante, la única variable capaz de predecir la recidiva fue la localización ileal en la EC (OR 5,95, $p<0,01$).

CONCLUSIÓN: Los pacientes con EC ileal tuvieron 6 veces más riesgo de recidivar durante el seguimiento. Ningún parámetro de laboratorio se asoció al riesgo de recidiva.

Abstract

INTRODUCTION: In most cases, relapses in Crohn's disease (CD) and in ulcerative colitis (UC) are unpredictable. In this moment, there are not useful clinical, neither biological markers to predict the risk of relapse in these patients.

OBJECTIVES: To assess the importance of the patient and the disease's clinical characteristics and conventional laboratory test markers in predicting relapse in patients with inflammatory bowel disease in remission.

METHODS: This is a prospective study with 135 patients diagnosed with IBD in clinical remission for at least 3 months. At enrollment, the patient's clinical data were collected,

CORRESPONDENCIA

Valle García Sánchez
Calle San Adolfo nº 31
14005 Córdoba. España
Teléfono: 606867084. Fax: 957012818

vallegarciasanchez@gmail.com

and venous blood was drawn in order to measure the biological markers. All patients were followed up for one year, and were clinically assessed every two months and whenever they had any symptoms.

RESULTS: Sixty-six patients (51%) had CD, and 69 (49%) had UC. Relapse was observed in eighteen patients with CD (27%), and 21 patients (31%) with UC. Smoking (47% vs 21%; $p=0.05$) and ileal disease (60% vs 10 y 15%; $p<0,01$) in patients with CD and a shorter duration of the latest remission (7 ± 11 vs 19 ± 20 months; $p<0,01$) in UC patients were associated with a higher risk of relapse. In CD, the $\alpha 1$ -antitrypsin concentration was higher among the patients with relapse (138 vs 122 mg/dl; $p=0.04$). In the logistic regression analysis, ileal disease was considered an independent predictive variable for risk of relapse, with an OR of 5.95 (CI 95% 1.69-20.96; $p<0.01$).

CONCLUSIONS: Patients with ileal CD were at a higher risk of relapse during the follow-up period. None of the conventional laboratory test parameters were associated to relapse.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por la aparición de recidivas periódicas e imprevisibles que son el resultado de una inflamación progresiva y continua. La valoración de esta actividad inflamatoria se realiza mediante el uso de índices clínicos, endoscópicos e histológicos y con la ayuda de marcadores biológicos, serológicos o fecales.

Muchos autores han tratado de seleccionar grupos de pacientes con mayor susceptibilidad para padecer una recidiva mediante características clínicas del paciente y la enfermedad con el fin de monitorizarlos más estrechamente. De esta forma, se podría identificar precozmente la posible aparición de un brote de actividad, evitando la morbilidad asociada al brote y a su tratamiento así como disminuir la toxicidad potencial de los fármacos en pacientes con bajo riesgo.

En algunos estudios se ha sugerido que los pacientes con CU en remisión, jóvenes, mujeres, no fumadores, con un nivel educacional más alto, con una ingesta pobre en fibras, con una menor duración de la última remisión, mayor número de recidivas previas y con manifestaciones extraintestinales, tienen mayor riesgo de sufrir una recidiva¹⁻⁶. En el caso de la EC, también los pacientes más jóvenes, mujeres, fumadores, con enfermedad fistulizante y afectación del colon, con mayor duración de la enfermedad y menor duración de la última remisión, se han asociado a una probabilidad más alta de brotes de actividad^{7,11}. Por el momento, el empleo de estos parámetros clínicos ha quedado muy limitado en la práctica habitual por los resultados tan contradictorios en los estudios hasta ahora publicados.

También, los marcadores biológicos se han intentado utilizar para identificar un grado subclínico de inflamación de la mucosa intestinal y predecir el riesgo de recidiva de la enfermedad. Los reactantes de fase aguda se han propuesto como posibles marcadores ideales ya que su determinación es barata, fácilmente reproducible y no invasiva. No obstante, se ha demostrado que su sensibilidad y especificidad para correlacionarse con la actividad inflamatoria intestinal es muy baja¹²⁻¹⁴ y su capacidad para predecir la recidiva es escasa y controvertida^{2, 4, 10,15-21}.

El objetivo de este estudio es determinar si las características clínicas del paciente y de la enfermedad en una población de pacientes de nuestro medio se asocian al riesgo de aparición de un brote de actividad y valorar el papel de los parámetros convencionales de laboratorio en la predicción de la recidiva de la EII.

Pacientes y método

Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo en el que participaron pacientes procedentes de un solo centro. El trabajo se llevó a cabo de acuerdo con la buena práctica clínica y los principios éticos de la declaración de Helsinki, siendo aprobado también por el Comité Ético de nuestro hospital.

Pacientes

Se incluyeron de forma consecutiva a los primeros 135 pacientes con EII, diagnosticados según criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos²², que acudieron a consulta monográfica de EII y estaban en remisión clínica durante un mínimo de tres meses. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con CU con afectación limitada al recto, pacientes que tuvieron una recidiva en los últimos tres meses o que estaban en tratamiento con corticoides por otras enfermedades crónicas concomitantes. Tampoco se incluyeron mujeres embarazadas, pacientes con enfermedades cardiopulmonares, renales, hepáticas, neurológicas, reumatológicas y psiquiátricas graves, así como pacientes con abuso de alcohol o dependencia a drogas.

Sesenta y seis tenían una EC y 69, una CU. Según la clasificación de Montreal, la extensión de la EC se definió como ileal, colónica, ileocolónica o gastrointestinal alta y como colitis distal (hasta el ángulo esplénico) o colitis extensa (proximal al ángulo esplénico) para la CU. El patrón evolutivo de la EC se definió como inflamatorio, estenosante o fistulizante.

La remisión se consideró cuando el índice de actividad de la EC (CDAI) era menor de 150 puntos²³ y el Truelove Witts (TW) modificado, menor de 11 puntos para la CU²⁴.

A todos los pacientes se les extrajo una muestra de sangre venosa para la determinación de los parámetros de laboratorio convencional. Todos fueron revisados en consulta

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

	EC (n=66)	CU (n=69)
Sexo, n (%)		
Hombre	36 (55)	41 (59)
Mujer	30 (45)	28 (41)
Edad, media±DE (años)	37±9	40±13
Duración de la enfermedad (años), media±DE	6±4,8	7±5,4
Hábito tabáquico, n (%)		
Fumador	15 (23)	57 (83)
No fumador	51 (77)	12 (17)
Nunca fumó	33 (67)	39 (70)
Exfumador	17 (33)	17 (30)
Índices de actividad, media±DE		
CDAI	71±20,8	
TW modificado		9±0,2
Localización de la enfermedad, n (%)		
Ileal	20 (30)	
Colónica	20 (30)	
Ileocolónica	24 (37)	
Gastrointestinal alta	2 (3)	
Colitis distal		39 (55)
Colitis extensa		30 (45)
Patrón evolutivo, n (%)		
Inflamatorio	50 (76)	
Estenosante	3 (4)	
Fistulizante	13 (20)	
Tratamiento actual de algunos de estos fármacos en monoterapia o combinados, n (%)		
Ninguno	0	0
Mesalazina	36 (54)	63 (92)
Inmunosupresores*	39 (59)	19 (27)
Terapias biológicas†	4 (6)	1 (1,4)
Cirugía previa, n (%)	22 (33)	0 (0)
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	11 (17,7)	11 (16,9)

EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; n, número de pacientes, DE, desviación estándar

* Hace referencia a azatioprina o metotrexate

† Hace referencia a infliximab

cada 2 meses durante un año, así como si presentaban alguna sintomatología. La recidiva clínica se definió como un empeoramiento de los síntomas acompañados de un CDAI mayor o igual a 150 o un TW modificado mayor o igual a 11 puntos, suficientes para permitir un cambio en el manejo terapéutico del paciente. Todos mantuvieron una dosis estable de la medicación durante el seguimiento (salicilatos, inmunosupresores y/o terapias biológicas).

En la **Tabla 1** se detallan las características clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Parámetros convencionales de laboratorio

En una muestra de sangre venosa se determinó, según el método habitual de nuestro hospital, el recuento plaquetario, la concentración de hemoglobina, niveles de hierro, albúmina,

proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), α 1-glicoproteína ácida u orosomucoide y α 1-antitripsina.

Estudio estadístico

El análisis de los datos fue realizado con el programa estadístico SPSS/Windows 13.0. Se compararon las características clínicas y el resultado de los diferentes parámetros convencionales de laboratorio entre los pacientes que se mantuvieron en remisión y aquellos que recidivaron durante el año de seguimiento. La comparación de frecuencias se realizó usando el test de la Chi cuadrado con la corrección de Yates cuando fue necesario. Las variables continuas fueron expresadas como media, desviación estándar, mediana y rangos. El test de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para comprobar si las variables continuas seguían una distribución normal. Las diferencias entre las medias fueron calculadas usando el test de Mann-Whitney. La correlación entre las variables continuas fue calculada usando la r de Spearman.

Todas aquellas variables que obtuvieron un valor de $p < 0,2$ en el análisis univariante fueron incluidas en un modelo de regresión logística (análisis multivariante) con el fin de identificar los factores predictores independientes de recidiva. El nivel de significación se estableció para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Recidiva

Dieciocho de los 66 pacientes (27%) con EC sufrieron una recidiva durante el año de seguimiento con un tiempo medio desde la última remisión (no desde su inclusión en el estudio) de 17 ± 12 meses (rango 1-72). En el grupo de pacientes con CU, 21 de los 69 (31%) recidivaron con un tiempo medio de 15 ± 6 meses (rango 1-72). No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de recidiva entre ambos grupos de pacientes.

Características clínicas

En la **Tabla 2** se resumen las características clínicas de los pacientes según su situación al final del estudio (recidiva o remisión).

Los pacientes con EC que fumaban tenían más probabilidad de sufrir una recidiva durante el año de seguimiento que los pacientes no fumadores (47% vs 22%; $p = 0,05$). El número de recidivas de los fumadores activos fue discretamente más alto en comparación con aquellos que nunca habían fumado ($6,2 \pm 8$ vs $3,1 \pm 2$; $p = 0,17$). Sin embargo, si los exfumadores se incluían en el mismo grupo de pacientes expuestos activamente, el tabaco se asociaba al mayor número de recidivas previas de forma estadísticamente significativa ($4,3 \pm 2$ vs $2,6 \pm 2$ en los pacientes no expuestos; $p < 0,01$).

De los 18 pacientes con EC que recidivaron, 6 (33%) tenían afectación de colon (2 enfermedad colónica y 4 ileocolónica) y 12 (67%), afectación exclusiva de íleon terminal. De los 48 pacientes que se mantuvieron en remisión, en 38 (79%) la enfermedad implicaba al colon (18 enfermedad colónica y 28 afectación ileocolónica) y 10 (21%), a otros tramos del tubo digestivo (8 ileal y 2 afectación gastrointestinal alta). Los pacientes con EC ileal tuvieron una probabilidad de recidivar mayor en el plazo de un año, del 60%, en comparación con el 10% y 17% de los pacientes con enfermedad colónica e ileocolónica, respectivamente ($p < 0,01$). En el análisis de regresión logística, la enfermedad ileal fue considerada una variable predictora independiente del riesgo de recidiva con una OR de 5,95 (IC 95% 1,69-20,96; $p < 0,01$).

Más de la mitad de los pacientes con afectación exclusiva ileal (11 de 20) habían sido sometidos a una resección intestinal previa en comparación con el 10% y 37% de los pacientes con enfermedad colónica o ileocolónica, respectivamente ($p = 0,01$).

En el grupo de pacientes con CU, la menor duración de la última remisión se asoció con el riesgo de recidiva (7 ± 11 vs 19 ± 20 meses; $p < 0,01$). Sin embargo, esta variable no obtuvo un grado de significación estadística en el análisis multivariante.

Ni el sexo, la edad, la duración de la enfermedad, el número de recidivas previas, la presencia de manifestaciones extraintestinales, el patrón evolutivo, la duración de la última remisión, la resección intestinal y el tratamiento de mantenimiento en la EC ni el hábito tabáquico y la extensión de la enfermedad en la CU, se asociaron con la aparición de un brote de actividad.

Parámetros convencionales de laboratorio

En la **Tabla 3** se resume el valor basal de los diferentes parámetros analíticos en función de la situación final del paciente en el estudio (recidiva o remisión).

En la EC, el nivel de α 1-antitripsina fue mayor en el grupo de pacientes que recidivó durante el seguimiento en comparación con aquellos que se mantuvieron en remisión ($138,5 \pm 23$ vs $122,8 \pm 22$ mg/dL; $p = 0,04$). La curva ROC estableció que el punto de corte con mayor capacidad para predecir la recidiva fue de 117 mg/dL (área bajo la curva de 0,69; error estándar de 0,09). Este valor obtuvo una sensibilidad del 83%, una especificidad del 56%, un valor predictivo positivo (VPP) del 65% y un valor predictivo negativo (VPN) del 77%. Sin embargo, en el análisis multivariante, la α 1-antitripsina sérica no fue un factor predictivo independiente del riesgo de recidiva.

No se encontraron diferencias significativas en el recuento de leucocitos, la concentración de hemoglobina, el recuento plaquetario, el nivel de hierro, albúmina, VSG, PCR ni orosomucoide, entre los pacientes que recidivaron y aquellos que se mantuvieron en remisión. No obstante, hubo una correlación significativa entre el valor de la α 1-antitripsina

Tabla 2. Características clínicas y Recidiva.

	EC (n=66)			CU (n=69)		
	Recidiva (n=18)	Remisión (n=48)	P	Recidiva (n=21)	Remisión (n=48)	P
Sexo (hombre:mujer)	7:11	29:19	0,11	11:10	30:18	0,43
Edad, media±DE (años)	38,3±14	36,4±11	0,73	42,7±15	39,4±12	0,58
Duración de la enfermedad, media±DE (años)	6±4	6,1±6	0,68	7,1±6	6,6±4	0,79
Duración de la última remisión, media±DE (meses)	17±16	17±14	0,94	7±11	19±20	0,01
Número de recidivas previas, media±DE	3,7±4	3,8±4	0,84	3,5±3	4,4±6	0,38
Hábito tabáquico, n (%)						
Fumador	7 (47)	8 (53)	0,05	5 (42)	7 (58)	0,35
No fumador	11 (22)	40 (78)		16 (28)	41 (72)	
Localización EC, n (%)						
Ileal	12 (55)	10 (45)	<0,01			
Colónica o ileocolónica	6 (26)	38 (74)				
Afectación gastrointestinal alta en la EC, n (%)	0 (0)	2 (4)	-			
Evolución EC, n (%)						
Inflamatorio	15 (30)	35 (70)	0,49			
Estenosante	0 (0)	3 (100)				
Fistulizante	3 (23)	10 (77)				
Localización CU, n (%)						
Distal				10 (26)	29 (74)	0,45
Extensa				11 (37)	19 (63)	
Manifestaciones extraintestinales, n (%)	3 (27)	8 (73)	8 (0,71)	4 (36)	7 (64)	0,72
Tratamiento actual de algunos de estos fármacos en monoterapia o combinados, n (%)						
Ninguno	0 (0)	0 (0)	0,84	0 (0)	0 (0)	0,55
Mesalazina	9 (50)	27 (56)		20 (95)	43 (89)	
Inmunosupresores*	9 (50)	30 (63)		6 (29)	13 (27)	
Terapias biológicas ⁺	0	4 (8)		0 (0)	1 (2)	
Tratamiento con mesalazina ± inmunomoduladores [^] , n (%)	9 (19)	27 (56)	0,42	20 (95)	43 (89)	0,40
Tratamiento con inmunomoduladores [^] ± mesalazina, n (%)	9 (47)	31 (65)	0,21	6 (29)	13 (27)	0,55
Cirugía previa, n (%)	7 (32)	15 (68)	0,38	0 (0)	0 (0)	-

EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; n, número de pacientes, DE, desviación estándar.

* Hace referencia a azatioprina o metotrexate.

+ Hace referencia a infliximab.

^ Hace referencia a tratamiento con inmunosupresores y/o terapias biológicas.

y PCR ($r=0,4$; $p=0,01$) y $\alpha 1$ -antitripsina y VSG ($r=0,4$; $p<0,01$).

En la CU, ningún parámetro de laboratorio se asoció al riesgo de recidiva de la enfermedad incluso cuando se analizaron a los pacientes en función de la localización de la enfermedad (datos no expuestos).

Discusión

La predicción de la recidiva de la EII es una aspiración y un deseo constante de los médicos que manejan esta enfermedad. Si se lograra alcanzar, permitiría mejorar en gran medida la calidad de vida de estos pacientes. En este estudio, los pacientes con EC ileal tenían 6 veces más riesgo de recidivar durante el seguimiento que aquellos con enfermedad colónica o ileocolónica. Sin embargo, ningún

Tabla 3. Parámetros convencionales de laboratorio y Recidiva.

	EC			CU		
	Recidiva (n=18)	Remisión (n=48)	P	Recidiva (n=21)	Remisión (n=48)	P
Recuento plaquetario (x10 ⁴ /mm ³), media±DE	28±5	28±6	0,64	26±6	26±6	0,76
Hemoglobina (g/dL), media±DE	12,9±0,9	12,8±1	0,68	13,5±1	13,7±1	0,79
Albúmina (g/dL), media±DE	4,4±0,3	4,4±0,3	0,78	4,5±,2	4,5±0,1	0,28
Hierro (µg/dL), media±DE	79,7±29	86±44	0,99	88,7±33	90,7±33	0,84
VSG (mm/h), media±DE	17,5±11	16,2±15	0,23	14,1±19	7,6±8	0,18
PCR (mg/L), media±DE	4,6±5	5,6±8	0,79	3,8±6	1,7±2	0,06
α1-antitripsina (mg/dL), media±DE	138,5±23	122,8±22	0,04	124,4±27	117,1±19	0,52
Orosomucoide (mg/dL), media±DE	29,2±17	94,2±27	0,48	85,5±21	82,5±22	0,94

EC, enfermedad de Crohn; CU, colitis ulcerosa; DE, desviación estándar

parámetro convencional de laboratorio ha mostrado su utilidad para predecir la recidiva.

Como en muchos otros^{11, 15-17, 25-28}, en este trabajo se ha empleado un índice numérico (CAI y TW modificado) para valorar la actividad clínica de la enfermedad y la recidiva. Ambos índices han recibido múltiples críticas porque dependen, fundamentalmente, de las características clínicas del paciente, que con frecuencia son subjetivas y pueden no representar verdaderamente el grado de inflamación de la mucosa activa²⁹. Sin embargo, reflejan fielmente el estado general del paciente, considerado uno de los factores más importantes en los que se basa el tratamiento. Además, continúan siendo útiles para definir la recidiva y la remisión de la EII. Por estas razones y a pesar de reconocer que podía suponer una limitación metodológica no despreciable, no se consideró emplear otro índice de actividad que incluyera procedimientos endoscópicos que pudieran comprometer la condición no invasiva de este estudio.

La estratificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo de recidiva, mediante simples datos demográficos y características clínicas del paciente y de su enfermedad, permitiría individualizar la monitorización clínica y analítica de los pacientes, además de ayudar a decidir el comienzo de un tratamiento de mantenimiento.

Del análisis multivariante de los resultados obtenidos en este estudio, la localización ileal de la EC se asoció al riesgo de recidiva. Los pacientes con afectación exclusiva de íleon terminal recidivaban más a lo largo de un año de seguimiento que aquellos con enfermedad colónica o ileocolónica. Hasta el momento, sólo dos estudios han encontrado una asociación significativa con la localización de la enfermedad en los cuales los pacientes con afectación del colon eran los que tenían un mayor riesgo de recidiva^{11, 26}. Sahmoud et al¹¹ publica un trabajo que incluye a 178 pacientes y demuestra que aquellos con EC

y afectación del colon tenían 3 veces más riesgo de recidivar durante un seguimiento de dos años en comparación con los que tenían enfermedad ileal. Estos hallazgos hay que tomarlos con cautela ya que la distribución de la localización de la enfermedad no se correspondía con los datos epidemiológicos comunicados previamente. El porcentaje de pacientes con EC ileal que presenta era del 11% en comparación con el 30-40% descrito previamente, más similar al obtenido en este estudio (31%). Una posible explicación a los resultados de esta serie es que el porcentaje de pacientes que requirieron una cirugía previa era mayor en aquellos que tenían enfermedad ileal. Por tanto, parece lógico suponer que sea este grupo de pacientes los que puedan tener un pronóstico más desfavorable. Además, estudios previos muestran como los pacientes con afectación del colon tienen una menor necesidad de cirugía que los pacientes con enfermedad ileal^{30, 31}.

El tabaco también se asoció a un mayor riesgo de recidiva aunque, posteriormente, esta variable no se encontró entre los factores predictivos independientes. Es posible que el bajo número de fumadores en comparación con los no fumadores (77% vs 23%) haya podido influir en los resultados. En este sentido, un solo estudio que incluye a 152 pacientes⁹ ha evaluado, de forma rigurosa y prospectiva, la influencia del tabaco en el pronóstico de los pacientes con EC, en el cual los fumadores activos tenían 2 veces más riesgo de recidivar que los que nunca habían fumado. Aunque la evidencia acerca del efecto real del tabaco en el pronóstico de los pacientes con EC es todavía escasa y controvertida, estos datos apoyarían los esfuerzos para recomendar a estos pacientes que dejen de fumar.

Ni la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, la duración de la última remisión, el patrón evolutivo, la presencia de manifestaciones extraintestinales, la necesidad de resección intestinal previa ni el tratamiento inmunosupresor, se asociaron al riesgo de recidiva de la EC. Algunos estudios

han demostrado que los pacientes jóvenes recidivan más^{8, 11}, sin embargo, muchos otros no han encontrado una asociación significativa^{10, 15, 16, 18, 26, 28, 29}. Se ha sugerido también que la duración más corta de la última remisión puede influir en el pronóstico de los pacientes con EC^{8, 11} e incluso se ha considerado por algunos autores una variable útil para definir grupos de riesgo en estudios randomizados clínicos^{32, 33}. No obstante, no se ha conseguido demostrar su asociación con la recidiva en ningún estudio^{16, 26, 28} al igual que en esta serie.

En el caso de la CU, tan sólo los pacientes con una duración más corta desde la última remisión tuvieron una mayor tendencia a recidivar aunque, en el análisis multivariante, esta variable no obtuvo un grado de significación estadística. En este sentido, los resultados obtenidos de este estudio están en consonancia con la mayoría de los comunicados previamente en la literatura, en los cuales también los pacientes con una remisión más larga se mantienen más tiempo en remisión^{4, 5}.

Ni la edad, el sexo, la duración de la enfermedad, su extensión, el hábito tabáquico, la presencia de manifestaciones extraintestinales y el uso de fármacos inmunomoduladores, se asociaron al riesgo de recidiva en los pacientes con CU en remisión. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con CU más jóvenes, mujeres, con mayor extensión de la enfermedad y con un número mayor de recidivas previas, tienen un peor pronóstico durante el seguimiento. Sin embargo, los resultados de otros trabajos muestran lo contrario^{2, 6, 15, 16, 34}. En cuanto a un posible efecto del tabaco en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con CU, Höie et al⁶ ha publicado recientemente un estudio, prospectivo y con un periodo de seguimiento de 10 años, en el cual demuestra que los pacientes fumadores activos tuvieron un menor número de recidivas que aquellos que nunca habían fumado. Además, los pacientes que dejaron de fumar durante el seguimiento también tuvieron un mayor número de brotes de actividad. A pesar de que en esta serie no se encontró ninguna asociación, es posible que el tabaco pueda ejercer un efecto protector en el mantenimiento de la remisión y estos hallazgos tengan que ser validados en estudios más largos.

La determinación de parámetros serológicos cumple la mayoría de los requisitos para convertirlos en marcadores predictores ideales en la EI. Sin embargo, su correlación con la actividad clínica, endoscópica e histológica en pacientes con EC no ha sido del todo satisfactoria^{12, 13, 35} y en la CU, el resultado ha sido todavía peor^{36, 37}. A pesar de estos datos, se han publicado múltiples estudios que evalúan su capacidad para predecir la aparición de un brote de actividad, sobre todo, en pacientes con EC. En esta serie, ningún marcador serológico se asoció al riesgo de recidiva de la EC o CU. Si bien, en el primer grupo se encontraron niveles más altos de α 1-antitripsina en los pacientes que recidivaron en comparación con aquellos que se mantuvieron en remisión. Además, sus valores se correlacionaron positivamente con otros reactantes de fase aguda tales como la PCR y la VSG. No obstante, el resultado del análisis multivariante no consideró a este marcador como un factor independiente del riesgo de recidiva.

Algún estudio ha encontrado que la elevación de la PCR se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con EC. También, que la probabilidad de recidiva es superior en los pacientes que tienen niveles más altos en comparación con aquellos con este marcador biológico normal^{28, 38-43}. Sin embargo, la capacidad predictora de la PCR no puede ser considerada perfecta. Un número importante de pacientes, aproximadamente un tercio en algunos estudios, que sufren una recidiva clínica tienen concentraciones normales de PCR mientras que un porcentaje similar con cifras más elevadas no presentan posteriormente un brote de actividad⁴⁰. Además, diversos autores han sido incapaces de establecer su valor predictor en los pacientes con EC en remisión^{7, 10, 11, 15-17, 20, 25, 44}. En cuanto a la VSG, dos únicos estudios han confirmado una correlación positiva entre este marcador y el riesgo de recidiva en la EC^{17, 28}. Brignola et al¹⁷ demostró que la VSG, junto a la α 2 globulina y el orosomucoide, era uno de los parámetros más útiles para identificar a los pacientes que se mantendrían en remisión en comparación con aquellos que presentarían una recidiva. También Consigny et al²⁸ encontró que los pacientes con una VSG superior a 15 mm/h y PCR superior a 20 mg/L tenían 8 veces más riesgo de recidivar que aquellos con niveles inferiores. Sin embargo, muchos otros investigadores han llegado a conclusiones opuestas^{2, 7, 10, 11, 15, 16, 20, 25, 44}. La utilidad de otros marcadores serológicos en este contexto clínico ha sido poco estudiada. En concreto, la α 1-antitripsina sérica no ha demostrado ser superior a la PCR u otros reactantes de fase aguda para valorar la actividad de la enfermedad³⁹. Sin embargo, su vida media más larga podría convertirla en un marcador prometedor para predecir la recidiva. Hacen falta estudios que valoren cual sería su utilidad real. Por el momento, no se dispone de ningún parámetro serológico ideal capaz de predecir la aparición de un brote de actividad en los pacientes con EC en remisión.

En la CU, los datos son muchos más escasos. Hasta el momento, ningún estudio ha demostrado cual es la utilidad de los marcadores serológicos para predecir la recidiva^{2, 4}. Teniendo en cuenta además que la elevación de la PCR se correlaciona menos con la actividad de la enfermedad, es posible que su valor predictivo sea todavía menor que en los pacientes con EC.

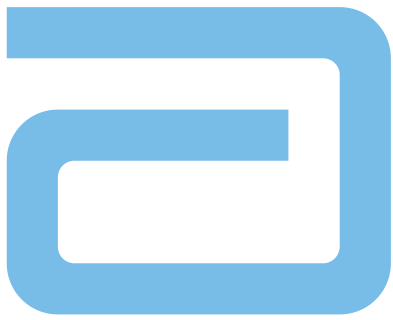
En resumen, los pacientes con EC ileal tienen mayor riesgo de recidiva durante el seguimiento. La monitorización clínica de este grupo de pacientes mediante revisiones periódicas en consulta debería ser más estricta. Esta pauta de actuación permitiría detectar y tratar más precozmente la posible aparición de un brote de actividad e incluso estos pacientes podrían ser candidatos a recibir más precozmente un tratamiento de mantenimiento tras la inducción de la remisión con corticoides u otros inmunomoduladores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vidal A, Gomez-Gil E, Sans M, Portella MJ, Salamero M, Pique JM, et al. Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission. *Am J Gastroenterol*

- 2006; 101: 775-81.
2. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Systemic and local cytokine production in quiescent ulcerative colitis and its relationship to future relapse: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 589-96.
 3. Riley SA, Mani V, Goodman MJ. Why do patients with ulcerative colitis relapse? *Gut* 1991; 32: 832.
 4. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 13-20.
 5. Leo S, Leandro G, Di Matteo G, Caruso ML, Lorusso D. Ulcerative colitis in remission: it is possible to predict the risk of relapse? *Digestion* 1989; 44: 217-21.
 6. Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1692-701.
 7. Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Matsumoto K. Mucosal cytokine production during remission after resection for Crohn's disease and its relationship to future relapse. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 671-8.
 8. Arnott ID, Drummond HE, Ghosh S. Gut mucosal secretion of interleukin 1beta and interleukin-8 predicts relapse in clinically inactive Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 402-9.
 9. Timmer A, Sutherland LR, Martin F. Oral contraceptive use and smoking are risk factors for relapse in Crohn's disease. The Canadian Mesalamine for Remission of Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1998; 114: 1143-50.
 10. D'Inca R, Di Leo V, Corrao G, Martines D, D'Odorico A, Mestriner C, et al. Intestinal permeability test as a predictor of clinical course in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 2956-60.
 11. Sahnoud T, Hochtin-Boes G, Modigliani R, Bitoun A, Colombel JF, Soule JC, et al. Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1995; 37: 811-8.
 12. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, Rueffer A, Michalsen A, Dobos GJ. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elasticase, CRP, and clinical indices. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 162-9.
 13. Sipponen T, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, Farkkila M. Crohn's disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with Crohn's disease activity index and endoscopic findings. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 40-6.
 14. Karoui S, Ouerdiane S, Serghini M, Jomni T, Kallel L, Fekih M, et al. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1006-10.
 15. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I. Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22.
 16. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L, Bellini M, Romano MR, Sterpi C, et al. Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-8.
 17. Brignola C, Campieri M, Bazzocchi G, Farruggia P, Tragnone A, Lanfranchi GA. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 1490-4.
 18. Van Kemseke C, Belaiche J, Louis E. Frequently relapsing Crohn's disease is characterized by persistent elevation in interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor serum levels during remission. *Int J Colorectal Dis* 2000; 15: 206-10.
 19. Hanaway P, Roseth A. Inflammatory biomarkers predict relapse in IBD. *Gut* 2005; 54(9): 1346-7.
 20. Wright JP, Young GO, Tigler-Wybrandi N. Predictors of acute relapse of Crohn's disease. A laboratory and clinical study. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 164-70.
 21. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Role of biological markers in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-29.
 22. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170(2-6; discussion 16-9).
 23. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F, Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
 24. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
 25. Louis E, Belaiche J, van Kemseke C, Franchimont D, de Groote D, Gueenen V, et al. A high serum concentration of interleukin-6 is predictive of relapse in quiescent Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 939-44.
 26. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, Hamling J, Koop I, Groessner B, et al. Tumour necrosis factor alpha and interleukin 1beta in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 1999; 353: 459-61.
 27. Walkiewicz D, Werlin SL, Fish D, Scanlon M, Hanaway P, Kugathasan S. Fecal calprotectin is useful in predicting disease relapse in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 669-73.
 28. Consigny Y, Modigliani R, Colombel JF, Dupas JL, Lemann M, Mary JY. A simple biological score for predicting low risk of short-term relapse in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 551-7.
 29. Cellier C, Sahnoud T, Froguel E, Adenis A, Belaiche J, Bretagne JF, et al. Correlations between clinical activity, endoscopic severity, and biological parameters in colonic or ileocolonic Crohn's disease. A prospective multicentre study of 121 cases. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut* 1994; 35: 231-5.
 30. Sands BE, Arsenault JE, Rosen MJ, Alsahli M, Bailen L, Banks P, et al. Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2712-8.
 31. Basilisco G, Campanini M, Cesana B, Ranzi T, Bianchi P. Risk factors for first operation in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 749-52.
 32. Gendre JP, Mary JY, Florent C, Modigliani R, Colombel JF, Soule JC, et al. Oral mesalamine (Pentasa) as maintenance treatment in Crohn's disease: a multicenter placebo-controlled study. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Gastroenterology* 1993; 104: 435-9.
 33. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, Bouhnik Y, Duclos B, Dupas JL, et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-8.
 34. Moum B, Ekbo A, Vatn MH, Aadland E, Saavar J, Lygren I, et al. Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 1005-12.
 35. Karoui S OS, Serghini M, Jomni T, Kallel L, Fekih M, Boubaker J, Filali A. Correlation between levels of C-reactive protein and clinical activity in Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1006-10.

36. Solem CA, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 707-12.
37. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, et al. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-9.
38. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-5.
39. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
40. Boirivant M, Leoni M, Taricotti D, Fais S, Squarcia O, Pallone F. The clinical significance of serum C reactive protein levels in Crohn's disease. Results of a prospective longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10: 401-5.
41. Dichi I, Burini RC. [Inflammatory bowel disease activity index: clinical and laboratory indicators]. *Arq Gastroenterol* 1995; 32: 121-30.
42. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, Duclos B, Soule JC, Lerebours E, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
43. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. The role of C-reactive protein as an inflammatory marker in gastrointestinal diseases. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 580-6.
44. Louis E, Belaiche J, Van Kemseke C, Schaaf N, Mahieu P, Mary JY. Soluble interleukin-2 receptor in Crohn's disease. Assessment of disease activity and prediction of relapse. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1750-6.



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



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**
adalimumab

 **Abbott**
A Promise for Life

TRATAMIENTO DEL DIVERTÍCULO DE ZENKER MEDIANTE ENDOSCOPIA FLEXIBLE

A. Sánchez-Yague¹, A.M. Sánchez-Cantos¹, Á. González-Canoniga¹, G. García-Fernández¹, A.M. Moreno-García¹, R. Rivera-Irigoien¹, N. Gándara-Adán²

¹Unidad de Aparato Digestivo. ²Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Resumen

INTRODUCCIÓN: El tratamiento endoscópico del divertículo de Zenker ha demostrado ser una alternativa a la cirugía, especialmente en pacientes con contraindicación para esta. La sección del septo con aguja de diatermia ha sido la técnica endoscópica más utilizada.

MATERIAL Y MÉTODOS: Entre Agosto de 2007 y Febrero de 2010, cuatro pacientes fueron tratados mediante diverticulotomía endoscópica flexible en nuestra Unidad utilizando una técnica estandarizada. El diagnóstico previo había sido realizado mediante endoscopia digestiva alta y esofagograma. En todos los pacientes se introdujo una sonda nasogástrica y se utilizó un capuchón de plástico para obtener una visualización más adecuada del septo. La septostomía se realizó con aguja de diatermia. Se administraron antibióticos antes y después de la prueba. Se ordenaba ingreso y dieta absoluta hasta ver evolución.

RESULTADOS: Se trataron 4 pacientes varones (edad media: 69 años; rango: 55-91 años). Todos los pacientes presentaban síntomas de disfagia progresiva a sólidos y líquidos aunque uno de ellos ingresó de urgencias por disfagia aguda. En un paciente hubo que dilatar con balón el orificio esofágico previo a la intervención. La sección del septo fue técnicamente exitosa en todos los casos. Un paciente presentó

un sangrado leve durante la prueba, realizándose hemostasia con argón plasma. No se apreciaron otras complicaciones. Los síntomas de disfagia mejoraron en todos los pacientes aunque uno de ellos continuó con regurgitación. Se constató que el septo había sido seccionado casi en su totalidad por lo que se desestimó retratamiento endoscópico y fue derivado a cirugía. Los otros tres pacientes se encuentran asintomáticos.

CONCLUSIONES: La diverticulotomía mediante endoscopia flexible utilizando una técnica estandarizada resulta una técnica sencilla, eficaz y segura para el tratamiento del divertículo de Zenker que representa una alternativa real a la cirugía sobre todo en pacientes con contraindicaciones para esta. La realización de un tratamiento endoscópico no impide la reconversión posterior a una técnica quirúrgica en caso de que ésta sea necesaria.

Palabras clave: divertículo de Zenker, endoscopia, diverticulotomía.

Introducción

El divertículo de Zenker está producido por una herniación de la mucosa esofágica a través de las fibras transversas del músculo cricofaríngeo y las oblicuas del constrictor inferior de la faringe. Se trata de un falso divertículo dado que no presenta todas las capas esofágicas.

Se trata de un divertículo faringoesofágico que fue descrito inicialmente por Ludlow en 1764¹ pero no fue hasta 1877 cuando Zenker y von Ziemssen describieron 5 casos propios y revisaron los 22 publicados hasta esa fecha².

CORRESPONDENCIA

Andrés Sánchez Yagüe
Unidad de Aparato Digestivo
Hospital Costa del Sol
Autovía A-7, Km 187. 29603 Marbella.

asyague@gmail.com

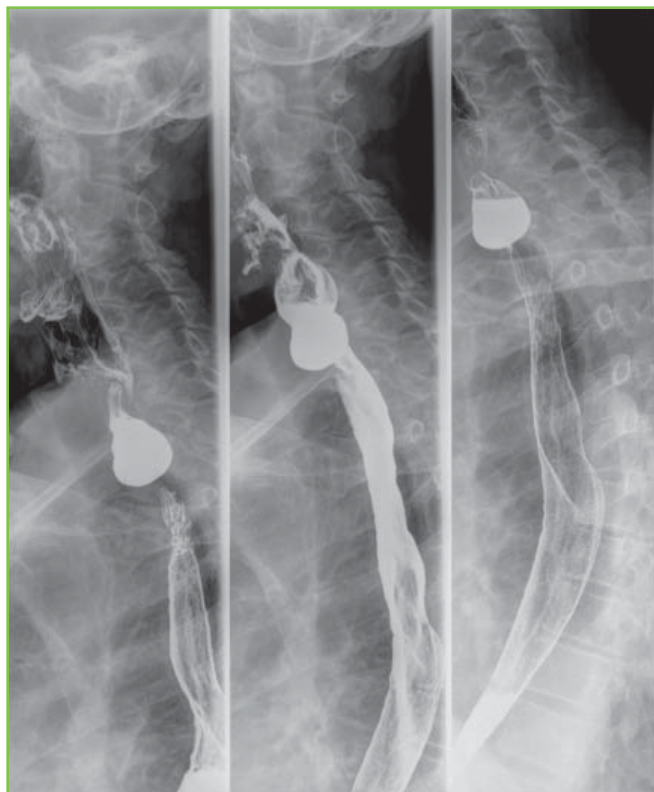


Figura 1

Esofagograma.



Figura 2

Contenido en el interior del divertículo.

La incidencia exacta del divertículo de Zenker es desconocida dado que existe un alto número de casos asintomáticos. Los síntomas más comunes son la aparición de disfagia y regurgitación de alimentos.

El diagnóstico se realiza principalmente mediante un esofagograma (**Figura 1**) o por endoscopia.

El tratamiento está indicado en los divertículos sintomáticos y puede realizarse mediante cirugía o endoscopia (rígida o flexible). El tratamiento quirúrgico de elección

actualmente es la miotomía del cricofaríngeo que puede asociarse a diverticulectomía (manual o mediante grapadora)³⁻¹⁰ o diverticulopexia¹¹. El tratamiento endoscópico rígido ha sido realizado principalmente por los otorrinolaringólogos mediante el uso de grapadoras endoscópicas¹²⁻¹⁴ mientras que el tratamiento endoscópico flexible se ha basado en la utilización de agujas de diatermia^{15,20} o coagulación con argón plasma²¹.

En este artículo exponemos nuestra experiencia en el tratamiento del divertículo de Zenker mediante endoscopia flexible utilizando una técnica estandarizada.

Material y métodos

Entre Agosto de 2007 y Febrero de 2010 cuatro pacientes se sometieron a diverticulotomía endoscópica en la Unidad de Aparato Digestivo del Hospital Costa del Sol de Marbella mediante un protocolo de tratamiento y seguimiento estandarizados. Revisamos la historia clínica de los pacientes, indicación de la diverticulotomía, detalles técnicos del procedimiento y seguimiento.

La técnica endoscópica se realizó bajo sedación profunda controlada por anestesista en todos los pacientes. Se utilizó un endoscopio Olympus Exera GIF-145 o H-180 (Olympus Corporation, Tokyo, Japón). El primer paso fue succionar los contenidos del divertículo en caso de que los hubiera (**Figura 2**). En los casos en que la intubación del esófago resultaba especialmente complicada se procedió a dilatación transendoscópica con balón de forma progresiva para aumentar el calibre esofágico. En todos los casos se colocó una sonda nasogástrica para proteger la mucosa esofágica durante la técnica y se utilizó un capuchón de plástico para permitir una mejor visualización de las estructuras e impedir el colapso de la luz esofágica sobre el endoscopio. El capuchón de plástico duro es similar al utilizado para la realización de



Figura 3

Sección del divertículo con aguja de diatermia utilizando el tubo de nutrición enteral y el capuchón de plástico.

ligadura de bandas. La sección del septo se realizó con una aguja de diatermia con corriente de corte (Auto Cut, efecto 5, 80W) y coagulación suave (Swift coag, efecto 4, 40W) comenzando en el borde superior y disecando las fibras del cricofaríngeo hasta alcanzar una zona cercana al límite inferior del divertículo (**Figura 3**). En pacientes con gran cantidad de grasa en el septo esta operación puede resultar complicada. Igualmente en algunos pacientes más de una sesión de tratamiento puede ser necesaria.

La utilización de antibióticos está recomendada por lo que administramos 1gr de ceftriaxona i.v. previo al procedimiento y una segunda dosis a las 12 horas. Si no se apreciaban signos de perforación u otras complicaciones se discontinuaba la administración del antibiótico.

Tras finalizar la técnica se realizó una placa de tórax para descartar la presencia de neumomediastino y se mantuvo a los pacientes en dieta absoluta durante 24 horas. Tras ese espacio de tiempo se avanzó a dieta líquida según sintomatología. Si los pacientes se encontraban asintomáticos se procedía al alta con dieta líquida y posterior avance a dieta blanda en 24 horas.

Se realizó seguimiento exhaustivo de la sintomatología. En pacientes con síntomas se repetía la endoscopia para valorar una posible reintervención por vía endoscópica. Si los síntomas persistían pese a una miotomía adecuada desde el punto de vista endoscópico se derivaba al paciente a cirugía para tratamiento.

Consideraciones éticas

Este estudio ha sido realizado de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para la realización de la técnica endoscópica y exploraciones asociadas.

Resultados

Se trataron 4 pacientes varones (edad media: 69 años; rango: 55-91 años). Tres pacientes presentaban disfagia a sólidos y líquidos progresiva mientras que un tercero ingresó por disfagia aguda. Este último paciente había sido diagnosticado previamente de divertículo de Zenker sintomático con disfagia a sólidos y líquidos pero se había negado a tratamiento quirúrgico por lo que seguía un tratamiento conservador en domicilio.

En los cuatro casos al realizar la endoscopia previa a la intervención la intubación esofágica no era posible ya que el orificio estaba muy colapsado por lo que fue necesario introducir una pinza de biopsias y avanzar el endoscopio sobre la misma. La misma maniobra se tuvo que realizar previa a la septostomía. En el tercer paciente para poder llevar a cabo la intervención se procedió a dilatar con balón la luz esofágica adyacente al septo diverticular. Se realizó una



Figura 4

Sangrado leve durante la técnica.

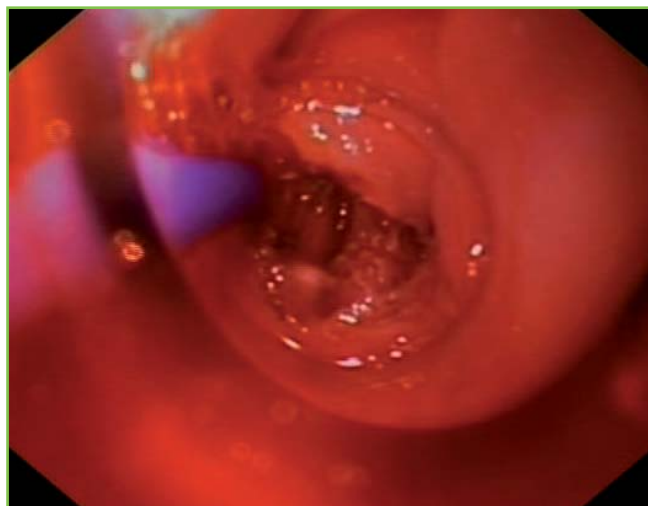


Figura 5

Coagulación con argón plasma del punto sangrante.

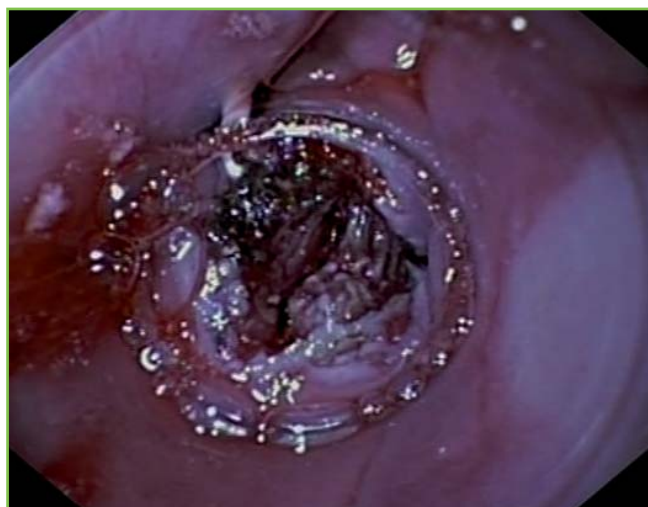


Figura 6

Hemostasia tras coagulación con argón plasma.

dilatación hasta 13 mm. En todos los casos se introdujo una sonda nasogástrica y se utilizó el capuchón de plástico para mejorar la visualización del septo.

En el segundo caso se produjo un pequeño sangrado durante la intervención (**Figura 4**) que se controló mediante coagulación con argón plasma (**Figuras 5 y 6**). No se apreciaron otras complicaciones durante las intervenciones. Tampoco se apreciaron complicaciones tardías en ninguno de los casos.

Todas las intervenciones fueron técnicamente exitosas consiguiéndose una sección del septo casi en su totalidad (**Figura 7**).

En todas las endoscopias de seguimiento (**Figura 8**) se apreciaba una sección amplia del septo que permitía el paso del endoscopio al esófago con facilidad en contraste con la dificultad que se encontraba previamente para realizar

esta maniobra. En los esofagogramas mejoró el paso de bario a esófago aunque el divertículo continuaba observándose. El tamaño del divertículo no experimentó variaciones.

El primer paciente continuó con síntomas de regurgitación tras la intervención aunque los síntomas de disfagia disminuyeron. La endoscopia de seguimiento reveló una sección adecuada del septo por lo que fue derivado a cirugía. Se realizó una miotomía cricofaríngea y diverticulectomía con endogía (carga blanca) a través de una cervicotomía lateral izquierda. Tras la intervención presentó un hematoma por lo que hubo de ser reintervenido de urgencia.

Los otros tres pacientes se encuentran completamente asintomáticos tras 21, 22 y 3 meses respectivamente.

Discusión

Pese a que el divertículo de Zenker fue descrito inicialmente en el siglo XVIII¹ todavía no está clara su etiopatogenia. Por otro lado existen múltiples opciones terapéuticas lo cual da una idea sobre la falta de consenso sobre cual es la técnica ideal para su tratamiento. Si bien en los casos de pacientes jóvenes sin patología subyacente una técnica quirúrgica podría estar indicada, en aquellos con una patología de base su indicación sería más discutida debido al aumento de la morbilidad por lo que técnicas menos invasivas han sido fomentadas en estos casos. Es en este punto donde la endoscopia flexible juega un papel como técnica mínimamente invasiva. En nuestra serie tres de los pacientes presentaban una edad superior a los 64 años e incluso uno de los pacientes superaba los 90 años. El riesgo quirúrgico de los pacientes era moderado o elevado con unos ASA entre III y IV por lo que se consideró el tratamiento endoscópico como primera opción.

Para la realización de la técnica endoscópica nos decantamos por la sección del septo con aguja de diatermia. Esta técnica ha sido utilizada ampliamente con buenos resultados¹⁵⁻²¹. En todos los casos introdujimos una sonda nasogástrica para separar la pared posterior del esófago y prevenir complicaciones durante la sección del septo. La colocación de dos sondas nasogástricas también ha sido descrita²² aunque en nuestros casos no la consideramos necesaria ya que íbamos a utilizar también el capuchón de plástico. En un caso fue necesaria la dilatación del orificio entre divertículo y esófago previo a la colocación de la sonda nasogástrica. Esta maniobra ha sido descrita previamente²³ aunque se realizaba la dilatación con Savary mientras que nosotros realizamos la dilatación con balón bajo visión directa.

Como complicaciones sólo observamos un sangrado durante la sección del septo en uno de los pacientes que se resolvió mediante coagulación con argón plasma y no impidió finalizar la septostomía. Otros autores describen también la presencia de sangrado leve que se corrigió satisfactoriamente con argón plasma²⁰. Las complicaciones menores intraoperatorias se sitúan entre el 0 y el 4.7% según diversas series¹⁵⁻²¹.



Figura 7

Sección del septo casi en su totalidad.



Figura 8

Resultado tras 2 semanas.

No se observaron complicaciones mayores en nuestra serie aunque esto se debe fundamentalmente a que sólo hemos realizado cuatro intervenciones. En las series publicadas se describe hasta un 23% de complicaciones consistentes fundamentalmente en enfisema mediastínico. Esta complicación aunque relevante no suele deberse a una perforación mediastínica y el curso clínico es benigno con tratamiento conservador. En los casos de perforación mediastínica puede ser necesaria una intervención quirúrgica aunque entre 305 pacientes publicados en varias series¹⁵⁻²¹ sólo se describe una perforación que fue tratada de forma conservadora con resolución posterior¹⁸.

El éxito técnico de la endoscopia flexible viene definido por la sección completa del septo incluyendo el músculo cricofaríngeo. La septostomía se puede realizar en una sola sesión o en varias sesiones requiriéndose hasta 12 sesiones para su compleción^{15-21, 23}. La endoscopia flexible obtiene buenos resultados en más del 84% de los pacientes tratados, sin embargo se observa una recurrencia de síntomas hasta en el 7% de los pacientes¹⁵⁻²¹. La recurrencia de síntomas puede deberse a una sección incompleta del septo. La ventaja que ofrece la endoscopia es que se puede repetir la técnica en múltiples ocasiones. La septostomía endoscópica no elimina el divertículo por lo que tanto en la endoscopia de seguimiento como en el esofagograma se puede apreciar la presencia de éste. Ante la recurrencia de síntomas se puede optar por retratamiento endoscópico o reconversión a cirugía. En nuestra serie uno de los pacientes presentaba regurgitación de alimentos posterior al tratamiento endoscópico. La endoscopia de seguimiento revelaba una sección amplia del septo por lo que se sospechó de una alteración motora asociada a la presencia del divertículo remanente como causa de la regurgitación. El paciente fue remitido a cirugía donde se practicó una miotomía por vía anterior con diverticulectomía. Tras la intervención el paciente presentó un hematoma que requirió de reintervención urgente. La cirugía presenta una mayor mortalidad y morbilidad comparada con la endoscopia flexible. En la mayor serie de miotomía y diverticulectomía quirúrgica publicada hasta la fecha se estudiaron 888 pacientes en los que se observaron un 21% de complicaciones locales y hasta un 11% de complicaciones misceláneas incluido casi un 1% de mortalidad²⁴. En nuestro caso desconocemos si la complicación de la cirugía podría estar relacionada con la modificación del septo secundaria al tratamiento endoscópico previo. Por un lado parece lógico pensar que la fibrosis dificulta la intervención quirúrgica y así resultó en nuestro paciente. Por otro lado la aparición de hematomas ha sido descrita en varias series quirúrgicas no relacionadas con un tratamiento endoscópico previo^{8, 24}.

En conclusión, la diverticulotomía mediante endoscopia flexible resulta una técnica sencilla, eficaz y segura para el tratamiento del divertículo de Zenker que representa una alternativa real a la cirugía, sobre todo en pacientes con contraindicaciones para ésta. La realización de un tratamiento endoscópico no impide la reconversión posterior a una técnica quirúrgica en caso de que sea necesaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Ludlow A. A case of obstructed deglutition from a preternatural dilatation of a bagformed in pharynx. *Med Observations Inquiries* 1767; 3:85.
- Zenker FA, von Ziemssen H. *Krankheiten des Oesophagus*. In: *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*, Von Ziemssen, H (Ed), FC Vogel, Leipzig 1877. p.1
- Witterick IJ, Gullane PJ, Yeung E. Outcome analysis of Zenker's diverticulectomy and cricopharyngeal myotomy. *Head Neck* 1995; 17:382
- Barthlen W, Feussner H, Hannig C, et al. Surgical therapy of Zenker's diverticulum: Low risk and high efficiency. *Dysphagia* 1990; 5:13
- Gagic NM. Cricopharyngeal myotomy. *Can J Surg* 1983; 26:47.
- Duranceau A, Rheault MJ, Jamieson GG. Physiological response to cricopharyngeal myotomy and diverticulum suspension. *Surgery* 1983; 94:655
- Bonavina L, Nasir A, DeMeester T. Pharyngoesophageal dysfunctions. The role of cricopharyngeal myotomy. *Arch Surg* 1985; 120:541
- Lerut T, Van Raemdonck D, Guelinckx P. Pharyngo-oesophageal diverticulum (Zenker's). Clinical therapeutic and morphological aspects. *Acta Gastroenterol Belg* 1990; 53:330
- Lindgren S, Ekberg O. Cricopharyngeal myotomy in the treatment of dysphagia. *Clin Otolaryngol* 1990; 15:221
- Shaw DW, Cook IJ, Jamieson GG, et al. Influence of surgery on deglutitive upper esophageal sphincter mechanics in Zenker's diverticulum. *Gut* 1996; 38:806
- Payne WS. The treatment of pharyngoesophageal diverticulum: The simple and complex. *Hepatogastroenterology* 1992; 39:109
- Collard JM, Otte, JB, Kestens, PJ. Endoscopic stapling technique of esophagodiverticulostomy for Zenker's diverticulum. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:573
- Sen, P, Bhattacharyya, AK. Endoscopic stapling of pharyngeal pouch. *J Laryngol Otol* 2004; 118:601
- Narne, S, Curtone, C, Bonavina, L, et al. Endoscopic diverticulotomy for the treatment of Zenker's diverticulum: results in 102 patients with staple-assisted endoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108:810
- Ishioka, S, Sakai, P, Maluf Filho, F, Melo, JM. Endoscopic incision of Zenker's diverticulum: A new approach. *Endoscopy* 1995; 27:433
- Mulder, CJ, den Hartog, G, Robijn, RJ, Thies, JE. Flexible endoscopic treatment of Zenker's diverticulum: A new approach. *Endoscopy* 1995; 27:438
- Hashiba, K, de Paula, AL, da Silva, JG, et al. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:93
- Evrard, S, Moine, OL, Hassid, S, Deviere, J. Zenker's diverticulum: a new endoscopic treatment with a soft diverticuloscope. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:116
- Sakai, P, Ishioka, S, Maluf-Filho, F, et al. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum with an oblique-end hood attached to the endoscope. *Gastrointest Endosc* 2001; 54:760
- Vogelsang A, Preiss C, Neuhaus H, Schumacher B. Endotherapy for Zenker's diverticulum using the needle-knife technique: long term follow-up. *Endoscopy* 2007;39:131-136
- Bremner CG, DeMeester TR. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum. *Gastrointest Endosc*. 1999;49(1):126-8
- de la Morena E, Perez-Arellano E, Carreno R, Tomas E, Gonzalez-Lama Y. Endoscopic treatment of Zenker's diverticulum. *Cir Esp* 2005;78(4):256-9
- Sanchez Yague A, Sison C, Soetikno R, Binmoeller KF. Endoscopic diverticulotomy in the treatment of symptomatic Zenker's diverticulum.

Am J Gastro 2006;101(9 suppl):S534

24. Aggerholm K, Illun P, Surgical treatment of Zenker's diverticulum. J Laryngol Otol 1990;104:312-314

INTRODUCCIÓN A LA INVESTIGACIÓN BÁSICA

J. Muntané Relat

Liver Research Unit, Hospital Universitario Reina Sofía. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREH o Ciberehd). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba.

Investigación

Concepto

La investigación es un proceso que, mediante la aplicación del método científico, procura obtener información relevante y fidedigna, destinada a entender, verificar, corregir o aplicar el conocimiento. El método científico requiere un estudio reflexivo y sistemático del problema (pregunta científica) que incluye la observación, razonamiento y la predicción, planificación de la experimentación y comunicación de los resultados¹. La investigación es fundamental para el profesional sanitario, formando parte del camino profesional antes, durante y después de lograr la posición facultativa, siendo la propia investigación un fin último de muchos licenciados en medicina².

Clasificación

La investigación se clasifica según su propósito, los medios requeridos para obtener los datos y el nivel de conocimientos que se obtiene como consecuencia del desarrollo del proyecto de investigación.

Según el propósito, la investigación se divide en:

1) Investigación básica: Se denomina investigación pura, teórica o dogmática. Se caracteriza porque se origina en un marco teórico y permanece en él. El objetivo es incrementar los conocimientos científicos pero sin contrastarlos con ningún aspecto práctico.

2) Investigación aplicada: También recibe el nombre de práctica o empírica. Se caracteriza porque busca la aplicación o utilización de los conocimientos que se adquieren. La investigación aplicada depende de los resultados y avances de la investigación básica. Es decir, toda investigación aplicada requiere un marco teórico, aunque lo que le interesa son las consecuencias prácticas.

Según la clase de medios para obtener la información se divide en:

1) Documental: Se basa en la búsqueda de información presente en las bases de datos y documentos previamente elaborados por otros autores.

2) De campo: La información deriva de la simple observación de fenómeno a investigar. Este tipo de investigación puede estar apoyada por informes o documentos sobre el tema objeto de investigación.

3) Experimental: La información deriva totalmente de la intencionalidad de la propuesta científica dirigida a crear el fenómeno mismo a investigar, con intervención del observador para la obtención de unas conclusiones. Este tipo de investigación se denomina ensayo clínico o de tipo experimental en el caso que se base en el análisis de parámetros en pacientes o en animales de experimentación (incluye estudios in vitro), respectivamente.

Según el nivel de conocimiento que se obtiene:

1) Investigación de tipo exploratorio: Este tipo de investigación identifica los aspectos fundamentales de una problemática determinada, y los procedimientos adecuados para una investigación posterior. Es útil desarrollar este tipo de investigación porque, al contar con sus resultados, se simplifica abrir líneas de investigación y proceder a su consecuente

CORRESPONDENCIA

Jordi Muntané Relat
Liver Research Unit. Hospital Universitario Reina Sofía.
Av. Menéndez Pidal s/n
14004-Córdoba.

jordi.muntane.exts@juntadeandalucia.es

comprobación.

2) Investigación descriptiva: Este tipo de investigación se basa en el análisis pormenorizado del fenómeno a estudiar, lográndose caracterizar la patología en concreto, lo que puede servir de base para investigaciones que requieran un mayor nivel de profundidad.

3) Investigación explicativa: Este tipo de investigación requiere la combinación de los métodos analítico y sintético, deductivo e inductivo. Es la investigación de más alto nivel pues profundiza en los mecanismos de la enfermedad y permite identificar los puntos clave de la enfermedad para su potencial tratamiento. Trata en definitiva de responder la pregunta de investigación.

Características

La investigación debe estar planificada, es decir, que se base en un proyecto de investigación en el que queden constancia, los antecedentes, hipótesis, objetivos, métodos, recolección de datos (criterios de validez, objetividad, confiabilidad y discriminación), análisis estadístico, cronograma y presupuesto solicitado. La investigación debe ser original, esto es, apuntar a un conocimiento que no se posee o que está en duda y es necesario verificar. No debe ser una repetición o reorganización de conocimientos que ya se poseen. Al final del proceso de investigación, se debe elaborar la memoria científica con los datos obtenidos presentados preferentemente en forma numérica (o cuantitativa), pues son fácilmente representables y comprensibles. Los resultados y conclusiones derivadas del proyecto de investigación y/o de los artículos científicos publicados serán base para otros proyectos de investigación. Este proceso lineal requiere que los resultados deben ser comprobables y verificables en diversos laboratorios bajo unas mismas condiciones experimentales. Esta evaluación del proceso solo es posible si el proyecto de investigación se ha realizado con el máximo rigor científico tanto del método, objetividad y número de replicas o pacientes.

Modelos experimentales

El desarrollo de un proyecto de investigación experimental requiere de la elección de un buen modelo experimental para el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la patología en estudio, así como su prevención, diagnóstico y tratamiento. Los modelos experimentales pueden ser destinados a estudios *in vivo* o *in vitro*.

Estudios *in vivo*

Los estudios *in vivo* requieren de modelos animales que hayan sido caracterizados y que sean representativos de la enfermedad o patología que se pretenda investigar. Los modelos experimentales más utilizados para las diversas patologías son:

1) Lesión hepática o fallo hepático fulminante

Se han utilizado numerosos tóxicos para inducir una lesión tisular aguda, entre los que se encuentra la D-galactosamina (500 mg/kg-4 gr/kg *i.p.*), acetaminofeno (500 mg/kg-2 gr/kg *i.p.*), CCl₄ (0.05-1 ml/kg *i.p.*), tioacetamida (50-500 mg/kg *i.p.*), aflatoxina B1 (3-300 mg/kg *i.p.*), cocaína (60 mg/kg *i.p.*), anticuerpos anti-Fas (500 mg/kg *i.p.*), resección hepática + obstrucción portal (**Figura 1**), etc³.

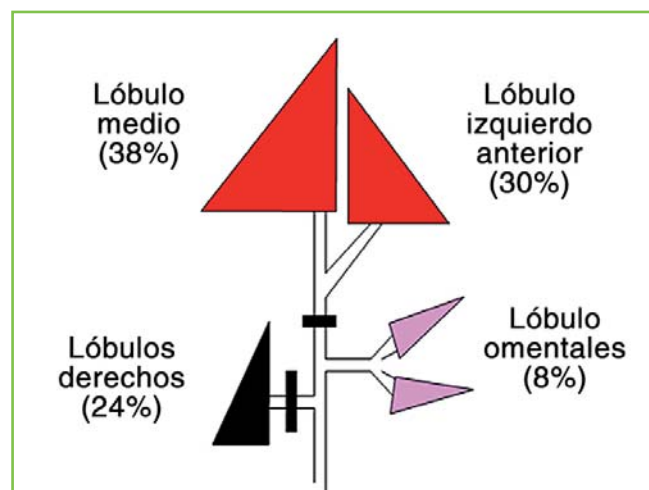


Figura 1

Volúmenes resecables de los distintos lóbulos hepáticos. Los distintos grados de resección equivalen a distintos modelos experimentales.

2) Cirrosis hepática-Hepatocarcinoma

La generación de cirrosis hepática y su posterior evolución a nódulos displásicos y hepatocarcinoma se puede inducir mediante diversas moléculas tóxicas, modificaciones anatómicas o intervención nutricional, infección viral, así como en diversos animales con deficiencias genéticas (modelos genéticos). En realidad la lesión hepática crónica y generación de cáncer se produce por una sucesión temporal de procesos de lesión o destrucción seguidos de respuesta inflamatoria y proliferación celular. Los modelos pueden ser por:

Cirrosis tóxica: Se produce por la administración prolongada de CCl₄ (0.15 ml solución comercial 3 veces por semana y durante 8 semanas), inhalación de vapores de CCl₄ durante 3 meses con administración de fenobarbital (150 mg/kg *i.p.*), tioacetamida (100 mg/l de solución de bebida durante 3 meses), aflatoxina B1 (150 µg/día) en la dieta durante 3 meses, dietilnitrosamina administrada a 10 mg/kg día (0.1 ml solución comercial/100 ml de bebida), o 150 mg/kg (vía intraperitoneal) con 0.2% de 2-acetilaminofluoreno en dieta durante 3 meses^{4,5}.

Cirrosis alcohólica: La cirrosis alcohólica se induce mediante la administración de una dieta comercial denominada de Lieber-Carli, así como con la administración intragástrica de alcohol (1 ml etanol/3 veces por semana y durante 2 meses).

Cirrosis nutricional: Se puede inducir con una dieta

comercial ICN con elevado contenido en grasas, deficiente en colina y sin vitamina B12, ácido fólico ni metionina. También se induce en los modelos genéticos basados en la deficiencia de los receptores de leptinas (ratas Zucker o ratones ob/ob), etc.

Modelos por agentes infecciosos, por células tumorales o modelos genéticos: La cirrosis hepática y su posterior evolución a cáncer se puede producir en marmotas mediante la infección con un virus específico. La implantación de células tumorales (10^5 células) vía subcutánea en el dorso es un modelo extendido de validación de un tratamiento anti-tumoral. Existen diversos modelos genéticos de cáncer, como la sobreexpresión de oncogenes, y la deficiente expresión de genes supresores de los procesos oncogénicos, o bien la sobreexpresión de partículas o sub-partículas virales.

3) Shock séptico

El shock séptico se puede inducir mediante la administración de lipopolisacárido (500 mg/kg) con D-galactosamina (500 mg/kg) o con Actinomicina D (7 mg/kg) o con cicloheximida A (10 mg/kg), así como con la administración de D-galactosamina (500 mg/kg) y TNF- α (25 mg/kg).

4) Ictericia obstructiva

Se obtiene con obstrucción del colédoco, y la lesión tisular es proporcional al tiempo de aplicación de la interrupción del flujo biliar que puede oscilar entre 1 semana a 3 meses.

5) Regeneración hepática

La regeneración hepática se puede inducir de forma intensa mediante la realización de una hepatectomía del 70 al 90%. La regeneración hepática tiene lugar en el tejido remanente y no en el resecaado, y el tamaño o peso original se recupera a la semana de la intervención.

6) Isquemia-reperfusión

La lesión de preservación se puede obtener mediante el clampaje de la vena porta durante 1 hora y la posterior apertura del flujo sanguíneo. El desarrollo del trasplante hepático experimental también es un excelente modelo de lesión de preservación aunque sus objetivos experimentales son más amplios.

7) Hipertensión portal

Esta alteración de la dinámica vascular hepática puede obtenerse con una ligadura parcial de vena porta durante 3 semanas.

8) Pancreatitis-cáncer pancreático

La lesión pancreática se induce con una obstrucción de la arteria gastro-duodenal e inferior esplénica durante 1 hora en los animales de experimentación. La administración

de N-nitrosobis (2-oxopropyl) amina (BOP, 10 mg/kg) durante 3 meses es un modelo aceptado de tumor en páncreas aunque también genera metástasis en hígado o pulmón⁶.

9) Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han descrito una serie de modelos experimentales de enfermedad inflamatoria intestinal. Diversos animales como el titi y los ratones (CH3/HeJBir) desarrollan de forma espontánea dicha patología. También la administración de agentes irritantes (ácido acético, etanol, NSAID, carragenina, TNBS, oxazolona, etc), así como la transferencia de células CD4+ a ratones inmunodeficientes induce enfermedad inflamatoria intestinal. Existen comercializados diversos modelos genéticos de enfermedad inflamatoria intestinal⁷.

Estudios in vitro

Los experimentos in vitro consisten en la simplificación del estudio al ámbito de uno o dos tipos celulares. Estos estudios descartan las señales reguladoras pertenecientes a otros sistemas u órganos sobre los tipos celulares en estudio. Sin embargo, permite controlar o intervenir de forma precisa en los mecanismos intracelulares o extracelulares que participan en la patología. El sistema consiste en el aislamiento enzimático de un tipo celular en condiciones de supervivencia máxima (80-100 %), y su mantenimiento en condiciones controladas de oxígeno, CO₂, nutrientes, metabolitos, soporte de adherencia y densidad celular por un periodo de tiempo concreto. Asimismo, existen sistemas de cultivo que permiten el co-cultivo de dos tipos celulares de forma simultánea sin contacto celular directo, y separados por una membrana semipermeable que facilita la comunicación bioquímica entre ambos tipos celulares.

Aislamiento de hepatocitos y células de Kupffer

El aislamiento de hepatocitos y células de Kupffer se lleva a cabo mediante la dispersión enzimática del hígado, que mantiene las células viables y con alto rendimiento en animales de experimentación. El proceso puede realizarse igualmente en biopsias procedentes de resecciones hepáticas de pacientes previo consentimiento por escrito. El aislamiento se realiza mediante la perfusión por vía portal, primero con 400 ml de la solución de perfusión 1 (10 mM HEPES, 145 mM NaCl, 6.7 mM KCl, 2.4 mM EGTA) a pH 7.4 a 37°C (200 ml a 40 ml/minuto, seguido de 200 ml a 20 ml/minuto). El EGTA permite hacer una primera disgregación por captación del calcio que participa en las uniones intercelulares. Posteriormente, se cambia a 100 ml de solución de perfusión 2 (50 mg/100 ml colagenasa, 1 g/100 ml albúmina, 67 mM NaCl, 6.7 mM KCl, 100 mM HEPES y 4.8 mM Ca₂Cl) a pH 7.4 a 37°C y a un flujo de 20 ml/minuto. Finalizada la perfusión, se retira el hígado del animal y se transfiere con la capsula de Glise incluida a una placa de Petri, y se procede a su disgregación con pinzas. Las células se filtran a través de una fibra de nylon de 150 μ m, y se precipitan a 50 g durante 5 minutos. El precipitado contiene esencialmente hepatocitos aptos para el cultivo primario. El sobrenadante que contiene células no parenquimales (Kupffer y endoteliales) se centrifuga a 250 g durante 5 minutos, y las células precipitadas se lavan 2 veces más con PBS (137 mM

NaCl, 2.7 mM KCl, 4.3 mM Na₂HPO₄, 1.4 mM KH₂PO₄). La población de células de Kupffer se puede aislar mediante un gradiente de Percoll (Pharmacia) preformado (a partir de una solución de Percoll de densidad 1.05 y centrifugada a 30000 g durante 30 minutos a 4°C) que se centrifuga a 800 g durante 30 minutos a 4°C. La fracción de células de Kupffer, situada a una densidad de 1.045, y las células endoteliales a 1.030, se recoge y se lavan dos veces con medio William's sin rojo fenol a 1000 g a 4°C durante 5 minutos. La población de células de Kupffer también se puede purificar de forma alternativa con una centrifuga de elutriación que consiste en la infusión de la suspensión celular en una cámara de elutriación a un flujo determinado (0-200 ml/min) y que se somete a centrifugación de 2000 rpm a 4°C. En ambos casos, la presencia de células de Kupffer o células endoteliales debe ser posteriormente confirmada por inmunocitoquímica (CD45, o CD34 o CD133 para células de Kupffer y endoteliales, respectivamente) o por su capacidad para fagocitar partículas de látex (células de Kupffer).

Las células se mantienen en diversos medios de cultivo en condiciones pre-establecidas de idoneidad. Los hepatocitos de rata y Kupffer se cultivan adecuadamente en el medio de William's con/sin rojo fenol complementado con insulina (1 µM), HEPES (15 mM), penicilina (100 U/ml), estreptomycin (100 µg/ml) en placas con una base de colágeno tipo I a una densidad de 150 000 células/cm² (células confluentes). La adherencia de las células se facilita con la incubación de las células con el medio de cultivo en presencia de 10 de suero bovino fetal durante 3 horas. A las 24 h desde el aislamiento, las células están aptas para el inicio del estudio con la adición de los distintos tratamientos o tóxicos.

Metodología: técnicas básicas en biología celular

Lisis celular y fraccionamiento sub-celular

Métodos de rotura de tejidos y células

La disgregación de los tejidos y la lisis de las células en cultivo pueden realizarse mediante homogenización o por procesos de congelación/descongelación. Los medios de disgregación/lisis suelen tener detergentes suaves que facilitan la disrupción de la membrana celular e inhibidores de proteasas que previenen la degradación de las proteínas en estudio.

Centrifugación diferencial

Tras el lisado celular o tisular se procede a la separación de las distintas fracciones sub-celulares mediante el centrifugado de la muestra a diferentes velocidades (g). La separación de los distintos componentes celulares se realiza en función de la densidad y tamaño (Figura 2).

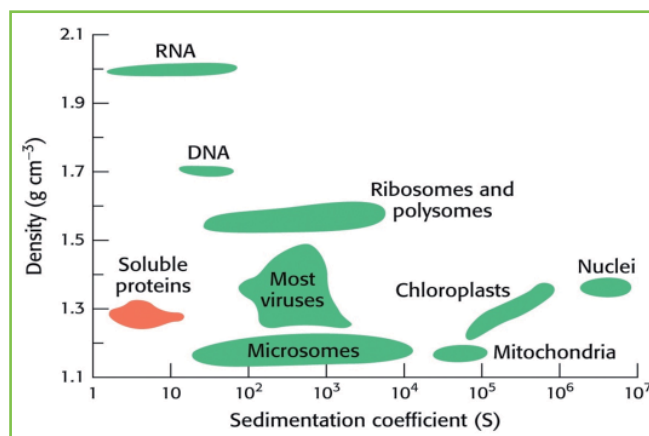


Figura 2

Distribución de los orgánulos celulares en función de su densidad celular.

Análisis de proteínas

Técnicas de separación de proteínas

La separación y análisis de las proteínas de un homogenado tisular o lisado celular se realiza por electroforesis en geles de poliacrilamida con SDS (SDS-PAGE), con la posterior identificación de las proteínas de forma inespecífica mediante su tinción, o de forma específica mediante técnicas de inmunocitoquímica como el Western-blot.

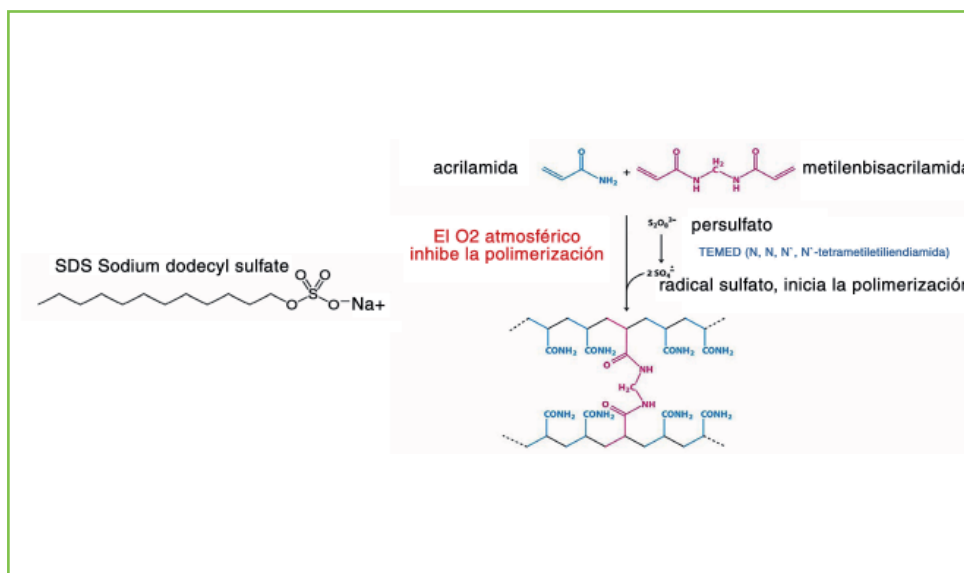
La electroforesis en geles de poliacrilamida con SDS (SDS-PAGE) consiste en la migración de las proteínas de la muestra gracias a su peso molecular. La fuerza de migración es de tipo eléctrico desde el cátodo (-) nivel al cual se depositan las proteínas con carga negativa hacia el ánodo (+). La presencia de sulfato dodecil sódico (SDS, sodium dodecyl sulfato) rompe las interacciones no covalentes de las proteínas, desnatura, se une a los aminoácidos en una relación 1:2, y enmascara la carga eléctrica propia de la proteína, convirtiéndola en negativa.

La relación de acrilamida/bisacrilamida afecta al tamaño del poro del gel, cuya polimerización se realiza con el persulfato amónico y TEMED según la figura 3^a.

Los geles pueden ser de tipo continuo o discontinuo con una densidad variable que depende del grado de dilución de la poliacrilamida en el volumen de polimerización. En el caso del gradiente discontinuo existe una porción de gel concentrador con una densidad elevada que sirve para compactar la muestra en el frente de migración, y debajo un gel separador con una densidad que oscila entre 6-15 % que permite la separación de las proteínas en función de su peso molecular (Figura 4).

Análisis de geles

El análisis de las proteínas de los geles SDS-PAGE puede ser de tipo inespecífico o específico. Los métodos de

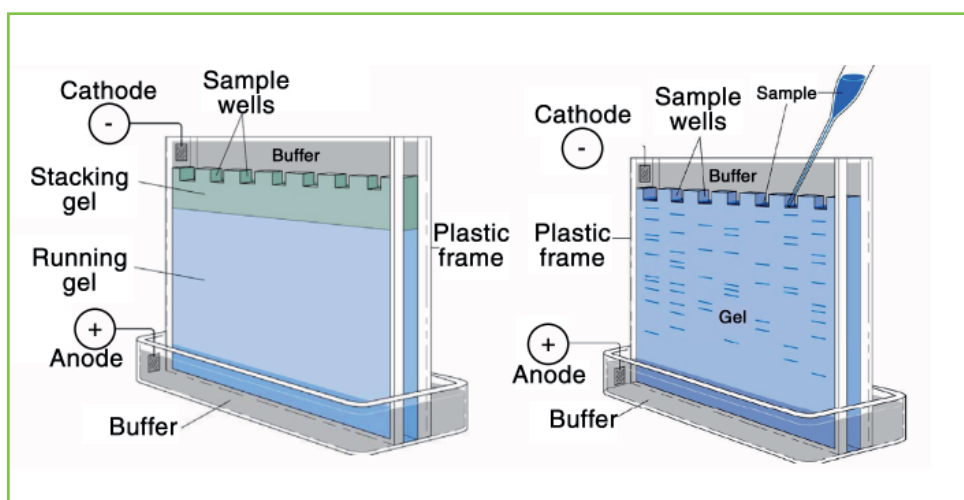
**Figura 3**

SDS y reacción de polimerización de la poliacrilamida.

tinción son considerados inespecíficos porque marcan todas las proteínas en función de alguna característica físico-química inherente a la proteína. Entre los métodos de tinción más utilizados se encuentra el azul de Coomassie (R-250), tinción de plata, marcadores fluorescentes (Sypro Ruby, o los fluoróforos utilizados en el DIGE), marcaje con radioisótopos (^{35}S). El marcaje de las proteínas permitirá el cálculo de sus pesos moleculares mediante la utilización de un patrón (Figura 5).

El análisis específico de las proteínas se realiza por medios inmunoquímicos como el Western-blot que consiste en la transferencia de las proteínas de un gel de electroforesis SDS-PAGE hacia una membrana de nitrocelulosa mediante una

fuerza de migración de tipo eléctrico aprovechando la carga negativa de las proteínas. Los sitios de unión inespecíficos de la membrana de nitrocelulosa son bloqueados con una solución comercial a base de albúmina, y tras diversos lavados, la membrana es incubada con un anticuerpo primario específico frente a la proteína en estudio. Los anticuerpos pueden ser de tipo policlonal o monoclonal, así como obtenidos de forma comercial o de conejo en el propio laboratorio de investigación. El anticuerpo primario unido al antígeno se detecta mediante un anticuerpo denominado secundario que detecta la iso-especie del anticuerpo primario, y está marcado con un enzima de revelado que se detecta de forma usual por reacciones colorimétricas o quimioluminiscentes. El proceso

**Figura 4**

Electroforesis en geles discontinuo de poliacrilamida con SDS (SDS-PAGE). Esquema obtenido de Introduction to Antibodies 2ND Edition. Chemicon International, Inc. www.chemicon.com

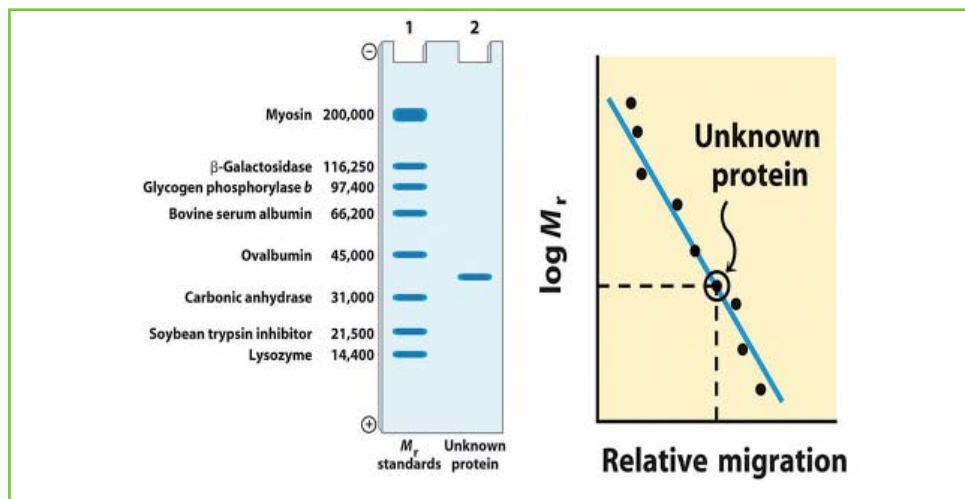


Figura 5

Cálculo del peso molecular de las proteínas en una electroforesis en gel de policacrilamida con SDS (SDS-PAGE).

está esquematizado en la **Figura 6**.

Análisis de proteínas en lisado celular o sangre

La cuantificación de los niveles de una proteína específica en un muestra biológica (sangre, medio de cultivo, orina, etc) puede realizarse mediante el denominado Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay o ELISA. Existen dos tipos de ELISA: de tipo "sándwich" y competitivo. El primero se basa en la identificación de la proteína en estudio de la muestra mediante 2 anticuerpos primarios específicos, uno de ellos se encuentra fijado a su superficie sólida de una placa de microtitración (96 pocillos). El ELISA de tipo competitivo consiste en la competencia entre el antígeno en estudio procedente de la muestra y una cantidad conocida del propio antígeno

contenido en un patrón, frente a un anticuerpo primario específico. En el ELISA competitivo se puede fijar el anticuerpo o bien la cantidad conocida de patrón a una superficie sólida de una placa de microtitración (96 pocillos). Debido a que el ELISA y el Western-blot son técnicas inmunoquímicas, el procedimiento es semejante y se basa en la detección del complejo antígeno y el anticuerpo primario por un anticuerpo secundario, que detecta la iso-especie del anticuerpo primario, marcado con un enzima de revelado que se detecta igualmente bien por una reacción colorimétrica o quimioluminiscente. La cantidad de antígeno de la muestra se extrapola de los valores de absorbancia o quimioluminiscencia obtenidos de una recta patrón igualmente incluida en el ELISA. El proceso está esquematizado en la **Figura 7**.

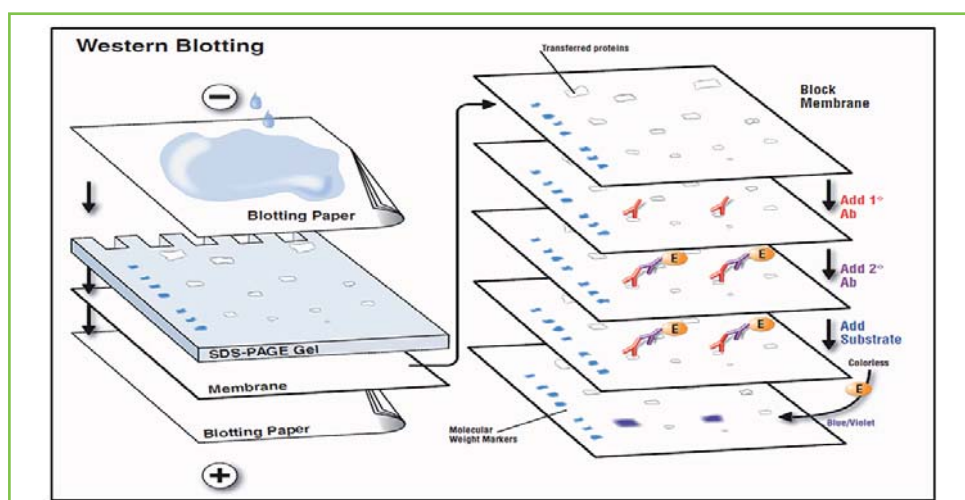


Figura 6

Esquema del proceso de Western-blot obtenido de Introduction to Antibodies 2ND Edition. Chemicon International, Inc. www.chemicon.com

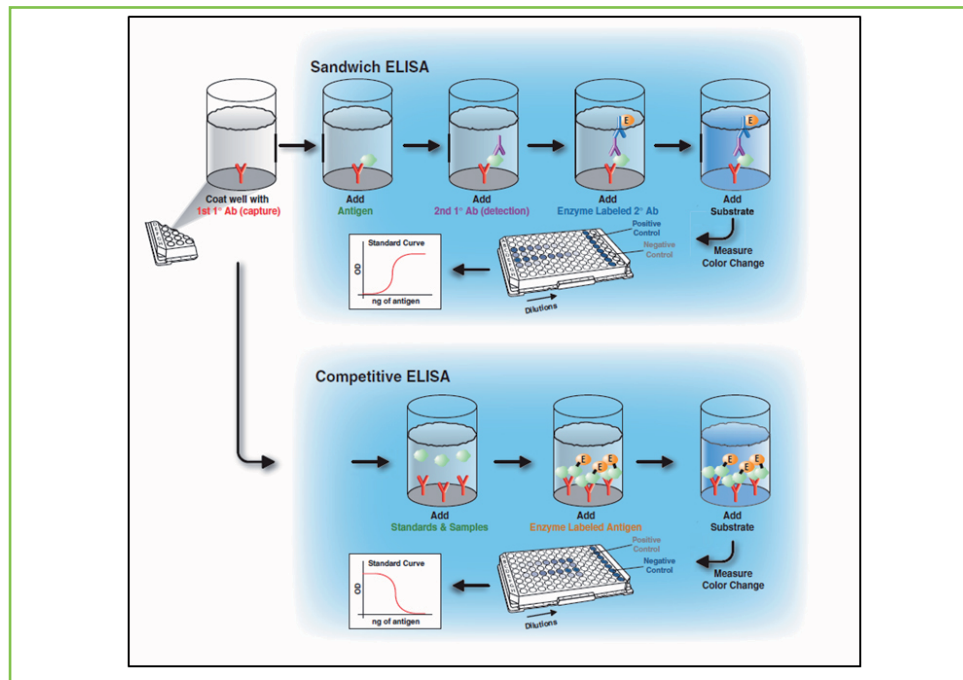


Figura 7

Esquema del proceso de ELISA obtenido de Introduction to Antibodies 2ND Edition. Chemicon International, Inc. www.chemicon.com.

Agradecimientos

Este estudio se ha realizado gracias al CIBERehd fundado por el Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Descartes. Discurso del Método (1637). <http://www.librosmaravillosos.com/metodo/biografia.html>
2. Ramón y Cajal. Los Tónicos de la Voluntad: Reglas y Consejos sobre Investigación Científica. Formación Alcalá 2009
3. Butterworth BE, Smith-Oliver T, Earle L, Lounsbury DJ, White RD, Doolittle DJ, Working PK, Cattley RC, Jirtle R, Michalopoulos G, et al. Use of primary cultures of human hepatocytes in toxicology studies. *Cancer Research* 1989; 49:1075-1084.
4. Natarajan SK, Thomas S, Ramamoorthy P, Basivireddy J, Pulimood AB, Ramachandran A, Balasubramanian KA. Oxidative stress in the development of liver cirrhosis: a comparison of two different experimental models. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21:947-957.
5. Qian C, Idoate M, Bilbao R, Sangro B, Bruna O, Vazquez J, Prieto J. Gene transfer and therapy with adenoviral vector in rats with diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma. *Hum Gene Ther* 1997; 8:349-358.
6. Muñoz-Casares FC, Padillo FJ, Briceno J, Collado JA, Muñoz-Castaneda JR, Ortega R, Cruz A, Tunes I, Montilla P, Pera C, Muntané J. *J Pineal Res* 2006; 40:195-203.
7. Kim HS, Berstad A. Experimental colitis in animal models. *Scan J Gastroenterol* 1992; 27:529-537.
8. Laemmli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227:680-685.

LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

R. Aparcero-López, M. Maraver-Zamora, M. Romero-Gómez

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas y CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Introducción

La investigación clínica es aquella que se sustenta en la experimentación, la observación y la concepción de modelos y teorías para generar nuevos conocimientos sobre el ser humano, la naturaleza y la sociedad. En el campo de la salud, es el conjunto de actividades orientadas a la identificación, descripción, explicación y solución de problemas que afectan a la salud individual y colectiva¹. Consiste en la simple búsqueda del conocimiento nuevo, requiere modelos y métodos que varían de una persona a otra. Los resultados de la investigación pueden abrir nuevos caminos que permitan llegar a consecuencias positivas en el fin que se persigue, o vislumbrar nuevas perspectivas prometedoras y tienen dos propósitos fundamentales: observar nuevos hechos y determinar nuevas hipótesis de trabajo².

Un buen clínico debe saber a la vez leer críticamente las publicaciones científicas y producir información relevante. Leer críticamente significa evaluar la pertinencia de los problemas investigados, los métodos aplicados y la interpretación de los resultados obtenidos. Producir información relevante implica saber identificar los problemas que deben y pueden ser objeto de investigación, formularlos, y ser protagonista (generalmente como parte de un equipo) de la elaboración del plan de investigación.

La investigación clínica debe entenderse en un contexto social y global, en donde una de las principales funciones del clínico sea la de conseguir la mayor eficiencia científica y técnica para lograr de la forma más propicia responder a todas las cuestiones que se le presentan en el ejercicio de su

actividad³. No existe duda alguna de que el amplio desarrollo que la Medicina ha alcanzado en las últimas décadas se debe, sobre todo, al empuje que la investigación clínica ha tenido en todas las áreas y al correcto proceder con que se han puesto de manifiesto los avances médicos.

Conceptos sobre la investigación

- Las bases del experimento deben ser adecuadas al fin que se pretende. Hay que tener en cuenta que los experimentos, sea cual sea el método usado en la investigación, pueden no ser finales: podrán exigir más estudios e investigación. Por otro lado, el fracaso de un experimento no quiere decir que el método experimental sea incorrecto⁴.

- Muy a menudo los nuevos conocimientos tienen su origen bajo condiciones fortuitas. El factor azar es real y puede presentarse cuanto menos se piensa. Esto abre el camino para hacer conjeturas y desarrollar hipótesis. Cuando la investigación produce un resultado inesperado hay que acudir a la hipótesis para buscar la razón del mismo.

La investigación clínica

La Investigación Clínica trata de los estudios en los cuales las intervenciones médicas se hacen de tal manera que los efectos que se obtienen están libres de parcialismo. La estructuración de los estudios clínicos exige explicaciones y aclaraciones absolutas de los factores que intervienen y la evaluación de los resultados. El enfoque epidemiológico (que define la arquitectura de la investigación) y los conceptos bioestadísticos, son los que determinan la forma como el estudio debe ser conducido. La experimentación científica, nos asegura que los grupos escogidos al azar son iguales ya que los análisis estadísticos dependen del grado de experimentación

CORRESPONDENCIA

Manuel Romero Gómez
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas
y CIBERehd. Hospital Universitario de Valme. Avda. de
Bellavista s/n 41014 Sevilla
Tfno. 955 015 761
mromerogomez@us.es

científica al azar para su validez.

El único mandamiento es la evolución y protección de los sujetos humanos durante el proceso de investigación.

El ABC de la investigación clínica es la ética, el problema y el diseño.

A. Ética en la investigación clínica

“Capacidad existente en todo sujeto activo de derecho para reconocer y aceptar las consecuencias de un hecho realizado libremente”. La investigación clínica conlleva una responsabilidad ética. Se pueden cometer una serie de faltas al respecto, bien sea por negligencia, conducta deshonestas (plagio, falseamiento de datos y otros), conflicto de intereses o no protección de los derechos del paciente. Los requerimientos éticos en la investigación clínica son⁵:

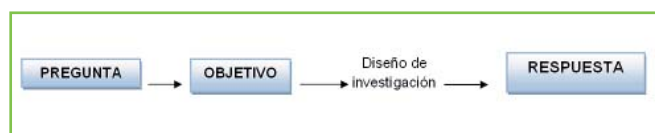
- Planteamiento del problema: Inserción y valor social.
- Diseño: validez científica
- Respeto por el sujeto en estudio: justa selección del sujeto, valor riesgo-beneficio favorable, revisión independiente, consentimiento informado, respeto por los sujetos humanos.

B. Pregunta o problema

En la práctica clínica surgen frecuentemente preguntas que no podemos responder tras una búsqueda bibliográfica exhaustiva. La respuesta a esta pregunta podemos conseguirla en dos direcciones diferentes. Por un lado podemos analizar las posibilidades de desarrollar un experimento básico que nos permita conocer las diferentes respuestas en situaciones completamente controladas. Por otro lado, podemos plantear la realización de una investigación clínica que nos permita responder a la pregunta tras el análisis de pacientes o el diseño de un ensayo clínico controlado.

C. Diseño de investigación

Investigar requiere del conocimiento de la metodología idónea para ser aplicada a aquello que es objeto de nuestro interés. Un diseño de investigación es el camino más fiable para responder a la pregunta científica ya que guía la construcción de la respuesta científica con el menor riesgo de error. Consiste en el planteamiento de las condiciones que posibiliten la recolección y el análisis de los datos necesarios, que se plasma en un documento llamado protocolo. Involucra varias etapas.



El Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

Es un consorcio con personalidad jurídica propia cuyo objetivo es la investigación científica, desarrollo del conocimiento y transferencia del mismo hacia la sociedad, en el área de las enfermedades digestivas. Creado el 30 de Noviembre de 2006, está compuesto por 49 grupos (41 + 8 en 2007-08) de 31 centros de toda España, seleccionados por peer review internacional (calidad) + evaluación nacional por el Instituto de Salud Carlos III (adecuación). Es un consorcio público estrictamente regulado y auditado, financiado por cumplimiento de objetivos. La Primera Reunión General de Investigadores y nombramiento Comité de Dirección fue en Diciembre 2006 donde se decidió la estructura científica con un Plan de Acción Cuatrienal. El nombramiento Gerente se realizó en Marzo 2007 y está totalmente operativo desde Mayo 2007.

Se trata del nuevo modelo de organización de la investigación, dirigido a promover la investigación de excelencia en España fomentando la interacción de los mejores grupos de investigación, seleccionados mediante proceso de evaluación internacional. Es iniciativa del Instituto De salud Carlos III y se dirige a promover la Investigación traslacional. Continúa a la Red Nacional de Investigación en Hepatología y Gastroenterología (RNIHG) 2003-2006. No tiene edificio propio, los grupos reciben financiación para contratación, equipamiento y apoyo, pero continúan en sus instituciones de origen (~ Howard Hughes Institutes).

Objetivos

1. El fin fundamental del CIBER es la promoción y protección de la salud por medio del fomento de la investigación tanto de carácter básico como orientada a los aspectos clínicos y traslacionales en el ámbito del área de Enfermedades Hepáticas y Digestivas⁶.

2. Son finalidades específicas del Consorcio:

a) La investigación y el desarrollo relativos al área de investigación CIBER.

b) Contribuir a la resolución de los problemas de asistencia sanitaria relacionados con dicho área.

c) Promover la participación de los grupos de investigación en actividades de investigación de carácter nacionales y especialmente de las incluidas en los Programas Marco europeos de I+D+I.

d) Promover la transferencia de los resultados de los procesos de investigación hacia la sociedad y en especial al sector productivo.

e) Promover la divulgación y la participación en actividades docentes.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN. TRIC-1: Del hallazgo observacional al ensayo clínico

Los factores asociados a la no respuesta al tratamiento antiviral en pacientes infectados por el virus de la hepatitis C son la carga viral, la fibrosis avanzada, el genotipo viral (tipo 1) y la resistencia a la insulina. En pacientes con hepatitis C genotipo 1, la presencia de resistencia a la insulina se asocia a una menor y significativa tasa de respuesta viral sostenida tanto en pacientes europeos, americanos⁷ o asiáticos^{8,9}. En 131 pacientes españoles con hepatitis C genotipo 1 tratados con peginterferon y ribavirina durante un año, la tasa de respuesta viral sostenida fue del 60% en pacientes con HOMA < 2, del 40% en pacientes con HOMA entre 2 y 4 y de sólo el 20% en pacientes con HOMA > 4¹⁰.

La resistencia a la insulina se valora por un método indirecto, el cálculo del HOMA (Homeostasis Model of Assessment) que consiste en calcularlo a partir de la glucemia e insulinemia en ayunas. Por tanto, las condiciones de extracción de muestras en ayunas rigurosa, la secreción de la insulina en pulsos por parte del páncreas y el consumo de glucosa que tiene lugar en muestras congeladas por largos periodos de tiempo son factores que inciden en el resultado final y pueden generar falsos positivos (ausencia de ayunas) o negativos (muestras congeladas con consumo de glucosa). Además, los métodos utilizados en la determinación de la insulinemia no están estandarizados y no siempre son comparables los resultados entre laboratorios, por lo que se requiere una medición centralizada o un control pre-análisis¹¹.

El virus C promueve el desarrollo de resistencia a la insulina y este deterioro de la señalización intracelular podría condicionar la actividad antiviral del interferón. De hecho, en pacientes con aclaramiento viral sostenido se comprobó un descenso de la tasa de resistencia a la insulina al tiempo que en no respondedores no se apreciaban modificaciones. Una cohorte de 1.059 pacientes con hepatitis crónica C fueron clasificados según presentasen una glucemia plasmática basal normal, una hiperglucemia no diabética y una diabetes. Todos los pacientes recibieron un tratamiento combinado con interferón pegilado y ribavirina durante 24 o 48 semanas, en función del genotipo viral. Se constató el efecto negativo de la glucemia basal alterada (glucemia > 100 mg/dl) en la tasa de respuesta viral sostenida. Además, en los pacientes con glucemia basal normal la tasa de desarrollo de glucemia basal alterada o diabetes mellitus tipo 2 fue significativamente menor en pacientes que alcanzaron respuesta viral sostenida en comparación con los no respondedores¹².

Tratamiento de la resistencia a la insulina en pacientes con hepatitis crónica C

La resistencia a la insulina puede tratarse mediante ejercicio físico, dieta o el uso de fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina. Los fármacos sensibilizantes disponibles en el mercado son las biguanidas (metformina) y las

glitazonas (pioglitazona y rosiglitazona). Existen comunicaciones aisladas que demuestran que una intervención en el estilo de vida eliminando el sedentarismo y promoviendo una dieta mediterránea ejerce un efecto beneficioso y podría mejorar las posibilidades de curación de pacientes con hepatitis C. En 32 pacientes con genotipo 1 y síndrome metabólico sometidos a dieta y ejercicio físico durante 12 semanas se comprobó una mayor tasa de respuesta viral sostenida tras tratamiento con peginterferón y ribavirina durante 48 semanas en aquellos que consiguieron mejorar el índice de resistencia a la insulina¹³.

Diseño del ensayo Clínico:

“Efecto del tratamiento de la resistencia a la insulina en la curación de la hepatitis c crónica: estudio aleatorizado, controlado y doble ciego comparando metformina, peginterferon y ribavirina frente a peginterferón+ribavirina+pl acebo”.

Se trata de un ensayo clínico (TRIC-1)¹⁴ controlado, aleatorizado y doble ciego se ha analizado el efecto de la adición de metformina a la terapia estándar en el tratamiento de la hepatitis C. En una cohorte de 123 pacientes, con hepatitis C genotipo 1 y resistencia a la insulina se administró metformina o placebo de forma concomitante a peginterferon alfa y ribavirina. En el análisis por intención de tratar la metformina mejoró la tasa de respuesta un 10 % (52% vs. 42%; p=ns. Así también, más de la mitad de los pacientes en tratamiento con metformina alcanzó un HOMA < 2 a las 24 semanas de tratamiento y este evento se asoció con las posibilidades de alcanzar respuesta sostenida a las 24 semanas de seguimiento. Por otro lado, las mujeres que recibieron metformina doblaron las posibilidades de curación en comparación con el grupo que recibió placebo 57% vs. 28%; p= 0,03. Los mecanismos por los que la metformina podría mejorar la sensibilidad al interferón y ribavirina son desconocidos. No obstante, en adolescentes se ha comprobado que la metformina induce una mayor pérdida de peso en mujeres que en varones. Por otro lado, el estudio TRIC-1 se demostró que las mujeres con metformina presentaron una mayor caída de la carga viral durante las 12 primeras semanas, significativamente superior a las mujeres sin metformina y estas diferencias no se observaron en los hombres. Por último, metformina fue bien tolerada, salvo por el desarrollo de diarrea en más de un tercio de los casos, aunque en ninguno de ellos fue necesario suspender la medicación. Dos pacientes desarrollaron hepatitis colestásica y no modificó los niveles de lactato monitorizados durante el tratamiento. Por lo tanto, añadir metformina al tratamiento antiviral con peginterferon y ribavirina es seguro, mejora la resistencia a la insulina y en mujeres puede doblar las posibilidades de curación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tosounidis TI, Kontakis GM. Clinical research: the patients' perspectives. *Injury* 2008;39:631-5.
2. McKenzie JE, Herbison GP, Roth P, Paul C. Obstacles to researching the researchers: A case study of the ethical challenges

of undertaking methodological research investigating the reporting of randomised controlled trials. *Trials* 2010;11:28.

3. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, Schulman KA. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med* 2009;360:816-23.

4. Ginsberg D. The Investigator's Guide to Clinical Research. www.centerwatch.com

5. Schaefer GO, Emanuel EJ, Wertheimer A. The obligation to participate in biomedical research. *JAMA* 2009;302:67-72.

6. <http://www.ciberehd.org/>

7. Conjeevaram HS, Kleiner DE, Everhart JE, Hoofnagle JH, Zacks S, Afdhal NH, et al. Race, insulin resistance and hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;45:80-7.

8. Dai CY, Huang JF, Hsieh MY, Hou NJ, Lin ZY, Chen SC, et al. Insulin resistance predicts response to peginterferon-alpha/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2009;50:712-8.

9. Chu CJ, Lee SD, Hung TH, Lin HC, Hwang SJ, Lee FY, et al. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alpha-

2b plus ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:46-54.

10. Romero-Gómez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;128:636-41.

11. Miller WG, Thienpont LM, Van Uytendaele K, Clark PM, Lindstedt P, Nilsson G, et al. Insulin Standardization Work Group. Toward standardization of insulin immunoassays. *Clin Chem* 2009;55:1011-8.

12. Romero-Gómez M, Fernández-Rodríguez CM, Andrade RJ, Diago M, Alonso S, Planas R, et al. Effect of sustained virological response to treatment on the incidence of abnormal glucose values in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2008;48:721-7

13. Tarantino G, Conca P, Ariello M, Mastrolia M. Does a lower insulin resistance affect antiviral therapy response in patients suffering from HCV related chronic hepatitis? *Gut* 2006;55:585.

14. Romero-Gómez M, Diago M, Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology* 2009;50:1702-8.

REDACCIÓN DE UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

F. Rivas-Ruiz

Unidad de Apoyo a la Investigación. EP Hospital Costa del Sol (Marbella). CIBER de Epidemiología y Salud Pública.

Resumen

La planificación y estructura de un estudio de investigación se concretiza en un plan escrito: el Protocolo de Investigación. Es el documento a partir del cual se solicita la financiación en las diferentes convocatorias públicas o privadas, junto con la solicitud de autorizaciones de los diferentes comités para la realización del estudio.

La vertebración de las hipótesis constituye el eje central del Protocolo de Investigación, en cuanto es el cierre de la fase conceptual del estudio, y es el punto de partida de la fase empírica. En la fase conceptual se plantea el problema de investigación, se delimita el ámbito y las variables de la investigación, se realiza la primera revisión bibliográfica para establecer el "estado actual" del tema y marco teórico, y finalmente se redactan los objetivos y las hipótesis de investigación.

En la fase empírica o de planificación se selecciona el diseño, la población de estudio, el muestreo o reclutamiento de los sujetos, la definición de las variables sometidas a estudio, instrumentación, consideraciones éticas, sesgos, limitaciones de la investigación y el planteamiento del análisis estadístico.

En la actualidad un investigador cuenta con múltiples opciones para obtener financiación para su proyecto de investigación en el sector público tanto a escala regional,

nacional y europea. En Andalucía es la Consejería de Salud quien presenta la convocatoria de investigación con mayor recorrido y especificidad en ámbito biosanitario regional. El Instituto de Salud Carlos III gestiona las principales convocatorias nacionales en investigación sanitaria

Introducción

El conocimiento científico se caracteriza por ser: **racional**, dado que se emplea la razón sobre la intuición; **sistemático**, al esforzarse por unificar los conocimientos, a partir de una estructura armónica; y **verificable**, ya que toda suposición debe someterse a prueba, para su confirmación o rechazo¹. De tal forma, la planificación inicial de un trabajo de investigación es crucial. Si un estudio no ha sido bien planificado, en la fase de análisis será difícil o inclusive imposible subsanar los errores, propiciando que los resultados de un importante esfuerzo de trabajo, tiempo y recursos económicos, no sirvan en absoluto. Mientras, la dedicación que supone una buena planificación inicial del trabajo de investigación, tendrá su recompensa tanto en la fase de recogida de datos, análisis y en la fase final de la difusión y publicación.

La planificación y estructura de un estudio de investigación se concretiza en un plan escrito: el **Protocolo de Investigación** (PI). Su finalidad es guiar a modo de "receta" a todos los integrantes del **Equipo Investigador** (EI) en la correcta ejecución del estudio, mediante la organización del trabajo de una forma lógica, enfocada y eficiente². Además, es el documento a partir del cual se solicita la financiación en las diferentes convocatorias públicas o privadas, junto con la solicitud de autorizaciones de los diferentes comités para la realización del estudio.

CORRESPONDENCIA

F. Rivas Ruiz
Unidad de Apoyo a la Investigación.
EP Hospital Costa del Sol (Marbella). Málaga.

frivasr@hcs.es

Tabla 1. Esquema del protocolo de investigación.

Fases de estudio	Apartados
- Conceptualización del problema de investigación	- Formulación del problema - Antecedentes y estado actual del tema - Hipótesis y objetivos
- Elección de la estrategia de investigación - Metodología	- Diseño de estudio - Ámbito de estudio, sujetos, población y muestra - Recogida de datos, tratamiento y control de calidad - Plan estadístico - Limitaciones del estudio
- Planificación operativa de la investigación	- Plan de trabajo - Aspectos Éticos - Plan de difusión - Experiencia del equipo investigador - Presupuesto y justificación de la ayuda solicitada

De tal forma, en un Protocolo de Investigación se parte de un modelo general originario de la aplicación esquemática del método científico a las ciencias de la Salud. De dicho modelo se extraen la estructura y apartados del proyecto de investigación, que a pesar de tener objetos de investigación diferentes, es un mismo modelo científico general y común para los campos básico, clínico y epidemiológico³.

Según Mario Bunge, "la investigación científica es esencialmente un tratamiento de problemas que exigen la concepción, la elaboración y la contrastación de hipótesis⁴. La vertebración de las hipótesis constituye el eje central del Protocolo de Investigación, en cuanto es el cierre de la **fase conceptual** del estudio, y es el punto de partida de la **fase empírica**⁵. A continuación se describen de forma pormenorizada los principales apartados que deben incluir un protocolo de investigación en las principales convocatorias públicas de investigación biosanitaria (**Tabla 1**):

Título de la investigación

La finalidad del título es orientar al lector/evaluador del contenido del estudio. Tiene que especificar la acción a realizar, sobre que individuos, y el ámbito donde se va a llevar a cabo el protocolo. Son características de un buen título la brevedad, concisión, y la especificidad y consistencia con el tema de investigación. Se debe evitar la ambigüedad, el uso de abreviaturas, fórmulas químicas o nombres patentados⁶.

Resumen

Es un esquema estructurado que condensa en unas 200 a 250 palabras la secuencia lógica de la investigación a realizar. Debe incluir qué se pretende conocer tras la realización del estudio (objetivos), cómo se va a conseguir (diseño), donde se realizará (ámbito), quienes serán los sujetos de estudio, cuál

será la instrumentalización para obtener los datos, y cuáles serán las variables principales o determinaciones del estudio, junto a las estrategias de análisis estadístico. Se debe escribir una vez finalizado la redacción completa del protocolo, aunque el apartado del resumen este situado al principio del PI. También es aconsejable tener una versión en inglés ya que en diferentes convocatorias se exige (p.e. proyectos de investigación del Fondo de Investigación Sanitario).

Palabras clave

Son los términos que identifican los contenidos principales del protocolo de investigación, siendo pertinente que sean familiares para los iniciados en el determinado segmento de estudio. No es un apartado que sea común en todas las convocatorias.

Antecedentes y estado actual del tema

En este apartado se presenta la pregunta de investigación, se preconcebe la necesidad del estudio, se establece el marco teórico de referencia y se determina la familiaridad de los investigadores con el tema a investigar. El El tiene que delimitar con claridad, concisión y de forma fundamentada el problema de estudio, dando a conocer los interrogantes que orientan la investigación.

Una posible secuencia para su elaboración sería: I) Determinar la magnitud, frecuencia y distribución del objeto de estudio; II) Identificar las causas probables del problema, señalando cuales son las materias donde se establece consenso y discrepancia; III) Referir las soluciones propuestas para resolver el problema y cuáles han sido los resultados obtenidos; IV) Identificar las preguntas sin respuestas, aquellas que no se han logrado conocer, determinar o verificar⁷.

El planteamiento del problema debe proporcionar un argumento sólido, bien de que el saber disponible es

insuficiente para solventar el objeto de estudio, o bien de que lo conocido como verdadero, puede ser erróneo dado nuevos hallazgos o nuevas coyunturas.

A menudo el EI no referencia el marco teórico en el que se enmarca el problema. Su inclusión manifiesta un PI bien meditado, donde se ha realizado un esfuerzo por situar la temática de estudio en el ámbito más amplio posible del conocimiento. De cara a los futuros evaluadores del protocolo es fundamental que éste apartado tenga una redacción atractiva y que estimule la curiosidad del lector.

Bibliografía

Es imprescindible contar con apoyo de un experto en Información y Documentación en Ciencias de la Salud para abordar con garantías la redacción del protocolo de investigación. Se debe realizar una búsqueda cimentada en la pregunta objeto de estudio, la cual contendrá las palabras claves que guiarán en la búsqueda sistematizada.

Una adecuada revisión bibliográfica posibilita: I) Ser fuente de ideas aptas para la investigación; II) Valorar los conocimientos actuales sobre la temática de estudio; III) Evaluar la pertinencia y viabilidad del Proyecto de Investigación; IV) Orientar en la concreción de los objetivos y del diseño a emplear⁸.

La bibliografía aportada en el protocolo debe ser lo más actualizada posible, aconsejándose una antigüedad de 5 a 10 años. Para facilitar la labor de los evaluadores, es recomendable incluir las referencias biográficas en el orden en que se citan en el protocolo.

Hipótesis

Las hipótesis se formulan como afirmaciones provisionales que sugieren relación o asociación entre variables. Proporcionan una formulación racional comprobable, y suelen dar dirección a la investigación. Por ello, son la consecuencia de un marco teórico bien establecido, debiendo estar su redacción en consonancia con los objetivos expuestos en el PI.

Es recomendable tener una cierta vocación de originalidad y escepticismo con el saber anterior en la construcción de la hipótesis, ya que es el camino más efectivo para lograr imprevisibilidad de los resultados y consecuentemente hallazgo de nuevos conocimientos⁹.

Según el nivel de concreción las hipótesis se clasifican en: I) Hipótesis conceptual o sustantiva, la cual expresa relaciones entre variables definidas de manera abstracta de acuerdo con el marco teórico (ej. La Higiene oral y tratamiento gástrico en pacientes intubados en UCI disminuye la mortalidad); II) Hipótesis operativa, se formula tal como las variables se observan, miden o manipulan (ej. En una muestra de 5.000 pacientes ingresado en la UCI de 10 hospitales españoles la higiene oral y tratamiento gástrico reducen en un 4% la mortalidad frente a los 5.000 pacientes no tratados);

III) Hipótesis estadística, expresa la relación entre variables en términos cuantitativos, comparando estadísticos de diferentes muestras poblacionales, describiéndose la hipótesis nula (H0) e hipótesis alternativa (H1).

Objetivos

Los objetivos de la investigación se encaminan a conocer las características del problema, explicar las posibles relaciones entre variables y avanzar fenómenos en los que éstas intervienen¹⁰.

Los objetivos se enuncian de forma infinitiva, teniendo que ser concretos, evaluables, viables y relevantes. La correcta formulación de los objetivos es fundamental para evaluar la pertinencia de las hipótesis y del diseño.

En un protocolo de investigación comúnmente se especifican un solo objetivo general o principal, y no más de cuatro o cinco objetivos específicos o secundarios. El objetivo general debe ser similar al título del proyecto, mientras los objetivos específicos son un desarrollo pormenorizado del anterior. En los objetivos secundarios se pueden incluir acciones no descritas en el objetivo principal, y se debe evitar duplicar la información. Se pueden ordenar según la prioridad en su logro, de menor a mayor complejidad, o por orden cronológico a su futura consecución¹¹.

De forma sintética, los objetivos de investigación pueden ser: I) **Exploratorios** o descriptivos. Se caracterizan por identificar características poco conocidas hasta ese momento, o cuantificar la frecuencia de un determinado fenómeno o problema sanitario (caso de estudios ecológicos o de prevalencia). Este tipo de objetivos no requieren la formulación de hipótesis. II) Objetivos **analíticos**. Estudian la posibilidad de relaciones causa-efecto, siendo imprescindible anticiparlos a través de las hipótesis. A su vez, se subdividen en objetivos analíticos **explicativos** donde la causa o factor de estudio se produce sin intervención del investigador (caso de estudios de cohortes o de casos y controles), y en objetivos analíticos **predictivos** donde el investigador controla la causa de investigación (estudios experimentales como los ensayos clínicos).

Con frecuencia se redactan objetivos que no son propiamente de la investigación que se va a llevar a cabo, objetivos relacionados con programas de salud o memorias de centros. Para evitar este error, el investigador se debe preguntar si en el momento de finalizar la investigación se logrará completar el objetivo, o será necesario implementar nuevas medidas.

Metodología

En este apartado se deben describir los procedimientos que se aplicarán para alcanzar los objetivos de forma precisa, evitando las explicaciones genéricas. Un investigador externo versado en la materia debe poder reproducir el estudio siguiendo las "instrucciones" de este apartado. La metodología se estructura en diferentes secciones, que van desde el diseño

Tabla 2. Tipos de diseños clínicos epidemiológicos.

Tipos de diseños epidemiológicos	Definición
I. ESTUDIOS EXPERIMENTALES	EL INVESTIGADOR CONTROLA LA ASIGNACIÓN E INTERVIENE EN EL DISEÑO - MEJORES DISEÑOS POSIBLES PARA GENERAR HIPÓTESIS
- I.A. Ensayos Clínicos Controlados	Se analiza prospectivamente el efecto de una intervención impuesta a un grupo de pacientes seleccionados aleatoriamente de una población objetivo.
- I.B. Estudios Cuasiexperimentales	Se caracterizan por no existir asignación aleatoria individual sino a nivel de grupo. Recibirán o no una determinada intervención todas las personas que integran cada grupo.
- I.C. Estudios de Intervención Comunitaria	Se realizan intervenciones sobre bases comunitarias amplias, siendo comúnmente cuasiexperimentales (existe manipulación pero no aleatorización).
II. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	EL INVESTIGADOR NI CONTROLA LA ASIGNACIÓN NI INTERVIENE EN EL DISEÑO
II.A. ANALÍTICOS	ALTERNATIVA A ESTUDIOS EXPERIMENTALES PARA GENERAR HIPÓTESIS
II.A.1. Estudios de Casos y Controles	Tienen un carácter retrospectivo ya que se parte del efecto para estudiar los antecedentes de exposición en dos grupos de sujetos denominados casos y controles según tengan o no la enfermedad.
II.A.2. Estudios de Seguimiento (Cohortes)	Seguimiento de cohortes en el tiempo (expuesta y no expuesta) con objeto de verificar hipótesis de asociación entre una determinada exposición y algún efecto.
II.B. DESCRIPTIVOS	GENERADORES DE HIPÓTESIS
II.B.1. Estudios Ecológicos	Utilizan información agregada, esto es, la unidad de análisis es el grupo o la población, y la información sobre la exposición es el promedio en cada unidad agregada de estudio.
II.B.2. Informes de Casos o Serie de Casos	Descripción de observaciones clínicas de casos aislados o de grupos de enfermos con un mismo diagnóstico.
II.B.3. Estudios Transversales (Prevalencia)	Determinación de la proporción de individuos que presentan una determinada enfermedad o factor de riesgo en un momento dado del tiempo.

hasta las limitaciones del estudio, describiéndose cada uno de ellos a continuación:

Diseño

El diseño conforma la estructura principal de la investigación abordada, y repercute en el conjunto de opciones que tendrá que adoptar el investigador en el resto del Protocolo de Investigación, por lo cual es fundamental seleccionar el diseño más apropiado. Su elección debe cimentarse en un plan estructurado de trabajo en el cual se tendrá en cuenta a los objetivos del estudio y estará orientado a obtener datos que permitan resolver el problema planteado en el comienzo

del estudio. Es recomendable no mezclar diferentes diseños en un mismo PI (Tabla 2).

Ámbito

Indicar el lugar (hospital, centro de salud, escuela, etc.), el marco espacial y socio-demográfico donde se va a realizar la investigación, junto con el periodo correspondiente a la recogida de datos¹⁰.

Sujetos de estudio y tamaño muestral

Inicialmente se describirá la fracción de población

definida en la pregunta de investigación, esto es, la **población diana**. En este subconjunto de población es donde se podrán generalizar los resultados del estudio. Posteriormente, se definirá la **población accesible**, la cual representa a la fracción de población diana a la que se tenga acceso. El tercer paso para delimitar los sujetos de estudio, consistirá en perfilar las características que deben presentar éstos a partir de los criterios de inclusión y exclusión, para así conformar un grupo homogéneo de análisis, la **muestra elegible**. Dado la imposibilidad en la mayoría de los estudios de seleccionar a toda la población elegible, se extraerá una **muestra** de la misma, la cual debe tener un equilibrio entre una máxima representatividad y un mínimo consumo de recursos⁵. Una parte de los individuos de la muestra seleccionado pueden abandonar el estudio de forma voluntaria (ej. no desean colaborar) o involuntaria (ej. traslado de domicilio o fallecimiento), siendo los **participantes** los que determinarán finalmente el tamaño de población final de estudio. Por ello se debe de contemplar un porcentaje de abandono en el **cálculo del tamaño muestral**. La determinación del tamaño muestral necesario para la ejecución del estudio se define básicamente, bien para estudios en los que se pretende hacer inferencias a valores poblacionales a partir de una muestra, o bien para realizar contraste de hipótesis entre muestras.

Finalmente, en este apartado se consignará la selección de los individuos que participarán en el estudio a partir de las **técnicas de muestreo**. Su empleo garantiza que el conjunto de individuos seleccionado sea representativo de la población diana (**validez interna**). Las técnicas fundamentales son las **probabilísticas** (aleatorizado simple, sistemático, estratificado, multietápico) y **no probabilísticas** –sin aleatorización- (consecutivo, de conveniencia, de selección)¹².

Variables

Tomando como punto de partida los conceptos definidos en el fundamento teórico del estudio, el EI debe seleccionar y definir con claridad aquellas variables que ayuden a resolver los objetivos de la investigación. El tipo de variable y la escala de medida delimitan el test estadístico apropiado para resolver la cuestión investigada¹³.

En la definición de una variable se tiene que cumplir dos requisitos: I) **Exhaustividad**, en cuanto se consideren todas las opciones de respuesta en su definición; II) Atributos **mutuamente excluyentes**, un mismo sujeto no puede ser encuadrado en más de una categoría.

Se deben enumerar: I) Las variables **dependientes** que son las variables objeto de interés principal al constituir el desenlace o resultado que se desea explicar en la investigación; II) Las variables **independientes**, explicativas o predictoras, constituyen el conjunto de características que influyen en el efecto estudiado.

Para evitar distorsionar la asociación real entre la exposición y la presencia de un determinado problema de salud, se deben describir las posibles variables de **confusión**, que son anteriores cronológicamente a la exposición, y

relacionadas tanto con la exposición (variable independiente) como con el efecto (variable resultado). En el análisis estadístico se “buscarán” las variables de **interacción** o modificadoras de efecto, que modifican la intensidad o el sentido de la relación entre el factor de estudio y la variable dependiente.

Recogida de datos

Este apartado contendrá las fuentes de información a utilizar en la investigación. Se detallarán las técnicas e instrumentos de medida, y se especificará la calidad de los datos e instrumentos seleccionados. Se describirá minuciosamente la organización del trabajo de campo (cómo, dónde, cuándo y quiénes realizarán las mediciones sobre los pacientes). Se valorará el detallar el tratamiento de los datos y el establecimiento de controles de calidad.

Análisis de datos

En el análisis de los datos se detalla el plan de análisis estadístico, epidemiológico, económico y/o cualitativo que se aplicará. Se indicará la gestión de los datos, la estructura de los ficheros, las pruebas estadísticas a utilizar (descriptivas, bivariadas y multivariadas), el nivel de confianza establecido, y los programas estadísticos a utilizar. Las pruebas estadísticas habituales, tales como la ji-cuadrado o la regresión lineal, sólo se nombrarán, pero en caso de análisis con alto nivel de complejidad (ej. Análisis cluster espacio-temporal), se podrá incluir una referencia bibliográfica que explique la prueba citada.

Limitaciones del estudio

El Equipo Investigador tiene que tener en cuenta que no existe un estudio que no contenga errores. Lo fundamental es determinar si estos errores serán tan grandes como para que la aportación del estudio sea irrelevante. Cuando el investigador transforma la pregunta de investigación en un Protocolo de Investigación debe considerar cuales son los problemas potenciales a afrontar y ponderar las “concesiones” en función de sus posibilidades reales.

Se deben describir los posibles **sesgos** que desplacen artificialmente las diferencias observadas de las verdaderas, afectando a la validez interna del diseño. Las tres categorías generales de sesgos son: I) **El sesgo de selección** aparece cuando los individuos incluidos en el estudio no son representativos de la población a la que se quiere inferir las conclusiones; II) **El sesgo de clasificación** o información se produce cuando no se miden correctamente las variables de estudio, pudiendo afectar tanto a la exposición como al efecto; III) **El sesgo de confusión** es una distorsión en las estimaciones del estudio producido por la distribución desigual en los grupos de comparación dado una variable confundente⁵.

Junto a la enumeración de sesgos, se deben describir las medidas utilizadas para minimizar o eliminar su efecto, tales como la aleatorización, restricción y apareamiento en la fase de diseño, y la estandarización, estratificación y utilización de modelos multivariantes en el plan de análisis¹⁴.

Plan de trabajo

Consiste en describir las etapas de desarrollo y distribución de tareas de todo el equipo investigador, y dado el caso las asignaciones previstas para el personal técnico. Se recomienda elaborar un calendario de actividades pormenorizado, con el máximo nivel de desagregación posible (mensual o al menos trimestral). También se deberá indicar el lugar (o lugares) de realización del proyecto. Es recomendable buscar un balance entre las tareas, el tiempo y las personas que integran la investigación.

Aspectos Éticos

Se consignarán los aspectos éticos presentes durante el estudio en relación tanto a animales como humanos. Es obligado escribir la siguiente información: I) Los beneficios y riesgos conocidos por los sujetos involucrados en el estudio; II) La descripción detallada de la información a entregar a los sujetos que participen en el proyecto; III) Describir cómo se preservará la confidencialidad de la información de los participantes en la investigación; IV) En estudios experimentales se precisará la obtención del consentimiento informado de los sujetos participantes; V) Cuando participen humanos el comité de ética de investigación clínica de referencia debe evaluar y avalar el estudio.

Experiencia del equipo investigador sobre el tema

En este bloque se valora la capacitación científica tanto del Investigador Principal como del Equipo de Investigación para realizar el proyecto. Se describirá la actividad investigadora del grupo en cuanto a proyectos subvencionados y la relevancia del historial de publicaciones científicas, destacando aquellas que enlacen directamente con la problemática objeto de estudio en el protocolo. Se evalúa de forma positiva una adecuada composición en cuanto a disciplinas y tamaño del EI.

Plan de difusión

Un subapartado es la relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y/o desarrollo tecnológico. Una demanda que no se debe pasar por alto es establecer el aporte real o necesidad que se cubre con la investigación a realizar, esto es, la relevancia de la investigación y la magnitud de su aplicabilidad sanitaria. Se valorarán los posibles resultados susceptibles de ser patentables. La comunicación de los beneficios esperables una vez respondido los objetivos propuestos en el PI forma parte de la formulación del problema¹⁵. La propuesta debe encajar con las prioridades de la entidad financiera.

En el subapartado de *relevancia del proyecto en cuanto a su impacto bibliométrico* se anticipará la forma y lugares de difusión y divulgación de los hallazgos del estudio.

Medios disponibles para la realización del proyecto

Se describirán espacios y el equipamiento disponible en el centro de realización del proyecto, los cuales garantizan la viabilidad del mismo. Los principales medios a detallar son: el material inventariable (recursos informáticos, instrumentos de medición, pruebas diagnósticas y otros), material bibliográfico, y recursos humanos (profesionales sanitarios, estadísticos, epidemiólogos, técnicos de laboratorio y otros).

Presupuesto y justificación detallada de la ayuda solicitada

Se debe realizar un presupuesto adecuado a los objetivos propuestos, en la que se justifique de forma pormenorizada los diferentes ítems de la ayuda solicitada, y fragmentando las partidas por anualidades.

En general, en los modelos de solicitud de ayudas de investigación la estructura del presupuesto se divide en: I) Gastos de personal. La ayuda solicitada para contratación de becarios, técnicos de apoyo o personal sanitario debe estar totalmente justificado por el tipo de investigación a realizar, y se especificará en qué sentido servirá como complemento de su formación o realización de tesis doctoral¹¹. II) Gastos de ejecución. Este bloque a su vez se subdivide en la adquisición de bienes (material inventariable y fungible) y contratación de servicios externos (ej. personal encargado de pasar cuestionarios o realizar entrevistas telefónicas). Un segundo bloque en los gastos de ejecución es el destinado a las partidas para viajes y dietas, que incluye los congresos, reuniones del equipo investigador, desplazamiento para trabajo de campo, etc. Es clave para una evaluación positiva del presupuesto solicitado realizar un esfuerzo por detallar los costes de cada uno de los apartados, desde cuánto va a cobrar mensualmente el becario asociado al proyecto, como el coste de la noche de hotel, hasta la estimación del coste de matrícula de un congreso.

Anexo

En los anexos se deben incluir aquella información complementaria que por su extensión no se incluyen en la PI, tal como la hoja de recogida de datos, el consentimiento informado, mapas de situación, protocolo para procesamiento de muestras, etc. Los anexos deben ser referenciados a lo largo del protocolo de investigación.

Requisitos en el abordaje de la investigación

El liderazgo de una investigación científica requiere una elevada exigencia personal en cuanto a la disponibilidad de tiempo, aprendizaje en la metodología de la investigación y vocación por el conocimiento e investigación, por encima de otros intereses personales y profesionales. Previo a la escritura de un protocolo de investigación el investigador tiene que contar con la colaboración de otros profesionales, tales como expertos en economía, demografía, epidemiología y estadística, entre otros. Debe tener capacidad para liderar y trabajar en equipo. Además, debe pertenecer a una organización que facilite las labores de investigación (reducción de jornadas laborales, disponibilidad de tecnología médica para investigar, facilidad de acceso y calidad de datos clínicos)

14. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. *Salud Pública de México* 2000; 42: 438-446.

15. Silva Ayçaguer LC. La investigación biomédica y sus laberintos. En defensa de la racionalidad para la ciencia del siglo XXI. Madrid: Díaz de Santos, 2009.

BIBLIOGRAFÍA

1. Trinchet Varela C, Trinchet Soler R. Algunas consideraciones sobre las particularidades de la investigación científica en medicina. *Acimed* 2007; 15(5).

2. Icart Isern MT, Pulpón Segura AM. Cómo cumplimentar una solicitud de un proyecto de investigación en ciencias de la salud. *Aten Primaria* 2000; 25: 576-583.

3. Gómez de la Cámara A. Bases metodológicas de la investigación clínica. Confección de un protocolo de investigación. *Revista Patología Respiratoria* 2001; 3:125-127.

4. La investigación científica. Mario Bunge. Siglo XXI editores. Tercera edición. México, 2004.

5. Burgos Rodríguez, R (editor): Metodología de la investigación y escritura científica en clínica. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública. 1998.

6. Day RA. Como escribir y publicar trabajos científicos. 3ª. Ed. Washington, D.C.: OPS, 2005.

7. Organización Panamericana de la Salud. Guía para escribir un protocolo/una propuesta de investigación. 2002. <http://www.paho.org/common/display.asp?lang=s&recid=4118> [acceso 11 octubre 2009]

8. Argimón Pallas J.M. Jimenez Villa J. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona: Ediciones Doyma. 1991.

9. Silva LC. Cultura estadística e investigación científica en el campo de la salud: Una mirada crítica. Madrid: Díaz de Santos. 1997.

10. Icart Isern MT, Fuentelsaz Gallego C, Pulpón Segura AM. Elaboración y presentación de un proyecto de investigación y una tesis. Publicaciones y ediciones de la Universidad de Barcelona, 2006.

11. Rodríguez del Águila MM, Pérez Vicente S, Sordo del Castillo L, Fernández Sierra MA. Cómo elaborar un protocolo de investigación en salud. *Med Clin (Barc)* 2007; 129:299-302.

12. Argimon Pallas JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 3ª Ed. Madrid: Elsevier, 2004.

13. Dawson GF. Interpretación fácil de la bioestadística. La conexión entre la evidencia y las decisiones médicas. Barcelona: Elsevier, 2009.

LINFANGITIS CARCINOMATOSA COMO PRESENTACIÓN DE UN ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

F. Henao-Carrasco¹, A. Grueso López¹, L. de la Cruz-Merino¹, A. García- Escudero²

¹Servicio de Oncología Médica. ²Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La linfangitis carcinomatosa es una forma poco frecuente de diseminación metastásica pulmonar. Constituye una entidad de difícil tratamiento y por regla general conlleva asociado un mal pronóstico, con una expectativa de vida tras su diagnóstico de unos 3 meses. Suele asociarse a neoplasias con histología adenocarcinoma y son comunes los primarios de origen digestivo. Los tumores que con más frecuencia ocasionan linfangitis carcinomatosa son, en orden descendente, el cáncer de mama, pulmón, estómago, próstata y páncreas¹.

Caso clínico

Presentamos un varón de 50 años de edad entre cuyos antecedentes personales figuran: tabaquismo activo de 30 paquetes/año, trabajador del campo, contacto con animales (pájaros). En tratamiento habitual con pantoprazol, cleboprida, toseína y mepifilina. Ingresado en noviembre de 2004 por vómitos posprandiales de unos 5 meses de evolución y disfagia progresiva a sólidos. Asimismo, refería pérdida ponderal de unos 7 kg de peso en 6 meses. Entre las pruebas complementarias practicadas la gastroscopia muestra una hernia hiatal por deslizamiento mayor de 2 cm y una mucosa gástrica con discreto parcheado eritematoso a nivel antral de la que no se tomaron biopsias. Hemograma, bioquímica y

radiografía (Rx) de tórax dentro de la normalidad. Fue dado de alta con el juicio clínico de hernia hiatal por deslizamiento, gastritis crónica superficial y tabaquismo.

En marzo de 2005, el paciente es remitido de nuevo a nuestro Centro por disfagia progresiva a sólidos con vómitos postprandiales y disnea progresiva de 15 días de evolución con gran limitación funcional. El paciente no refería tos ni síndrome febril. A la exploración física el paciente se encontraba afebril, con indemnidad neurológica, buena hidratación y perfusión distal, caquexia y sin adenopatías periféricas palpables. A la auscultación cardiopulmonar destacaba una hipoventilación generalizada con crepitantes finos en bases. En el abdomen no se documentaron hallazgos relevantes. Destacaban los siguientes datos analíticos: Anemia microcítica e hipocromía con Hb: 10.3 Hematocrito: 31.3% VCM: 81.4 HCM: 26.9 Leve leucocitosis con neutrofilia. El estudio de coagulación era normal. Sidremia de 19 µg/dL con Ferritina de 46 ng/mL. La bioquímica general, el estudio de lípidos, el sedimento de orina y el estudio tiroideo fue rigurosamente normal. En el proteinograma destacaba hipoalbuminemia. Los autoanticuerpos fueron negativos salvo ANA que fueron positivos. La gasometría arterial presentaba una hipoxemia con normocapnia con una pO₂ de 65,3. Se realizó un Mantoux y un Ziehl de esputo que resultaron negativos. La serología para neumonía resultó no concluyente. La citología respiratoria de esputo mostró una metaplasia escamosa queratinizante. Se intentó realizar gastroscopia que no pudo llevarse a cabo por las continuas desaturaciones del paciente. Entre los marcadores tumorales presenta un leve aumento del Ca^{12.5} con un resultado de 59.5 UI/ml. CEA, AFP, Ca 15.3, Ca19.9 y PSA dentro de la normalidad.

Entre las pruebas de imagen se apreciaba en la Rx de Tórax un patrón retículo-nodular intersticial bilateral, con

CORRESPONDENCIA

Luis de la Cruz Merino
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, s/n. Sevilla.

lucme12@yahoo.es



Figura 1

Septiembre 2004: lesiones intersticiales en lóbulo superior izquierdo.



Figura 2

Marzo 2005: patrón retículo-nodular intersticial bilateral, prominencia hilar y ensanchamiento mediastínico.

prominencia hilar y ensanchamiento mediastínico que podría ser compatible con etiología metastásica, en relación con afectación por linfangitis carcinomatosa (**Figuras 1 y 2**). Se realizó una tomografía axial computerizada (TC) toracoabdominal con contraste que describía, con ventana de mediastino, adenopatías mayores de 1 cm en todos los compartimentos. Con ventana de pulmón se apreciaba engrosamiento septal peribroncovascular, así como engrosamiento de septos interlobulares y del intersticio subpleural suave y nodular (aspecto arrosariado) y nódulos pulmonares con arquitectura pulmonar conservada (**Figura 3**). En el estudio abdominal se apreciaba un engrosamiento circunferencial de la pared gástrica (**Figura 4**).

La evolución clínica del paciente fue rápidamente desfavorable desde el ingreso aumentando de forma progresiva la disnea. Tras los resultados del TC y ante las continuas crisis de

dificultad respiratoria se prescribe morfina como tratamiento de rescate. Dada la disnea intensa y mantenida, y la intolerancia alimentaria presentada por el paciente, se decide a los 20 días de ingreso perfusión de sedación paliativa en la agonía. El paciente falleció 24 horas después por edema agudo de pulmón de origen no cardiogénico.

Debido a la evolución rápidamente progresiva y puesto que no existía un diagnóstico etiológico de certeza, se solicitó autopsia clínica. En ésta se advierte a nivel pulmonar, linfangitis carcinomatosa con endarteritis pulmonar carcinomatosa (**Figura 5**), así como edema y daño alveolar difuso compatible con cuadro de distrés respiratorio del adulto. La causa final de la muerte se atribuyó por tanto a insuficiencia respiratoria. A nivel gástrico, se detectó macroscópicamente una gran tumoración con aspecto de neoplasia primaria, siendo el diagnóstico definitivo al análisis microscópico de



Figura 3

Engrosamiento septal peribroncovascular, de septos interlobulares y del intersticio subpleural. Nódulos pulmonares con arquitectura pulmonar conservada.



Figura 4

Engrosamiento difuso de pared gástrica.

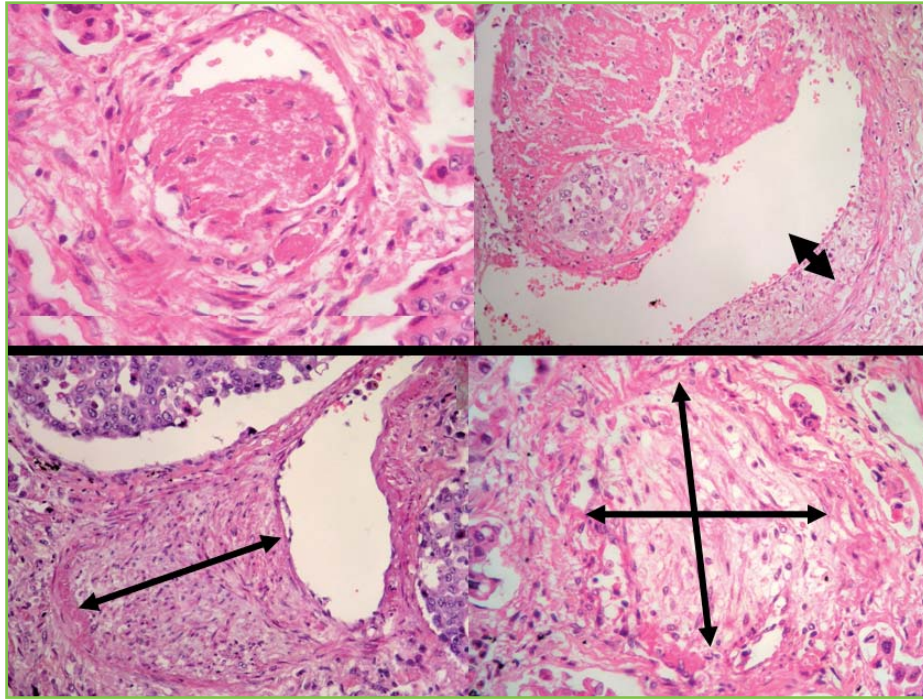


Figura 5

Endarteritis pulmonar carcinomatosa.

adenocarcinoma gástrico difuso con extensa diseminación a esófago, retroperitoneo, epiplon, mesenterio, intestino, suprarrenales, ganglios linfáticos (regionales, retroperitoneales y mediastínicos), pulmones e hígado.

Discusión

El caso que presentamos es una forma de presentación metastásica relativamente atípica de un adenocarcinoma gástrico. Si abordamos un análisis sindrómico del caso para plantear un diagnóstico diferencial, encontramos que el paciente presenta en su segundo ingreso de marzo de 2005 los siguientes cuadros: disfagia a sólidos, disnea con patrón intersticial en las pruebas de imagen, síndrome anémico y síndrome de anorexia-caquexia.

1.1 Disfagia a sólidos: las disfgias pueden tener una causa mecánica o motora. Dentro de las disfagias mecánicas, encontramos aquellas que acontecen por estrechamiento extrínseco causado por masas mediastínicas que producen compresión, o bien por estrechamiento intrínseco como por ejemplo ocurre en neoplasias del esófago, membranas o anillos esofágicos, procesos inflamatorios o estenosis benignas. Por último, dentro de las disfagias mecánicas, encontramos las de tipo luminal en las que un cuerpo extraño queda alojado en la luz del esófago. Las disfagias motoras son debidas principalmente a trastornos en la musculatura estriada faringo-esofágica, o en la musculatura lisa esofágica. En cuanto a las causas conocidas de este tipo de disfagia se hallan algunas conectivopatías, el espasmo esofágico difuso o la acalasia, entre otras.

1.2 Disnea con patrón intersticial: puede estar establecida por enfermedades difusas del pulmón (EPID) entre las que destacan la sarcoidosis, la neumonitis por hipersensibilidad (también conocida como alveolitis alérgica extrínseca), la neumonía intersticial aguda o síndrome de Hamman-Rich y aquellas asociadas a collagenopatías. También algunas infecciones como neumonías atípicas o la tuberculosis pueden tener este patrón radiológico. Asimismo, el patrón intersticial es una forma común de presentación de algunos tumores como la linfangitis carcinomatosa, el adenocarcinoma bronquiolo-alveolar y el linfoma pulmonar.

1.3 Síndrome anémico: Puesto que es una anemia microcítica e hipocroma, las posibilidades se acotan a anemia ferropénica, talasemia, anemia sideroblástica y anemia de trastorno crónico.

1.4 Síndrome anorexia-caquexia: habitualmente se relaciona con el cáncer aunque no es exclusivo del mismo. Es producido por la alteración de citoquinas, hormonas y mediadores inflamatorios que producen un incremento en el catabolismo de las grasas y los hidratos de carbono dando como resultado una pérdida ponderal y de la masa muscular.

Entre todos los diagnósticos diferenciales posibles, la única entidad que por sí sola puede explicar los cuatro síndromes previamente referidos, es una afectación tumoral pulmonar posiblemente linfangítica, secundaria a un tumor originado en el tracto digestivo alto. En nuestro caso hay que tener en cuenta que el paciente había presentado un ingreso previo en el que se le realizó una gastroscopia con resultado esencialmente normal. Este hecho puede explicarse por una afectación gástrica en forma de linitis plástica. La

linitis plástica o carcinoma esclerosante difuso es una entidad típica de tumores gástricos, aunque puede afectar a cualquier segmento gastrointestinal. Se caracteriza histológicamente, por un aumento del tejido conectivo con escasas células epiteliales malignas. Presenta un curso lento e insidioso caracterizado por distintos grados de estrechamiento del tubo digestivo. El diagnóstico precoz es difícil, siendo en muchos casos un hallazgo casual en las cirugías de sus complicaciones (obstrucción o perforación), o en pruebas de imagen realizadas ante síntomas inespecíficos como dolor abdominal, pérdida de peso o diarrea.

La linfangitis carcinomatosa, como se ha expuesto anteriormente, es una forma de patrón metastásico que está asociado habitualmente a histología adenocarcinoma. Ocurre en el 6-8% de los pacientes con metástasis pulmonares. La diseminación de las células tumorales al sistema pulmonar linfático o al tejido intersticial adyacente, produce un engrosamiento de las ramas broncovasculares y los septos.

La reacción desmoplásica debida a la proliferación de células neoplásicas, y a la dilatación linfática por edema o secreciones tumorales, produce un engrosamiento intersticial. La diseminación de la neoplasia fuera de los vasos linfáticos o del intersticio puede invadir el parénquima adyacente y expresarse por un patrón nodular². Finalmente se ocasiona un edema pulmonar secundario a obstrucción tumoral de los linfáticos, y una fibrosis intersticial tumoral o por edema intersticial crónico.

Los pacientes con linfangitis carcinomatosa a menudo se presentan con dificultad respiratoria y tos no productiva. Como en nuestro caso, el inicio de los síntomas pulmonares puede preceder al diagnóstico del tumor primario; sin embargo, la frecuencia de esta presentación es desconocida. Aunque la Rx de tórax aparece como normal en el 30% al 50% de los casos con enfermedad histológicamente probada², la linfangitis carcinomatosa tiene varios signos característicos que pueden ser observados radiológicamente. Así pues, puede objetivarse un engrosamiento septal peribroncovascular y de los septos interlobulares, con visualización de nódulos pulmonares, manteniéndose una arquitectura pulmonar esencialmente normal. Para el diagnóstico definitivo se requiere de la realización de una biopsia transbronquial.

En nuestro caso, aunque el diagnóstico no se hizo precozmente, un diagnóstico más precoz no hubiera alterado el pronóstico. Menos de la mitad de los pacientes con linfangitis carcinomatosa pulmonar que presenten síntomas respiratorios sobreviven 3 meses o más¹. El tratamiento de la linfangitis carcinomatosa se basa en el tratamiento de la enfermedad de base que la cause, y habitualmente la terapia de elección es la quimioterapia sistémica. En el caso de linfangitis carcinomatosa pulmonares de origen gástrico, la quimioterapia basada en platino logra remisiones en un alto porcentaje de casos³, aunque tiene una intención puramente paliativa. Desgraciadamente, en la mayoría de las ocasiones el beneficio es recortado en el tiempo, con intervalos libres de progresión muy cortos⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb* 1996; 41:7-13.
2. Fraser RS, Muller NL, Colman N, et al. Section VI, Pulmonary neoplasms. In: *Fraser and Pare's diagnosis of diseases of the chest*. 4th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Health Sciences; 1999. p. 1390-7.
3. Kikuchi N, Shiozawa T, Ishii Y, et al. A patient with pulmonary lymphangitic carcinomatosis successfully treated with TS-1 and cisplatin. *Intern Med* 2007; 46:491-4
4. Bourke SJ. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med J*. 2006; 82: 494-499.

DISFAGIA EN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE MIELOMA MÚLTIPLE EN TRATAMIENTO

C. Núñez-Sousa, H. Pallares-Manrique, A. Bejarano-García, M.C. García-Esteban, M. Ramos-Lora

Unidad de gestión clínica Digestivo- Cirugía. Sección Aparato Digestivo. 3ª Planta, Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda Exterior Norte S/N. 21005. Huelva.

Introducción

En los pacientes diagnosticados de Mieloma Múltiple, salvo la afectación ósea, es poco frecuente encontrar infiltración en otros órganos por células plasmáticas. En la literatura se describe que sólo en un 4% de los casos existe afectación gástrica y cuya forma de presentación es principalmente epigastralgia, pérdida de peso y anorexia¹.

Presentamos un caso de disfagia en paciente diagnosticado de Mieloma Múltiple y en tratamiento para ello.

Descripción del caso clínico

Varón de 56 años con antecedentes de haber sido fumador y bebedor importante, fibrilación auricular crónica, anticoagulado, síndrome ansioso-depresivo en tratamiento, fractura traumática de clavícula en 2005. Apendicectomizado con 23 años.

Acude a urgencias por presentar astenia, anorexia y fiebre de 10 días de evolución. En el estudio analítico se observa insuficiencia renal (creatinina 28.98 mg/dl, urea 246 mg/dl) que precisa de diálisis. Resto de los parámetros analíticos se encontraban dentro de la normalidad. Una vez ingresado en planta se continúa el estudio observando

en la inmunología un componente monoclonal; cadenas ligeras Lambda 437 y cadenas ligeras Kappa 115, y en el aspirado de médula ósea: plasmocitosis (60%). La ecografía de abdomen muestra ambos riñones aumentados de tamaño con áreas de necrosis papilar. En el mapa óseo se detecta lesión osteolítica que infiltra la cortical del arco posterior de la 6ª costilla izquierda. Es diagnosticado de mieloma múltiple de cadenas ligeras Lambda estadio III B, iniciándose tratamiento quimioterápico con protocolo VAD + Bortezomib, sin buena respuesta. Un año más tarde es derivado a nuestras consultas por presentar disfagia progresiva a sólidos y líquidos por lo que se solicita una endoscopia oral que se informa como mucosa gástrica de aspecto infiltrativo, congestiva, edematosa, dura y de aspecto violáceo localizada a nivel fúndico, englobando el cardias (**Figuras 1a y b**). Se realiza TAC de abdomen que muestra una masa de partes blandas de 12 x 11 cm situado en el espacio del ligamento gastrohepático, hepatoduodenal y saco menor, que rodea, comprime e infiltra la región gástrica, hígado, páncreas y bazo (**Figuras 1c y d**) con adenopatías patológicas retroperitoneales e implantes nodulares perirrenales izquierdas.

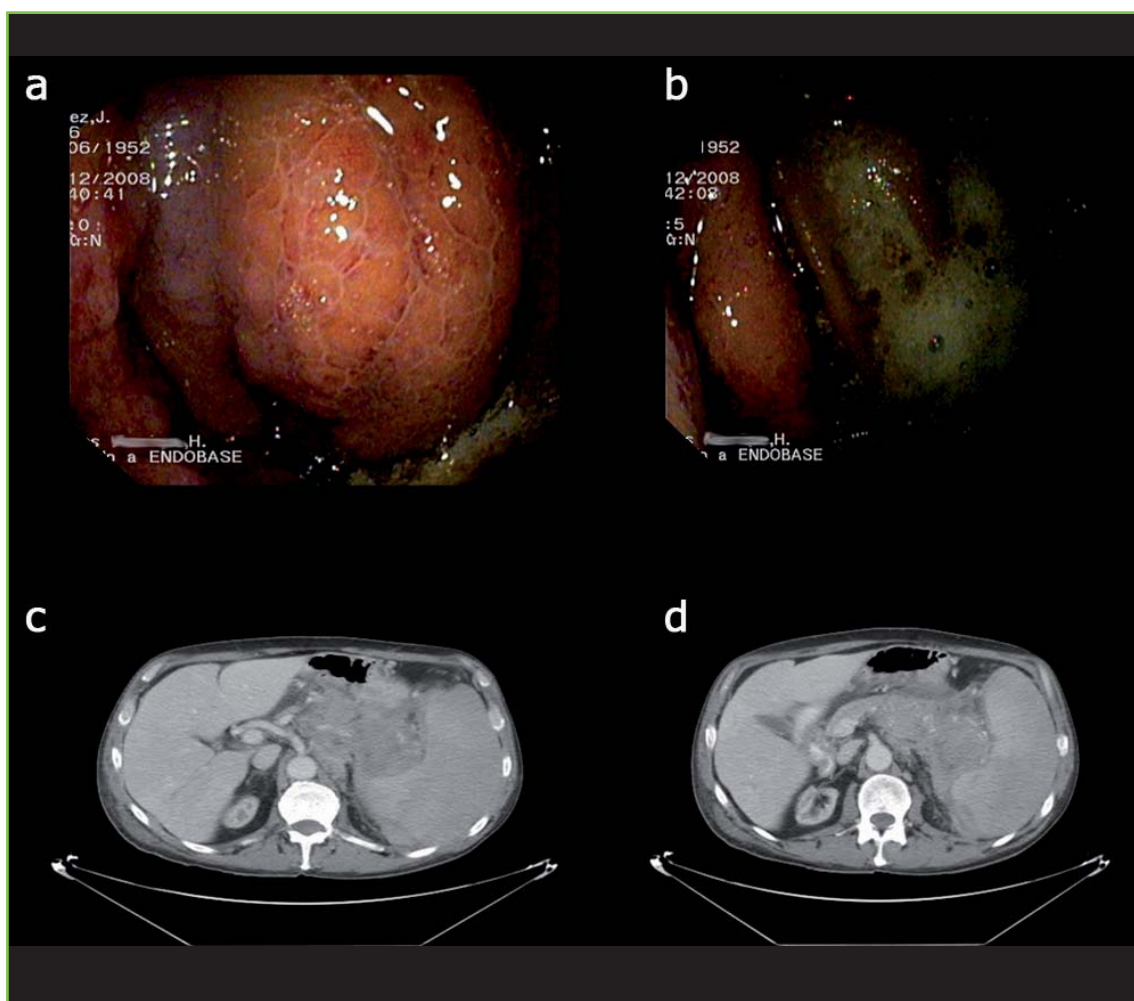
La biopsia de las muestras tomadas durante la endoscopia (**Figuras 2a y b**) se informan como mucosa gástrica con infiltración difusa por células plasmáticas, que ante los hallazgos histológico y el antecedente del paciente de mieloma, sugieren infiltración por esta entidad a nivel gástrico.

Tras este nuevo diagnóstico, el paciente fue sometido a otro ciclo quimioterápico, asociando Melfalan, Bortezomib y Dexametasona, sin obtenerse mejoría, con progresivo deterioro del estado general y falleciendo 25 días más tarde por insuficiencia respiratoria e insuficiencia renal.

CORRESPONDENCIA

Cinta Núñez Sousa
Barriada Nuevo Parque Bloque 5 . Piso 6ºD
21007. Huelva
T. 635654284

cinuso@hotmail.com



Figuras 1a, b, c y d

Figura 1a y 1b, mostrando una tumoración en fundus gástrico de aspecto infiltrativo, congestiva, edematosa, dura y de coloración violácea. Figura 1c y figura 1d, en las que se observa una masa de partes blandas que comprime e infiltra la región gástrica, hígado, páncreas y bazo.

Discusión

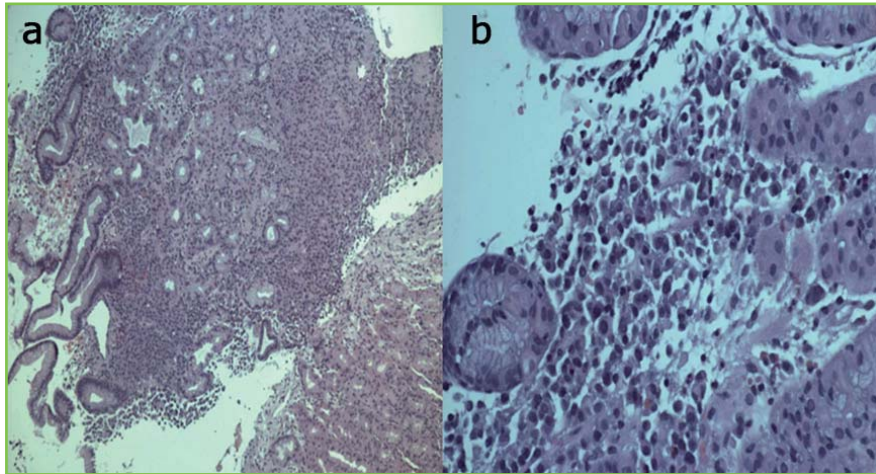
El mieloma múltiple es una forma de cáncer de la médula ósea, en el que existe una proliferación anormal de células plasmáticas. Dichas células de la sangre producen los anticuerpos (inmunoglobulinas) que nos defienden de infecciones y otras sustancias extrañas (antígenos). Se engloba dentro de los cuadros denominados gammopatías monoclonales. En el mieloma, se produce de forma continua y en cantidad mayor a la habitual, un anticuerpo o componente monoclonal (proteína M) que se puede detectar en el suero y/o en la orina del paciente².

Es una enfermedad relativamente frecuente que incide principalmente en personas mayores de 50 años; es responsable del 10 % de los cánceres hematológicos y cuyo pronóstico depende del estado en que se encuentra la enfermedad, y de la edad del paciente³. Es potencialmente curable cuando se presenta como un plasmocitoma óseo solitario o como un plasmocitoma extramedular. Con la introducción de la quimioterapia, el promedio de supervivencia es de 3 a 5 años

y una supervivencia a 10 años del 3%. Esta posibilidad ha aumentado con el trasplante de médula ósea.

Una de las principales complicaciones es la afectación ósea, y en bajo porcentaje se produce afectación de otros órganos, siendo de un 4% la infiltración gástrica. En una revisión entre 1905 y 1997 se estudiaron 869 casos de mieloma múltiple existiendo afectación extramedular en 714 pacientes y sólo 17 de los cuales afectaban a la mucosa gástrica¹.

En la literatura de los últimos años, no se han encontrado más de 10 casos de afectación gástrica, cuyas formas de presentación han sido distintas, bien en forma de hematemesis y melenas¹, por deficiencia de vitamina B12⁴, en paciente diagnosticado de enfermedad celíaca sin mejoría de los síntomas⁵ y de algunas otras manifestaciones pero en ninguno de los casos se ha puesto de manifiesto mediante disfagia, como ha ocurrido en este caso.



Figuras 2a y b

Se muestra la tinción con Hematoxilina-Eosina de la mucosa gástrica infiltrada por células plasmáticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hamilton JW, Mc Cluggage WG, Jones F, Collins J. Ulster Med J 1999;68:103-5.
2. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. National Comprehensive Cancer Network; 2009. Version 2.2009.
3. Rajkumar S, Kyle R. Plasma cell disorders. In: Goldman L, Ausiello D, eds. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chap 198.
4. Doberauer C, Sanner B, Henning B. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:205-7.
5. Extramedullary plasmocytoma of stomach. Habeshaw JA, Hayward MJ, McVie JG. Scand J Haematol 1975;14:57-64.

UNA CAUSA POCO FRECUENTE DE DIARREA, FIEBRE Y DOLOR ABDOMINAL

A. Selfa-Muñoz¹, R. López-Segura¹, A. Martín-Lagos Maldonado¹, F.J. Casado-Caballero²
F.J. Salmerón-Escobar³

¹ Médico Residente. ² Facultativo especialista de Área. ³ Jefe de Servicio. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Introducción

La enfermedad diverticular del yeyuno e íleon es una patología infrecuente y habitualmente asintomática¹. Por su desconocimiento, rara vez es considerada como parte del diagnóstico diferencial de enfermedades digestivas. La diverticulosis yeyunal fue descrita por primera vez por Sir Astley Cooper en 1807 en una monografía dedicada a hernias.

Porque es una patología infradiagnosticada como causante de dolor abdominal² y porque no es raro que se confunda con otras entidades, es por lo que consideramos interesante el caso que presentamos a continuación.

Descripción del caso clínico

Mujer de 75 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, tiroidectomía total por bocio multinodular en 2001, e hipotiroidismo yatrógeno, colecistectomía hace 20 años, pancreatitis en 2004, colangitis en 2006. En tratamiento con valsartán, levotiroxina, metoclopramida, paracetamol, loperamida, omeprazol y sin alergias medicamentosas conocidas.

Acude al servicio de urgencias por cuadro febril de un mes de evolución (hasta 38-39°C y de predominio

vespertino), así como cuadro de diarrea de unos 6 meses de evolución, con 3-4 deposiciones/día de consistencia blanda, sin productos patológicos y dolor abdominal generalizado de tipo cólico. En la exploración física presenta constantes estables, febrícula de 37.2°C, está consciente y orientada, bien hidratada y profundida. No focalidad neurológica. Auscultación cardiopulmonar con tonos rítmicos, ventilación pulmonar simétrica y sin ruidos patológicos. Abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias palpables, doloroso de forma generalizada con la palpación, no signos de peritonismo y ruidos hidroaéreos conservados. Extremidades inferiores sin edemas ni signos de trombosis venosa. Se ingresa para estudio.

Se realiza una analítica general, en la bioquímica destaca proteína C reactiva 12.18 mg/dl, resto normal (incluida la función renal, sodio, potasio, glucosa, transaminasas, colestasis, bilirrubina, amilasa, lípidos y hormonas tiroideas). El hemograma presenta leve leucocitosis (11000/mm³) con neutrofilia (neutrófilos 80%), hemoglobina 11 g/dl, hematocrito 34.5 %, volumen corpuscular medio 82 fl, plaquetas 426000/mm³. Coagulación con actividad de protrombina 88%, INR 1.08. Marcadores tumorales dentro de la normalidad.

Se solicita estudio de anemias: hierro 24 mg/dl, ferritina 82.3 ng/ml, transferrina 186 mg/dl, índice de saturación de transferrina 10%, vitamina B12 438 pg/ml, ácido fólico 13 ng/ml. Y para el estudio de la diarrea y del cuadro febril se hace coprocultivo, parásitos en heces, toxinas A y B de Clostridium Difficile que fueron negativos. Hemo y urocultivo negativos. Prueba de Mantoux negativa. Colonoscopia en la que se explora hasta ciego sin poder accederse a íleon, con mucosa de aspecto y coloración dentro de la normalidad y sin lesiones. Se toman muestras de colon derecho, transversal, colon izquierdo y recto para anatomía patológica que no presentan alteraciones morfológicas significativas.

CORRESPONDENCIA

Aida Selfa Muñoz
Hospital San Cecilio. Avda Dr. Olóriz, Nº 16.
18012 Granada
T. 958023325

aidasale@hotmail.com

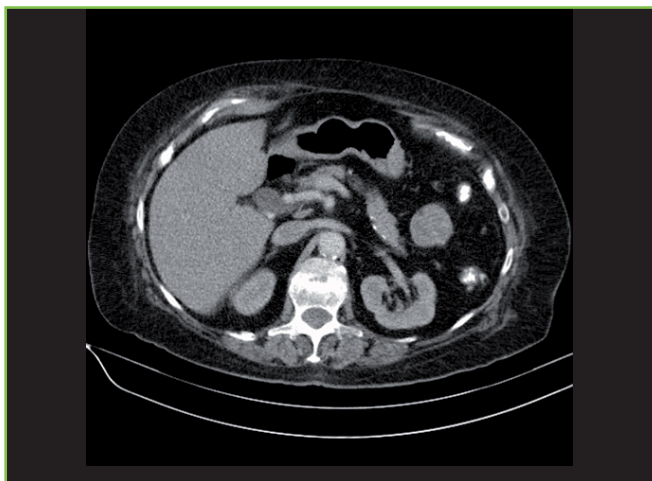


Figura 1A

Páncreas con calcificaciones milimétricas en cabeza, cuerpo distal y cola.



Figura 1B

Íleon terminal con engrosamiento parietal

Dada la ausencia de hallazgos en la exploraciones realizadas, se practica un TAC abdominopélvico con contraste intravenoso en el que se visualiza un hígado ligeramente esteatósico de tamaño normal y densidad homogénea, sin evidencia de lesiones focales. Bazo y adrenales normales. Páncreas con calcificaciones milimétricas tanto en cabeza, cuerpo distal y cola de páncreas (**Figura 1A**) y conducto principal patente no dilatado, que sugiere pancreatitis crónica. Riñones de tamaño en límite de la normalidad y con varias cicatrices corticales. Múltiples adenopatías en raíz de mesenterio de tamaño aproximado 1.4 cm. y adyacentes a algunas asas de íleon. Engrosamiento parietal en asas de íleon distal con cierto engrosamiento de los vasa recta y cierta dilatación de las asas con adenopatías en la grasa mesentérica adyacente a las mismas de unos 12 mm y cierta proliferación fibrograsa. Íleon terminal con engrosamiento parietal y calibre normal con hipodensidad de la grasa submucosa (signo del halo graso) (**Figura 1B**). No ascitis. Se sugiere enfermedad inflamatoria intestinal tipo Crohn con afectación de asas de íleon distal.

Dado que la TAC abdominal sugiere Enfermedad Inflamatoria Intestinal, se realiza una gammagrafía con leucocitos marcados que evidencia un acumulo parcheado de leucocitos a nivel de íleon, con un grado gammagráfico de actividad de I-II/IV; exploración que es compatible con la existencia de enfermedad inflamatoria intestinal a nivel de íleon distal. Además se instaura tratamiento con dieta absoluta y antibióticos intravenosos (ciprofloxacino y metronidazol) mejorando la diarrea y cediendo la fiebre. También se introdujeron enzimas pancreáticas por la posible insuficiencia exocrina.

Por otro lado ante la clínica de fiebre, diarrea crónica, adenopatías mesentéricas y anemia, es obligado descartar la Enfermedad de Whipple mediante gastroscopia con toma de biopsias de intestino delgado, que resultaron negativas.

A la vista de los resultados de la gammagrafía se solicita la enteroclasia que es informada como gran cantidad de formaciones diverticulares que afectan a la generalidad del intestino delgado, apreciando uno en íleon terminal de medianas proporciones. Hallazgos sugerentes de diverticulosis. A nivel de íleon Terminal, además de la deformidad diverticular, presenta, a escasos centímetros de la válvula ileocecal, separación de las asas cercanas, probablemente por engrosamiento del meso y pérdida del patrón mucoso con imágenes pequeñas de tipo ulceroso. Hallazgos compatibles con enfermedad inflamatoria intestinal de tipo inespecífico.

Se establece el diagnóstico de diverticulosis con diverticulitis de intestino delgado y pancreatitis crónica. Al alta la paciente estaba apirética y presentaba unas 2-3 deposiciones diarias semiformadas de escasa cuantía, y se le prescribió tratamiento domiciliario con: rifaximina 400 mg cada 12 horas durante 1 semana al inicio de cada mes, fibra soluble 1 sobre cada 24 horas, mesalazina 1 g cada 12 horas, kreon "10000" 2 cápsulas en cada comida, omeprazol 40 mg 1 comprimido por la mañana.

En el seguimiento, la paciente se ha mantenido asintomática con rifaximina y enzimas pancreáticas.

Discusión

Los divertículos de intestino delgado son una rara entidad cuya prevalencia en autopsias oscila entre 0,06% y 1,3%. El 80% se localizan en duodeno e íleon, mientras que la diverticulosis masiva del intestino delgado afecta a menos del 2% de los pacientes con divertículos³. Suele diagnosticarse de forma accidental⁴ y sus complicaciones son escasas, siendo la más frecuente la hemorragia, seguida de la diverticulitis (2-6%) y la malabsorción intestinal².

Nuestro caso es una diverticulosis generalizada que presentó dos complicaciones: el sobrecrecimiento como causa de diarrea crónica y fiebre y la diverticulitis aguda. El diagnóstico de estas complicaciones puede ser difícil, ya que puede confundirse con entidades⁵ como la enfermedad

inflamatoria intestinal, cuyo manejo es muy distinto.

Se consideró que la diarrea tenía una etiología multifactorial (pancreatitis crónica calcificante de origen indeterminado, colecistectomía previa y trastorno motor severo que había condicionado el desarrollo de múltiples divertículos en intestino delgado). La fiebre y el dolor abdominal se explican por probable sobrecrecimiento bacteriano y el episodio de diverticulitis aguda del divertículo ileal, sin que se tenga constancia de enfermedad inflamatoria intestinal. En relación con las adenopatías observadas en la TAC, es probable que correspondieran realmente a los divertículos de intestino delgado y que la supuesta enfermedad inflamatoria de íleon distal fuese la consecuencia de una diverticulitis a ese nivel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Longo WE, Vernava AM 3rd. Clinical implications of jejunoileal diverticular disease. *Dis Colon Rectum* 1992;35:381-8.
2. Albert JG, Lübbert C, Surow A, Zeuzem S. Small bowel diverticula – unknown disease. *Z Gastroenterol.* 2009; 47:674-81.
3. Akhrass R, Yaffe MB, Fischer C, Ponsky J, Shuck JM. Small bowel diverticulosis: perceptions and reality. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 383-88.
4. Gross SA, Katz S. Small bowel diverticulosis: An overlooked entity. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2003;6:3-11.
5. Kassahun WT, Fangmann J, Harms J, Bartels M, Hauss J. Complicated small-bowel diverticulosis: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2240-2.

QUISTES DE COLÉDOCO: UNA ENFERMEDAD INFRECUENTE CON MUCHAS FACETAS

M. Jiménez-Sáenz, R. Romero-Castro, J. Romero-Vázquez

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Caso clínico

Mujer de 47 años. En 1997 había sido diagnosticada de adenocarcinoma poco diferenciado de endometrio (T3a-N0-M0), por lo que se le realizó histerectomía con doble anexectomía y lifadenectomía extensa y radioterapia postoperatoria. En las ecografías preoperatorias se informaba de la existencia de un quiste de colédoco y coledocolitiasis. En Febrero de 2000 se le practicó una polipectomía endoscópica de un pólipo colónico pediculado, que no pudo ser rescatado.

Consulta en Mayo de 2001 por episodios de dolor en hipocondrio derecho. La exploración clínica no demostraba hallazgos destacables, salvo la cicatriz de laparotomía. El hemograma y el estudio de coagulación eran normales. En el perfil bioquímico solo se observaba una discreta elevación de la GGT que era de 57 U/L (<49 U/L). En la ecografía se observaba litiasis vesicular múltiple (**Figura 1A**) y a nivel del hilio hepático existía una imagen quística de 3.7 cm (**Figura 1B**), que mostraba comunicación con la vía biliar principal (**Figura 1C**). Una ERCP demostró una vía pancreática normal, pero existía una dilatación sacular del colédoco, por encima de cístico; la vía biliar intrahepática era normal. La vesícula biliar mostraba litiasis biliar múltiple (**Figura 2**). Se estableció el diagnóstico de quiste de colédoco y se planteó la actitud terapéutica que debía adoptarse.

CORRESPONDENCIA

Manuel Jiménez Sáenz
Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, s/n. Sevilla.

manueljs@wanadoo.es

Comentarios

La dilatación quística congénita de las vías biliares (DQCVB) fue descrita por Vater y Ezler en 1723, pero fue Douglas en 1853 quien publicó la primera descripción completa de esta anomalía, sugiriendo su origen congénito. Con arreglo a la extensión y localización de la enfermedad, se han distinguido diversas variantes. En la primera clasificación de Alonso-Lej y Cols, en 1959, basada en una revisión de 94 casos, se establecieron 3 tipos.

En 1977, Todani y Cols¹ configuraron una nueva clasificación en 5 tipos (**Figura 3**):

-Tipo I: Dilatación quística o fusiforme del colédoco. Es la forma más frecuente (80-90% de los casos).

- Tipo II: Divertículo del colédoco. Es el menos prevalente, observándose en la mayoría de las series en un 0-2%.

- Tipo III: Coledococoele, con dilatación de la porción distal, intramural, del colédoco, que protuye en la segunda porción del duodeno. Al igual que el tipo II, es poco frecuente.

- Tipo IV: Dilatación quística, o fusiforme del colédoco, asociada a dilatación quística, fusiforme o sacular de los conductos biliares intrahepáticos. Presente en un 10-15% de los casos.

- Tipo V: Dilatación quística, fusiforme, o sacular de los conductos biliares intrahepáticos. Puede asociarse a fibrosis hepática (Enfermedad de Caroli).

Algunos autores establecen algunas modificaciones en esta clasificación, subdividiendo el Tipo I en tres subgrupos,

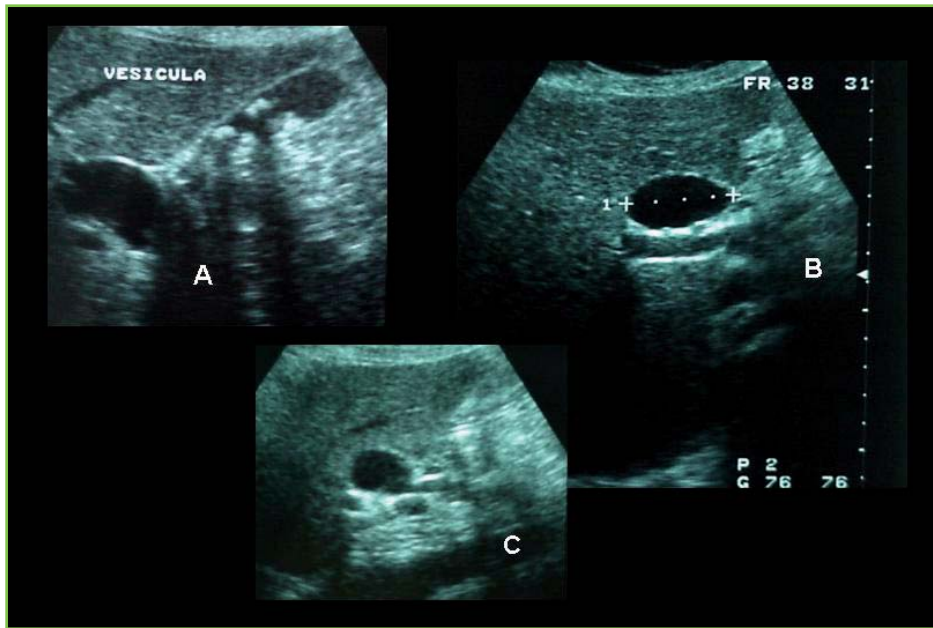


Figura 1

Ecografía abdominal en la que se apreciaba colelitiasis (A) y una imagen quística cercana a la vena porta (B), que tenía comunicación con la vía biliar (C).

según la morfología de las dilataciones, aunque siempre afectando extensamente al colédoco² y otros distinguen el tipo III o coledocele, según que afecte o no el drenaje papilar. Pero la clasificación más utilizada y práctica clínicamente es la de Todani y cols.

Las DQCVB son infrecuentes, aunque su prevalencia varía entre 1/13,000 y 1/2.000.000. En la actualidad se considera que su incidencia es de 1/100.000-1/150.000

nacimientos y hay un claro predominio en el sexo femenino (4/1). En la literatura médica hay una gran abundancia de publicaciones procedentes de los países orientales, lo que probablemente refleja una mayor prevalencia en estas áreas geográficas; pero desde luego las DQCVB son de distribución universal, incluyendo nuestro país. Además, sin ser frecuente, este tipo de problema lo veremos cada vez más, dadas las posibilidades con las que contamos hoy para diagnosticarlo en pacientes asintomáticos.



Figura 2

En la ERCP se observaba una vía pancreática normal. La vesícula biliar contenía cálculos y una formación quística estaba unida, mediante un conducto corto, al colédoco, que no mostraba dilatación, ni defectos en su luz.

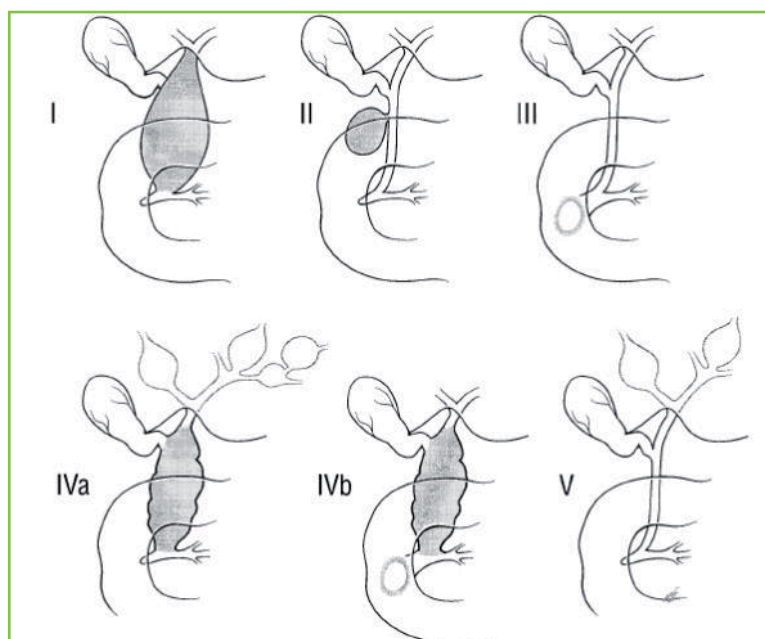


Figura 3

Clasificación de los quistes biliares congénitos, según Todani y cols¹.

Hasta hace unos 20 años se estimaba que era una enfermedad diagnosticada en la infancia, de modo que solo un 20% de los casos se descubrían en pacientes con más de 10 años³. Este aspecto ha cambiado, dado que según cifras de Vullierme y cols⁴, en 1997, año en el que había publicados unos 3000 casos de esta entidad, entre un 57% y un 76% de los casos se diagnostican en adultos.

Las DQCVB se pueden manifestar por dolor abdominal, colangitis aguda y/o palpación de una masa abdominal, pero es infrecuente que se presenten todos los síntomas. Muy al contrario, es cada vez más frecuente el diagnóstico prenatal, o en sujetos asintomáticos, u oligosintomáticos, en la edad adulta⁵; un cierto porcentaje de pacientes debutan con pancreatitis agudas, que pueden ser debidas a mal drenaje de la secreción pancreática, pero sin olvidar que en esta patología se asocia litiasis biliar con frecuencia, incluso en pacientes no operados. Se han señalado cifras de un 4% de litiasis en la vía biliar principal, un 26% en los propios quistes y un 13% en la vesícula biliar, como ocurría en nuestro caso⁴. En los pacientes diagnosticados en la infancia las DQCVB se pueden asociar otras alteraciones congénitas como la atresia biliar, duodenal, o cólica, el ano imperforado asociado a hipoplasia de la aorta abdominal, la gastroschisis, la malrotación intestinal y el páncreas divisum entre otros.

Pero hay que tener presentes ciertas complicaciones de las DQCVB, que pueden constituir el debut de la enfermedad: las perforaciones quísticas y la degeneración maligna. En la literatura hay al menos 42 casos publicados de perforaciones, que en pacientes aislados se han relacionado con infecciones biliares, traumatismos externos, parto, o fase final del embarazo, pero que en la mayoría de los pacientes se han considerado espontáneas^{6,7}.

La degeneración maligna es un problema más importante, por su frecuencia y constituye un elemento de juicio importante, junto con las manifestaciones habituales de la enfermedad, para tomar una decisión terapéutica. Desde el estudio de Todani¹ se considera que en la pared quística se desarrollará en un 50% de los casos una degeneración maligna a la edad de 50 años y a partir de ese momento la supervivencia no supera el 5% a los 2 años. Un 75% de los tumores que se desarrollan son adenocarcinomas; el riesgo de colangiocarcinoma se ha evaluado en 20 veces superior a la población normal. No obstante hay descritos, en casos aislados, tumores de muy diversa estirpe histológica, como carcinoides, papilomatosis biliar, carcinomas adenoescamosos, schwannomas, adenomas vellosos y otros.

Hay algunos conceptos que deben quedar claros en la relación DQCVB-cáncer. En primer lugar, la degeneración maligna puede acontecer en cualquier punto de la vía biliar, incluso se han señalado carcinomas pancreáticos, aunque las localizaciones más frecuentes son en la porción intrahepática de la vía biliar si está afectada y en la parte baja del colédoco. En segundo lugar, el riesgo de malignización es claramente superior en los quistes de tipo I y tipo IV. De otra parte la presencia de una anomalía de la unión biliopancreática, que se asocia a un 36-90% de los casos de DQCVB favorecen el desarrollo de tumores^{8,9}, especialmente en los quistes tipo I, en los que esta asociación DQCVB-anomalía de la unión, es especialmente frecuente. En tercer lugar, el riesgo de malignización es proporcional a la edad. Es mínimo (0-0.7%) en la primera década de la vida, subiendo progresivamente hasta un 50% a partir de los 50-60 años^{10,11}. Finalmente hay que tener en cuenta que aunque el tratamiento quirúrgico disminuye el riesgo de desarrollar tumores malignos, no lo anula del todo¹² habiéndose descrito casos hasta 34 años después de la resección de la lesión quística^{13,14}.

Existe común acuerdo en que el tratamiento quirúrgico está indicado cuando se hace el diagnóstico clínico, o en cualquier caso si se diagnostica la DQCVB pasada la infancia. Esto es especialmente cierto en los quistes tipo I y IV, por su mayor tendencia a la malignización. En cambio en los quistes tipo III la indicación terapéutica fundamental no es cirugía, sino la esfinterotomía endoscópica. La cirugía de elección en los tipos I y IV es la resección de la vía biliar, con hepaticoyunostomía con asa en Y de Roux. Es discutible la intervención en los quistes intrahepáticos, cuando están circunscritos a un lóbulo.

La experiencia reciente sugiere una baja mortalidad postoperatoria inmediata y una morbilidad del 5% al 15%^{15, 16, 17}. En la actualidad hay una creciente experiencia positiva con el abordaje laparoscópico en estos pacientes¹⁸. Pero la cirugía en estos casos puede seguirse de diversas complicaciones: Colangitis, que afecta a un 10% de los pacientes a los que se les practica resección del quiste y reconstrucción biliar, pero puede ser muchos más frecuente si solo se realiza cistoenterostomía^{19, 20}. Estenosis de la anastomosis bilioentérica, que se desarrolla en el 4-5% de los pacientes y puede favorecer la aparición de litiasis biliar²¹. Litiasis biliar, entre un 25% y un 35% de los pacientes tratados mediante cistoenterostomía pueden desarrollar coledocolitiasis y litiasis intrahepática, respectivamente^{19, 20}. Los pacientes sometidos a resección del quiste también tienen mayor riesgo de desarrollar este tipo de complicaciones. Se consideran factores facilitadores la presencia de estenosis de la anastomosis quirúrgica y la asociación con dilatación de los conductos intrahepáticos (Tipos IV y V). Algunos autores piensan que la presencia de estenosis de vías biliares no es condición imprescindible para el desarrollo de litiasis en estos pacientes²², que se puede ver facilitada por la presencia de detritus residual en el árbol biliar intrahepático. Sin embargo algunos estudios²³ sugieren que en los pacientes que desarrollan hepatolitiasis después de la resección de un quiste de colédoco siempre existen estenosis ductales a nivel del hilio hepático. En cualquier caso la litiasis biliar intrahepática es una complicación difícil de tratar y que en nuestra experiencia se puede asociar a colangitis muy severas.

En nuestra paciente la decisión estuvo facilitada por tratarse de un quiste tipo II en los que la cirugía indicada es la excisión del quiste con reconstrucción de la vía biliar principal, que ha sido practicada por algunos autores mediante laparoscopia y la cirugía estaba además ya indicada por la presencia de colelitiasis sintomática.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Savader SJ, Benenati JF, Venbrux AC, et al. Choledochal cysts: classification and cholangiographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 156:327-331.
3. Flanigan DP. Biliary cysts. *Ann Surg* 1975; 182:635-43.
4. Vullierme MP, Vilgrain V, Zins M, et al. Congenital cystic dilatation of the common bile duct. Radio-anatomical correlations in 14 patients. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21:201-8.
5. Dhupar R, Gulack B, Geller DA, Marsh JW, Gamblin TC. The changing presentation of choledochal cyst disease: an incidental diagnosis. *HPB Surg*. 2009; 2009: doi 103739.
6. Lee MJ, Kim MJ, Yoon CS. MR cholangiopancreatography findings in children with spontaneous bile duct perforation. *Pediatr Radiol* 2010; 40:687-92.
7. Fragulidis GP, Marinis AD, Anastasopoulos GV, Vasilikostas GK, Koutoulidis V. Management of a ruptured bile duct cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007; 14:194-6.
8. Chijiwa K, Kimura H, Tanaka M. Malignant potential of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal junction. The difference in risk between patients with and without choledochal cyst. *Int Surg* 1995; 80:61-4.
9. Imazu M, Iwai N, Tokiwa K, Shimotake T, Kimura O, Ono S. Factors of biliary carcinogenesis in choledochal cysts. *Eur J Pediatr Surg* 2001; 11: 24-27.
10. Liu QD, Zhou NX, Huang ZQ, Zhang WZ, Liu GL, Wang YH. Experience of diagnosis and treatment of carcinoma arising from congenital biliary duct cyst. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2005; 43:839-41.
11. Bismuth H, Krissat J. Choledochal cystic malignancies. *Ann Oncol* 1999; 10 (Suppl 4): 94-98.
12. Kobayashi S, Asano T, Yamasaki M, Kenmochi T, Nakagohri T, Ochiai T. Risk of bile duct carcinogenesis after excision of extrahepatic bile ducts in pancreaticobiliary maljunction. *Surgery* 1999; 126:939-44.
13. Shimamura K, Kurosaki I, Sato D, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma arising 34 years after excision of a type IV-A congenital choledochal cyst: report of a case. *Surg Today* 2009; 39:247-51.
14. Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999; 6: 207-212.
15. Kim JW, Moon SH, Park do H, et al. Course of choledochal cysts according to the type of treatment. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:739-45.
16. She WH, Chung HY, Lan LC, et al. Management of choledochal cyst: 30 years of experience and results in a single center. *J Pediatr Surg* 2009; 44:2307-11.
17. Ono S, Fumino S, Shimadera S, Iwai N. Long-term outcomes after hepaticojejunostomy for choledochal cyst: a 10- to 27-year follow-up. *J Pediatr Surg* 2010; 45:376-8.
18. Nguyen Thanh L, Hien PD, Dung le A, Son TN. Laparoscopic repair for choledochal cyst: lessons learned from 190 cases. *J Pediatr Surg* 2010; 45:540-4.
19. Chijiwa K, Koga A. Surgical management and long-term follow-up of patients with choledochal cysts. *Am J Surg* 1993; 165:238-242.
20. Chijiwa K, Tanaka M. Late complications after excisional operation in patients with choledochal cyst. *J Am Coll Surg* 1994; 179:139-144.
21. Hata Y, Sasaki F, Takahashi H, et al. Surgical treatment of congenital biliary dilatation associated with pancreaticobiliary maljunction. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176: 581-587.
22. Uno K, Tsuchida Y, Kawarasaki H, Ohmiya H, Honna T. Development of intrahepatic cholelithiasis long after primary excision of choledochal cysts. *J Am Coll Surg* 1996; 183:583-588.
23. Ando H, Ito T, Kaneko K, Seo T, Ito F. Intrahepatic bile duct stenosis causing intrahepatic calculi formation following excision of a choledochal cyst. *J Am Coll Surg* 1996; 183:56-60.

Imagen del mes

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN UNA CONSUMIDORA DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

M. Jiménez-Sáenz, A. Caunedo-Alvarez, J. Romero-Vázquez

Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Caso clínico

Una mujer de 41 años ingresó en nuestro hospital por rectorragias. La paciente había sido diagnosticada tres años antes de colon irritable por un cuadro de diarrea sin sangre; nunca aceptó realizarse una colonoscopia. Desde tres meses antes del ingreso, estaba tomando ibuprofeno (400 mg/día), al menos tres veces en semana. A su ingreso, el abdomen era doloroso en fosa iliaca izquierda, pero la exploración era normal por lo demás. El hemograma y los niveles de sodio y potasio, nitrógeno ureico, creatinina plasmáticos y las enzimas hepáticas eran normales. Las heces eran negativas para huevos y parásitos, *Giardia lamblia*, salmonella, shigella y yersinia. Una sigmoidoscopia demostró coágulos y sangre fresca en la luz intestinal, la ampolla rectal era normal, pero a lo largo del colon izquierdo se observaba una mucosa friable, con erosiones superficiales y extensas áreas necróticas alargadas sobre las haustras (**Figuras 1 y 2**).

¿Cuál es el diagnóstico más probable y qué estrategia plantearía en ese momento?

Comentarios

Los hallazgos endoscópicos mostraban cambios inflamatorios intestinales, pero no sugerían ninguna etiología específica. Sin embargo, la historia positiva para consumo

CORRESPONDENCIA

Manuel Jiménez Sáenz
Servicio de Gastroenterología
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Avda. Dr. Fedriani, s/n. Sevilla.

manueljs@wanadoo.es



Figuras 1 y 2

La colonoscopia mostraban cambios erosivos y en la cresta de las haustras, necrosis mucosa.

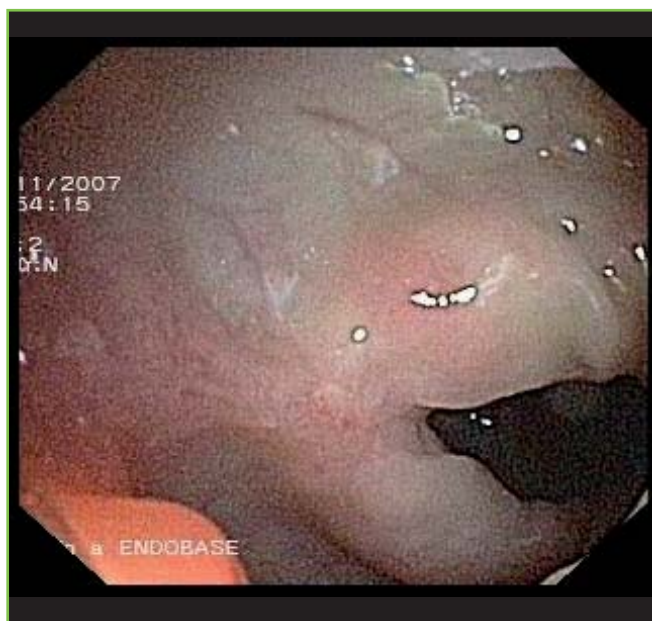
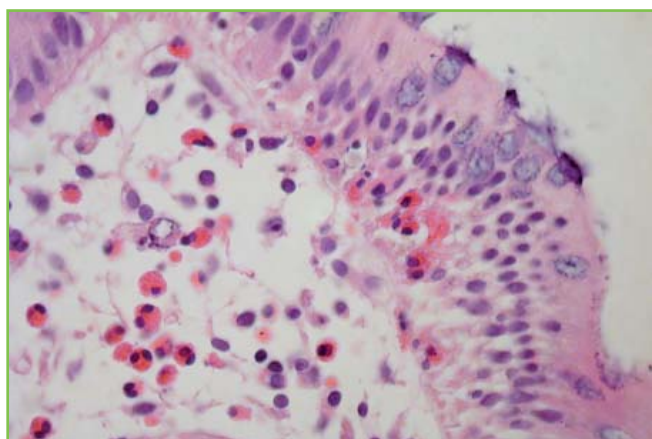
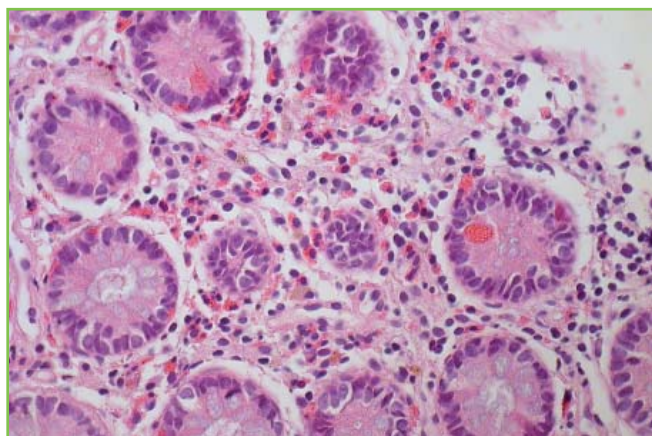


Figura 3

La colonoscopia practicada 18 días después del ingreso, mostraba una evidente mejoría, con aisladas erosiones mucosas.



Figuras 4 y 5

Biopsia correspondiente a una colitis por AINES en una paciente vista por nosotros. En ella se ve un infiltrado inflamatorio, con un claro predominio eosinofílico (Figura 4) e infiltración de los eosinófilos del epitelio de las vellosidades (Figura 5).

de medicamentos, nos hizo considerar la posibilidad de una colitis secundaria a la toma de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y no establecimos ningún tratamiento específico. Durante la siguiente semana el dolor abdominal y la hematoquecia desaparecieron. En ese período nos informaron la biopsia, en la que existían erosiones superficiales cubiertas con exudados inflamatorios neutrofilicos; en una muestra se observaba una pseudomembrana mucoide. Dieciocho días después una colonoscopia mostraba solo erosiones aisladas, pero era normal por otra parte (Figura 3) y la paciente está actualmente, 2 años más tarde, asintomática.

En estudios recientes, al menos dos tercios de los pacientes nuevos con colitis erosivas son consumidores crónicos de AINES¹. Esto implica, desde un punto de vista clínico práctico, bien una relación casual, la capacidad de estos fármacos de precipitar una enfermedad inflamatoria crónica intestinal idiopática, o el desarrollo de una colitis específicamente relacionada con los AINES, que puede observarse en 1/1200 de los pacientes que los toman. Por tanto, este diagnóstico diferencial es relevante, dado que una colitis por AINES, que representa un 10%-16%^{1,2} de los pacientes diagnosticados de novo de enfermedad inflamatoria intestinal, no debería necesitar más tratamiento que la retirada del fármaco y medidas generales. Sin embargo, la decisión no es fácil, dado que en la colitis por AINES, la endoscopia puede ser normal, inespecífica, o puede simular cualquier tipo de enfermedad inflamatoria; por otra parte la biopsia no ayuda frecuentemente, porque los hallazgos son inespecíficos³, excepto en los raros casos descritos de colitis eosinofílica por AINES (Figuras 4 y 5)⁴. Por tanto, la sospecha clínica es clave, y debe surgir especialmente en casos en los que las características endoscópicas no son típicas de ningún tipo de enfermedad inflamatoria intestinal. Pero una encuesta de consumo de xenobióticos debe hacerse siempre en esta patología intestinal. La gravedad de la situación clínica es otro dato a tener en cuenta, porque si la severidad de los síntomas permiten una actitud contemporizadora, esta estrategia debe ser considerada en pacientes que consumen AINES. En caso contrario, en casos graves, es necesario establecer otras medidas mayores, incluso aunque de modo empírico, recurriremos a los corticoides sistémicos. Pero en todo caso los AINES deben prohibirse, y la etiología tóxica debe ser reconsiderada más tarde en los pacientes con buen evolución posterior sin recaídas durante un largo periodo de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gleeson MH, Davis AJM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and newly diagnosed colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:817-25.
2. Ohkusa T, Terai T, Abe S, Kobayashi O, Beppu K, Sakamoto N, et al. Colonic mucosal lesions associated with long-term administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (suppl. 4):88-95

3. Orlando A, Renna S, Perricone G, Cottone M. Gastrointestinal lesions associated with spondyloarthropathies. *World J Gastroenterol* 2009; 15:2443-8

4. Jiménez-Sáenz M, González-Cámpora R, Linares-Santiago E, Herrerías-Gutiérrez JM. Bleeding colonic ulcer and eosinophilic colitis: a rare complication of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:84-5.