

## 01 EDITORIAL

- Editorial J.Romero-Vázquez **265**

## 02 ORIGINALES

- Utilidad del angio-TC abdominal en la hemorragia digestiva baja aguda grave. J.C. Lamarca-Hurtado, J. Ruiz-Ruiz, P. Salvá-Villar, R. González-Grande, M. Jiménez-Pérez, R. Manteca-González **265**

- Valoración inicial de la utilidad en la práctica clínica del Test de Hidrógeno Espirado con Glucosa en el diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano intestinal, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de evolución no satisfactoria. A.M. Moreno-García, A. Pérez-Aisa, F. Fernández-Pérez, J.M. Navarro-Jarabo, A.M. Sánchez-Cantos **273**

## 03 REVISIONES TEMÁTICAS

- Infección por Helicobacter Pylori. Pautas de tratamiento erradicador e influencia de la resistencia antibiótica. M. Castro-Fernández, E. Lamas-Rojas, M. Maraver-Zamora, M.A. Pérez-Pastor **277**

- Hepatitis crónica B: aspectos prácticos sobre el tratamiento. J. Salmerón, A. Gila, R. López, A. Selfa **282**

- Aplicaciones de diferentes instrumentales o tecnologías: gas argón, endoclips y bandas. A.J. Hervás-Molina **289**

## 04 SESIÓN CLÍNICA

- Paciente con colangitis crónica intrahepática y afectación sistémica progresiva. Evolución durante 24 años. M. Jiménez-Sáenz, A. García-Escudero **296**

## 05 CASOS CLÍNICOS

- Síndrome de Budd-Chiari precipitado por una mutación de metilentetrahidrofolato-reductasa que debutó como descompensación hidrópica sobre una cirrosis. E. Martínez-Amate, J.F. Suárez-Crespo, M. Casado-Martín, G. Peláez-Díaz, M. González-Sánchez, J.L. Vega-Sáenz **303**

- Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria en un paciente diagnosticado de colitis ulcerosa: un diagnóstico infrecuente. E. Martínez-Amate, I. Miras-Lucas, G. Peláez-Díaz, M. Casado-Martín, J.L. Vega-Sáenz **305**

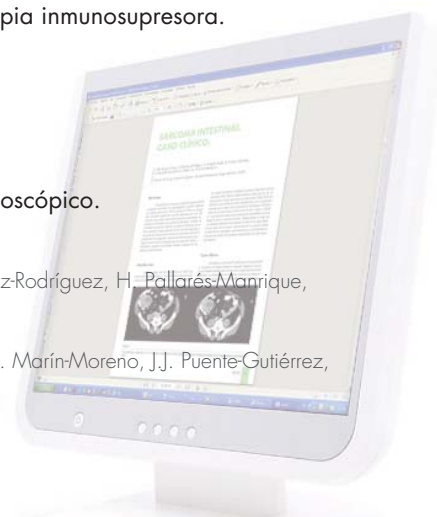
- Enfermedad de Crohn asociada a neutropenia crónica idiopática en paciente que precisa terapia inmunosupresora. C. Núñez-Sousa, I. Castro-Laria, M. Jiménez-Sáenz, B. Maldonado-Pérez **305**

## 06 IMAGEN DEL MES

- Disfagia como forma infrecuente de presentación de cuerpo extraño laríngeo. Diagnóstico endoscópico. M.R. Gallego-Gallegos, E. Sánchez-Legaza, J.L. Prieto-García **307**

- Lesión tumoral en recto sugestiva de adenocarcinoma. J.M. Vázquez-Morón, M. Rojas-Feria, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora **309**

- Poliposis hiperplásica gástrica asociada a la toma de inhibidores de la bomba de protones. M. Marín-Moreno, J.J. Puente-Gutiérrez, J.L. Domínguez-Jiménez, E. Bernal-Blanco **309**





DIRECTOR  
J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO  
J.M. Navarro Jarabo

SUBDIRECTORES  
M. Jiménez Sáenz  
M. Macías Rodríguez  
J.F. Suárez Crespo

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

G. Alcaín Martínez  
Á. González Galilea  
H. Pallarés Manrique

J.M. Pérez Pozo  
J.J. Puente Gutiérrez  
D. Quintero Fuentes

### COMITÉ ASESOR

E. Baeyens Cabrera  
M. Casado Martín  
E. Cervilla Sáez de Tejada  
M. Estévez Escobar  
B. Ferreiro Argüelles  
V. García Martín  
I. Grilo Bensusan  
M. Jiménez Pérez  
J. López-Cepero Andrada

P. Martínez Tirado  
A. Naranjo Rodríguez  
C. Ortiz Moyano  
Á. Pérez Aisa  
J.M. Pérez Moreno  
A. Poyato González  
M. Ramos Lora  
P. Rendón Unceta  
M.J. Soria de la Cruz

### COMITÉ EDITORIAL

J. Aguilar Reina (Sevilla)  
A. Bonetti Munnigh (Almería)  
A. Caballero Plasencia (Granada)  
I. Carmona Soria (Sevilla)  
F. J. Casado Caballero (Granada)  
M. Castro Fernández (Sevilla)  
A. Caunedo Álvarez (Sevilla)  
A. Domínguez Macías (Huelva)  
A. Domínguez Muñoz (Málaga)  
J. Esteban Carretero (Almería)  
J. M.º Esteban Carretero (Cádiz)  
F. J. Fernández Pérez (Málaga)  
A. Galindo Galindo (Sevilla)  
F. Gallego Rojo (Almería)  
J. M.º García Gil (Granada)

M. García Montero (Granada)  
J. M.º Garijo Forcada (Jaén)  
F. Gómez Camacho (Córdoba)  
P. Guerrero Jiménez (Sevilla)  
J. Guilarte López-Mañas (Granada)  
A. López Cano (Cádiz)  
M. López-Cantarero Ballesteros (Granada)  
M. de la Mata García (Córdoba)  
A. Maté Hurtado (Málaga)  
F. Nogueiras López (Granada)  
J. M. Rodríguez Láiz (Almería)  
R. Romero Castro (Sevilla)  
M. Romero Gómez (Sevilla)  
J. Rosell Prados (Granada)  
H. Sánchez Martínez (Almería)

### 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  
J.L. Márquez Galán (Sevilla)

VICESECRETARIO  
A. Sánchez Yagüe (Marbella)

### VICEPRESIDENTES

TESORERO  
A. Galindo Galindo (Sevilla)

Andalucía Oriental  
R. Andrade Bellido (Málaga)

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD  
J. Romero Vázquez (Sevilla)

Andalucía Occidental  
J. Francisco de Dios Vega (Córdoba)  
L. Castro Laria (Sevilla)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB  
P. Hergueta Delgado (Sevilla)

SECRETARIO  
J. Romero Vázquez (Sevilla)

VOCALES A LA PRESIDENCIA  
M. Fernández Dovalé Martín (Sevilla)  
M. Macías Rodríguez (Cádiz)

# Vol. 33

## Número 6

### Noviembre - Diciembre 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 Fernando Quiñones s/n  
Planta Baja Semisótano  
Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)  
Tlf. 954 15 75 56  
Fax. 954 15 00 42  
Email: [sulime@sulime.net](mailto:sulime@sulime.net)  
Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

El envío del manuscrito debe incluir:

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

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

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

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Revisión Temática o Puesta al día.

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.

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

4º Agradecimientos.

5º Pies de figuras.

6º Tablas y Figuras de texto.

7º Opcional, un resumen en español (opcional también en inglés) con una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.

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

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

- **Formato B.** Sesiones Anatomoclínicas: Formato clásico, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona

con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: sesión Clínica o sesión Anatomoclínica.

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Texto A: Con la Exposición del clínico ponente del caso clínico, en la que se podrá intercalar la intervención de otros especialistas participantes.

3º Texto B: Con la Exposición del clínico ponente del diagnóstico diferencial y su juicio clínico final.

4º 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).

5º Imágenes: Las imágenes irán intercaladas en el texto de cada uno de los participantes.

6º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

9º Opcional un resumen de la discusión suscitada después del diagnóstico definitivo final.

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Caso Clínico.

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

del autor.

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.

3º Descripción del caso clínico.

4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.

5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

6º Agradecimientos.

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

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

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Imagen del mes.

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

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

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

6º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Descripción del caso clínico.

3º Comentarios a la imagen.

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

de apoyo).

5º Pies de figuras.

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).

- Página del Título, conteniendo:

1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.

2º Tipo de colaboración: Artículos comentados.

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Descripción del material bibliográfico analizado.

3º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.

4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Cartas al Director.

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Texto del manuscrito.

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

## B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

### Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

manuscrito.

*Stamatikos M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaio-poulou 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, Rajman I. Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: The Texas experience. World J Gastroenterol 2009; 15:1353-1358. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1353.asp>. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1353>*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at: [http://www.house.gov/reform/min/inves\\_tobacco/index\\_accord.htm](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, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

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

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

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

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

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1\_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

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

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

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

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

**Conflicto de intereses:** Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en

los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Otros documentos y normas éticas:**

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

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

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

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

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

# EDITORIAL

Estimado amigo:

Como bien sabes, desde Agosto de 2010 se ha producido un cambio en la dirección de la RAPD, con la incorporación de nuevos gastroenterólogos con ganas e ilusión por afianzar unos cimientos ya de por sí bien consolidados y conseguir la calidad y difusión que merece la gastroenterología andaluza.

Uno de los objetivos de esta nueva dirección es la reestructuración del Consejo Editorial, con el fin de intentar hacer llegar la RAPD a todos los hospitales y rincones de la geografía andaluza, persiguiendo con ello la participación de la mayor parte de miembros de la SAPD.

Para conseguir esta misión se ha creado un Comité de Dirección y un Comité Asesor, integrado por miembros de todas las provincias andaluzas, que tendrá la misión de servir de nexo de unión entre la dirección de la RAPD y los gastroenterólogos andaluces de cada provincia.

En una segunda etapa, estamos desarrollando un nuevo Comité Editorial integrado por aquellos gastroenterólogos que, tras la consiguiente invitación inicial, han aceptado participar y colaborar de forma activa en nuestra revista.

En definitiva, estamos creando un grupo con energía y dinamismo para trabajar para la RAPD con la ilusión de conseguir una ansiada relevancia no sólo regional y nacional, sino también internacional con el intento de incluir la revista en Pubmed.

Sin más que desearte una Feliz Navidad y los mejores deseos para el 2011, recibe un cordial saludo.

**Javier Romero Vázquez**  
Director de la RAPDonline

su web  
de referencia  
sobre **información**  
**gastrointestinal**



www.infogastro.es

**Servicio Bibliográfico**

Solicitud y envío gratuito de artículos

**Formación Médica Continuada**

Proyecto Yamada (acreditado)

GH Continuada

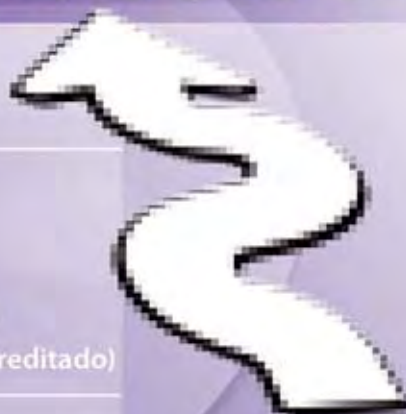
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

Lesiones por AINE y medidas de prevención (acreditado)

**Calculadora de Digestivo**

**Banco de imágenes**

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



NEX-00-0000-A

  
**Nexium**<sup>®</sup>  
esomeprazol

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

# UTILIDAD DEL ANGIO-TC ABDOMINAL EN LA HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA AGUDA GRAVE

J.C. Lamarca-Hurtado, J. Ruiz-Ruiz, P. Salvá-Villar, R. González-Grande, M. Jiménez-Pérez, R. Manteca-González

UGC Aparato Digestivo. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Málaga.

## Resumen

La hemorragia digestiva baja representa un problema clínico importante que plantea un verdadero desafío a la hora de establecer su origen a pesar de contar para ello con una serie de técnicas de variada eficacia. En situaciones de sangrado severo la realización de la colonoscopia llega a resultar frustrante en muchas ocasiones y a veces no beneficiosa para el propio paciente. El angio-TAC supone una herramienta útil en estas situaciones habiéndose publicado recientemente resultados alentadores sobre su rentabilidad en el manejo de estos cuadros urgentes.

El objetivo de este estudio fue valorar de forma retrospectiva la eficacia del angio-TAC en una serie de pacientes ingresados por episodio de hemorragia digestiva baja severa. Fueron incluidos un total de 21 enfermos con datos clínicos de HDB grave y estudio endoscópico no concluyente entre los cuales el angio-TAC demostró el posible punto sangrante en 15 casos (71.4%) de los cuales en 10 se localizó en colon y el resto en intestino delgado. A la hora de establecer el diagnóstico se encontraron los siguientes hallazgos: extravasación del contraste en 9 casos, presencia de divertículos en tres casos, un caso de disección aórtica, un caso de pseudoaneurisma de la arteria hepática propia y un caso de tumoración de colon ascendente

Nuestros resultados indican que el angio-TC resulta de utilidad en el manejo urgente de pacientes con HDB severa representado por tanto una herramienta eficaz y segura para

establecer el posible foco hemorrágico permitiendo de este modo una rápida actuación terapéutica.

## Introducción

La hemorragia digestiva baja aguda grave (HDB-AG) es una situación de urgencia que constituye hoy en día un problema médico que conlleva una significativa morbilidad, mortalidad y un elevado consumo de recursos. La incidencia anual oscila entre 20-150 casos / 100.000 habitantes. Aunque la gran mayoría de los episodios de hemorragia digestiva baja se originan en el colon y recto, entre un 10 al 25 % de los casos proceden del intestino delgado causando un verdadero problema diagnóstico para el clínico<sup>1</sup>.

Resulta de vital importancia en estas situaciones el establecimiento de un abordaje rápido encaminado a localizar el origen del sangrado con la mayor exactitud posible y poder, de este modo, aplicar la terapia hemostática más efectiva. El correcto manejo y tratamiento de esta urgencia digestiva representa muchas veces un auténtico desafío, requiriendo a menudo una colaboración multidisciplinar que implica al gastroenterólogo, cirujano, intensivista, radiólogo y médico nuclear. Actualmente disponemos de múltiples modalidades de diagnóstico por imagen e intervencionismo terapéutico para la evaluación de la hemorragia aguda gastrointestinal. La colonoscopia es la primera exploración a realizar según la mayoría de grupos de trabajo, no solo para identificar la fuente del sangrado en hemorragia digestiva baja (HDB), sino también por ofrecer la posibilidad de una terapéutica adecuada. Una de las limitaciones de la colonoscopia en la HDBAG es la de asegurar que una lesión encontrada durante la exploración es el origen cierto del sangrado actual del paciente<sup>2,7</sup>. Desafortunadamente la sensibilidad en lograr este objetivo es baja debido a la frecuente presencia de

### CORRESPONDENCIA

Juan Carlos Lamarca Hurtado  
Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Carlos Haya  
29010, Málaga

granlama@hotmail.com

hemo intraluminal en pacientes con sangrado activo a pesar de una limpieza colónica previa adecuada, y restos fecales, siendo necesarias otras técnicas adicionales para identificar el origen del sangrado en un alto porcentaje de pacientes<sup>8-10</sup>. La angiografía mesentérica y la gammagrafía de glóbulos rojos marcados con radioisótopos (Tc99) tradicionalmente han constituido el siguiente paso en el algoritmo diagnóstico. Sin embargo, estas exploraciones resultan muchas veces laboriosas y de escasa sensibilidad y especificidad. La gammagrafía es fácil de realizar, no invasiva y bien tolerada por el paciente, detectando hemorragia activa con flujos menores a 0.1 ml/minuto, pero la localización del punto sangrante es imprecisa debido a los movimientos peristálticos intestinales sobre el trazador radiactivo y la necesidad de realizar controles a las 24 horas<sup>11</sup>. La angiografía mesentérica es más exacta en la localización del punto sangrante, este hecho unido a su faceta terapéutica (instilación de vasopresina intraarterial o embolización selectiva) le confieren rentabilidad permitiendo la estabilización del paciente. Entre sus inconvenientes destaca ser un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones como isquemia intestinal y perforación, a la vez que puede ser mal tolerado en situaciones de inestabilidad hemodinámica<sup>12</sup>.

En los últimos años, la tomografía computarizada (TC) ha experimentado grandes avances tecnológicos en su velocidad, resolución, técnicas y habilidades angiográficas. Estos adelantos han permitido, por un lado la consecución de una excelente visualización anatómica intestinal (tanto en intestino delgado como colon y recto) y por otro hacer factible incluso la visualización directa del foco hemorrágico en el intestino. La experiencia inicial indica que el angioTC abdominal helicoidal multicorte supone una modalidad resolutive por su eficacia en tiempo, sensibilidad y exactitud, para el diagnóstico de hemorragia activa gastrointestinal. En los centros disponibles está alcanzando un profundo impacto

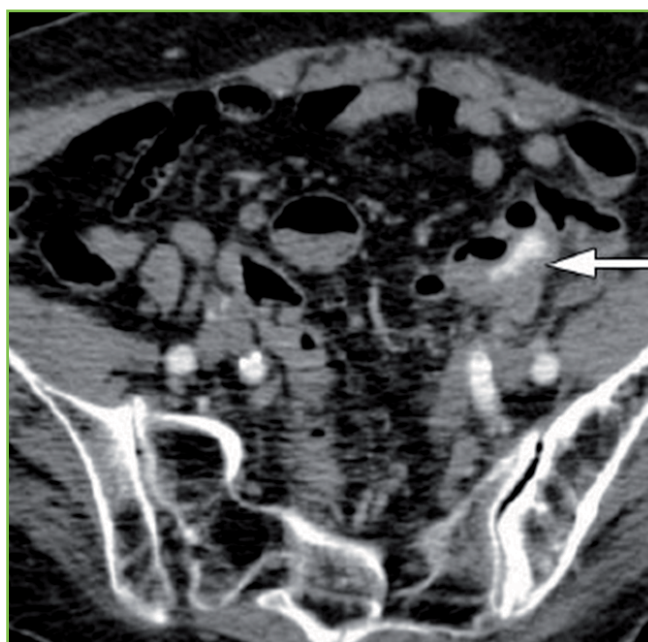
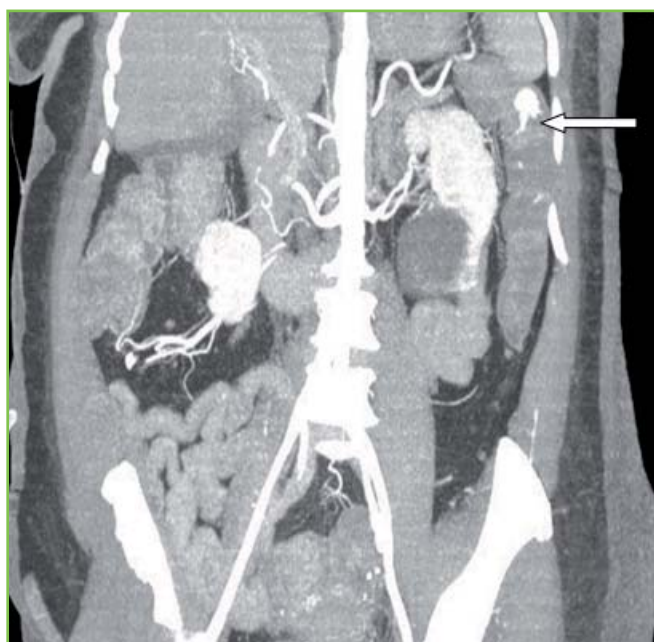
con resultados prometedores sobre la evaluación y tratamiento subsecuente de aquellos pacientes con difícil diagnóstico endoscópico, gammagráfico y arteriográfico de HDB<sup>13</sup>.

En muchos centros el angio-TC abdominal se ha convertido en el "siguiente paso" en la identificación de la causa del sangrado digestivo en el tracto gastrointestinal (TGI) después de un estudio endoscópico negativo.

En base a lo anteriormente expuesto, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar el papel del AngioTC abdominal en el diagnóstico etiológico y topográfico de la HDB-AG y del rendimiento derivado de su información en la aplicación de posteriores intervenciones terapéuticas (cirugías resectivas y embolizaciones angiográficas selectivas).

## Material y métodos

Hemos realizado un análisis retrospectivo de un grupo de pacientes ingresados en la Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo del Hospital Carlos Haya de Málaga, durante el periodo comprendido entre julio de 2007 y marzo de 2010 con diagnóstico de hemorragia digestiva baja aguda grave con estudio endoscópico negativo y a los que se le realizó AngioTC abdominal. El diagnóstico de HDBAG se basó en la aparición de rectorragia y/o hematoquezia asociada a inestabilidad hemodinámica en presencia de dos o más de los siguientes criterios clínicos: presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg, frecuencia cardiaca superior a 100 latidos/minuto, signos clínicos de hipo perfusión periférica y cambios significativos en la presión arterial y frecuencia cardiaca tras el ortostatismo. También definen la HDBAG el descenso de hemoglobina  $\geq 2$  g/dl y el requerimiento transfusional de 3



**Figuras 1 y 2**

Extravasación activa de contraste hiperatenuado endoluminal secundario a sangrado por divertículos colónicos.

a 5 unidades de sangre durante 24 horas para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente<sup>14, 15</sup>.

La secuencia diagnóstica se inició en todos los pacientes mediante endoscopia digestiva alta urgente (en las primeras 6 horas del ingreso hospitalario) para descartar el origen alto del sangrado, no encontrando alteraciones relacionadas con el cuadro hemorrágico agudo. Posteriormente se procedió a colonoscopia con carácter urgente. Se procedió previamente a limpieza colónica para obtener una mejor visualización con una solución evacuante de polietilenglicol, vía oral o a través de sonda nasogástrica según la tolerancia del paciente, en dosis media de 4 litros. Tras la realización de la exploración endoscópica digestiva baja sin obtener resultados concluyentes acerca de la etiología del sangrado digestivo, se procedió a realizar AngioTC abdominal con carácter urgente en todos los pacientes.

La tomografía fue realizada con carácter urgente mediante un scanner Brilliance CT helicoidal 64 slices (Philips, Veenplun, Holland), obteniendo fases arteriales y portales en todos los pacientes tras la administración de 75 -120 ml de contraste radiológico no iónico endovenoso (Omnipaque-lohexol, GE Gealthcare, Ireland) a dosis de 3-4 ml/s durante la fase arterial y realizando cortes de 2 mm con incremento de mesa de 1 mm. Las imágenes fueron interpretadas por dos radiólogos diferentes, visualizando el estudio en 2D, 3D con reconstrucciones multiplano (MRD) y máxima intensidad de proyección (MIP). Ningún paciente recibió medio de contraste oral, ni era alérgico a contrastes iodados ni presentaba insuficiencia renal que contraindicara la administración de contraste endovenoso.

La variable principal del estudio fue la identificación de sangrado activo definido mediante la extravasación de contraste intraluminal (confirmado mediante reconstrucciones multiplanares) en forma lineal, jet, elipse o como una colección focal de al menos 175 UH. Asimismo se tuvieron en cuenta aquellos hallazgos de lesiones potencialmente sangrantes.

La introducción de nuevas tecnologías o aplicaciones de las ya existentes requieren de sistemáticos estudios que demuestren su exacta eficacia, seguridad y aplicabilidad en el terreno de la práctica clínica habitual<sup>33</sup>. En el contexto de la hemorragia digestiva baja han sido propuestos estrictos criterios diagnósticos sobre la certeza o probabilidad de las lesiones responsables del sangrado intestinal<sup>16</sup>.

## Diagnóstico de certeza

- Lesión con sangrado activo detectado por endoscopia o angiografía

- Estigmas recientes de sangrado detectados por endoscopia:

- Vaso visible no sangrante

- Coágulo reciente adherido

• Estudio isotópico positivo verificado posteriormente por los dos criterios anteriores

## Diagnóstico de probabilidad

- Sangre fresca localizada en un segmento del colon en la proximidad de una lesión potencialmente sangrante

- Estudio isotópico positivo localizado en el colon y lesión potencialmente sangrante en esa zona detectada por colonoscopia

- Hematoquecia de sangre roja asociada a lesión única potencialmente sangrante demostrada por colonoscopia y endoscopia alta negativa

## Resultados

Fueron analizados un total de 21 pacientes, 8 hombres y 13 mujeres, con edades comprendidas entre 39 y 82 años (edad media 59±13.62 años). La semiología del sangrado digestivo se manifestó como hematoquecia (38%) y rectorragia (62%), cumpliendo todos los criterios definitorios de HDB-AG. La necesidad de transfusión de concentrados de hematíes fue variada, oscilando desde 3 hasta 16, con media de 3.9.

La gastroscopia inicial realizada con carácter urgente (todas realizadas dentro de las primeras 6 horas de ingreso hospitalario tras la estabilización hemodinámica inicial), no mostrando restos hemáticos ni lesiones potencialmente sangrantes, objetivándose únicamente 8 hernias de hiato por deslizamiento sin lesiones en saco herniario. La siguiente exploración realizada en 19 pacientes (en 2 pacientes no se llevó a cabo por inestabilidad hemodinámica) fue la colonoscopia con carácter urgente. El efluente rectal persistió hemático en 15 de los 19 pacientes. Sólo en 6 pacientes (32 %) se pudo realizar la exploración completa hasta válvula ileocecal con intubación selectiva de la misma y acceso a ileon terminal, no observando lesiones potencialmente sangrantes, pero si hemo proveniente de tramos medios. En el resto de pacientes, 8 exploraciones tuvieron que ser suspendidas de forma precoz por inestabilidad hemodinámica y desaturación moderada-severa, precisando maniobras de resucitación avanzada exitosas 3 de ellos. En 4 pacientes por intolerancia a la exploración, se detuvo previo a la finalización de la misma. En 3 pacientes se detuvo la exploración por inadecuada visualización mucosa por abundantes restos hemáticos. No se consiguió evidenciar mediante colonoscopia urgente el origen del sangrado en ningún paciente de la serie.

El angio-TC se realizó con carácter urgente en todos los pacientes tras un estudio endoscópico no concluyente sobre el origen del sangrado. El tiempo medio de realización desde

el ingreso hospitalario fue de 11.4 horas. Puso de manifiesto alteraciones relacionadas con la hemorragia en 15 de los 21 pacientes (71.4%).

En 9 de ellos se detectó extravasación activa de contraste intraluminal (42.8%). Entre estos últimos, cuatro casos se asociaron con la presencia de divertículos (tres casos en colon (2 derecho y 1 izquierdo) y un caso en ileon proximal); dos eran de origen tumoral (uno en colon ascendente y otro en intestino delgado); dos presentaron datos de angiodisplasias en ciego y el último fue atribuido a afectación inflamatoria severa en ileon sugestivo de enfermedad inflamatoria intestinal. Como resultado de estos hallazgos en 8 de los 9 pacientes, se realizó una intervención terapéutica encaminada a controlar la hemorragia (5 cirugías urgentes y 3 embolizaciones selectivas mediante angiografía mesentérica), siendo eficaz en 7 de ellos, persistiendo el sangrado y falleciendo un paciente en un caso de embolización.

Se obtuvo diagnóstico de certeza en todos los pacientes. Se realizó nueva colonoscopia con nueva preparación de limpieza previa, bajo sedación por anestésista, observando y ejerciendo terapéutica mediante gas Argón en un paciente con angiodisplasia cecal y sangrado activo, cesando el sangrado digestivo. Las cinco resecciones quirúrgicas (exploración intraoperatoria y examen histológico de las piezas reseçadas) mostraron el diagnóstico ofrecido previamente por la tomografía computerizada, como son afectación ileal inflamatoria por Enfermedad de Crohn (resección de ileon terminal), un tumor colónico en colon derecho con histología de adenocarcinoma y 2 pacientes con enfermedad diverticular colónica en colon derecho y angiodisplasia de 4.5 cm en la hemicolectomía derecha realizada en otro paciente.

La angiografía mesentérica realizada en 3 pacientes objetivó extravasación de contraste intraluminal en las mismas localizaciones apuntadas por el AngioTC abdominal realizado previamente (un paciente con divertículo ileal aislado, diverticulosis en colon izquierdo y tumoración en ileon proximal (éste último paciente falleció por persistencia del sangrado a pesar de terapéutica intervencionista y maniobras de resucitación, sin llevar a cabo autopsia posterior). Las revisiones realizadas en consultas no han mostrado nuevos hallazgos de sangrado digestivo.

Se observaron lesiones potencialmente sangrantes sin extravasación activa de contraste intraluminal en 6 pacientes (28.5%), en tres de los cuales fueron detectados divertículos, un caso de tumor de colon ascendente, una disección aórtica segmentaria a nivel de la salida de la arteria mesentérica inferior, y un pseudoaneurisma de la arteria hepática propia. Precisó intervencionismo radiológico el último paciente de extrema urgencia sin nueva repercusión hemorrágica en controles posteriores, y se practicaron 2 colectomías segmentarias, cesando el sangrado. Se consiguió la estabilidad hemodinámica en los otros tres pacientes, sin llevar a cabo ningún gesto terapéutico. Se obtuvo diagnóstico de certeza en 3 de los 6 pacientes. Se realizó angiografía mesentérica objetivando extravasación de contraste hacia duodeno por fistulización del pseudoaneurisma y ejerciendo terapéutica

oclusiva sobre el mismo. Se realizaron dos colectomias segmentarias en colon derecho, observando sangrado activo de origen diverticular, cesando el mismo tras la cirugía. Se confirmó histológicamente la existencia de un adenocarcinoma en colon derecho proximal mediante nuevo gesto endoscópico tras la estabilización del sangrado y la existencia de úlceras cubiertas de fibrina, hemorragia petequiral, pérdida del patrón vascular y edema en colon izquierdo en el caso de la disección aórtica segmentaria. Se realizó nueva colonoscopia diferida tras el cese del sangrado en un paciente con diagnóstico tomográfico de enfermedad diverticular colónica izquierda, observando los divertículos en colon izquierdo sin sangrado activo ni estigmas recientes del mismo.

En 6 pacientes (28.5%) no se objetivó extravasación de contraste endoluminal ni lesiones potencialmente sangrantes en el AngioTC abdominal. De estos últimos, en cuatro casos se produjo el cese espontáneo del sangrado, realizándose a continuación estudio de intestino delgado mediante capsuloendoscópica (PillCam®) con hallazgos de angiodisplasias ileales en dos pacientes, y en otros dos ulceraciones fibrinadas de carácter idiopático distribuidas en yeyuno medio e ileon proximal. Una paciente fue sometida a una colectomía total de urgencia ante la persistencia del sangrado digestivo, sin observar nuevos episodios de sangrado digestivo posteriores, con hallazgo en la pieza operatoria de divertículos en colon ascendente. Se registró un caso de fallecimiento por hemorragia masiva en UCI a pesar de instaurar medidas de reanimación oportunas.

## Discusión

La hemorragia digestiva baja se define como el sangrado originado en el tramo del intestino distal al ligamento de Treitz<sup>17</sup>. El carácter severo de la misma, afortunadamente raro, hace referencia a cualquier sangrado que requiera de 3 a 5 unidades de sangre durante 24 horas para mantener la estabilidad hemodinámica del paciente. En la actualidad diferentes estrategias están disponibles para el estudio y manejo de la hemorragia digestiva baja. Cuando el sangrado es severo el protocolo a seguir debe ser rápido y preciso con el objetivo conseguir un diagnóstico lo más acertado posible y poder aplicar el tratamiento más efectivo<sup>18</sup>. La aplicación de técnicas endoscópicas o radiológicas podrá evitar de este modo, en muchos casos, la intervención quirúrgica, con mayor tasa de morbilidad y mortalidad y solo cuando sea considerada finalmente la única alternativa posible conseguir dirigirla hacia el tramo intestinal implicado<sup>7</sup>. A pesar de los avances que se han hecho en la evaluación, manejo y tratamiento de estos casos de hemorragia gastrointestinal, existen todavía muchas áreas de controversia.

En nuestro estudio hemos comparado los resultados obtenidos mediante Angio TAC multicorte con los hallazgos angiográficos, endoscópicos o quirúrgicos que se objetivaron en nuestra cohorte de pacientes.

a) Extravasación de contraste endoluminal (n= 9),

**Tabla 1. Datos publicados sobre la precisión del Angio-TC Abdominal en la localización de la hemorragia digestiva aguda.**

Autor	Nº de Pacientes	Localización del sangrado por Angio-TC
Ernst( 2003)	19	15/19 (79%)
Tew (2004)	7	7/7 (100%)
Yoon (2006)	26	23/26 (88%)
Scheffel (2007)	18	15/18 (83%)
Jaeckle (2008)	36	33/36 (92%)
Amarteifio (2008)	38	21/38 (55%)
Foley (2010)	20	10/20 (50%)
Rajan (2004)	7	6/7 (86%)
Lamarca (2010)	21	15/21 (71%)

3 en intestino delgado y 6 en colon. En 3 casos se observó extravasación de contraste también en la angiografía mesentérica terapéutica, en 1 paciente sangrado activo mediante nueva colonoscopia y 5 cirujías observaron sangrado activo en el acto quirúrgico. En todos los casos el lugar de extravasación de contraste o sangrado activo era el apuntado previamente en el AngioTC.

b) En 6 pacientes se encontraron lesiones potencialmente sangrantes pero sin sangrado activo en AngioTC (n = 6). Se observó un pseudoaneurisma de la arteria hepática propia, demostrando el sangrado activo mediante angiografía posterior y ejerciendo terapéutica posterior. 3 divertículos colónicos, 2 en colon derecho observando en el acto quirúrgico sangrado activo, y otro caso en colon izquierdo, cesando el sangrado y no observando signos de sangrado activo ni reciente en el estudio endoscópico posterior. Un tumor en colon ascendente sin sangrado activo en la nueva colonoscopia y un caso de colitis isquémica sin signos activos de sangrado en el nuevo gesto endoscópico realizado.

c) Se obtuvieron 12 diagnósticos de certeza (9 extravasación activa contraste en angioTC, 4 confirmados mediante angiografía, 4 por cirugía y 1 por colonoscopia; 3 sin extravasación activa en angioTC pero sí mediante 1 caso angiografía y 2 mediante cirugía) y 3 casos de diagnóstico de probabilidad (1 divertículo colónico, 1 tumor colónico y una disección aórtica segmentaria, corroborados mediante nueva colonoscopia).

La colonoscopia supone actualmente el procedimiento diagnóstico y terapéutico de primera línea en HDB con una sensibilidad y especificidad del 92-98 % y 30-100 % respectivamente. La presencia de una hemorragia activa y masiva oscurece la visualización endoscópica del punto sangrante, pudiéndose observar el mismo entre el 72-86% de los casos<sup>19</sup>, con el consecuente déficit en la posibilidad de

ofertar una terapéutica endoscópica eficaz. En HDB-AG la inestabilidad hemodinámica y el sangrado digestivo de alto débito, impiden una correcta limpieza colónica, visualización mucosa adecuada y la imposibilidad de realizar la exploración completa a la vez que un gesto terapéutico en estos casos. En nuestra serie la consecución de una colonoscopia urgente completa únicamente se consiguió en 6 pacientes, siendo la inestabilidad hemodinámica, la ausencia de visualización mucosa por restos hemáticos endoluminales y la intolerancia del paciente las causas mas frecuentes que observamos.

En 1997, Ettore et al., demostraron la utilidad del angioTC en la detección del origen del sangrado digestivo en el 72% de los 18 pacientes de su serie<sup>10</sup>. Avances recientes en la tecnología angioTC han ampliado su papel diagnóstico en HDB activa con débitos tan bajos como 0.4 mL/min (inferior al relatado para la angiografía - 0.5-1 mL/min -). Esta información sugiere una mayor sensibilidad diagnóstica comparada con la angiografía<sup>20, 21</sup>.

Recientemente numerosos estudios han evaluado la utilidad del AngioTC helicoidal multicorte, utilizando nuevos tipos, dosis y protocolos de administración de contrastes. Los pacientes incluidos en dichos estudios son escasos, oscilando desde 7 (Twe et al 2004) hasta 58 (Ko et al 2005), obteniendo hallazgos relacionados con la hemorragia en el 55-100%, siendo inferior la demostración de extravasación activa de medio de contraste (20-81%)<sup>22-30</sup> (Tabla 1). En nuestro grupo de pacientes observamos la consecución de un diagnostico etiológico de certeza aportado mediante AngioTC del 57 % (12 de 21 pacientes).

Al igual que en nuestra casuística, en los diversos estudios realizados, las etiologías mas frecuentes y mejor visualizadas fueron los divertículos, tumores y angiodisplasias<sup>29, 31</sup>. Observamos en un 33% divertículos, 14% tumores y 10% angiodisplasias.

La no obtención de datos diagnósticos de la hemorragia, pudo ser debido a una ausencia de concentración del contraste en el punto de sangrado consecuencia de múltiples factores tales como la intermitencia de los sangrados masivos, la inestabilidad hemodinámica, un Índice de Masa Corporal elevado, escasa concentración de yodo en el medio de contraste utilizado o la falta de experiencia en la realización y visualización del estudio angio-tomográfico<sup>28</sup>. Se precisan estudios con un mayor volumen de pacientes y avances técnicos para establecer protocolos destinados a conseguir una mayor optimización en la realización de la tomografía y mejorar de esta manera su rentabilidad diagnóstica.

Falsos positivos potenciales se relacionan con la presencia de calcificaciones, el material de sutura de cirugías previas, elementos de gran densidad endoluminales (cuerpos extraños, fármacos, clips hemostáticos o material de contraste retenido en un divertículo), no apreciándose ninguno de ellos en nuestro trabajo.

También fueron detectadas patologías en intestino delgado causas de HDB-AG, diagnósticos que mediante la exploración endoscópica hubieran resultado muy complejos<sup>32</sup>. En pacientes con hemorragia digestiva de origen oculto la realización de AngioTC abdominal helicoidal multicorte puede suponer una valiosa herramienta en el protocolo diagnóstico.

Respecto al rendimiento terapéutico obtenido mediante la información tomográfica aportada, en 8 pacientes se practicó cirugía de urgencia y en 4 embolizaciones angiográficas, un 57% del total del conjunto de pacientes evaluados.

En la actualidad no se disponen de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que comparen los distintos métodos diagnósticos disponibles en HDB-AG (colonoscopia, AngioTC helicoidal multicorte, gamma grafía y angiografía). Nuestros resultados en consonancia con los datos aportados en otras publicaciones apoyan la recomendación la realización de un AngioTC abdominal helicoidal multicorte en el manejo de la hemorragia digestiva baja grave si el estudio endoscópico falla en aportar información diagnóstica. Esta técnica resulta más ventajosa por su rapidez y no invasividad, comparado con los otros métodos. Además permite, en aquellos casos con resultados diagnósticos orientadores, una pronta actuación quirúrgica y/o angiografía mesentérica, acelerando así la aplicación del acto terapéutico. Todo ello con la consiguiente disminución en el número de colectomías y de la morbi-mortalidad implícita de estos últimos procedimientos. En casos de ausencia de hallazgos es posible complementar el estudio con la práctica de la angiografía, la cual a pesar de ser más invasiva, permite una vez identificado el foco hemorrágico, una actuación terapéutica no quirúrgica sobre el mismo. La utilización del AngioTC debería incorporarse por tanto dentro del algoritmo diagnóstico sobre HDB-AG, precisando su validación con futuros estudios.

## Conclusiones

Los datos disponibles en la bibliografía así como nuestra propia experiencia clínica indican la utilidad del AngioTC en pacientes con hemorragia digestiva baja severa y sin objetivación endoscópica del punto sangrante. Resulta una técnica eficaz en revelar patologías tanto a nivel en intestino delgado como en y recto. Presenta la ventaja de ser un procedimiento 'fácilmente' disponible, no invasivo, reproducible y rápido, proporcionando información objetiva y fiable en situaciones clínicas complejas y que precisan actuaciones diagnóstico-terapéuticas ágiles.

Es un examen eficiente para dirigir y planificar la terapéutica posterior, como embolizaciones angiográficas selectivas o cirugías más limitadas y dirigidas sobre la lesión descrita en AngioTC.

De las distintas exploraciones disponibles para descubrir el origen del sangrado digestivo (endoscopia, arteriografía, gamma grafía y TC), la elección de la técnica más adecuada en cada caso dependerá de factores tales como la disponibilidad en el centro, experiencia del examinador, intensidad de la hemorragia, condiciones del paciente y del supuesto origen del sangrado.

De todas formas son necesarios más estudios clínicos que incluyan un amplio número de pacientes en orden de conseguir una mayor optimización en los protocolos de actuación en HDB activa adecuados y validar la eficacia y rentabilidad del AngioTC respecto a otras técnicas utilizadas en la actualidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hoedema RE, Luchtefeld MA. The management of Lower Gastrointestinal Hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(11):2010-2024
2. Zuccaro G. Management of the adult patient with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1202-1208
3. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the patient with lower gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 685-688
4. Zuckerman GT, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part I: Clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 606-616
5. Chaudhry V, Hyser MJ, Gracias VH, Gau FC. Colonoscopy: the initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1998; 64: 723-728
6. Jensen DM. Diagnosis and treatment of patients with severe hematochezia: a time for change. *Endoscopy* 1998; 30: 724-726
7. Richter JM, Christensen MR, Kaplan LM. Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 93-98
8. Manning-Dimmitt LL, Dimmitt SG, Wilson CR. Diagnosis of gastrointestinal bleeding in adults. *Am Fam Phys* 2005; 71: 1339-1346
9. Lefkoitz Z, Cappell MS, Kaplan M, Mutty H, Gerard P. *Radiology* in

the diagnosis and therapy of gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29: 489-512

10. Ettore Gc, Francioso G, Garribba AP et al. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Am J Radiol* 1997; 168:727-30

11. McKusick KA, Froelich J, Calahan RJ, et al. 99m Tc red blood cells for detection of gastrointestinal bleeding: experience with 80 patients. *Am J Roentgenol* 1981; 137:1113-8

12. Lim CM, Shridhar I, Tan L. Contrast CT in Localization of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Asian Journal of Surgery*. 2006; 9:92-94

13. Laing CF, Tobias T, Rosenblum D et al. Acute Gastrointestinal Bleeding: Emerging Role of Multidetector CT Angiography and Review of Current Imaging Techniques. *RadioGraphics* 2007; 27:1055-70

14. Lisa L. et al. Lower GI Bleeding: epidemiology and Diagnosis. *Gastroenterol Clin Am* 34 (2005) 643-664

15. Miño G, González A. Hemorragia digestiva Baja. En: Ponce J, Gomollón F, de Argila CM. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Asociación Española de Gastroenterología. Barcelona: Ed. Doyma, 2001; 133-139

16. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part II: Etiology, therapy, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 1999; 49:228-238

17. Vernava AM, Moore BA, Longo WE. Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 846-858

18. Buchman TG, Bulkley GB. Current management of patients with lower gastrointestinal bleeding. *Surg Clin North Am* 1987; 67:651-665

19. Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988; 95:1569-1574

20. Kuhle WG, Sheiman RG. Detection of active colonic hemorrhage with use of helical CT: findings in a swine model. *Radiology* 2003; 228:742-52

21. Sos Ta, Lee JG, Wixson D, et al. Intermittent bleeding from minute to minute in acute massive gastrointestinal hemorrhage: arteriographic demonstration. *Am J Roentgenol* 1978; 131:1015-7

22. Tew K, Davies RP, Jadum CK, Kew J: MDCT of acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Roentgenol* 2004; 182:427-430

23. Ernst O, Bulois P, Saint-Drenant S, Leroy C, Paris JC, Sergent G: Helical CT in acute lower gastrointestinal bleeding. *Eur Radiol* 2003; 13: 114-117

24. Yoon W, Jeong Y, Shin S, Lim H, Song S, Jang N, Kim J, Kang H. Acute Massive Gastrointestinal Bleeding: Detection and Localization with arterial phase Multi-Detector Row Helical CT. *Radiology*. 2006. 239:160-167.

25. Sabharwal R, Vldica P, Chou R, Law WP. Helical CT in the diagnosis of acute lower gastrointestinal haemorrhage. *Eur J Radiol* 2006; 58:273-279

26. Holloenbergh SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients. *Crit Care Med*. 2004. 23(9):1928-1948.

27. Scheffel H, Pfammatter T, Wildi S, Bauerfeind P, Marincek B, Alkadhi H. Acute gastrointestinal bleeding: detection of source and etiology with multidetector row CT. *Eur Radiol*. 2007;17:1555-1565

28. Jaeckle T, Stuber G, Hoffmann M.H.K. et al. Detection and localization of acute upper and lower gastrointestinal bleeding with arterial phase multi-detector row helical CT. *Eur Radiol* 2008; 18:1406-1413

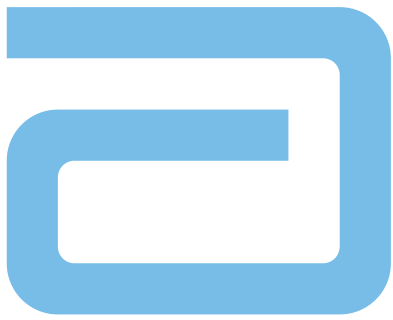
29. Amarteifio E, Sohns C, Markus H. et al. Detection of gastrointestinal bleeding by using multislice computed tomography – acute and chronic hemorrhages. *Clin Imaging* 2008; 32:1-5

30. Ko HS, Tesdal K, Dominguez E. Localizaion of bleeding using 4-row detectorCT in patients with clinical signs of acute gastrointestinal hemorrhage. *Rofo Fortschr Beg Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 2005; 177:1649-54

31. Junquera F, Quiroga S, Saperas E, Perez-La-Fuente M, Videla S, Alvarez-Castells A, Miro JR, Malagelada JR: Accuracy of helical computed tomographic angiography for the diagnosis of colonic angiodysplasia. *Gastroenterology* 2000; 119: 293-299

32. Grassi R, di Mizio R, Romano S, Cappabianca S, del Vecchio W, Severini S: Multiple jejunal angiodysplasia detected by enema-helical CT. *Clin Imaging* 2000; 24: 61-63

33. Kent DL, Larson EB. Diagnostic Technology assessments: problems and prospects. *Ann Intern Med* 1988; 108:759-761



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



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**  
adalimumab

 **Abbott**  
A Promise for Life



# VALORACIÓN INICIAL DE LA UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DEL TEST DE HIDROGENO ESPIRADO CON GLUCOSA EN EL DIAGNÓSTICO DEL SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO INTESTINAL, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL DE EVOLUCIÓN NO SATISFACTORIA.

A.M. Moreno-García, A. Pérez-Aisa, F. Fernández-Pérez, J.M. Navarro-Jarabo, A.M. Sánchez-Cantos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga.

## Resumen

**INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS:** En la EII existen situaciones donde los síntomas no se pueden enmarcar completamente con un brote, y podrían ser secundarios a la presencia del Síndrome de Sobrecrecimiento Bacteriano (SIBO) como desencadenante.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Analizamos retrospectivamente, el periodo Enero-2007 y Diciembre-2009, incluyendo pacientes con EII de evolución no satisfactoria: disminución de la consistencia de las heces, distensión abdominal, meteorismo o artralgias, a los que se les practicaba un Test de Hidrogeno Espirado con Sobrecarga de Glucosa.

**RESULTADOS:** Incluimos 19 pacientes: 16 Enfermos Crohn y 3 Colitis Ulcerosa. Del total, 11 pacientes (57,89%) habían sufrido cirugía de resección. Los síntomas fueron: distensión abdominal 12 casos (63,16%); alteración consistencia heces 7 casos (36,84%) y dolor abdominal 4 casos (21,05%). Presentaban artralgias 10 pacientes (52,63%). El Test fue positivo en 4 casos (21,05%), todos con Crohn y antecedentes de cirugía. Se pautó tratamiento con Rifaximina o Metronidazol. Tras la consecución de erradicación del sobrecrecimiento, mejoró el dolor abdominal en 3 de los 3 casos en que estaba presente (100%), la distensión abdominal en 1 caso de los 2 pacientes que la presentaban (50%) y artralgias en los 4 (100%).

**CONCLUSIONES:** El SIBO parece implicado en la sintomatología de estos pacientes. Presenta una prevalencia del 21,05%, en pacientes de Crohn con antecedentes de estenosis intestinales y cirugía previa

**ABREVIATURAS:**

- SIBO: sobrecrecimiento bacteriano

## CORRESPONDENCIA

Antonio M. Moreno García  
Hospital Costa del Sol, Secretaria Endoscopias  
Ctra. Nacional 340, Km 187. 29600 Marbella (Málaga)  
Teléfono: 606 851 278

antonio\_mmg@hotmail.com

- EII: Enfermedad Inflamatoria intestinal.
- EC: Enfermedad de Crohn.
- CU: Colitis ulcerosa.
- UFC: unidades formadoras de colonias.
- CH4: metano
- H2: hidrogeno
- ppm: partes por millón.
- TPMT: tiopurim metil transferasa.
- TLR: receptor Toll-like.

#### PALABRAS CLAVES:

Sobrecrecimiento bacteriano; Enfermedad inflamatoria intestinal; Artropatía; Artralgias; Test respiratorios H2; aspirado yeyunal.

## Introducción

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es el resultado de la interacción de factores ambientales y la flora intestinal en un individuo genéticamente predispuesto.

En el manejo de la EII nos podemos encontrar situaciones complejas, donde no siempre los síntomas son enmarcables dentro de una exacerbación de la patología de base, planteándonos el dilema de si cambiar o no la terapia basal del enfermo. Así mismo, las manifestaciones articulares y musculoesqueléticas, son las manifestaciones extraintestinales más frecuentes, estando presentes hasta en el 25-33% de estos pacientes<sup>1,2</sup>. Las artralgias, definidas como dolor articular sin inflamación, suelen estar presentes hasta el 16-20% de los pacientes<sup>3</sup>, teniendo un gran impacto en su calidad de vida<sup>4</sup> y presentando dificultad en su manejo.

Estas manifestaciones no justificables por un brote o las musculoesqueléticas, suelen ser más patentes en aquellos pacientes con Enfermedad de Crohn con antecedentes de estenosis de intestino delgado, fístulas enteroentéricas y/o cirugía previa en la zona ileocecal. Sería en estas condiciones, donde la flora bacteriana puede jugar un papel importante. En condiciones normales, la concentración de bacterias se va incrementando gradualmente en el intestino delgado hasta alcanzar su exponente máximo en el colon, donde aparece también la flora anaerobia. El íleon se convierte en la frontera, en el área de transición a la flora colónica<sup>6</sup>. Los mecanismos de control de la ecología bacteriana derivan de la acción conjunta de la secreción ácida gástrica, la integridad anatómica, la

actividad motora intestinal y la secreción de inmunoglobulina A<sup>7,8</sup>. Las situaciones que afectan a estos mecanismos, como la EII, particularmente en situaciones en las que existen estenosis o fístulas, pueden favorecer el desarrollo de un sobrecrecimiento bacteriano (SIBO). Este sobrecrecimiento bacteriano, sería el desencadenante de una cascada inflamatoria que originaría dichas manifestaciones clínicas.

Se define el SIBO, como un crecimiento de más de 100.000UFC/mL en aspirado del intestino delgado proximal<sup>5</sup>. Consiste en un desbalance en la flora intestinal habitual del aparato digestivo, en el que bacterias derivadas de la flora colónica colonizan segmentos del intestino delgado. Según las series recogidas en la literatura, en un 20% de los pacientes con Enfermedad de Crohn presentan un SIBO positivo, elevándose hasta el 30% en aquellos sometidos a cirugía<sup>9</sup>.

No solo encontramos manifestaciones musculoesqueléticas como expresión de un SIBO. Sus manifestaciones clínicas, aunque pueden ser inespecíficas, la combinación de diarrea, distensión abdominal, meteorismo, dolor abdominal y artralgias pueden sugerirnos su presencia, aunque nos pueden hacer dudar con un síndrome de intestino irritable<sup>10</sup>.

La técnica considerada como gold standard para el diagnóstico del SIBO, es el cultivo del aspirado del jugo yeyunal. Dicho método tiene dificultad para su aplicación en la práctica diaria, ya que es una técnica invasiva, la distribución de bacterias no es homogénea y muchas de las bacterias no son cultivables en los medios de cultivo habituales, entre otras dificultades. Esto hace que su reproductibilidad sea baja, aproximadamente de un 38%<sup>10</sup>. Por este motivo, se han ido desarrollando métodos indirectos no invasivos y reproductibles como son los Test de Hidrógeno Espirado, consistentes en administración de una solución con una concentración de carbohidratos conocida y posteriormente medir la concentración en aire de gases derivados de su fermentación. Dichas técnicas, se basan en que cuando ocurren desórdenes en el intestino delgado, existe una colonización por una flora bacteriana distinta, con bacterias anaeróbicas, que normalmente se encuentran en el colon. Además, se retrasa la absorción de carbohidratos permaneciendo en altas concentraciones en el intestino delgado, siendo usados en reacciones de fermentación por dichas bacterias. Esto ocasiona un aumento de la producción de H<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> y CH<sub>4</sub>, ácidos orgánicos y ácido láctico. Si los gases no son usados por las propias bacterias, son absorbidos por el torrente sanguíneo y luego son excretados en los pulmones. El H<sub>2</sub>, se aclara completamente en el primer paso pulmonar. Por tanto, la excreción pulmonar de H<sub>2</sub> es equivalente a su absorción intestinal y por tanto a su producción<sup>11-14</sup>.

Dada la disponibilidad en nuestro centro, de un método sencillo, inocuo, reproductible y de costes asequibles, como es el test de H<sub>2</sub>, intentamos descartar el SIBO, en el grupo de pacientes con EII, donde los síntomas no son explicables por un brote de su enfermedad.

## Objetivo

El objetivo del presente estudio, era valorar la prevalencia del SIBO en los pacientes diagnosticados de EII, con una sintomatología no completamente explicable por un brote: presencia de distensión abdominal, disminución de la consistencia de las heces, meteorismo y/o artralgias.

## Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo-retrospectivo, analizando el periodo comprendido entre Enero 2007 y Diciembre de 2009. Incluimos pacientes de nuestro centro, con EII, tanto enfermedad de Crohn como colitis ulcerosa, de evolución no satisfactoria. Los pacientes con CU debían tener un patrón extenso de enfermedad o sobre todo, antecedentes de una colectomía con realización de un reservorio, como situación especial que podría condicionar el SIBO. Definimos la evolución no satisfactoria como la presencia de distensión abdominal, disminución de la consistencia de las heces, meteorismo y/o artralgias, no justificable como un brote de la enfermedad de base.

En estos pacientes recogimos sus características demográficas, tipo de enfermedad, tiempo de evolución desde el diagnóstico, medicación, presencia de síntomas de evolución no satisfactoria y cirugías previas entre otras variables.

A los pacientes seleccionados se les practicaban coprocultivos, detección de parásitos y detección de toxina de

*Clostridium difficile*. En aquellos con dichas determinaciones negativas, se les practicaba un Test de Hidrógeno en aire espirado tras administración oral de una solución que contenía 50 gramos de glucosa diluida en 200 mL de suero fisiológico. El test se realizaba bajo unas condiciones específicas que debían cumplir los pacientes seleccionados: no estaba permitida la toma de laxantes en los treinta días previos, realización de una dieta pobre en fibra 48 horas antes, mantener ayuno las 12 horas previas, no estaba permitido fumar desde la noche anterior al test ni tomar antibióticos cuatro semanas antes. Tras la toma de la solución oral de glucosa, se realizaba una determinación basal y posteriormente, realizaban espiraciones repetidas cada 15 minutos durante 180 minutos, en un cromatógrafo, para medir la concentración de H<sub>2</sub> en aire espirado. Para ello, en nuestro centro usamos un Cromatógrafo Gastro Lyzer de laboratorios ISOMED.

En el análisis consideramos patológica una curva de H<sub>2</sub> en aire espirado de 20 ppm ó una determinación basal mayor o igual a 10 ppm (Figura 1) según lo recogido en la literatura<sup>14-16</sup>, correspondiendo 1 ppm a aproximadamente 0.05µmol de H<sub>2</sub> por cada litro de aire espirado. Cuando el resultado era positivo, se indicaba un ciclo de tratamiento antibiótico. Tras el mismo se evaluaba la mejoría o no de los síntomas de evolución no satisfactoria (la distensión abdominal, disminución de la consistencia de las heces, meteorismo y/o artralgias) y se volvía a repetir el Test de Hidrogeno espirado, bajo las condiciones anteriormente descritas, para comprobar la eficacia del tratamiento (Figura 2). Como antibióticos empleamos la rifaximina y el metronidazol.

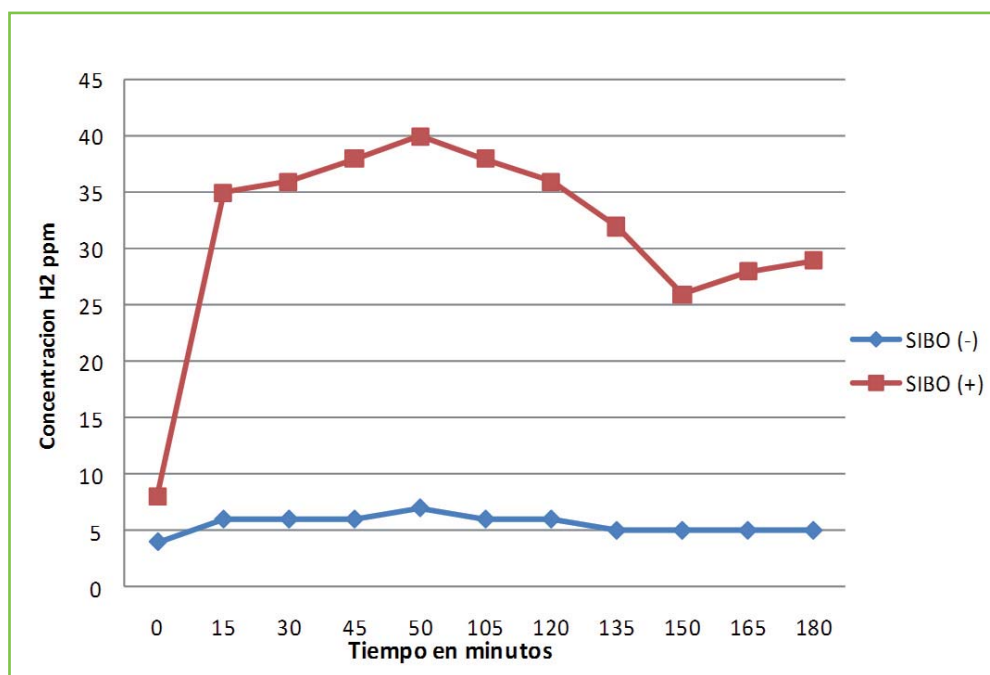
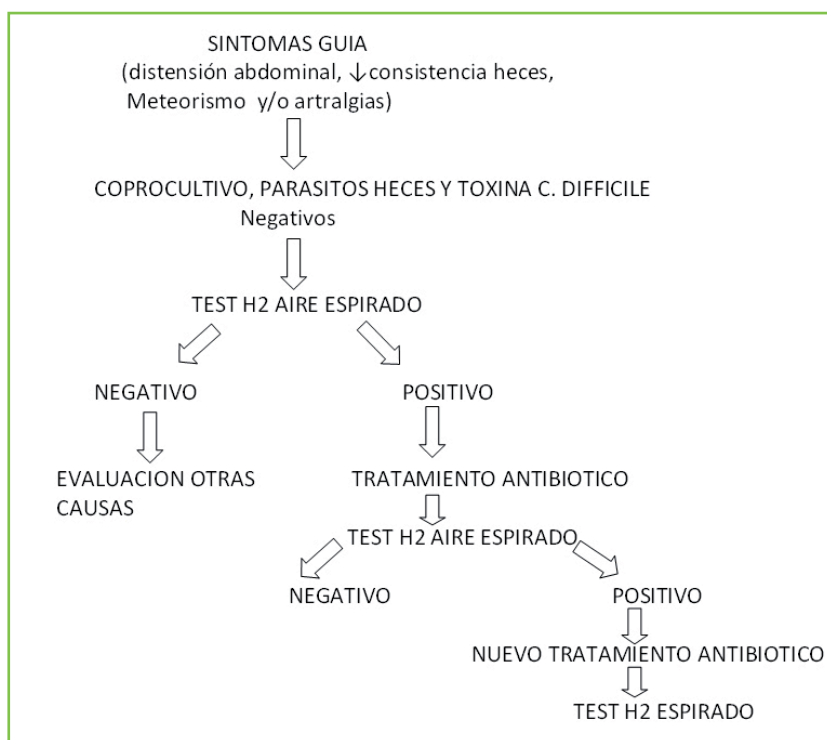


Figura 1

registro de espirométrico de la concentración de H<sub>2</sub> en un paciente con SIBO y otro sin él. El criterio diagnóstico se define como una curva de concentración de H<sub>2</sub> mayor de 20 ppm ó una concentración de 10 ppm en la primera espiración registrada.



**Figura 2**

Algoritmo diagnóstico y tratamiento del sobrecrecimiento bacteriano.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyen 19 pacientes con EII, con una edad media de 38,94 años (DE= 12,52). Respecto al tipo de enfermedad recogimos 16 enfermos de Crohn y 3 de colitis ulcerosa, cuyas características demográficas, de distribución y patrón se recogen en la (Tabla 1). El tiempo medio de evolución de ambas entidades fue de 10 años (DE= 5,48).

Del total de pacientes, 11 (57,89%) tenían antecedentes de cirugía previa (Tabla 2). Respecto a la clínica, la distensión abdominal estaba presente en 12 casos (63,16%), la disminución de la consistencia de las heces en 7 casos (36,84%), dolor abdominal en 4 casos (21,05%) y las artralgias las presentaban 10 pacientes (52,63%). Se realizó el Test de H2 espirado, siendo positivo en 4 casos (21,05%). Todos los casos con SIBO positivo eran pacientes con Crohn y con antecedentes de cirugía resectiva intestinal en los 5 años

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.**

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS		
Nº PACIENTES	19	
DISTRIBUCIÓN SEXOS	5 Hombres	14 Mujeres
EDAD MEDIA	48 semanas	38,94 años (DE=12,52)
ENFERMEDAD DE CROHN n:16	DISTRIBUCIÓN	-L1 (ileon distal y ciego): 8 -L2 (colon): 3 -L3 (ileon distal y colon): 1 -L4 (si afecta tubo digestivo alto): 4
	PATRÓN	-Inflamatorio: 7 -Estenosante: 3 -Fistulizante: 3 -Mixto: 3
COLITIS ULCEROSA n:3	Extensa/Pancolitis: 3	

**Tabla 2. Antecedentes de cirugía y tipo distribuida según enfermedad.**

CIRUGIAS PREVIAS	n (% total pacientes)
TOTAL	11 (57,89%)
ENF. CROHN	8 (42,10%)
- Resección ileocecal	5 (26,32%)
- Resección ileal	2 (10,53%)
- Hemicolectomía derecha	1 (5,26%)
COLITIS ULCEROSA	2 (10,53%)
- Colectomía subtotal con reservorio en J	2 (10,53%)

previos. Respecto a la cirugía a la que fueron sometidos, en 3 casos fue una resección ileocecal y 1 caso con resección ileal. Realizamos un análisis de los síntomas presentes en los 4 casos con SIBO positivo, observamos que en 3 de los 4 pacientes (75%) estaba presente el dolor abdominal, en 2 de los 4 pacientes (50%) existía distensión abdominal, 3 de los 4 pacientes (75%) presentaban alteración de la consistencia de las heces y en los 4 pacientes (100%) existían artralgias.

Se estudiaron las características de las artralgias en los pacientes con Test H2 Espirado positivo, clasificándolas en Periféricas tipo 1, periféricas tipo 2, axiales o mixtas (Tabla 3). En 2 casos (50%) presentaban afectación articular periférica tipo 1, en un caso (25%) afectación axial y en el otro caso (25%) tanto afectación periférica y axial.

A aquellos con un resultado positivo para sobrecrecimiento bacteriano, se les aplicó un ciclo con antibióticos, en 2 casos se administró rifaximina 400 mg/8horas durante 7 días, en otro caso se indicó rifaximina 200mg/8horas durante 7 días y en el paciente restante se indicó metronidazol 500mg/8horas durante 10 días. Una vez concluida la antibioterapia, se volvió a realizar un nuevo Test de H2 Espirado con sobrecarga oral de glucosa con las condiciones previas enumeradas anteriormente.

El resultado fue Negativo (ausencia de SIBO) en 2 casos y Positivo (presencia de SIBO) en otros 2 pacientes. Se trataba del paciente tratado con metronidazol y el paciente tratado con Rifaximina 200mg/8horas durante 7 días. Se indicó rifaximina 400 mg/8horas durante 7 días en paciente con fallo a Metronidazol y al paciente con fallo tras ciclo de rifaximina se le indicó metronidazol 500mg/8horas durante 10 días. En Test de H2 tras concluir el tratamiento se consiguió un resultado negativo (ausencia de SIBO) en los dos pacientes.

Analizamos la evolución de los síntomas guía de evolución no satisfactoria tras el tratamiento antibiótico y corrección comprobada del SIBO, mediante Test de H2 en aire espirado tras sobrecarga oral de glucosa. Así el dolor abdominal desapareció en 3 de los 3 casos (100%) que lo presentaban, la distensión abdominal mejoró en 1 de los 2 pacientes (50%) que lo presentaban, la consistencia de las heces se normalizó en 3 de los 3 pacientes (100%) con dicho síntoma y las artralgias mejoraron en los 4 pacientes (100%).

Respecto al tratamiento bajo el que se encontraban los pacientes con SIBO positivo, 2 de ellos estaban en tratamiento con Azatioprina y los otros 2 estaban en tratamiento con Infliximab a dosis de 5mg/kg/8 semanas.

## Discusión

Los datos obtenidos en nuestro estudio, con la limitación del bajo número de pacientes incluidos, apoyan el papel del SIBO en parte de la sintomatología que presentan los pacientes diagnosticados de EII, cuando esta no es justificable por la actividad inflamatoria. En este trabajo investigamos la prevalencia, los factores predisponentes y la clínica del SIBO en la EII. Encontramos una prevalencia del 21,05% de pacientes con SIBO. Estos datos son similares a la prevalencia del 23-25% descrita en la literatura<sup>9,17</sup>. Todos nuestros pacientes eran enfermos de Crohn y con antecedentes de cirugía previa de la zona ileocecal. En la literatura no existen series importantes para colitis ulcerosa, donde se relacione la misma con el SIBO.

**Tabla 3. Afectación articular en la enfermedad inflamatoria intestinal.**

PERIFÉRICA TIPO 1 (pauciarticular)	PERIFÉRICA TIPO 2	AXIAL
Menos de 5 articulaciones afectas	5 ó más articulaciones	Incluye espondiloartropatías
Afectación asimétrica	Duración de meses o años	Duración de meses o años
Preferentemente afecta a miembros inferiores	Puede ser erosiva	Puede ser deformante o no deformante
Duración < 10 semanas	Afecta a grandes y pequeñas articulaciones	Curso independiente de la EII
Suele tener curso paralelo a brote EII.	Asimétrica o simétrica	Puede existir cambios radiológicos sin clínica
Se asocia con frecuencia a otras manifestaciones extraintestinales.	Curso independiente de la EII	
	Se puede asociar a uveítis	

Para el diagnóstico del SIBO existen diversas técnicas, que podemos dividir en dos grupos: invasivas y no invasivas. Dentro del primer grupo encontramos el cultivo del aspirado yeyunal, que es considerado el gold standard, requiere intubación intestinal para obtener la muestra y presentando una sensibilidad y especificidad del 100%. Pese a ello la técnica presenta limitaciones como: es el riesgo de contaminación de la muestra por la flora orofaríngea; posibilidad de no tomar una muestra significativa, al no ser la distribución bacteriana homogénea pudiendo no alcanzar zonas distales en caso de proliferación distal; no hay que olvidar la dificultad para cultivar que presentan algunas bacterias anaeróbicas y que existen bacterias no cultivables por los medios actuales<sup>10, 16</sup>. Esto hace que la reproductibilidad del aspirado yeyunal sea de un 38%, lo que es otro factor que limita su aplicación en la práctica diaria. Dentro del grupo de técnicas no invasivas, se encuentra el que usamos en nuestro centro, que es el Test de H<sub>2</sub> en aire espirado tras sobrecarga oral con una solución que contenía 50 gr de glucosa disuelta en 200mL suero fisiológico. Este test presenta una sensibilidad del 93% y una especificidad entre 80-100%<sup>12, 14, 16, 18</sup>. La reproductibilidad de este test es del 92%<sup>10</sup>, lo que lo hace aplicable en la actividad diaria.

Una limitación que presenta nuestro trabajo, es que con el cromatógrafo usado, únicamente podemos determinar la concentración de H<sub>2</sub>, pudiendo estar infradiagnosticando el SIBO, ya que existe aproximadamente un 10-20% de pacientes no productores de H<sub>2</sub>. Esta población son formadores de metano (CH<sub>4</sub>), gracias a que tienen bacterias metanogénicas, que consumen 4 moléculas de H<sub>2</sub> y una de CO<sub>2</sub> para producir una molécula de metano, por lo que la concentración de H<sub>2</sub> en aire espirado se reduce<sup>19</sup>. Aunque la prevalencia del 21,05% que hallamos en este trabajo, posiblemente si pudiéramos determinar el metano obtendríamos datos mayores<sup>9, 10, 11, 14, 20</sup>.

Encontramos que dentro de los factores de riesgo para el desarrollo de SIBO, se encontraba la cirugía previa de la región ileocecal. Estos datos coinciden con los descritos en el estudio de Klaus J et al<sup>11</sup> y en el estudio de Castiglione et al<sup>9</sup>. La válvula ileocecal es la zona de transición entre la flora del intestino delgado y la colónica, con sus bacterias anaeróbicas. Tras la resección de la válvula, se favorece la colonización de tramos del intestino delgado a través del neointestino. Además, al igual que cuando existe una estenosis, dicho neointestino puede presentar una motilidad disminuida favoreciendo un retraso en el vaciamiento intestinal, aumentando el tiempo de tránsito ileocecal y favoreciendo la fermentación del contenido<sup>9, 11, 21, 22</sup>. Incluso existen algunos pocos trabajos, como el Mishkin et al<sup>11</sup>, donde se propone el uso del Test de H<sub>2</sub> espirado con sobrecarga oral de glucosa para el diagnóstico de estenosis intestinales en pacientes de Crohn<sup>21</sup>.

Respecto a las manifestaciones articulares, el 52,63% del total de pacientes las presentaban y estaban presentes en todos los casos con SIBO positivo (21,05%) y todos mejoraron tras el tratamiento antibiótico con corrección del sobrecrecimiento bacteriano. La patogenia de dicha manifestación es compleja, interviniendo factores ambientales y bacterianos en un sujeto genéticamente predispuesto. Existe una interacción entre las células presentadoras de antígenos y la flora intestinal, en un

individuo genéticamente susceptible, provoca una activación incontrolada de células CD4, lo que conduce a una producción de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ ; IL-6, IL-12, IL-23 y IL-17<sup>23</sup>. Dichas citoquinas inician y perpetúan la actividad inflamatoria intestinal y articular. Otras moléculas que se han involucrado son los Receptores Toll-like (TLRs), como muestran algunos estudios donde se comprueba un aumento en la expresión de TLR-4 y TLR-2 en las células presentadoras de antígenos de pacientes con espondiloartropatías sin EII<sup>24</sup> y en pacientes con EII con manifestaciones articulares<sup>1, 25, 26</sup>. Esto convierte a la flora intestinal en una posible diana terapéutica para controlar la actividad de la EII y de sus manifestaciones articulares.

El tratamiento antibiótico que empleamos fueron el metronidazol y la rifaximina, esta última con distinta dosificación, siendo ambos eficaces para el tratamiento del SIBO, pudiendo emplearse como alternativa mutua, si fallase el tratamiento con uno de ellos. El metronidazol es un antibiótico efectivo contra gérmenes Gram negativos, Gram positivos y anaerobios, su papel en el tratamiento del SIBO en pacientes con enfermedad de Crohn fue demostrado en el estudio de Castiglione et al<sup>9</sup>. La rifaximina es un antibiótico que alcanza altas concentraciones fecales alcanzando hasta el 97% de la dosis ingerida, con baja absorción sistémica, con espectro de acción contra Gram negativos, Gram positivos y anaerobios, con la ventaja de no precisar ajuste de dosis en las patologías hepáticas<sup>27</sup>.

Los datos obtenidos en nuestro trabajo, con la limitación del bajo número de pacientes y de tratarse de un estudio descriptivo-retrospectivo, muestran que el SIBO está implicado en aquellas situaciones, donde la clínica que presenta el paciente de EII no se puede enmarcar dentro de una exacerbación de la patología de base. Creemos, por tanto que la corrección del SIBO es útil en la práctica diaria.

## Conclusiones

El SIBO presenta una prevalencia considerable, en pacientes con EC con presencia de síntomas tales como la disminución de la consistencia de las heces, la distensión abdominal, el dolor abdominal y/ o las artralgiás; sobre todo aquellos con estenosis y antecedentes de cirugía de la zona ileocecal, alcanzando una prevalencia en nuestra serie del 21,05%. No parece tener implicaciones en la Colitis Ulcerosa. Deberíamos pensar en esta situación sobre todo en pacientes con síntomas no totalmente atribuibles a un brote de la enfermedad de base y/o cuando existen manifestaciones articulares. Sería recomendable que antes de considerar que un fármaco ha perdido su eficacia habría que considerar la realización del Test de H<sub>2</sub> espirado con sobrecarga oral de glucosa, dada su inocuidad, fácil realización, coste asequible y reproductibilidad; pudiendo mejorar la calidad de vida del paciente y no incrementar los costes del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes CM, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(44):5517-5524.
2. Repiso A, Alcántara M, Muñoz-Rosas C, Rodríguez-Merlo R, Pérez-Gruoso MJ, Carrobbles JM, Martínez-Potenciano JL. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: prevalence and related factors. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98:510-517.
3. M de Vos. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2009; 27:511-515.
4. Palm O, Bernklev T, Moum B, Gran JT. Non inflammatory joint pain in patients with inflammatory bowel disease is prevalent and has a significant impact on health-related quality of life. *J Rheumatol* 2005; 32:1755-59.
5. Quiegly EM et al. *Gastroenterology* 2006; 130(2 suppl 1) S78-90.
6. Hao WL, Lee YK. Microflora of the gastrointestinal tract: a review. *Methods Mol Biol* 2004; 268:491-502.
7. Husebye E. The pathogenesis of gastrointestinal overgrowth. *Chemotherapy* 2005; 51:1-22.
8. Neut C, Bulois P, Desreumaux P, Membré J-M, Ledermann E, Gambiez L, Cortot a, Quandalle P, Van Kurininger H Colombel J-F. Changes in the bacterial flora of the neoterminal ileum after ileocolonic resection for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:939-946.
9. Castiglione F, Rispo A, Di Girolomano E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1107-1112.
10. Rodrigo Quera P, Eamonn MM Quigley, Ana María Madrid. *Rev Med Chile* 2005; 133:1361-70.
11. Jochen Klaus, Ulrike Spaniol; Guido Adler, Richard A Mason, Max Reinshagen, Christian von Tirpitz C. Small intestinal bacterial overgrowth mimicking acute flare as a pitfall in patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterology* 2009; 9:61-70.
12. Kerlin P, Wong L. Breath hydrogen testing in bacterial overgrowth in the small intestine. *Gastroenterology* 1988; 95:982-988.
13. Bouhink Y, Alain S, Attar A, Flourié B, Raskine L, Sansons-Le Pors MJ, Rambaud JC. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1327-1331.
14. Gasbarrini A, Corazza GR, Gasbarrini G et al. 1st Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome consensus conference. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29 suppl 1:1-49.
15. Stotzer PO, Kilander Af. Comparison of the 1-gram (14) C-D-xylose breath test and the 50-gram hydrogen glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth. *Digestion* 2000; 61:165-71.
16. Romagnuolo J, Dan Schiller MSC, Bailey R. Using breath test wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1113-26.
17. Rutgeerts P, Ghooos Y, Vantrappen G, Eysen H. Ileal dysfunction and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin Inv* 1981; 11:199-206.
18. Mac Mahon M, Gibbons N, Mullins E, et al. Are hydrogen breath tests valid in the elderly? *Gerontology* 1996;42:40-5.
19. Castiglione F, Del Vecchio Blanco G, Rispo a et al. Orocoecal transit time and bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. *J Clin gastroenterol* 2000; 31:63-4.
20. Bauer TM, Schawacha H, Steinbruckner B et al. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver: poor performance of the glucose breath hydrogen test. *J Hepatol* 2000; 33:382-6.
21. Mishkin D, Boston FM, Blank D, Yalovsky M, Mishkin S. The glucose Breath test, a diagnostic test ofr small boel structure in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2002; 47:489-494.
22. Orchard TR and Jewell DP. The importance of ileocaecal integrity in the arthritic complications of Crohn's disease. *Inf Bowel Dis* 1999; 5:92-97.
23. Mielants H, Veys EM, De VosM, Cuvelier C. Increased intestinal permeability in ankylosing spondylitis. *Gut* 1992;33:1150.
24. Yang Zx, Liang Y, Zhu Y, Li C, Zhang LZ, et al. Increased expression of Toll-like receptor 4 in peripheral blood leucocytes and serum levels of some cytokines in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 2007; 149:48-55.
25. Muratov V, Ulfgren AK, Engström M, Elvin k et al. Decreased numbers of FOxP3-positive and TLR2-positive cells in intestinal mucosa are associated with improvement in patients with active inflammatory bowel disease following selective leukocyte apheresis. *J Gastroenterol* 2008; 43:277-282.
26. Frolova L, drastich p, Rossmann P, klimesova k et al. Expression of Toll-like receptor 2(TLR2), TLR4 and CD14 in biopsy samples of patients with inflammatory bowel diseases: upregulated expression of TLR2 in terminal ileum of patients with ulcerative colitis. *J Histochem cytochem* 2008; 56:267-274.
27. Loo HL et Dupont HL. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26:17-25.

# INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI. PAUTAS DE TRATAMIENTO ERRADICADOR E INFLUENCIA DE LA RESISTENCIA ANTIBIÓTICA.

M. Castro-Fernández, E. Lamas-Rojas, M. Maraver-Zamora, M.A. Pérez-Pastor

Unidad de Gastroenterología. Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. CIBEREHD. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

## Resumen

La infección por *H. pylori* es muy prevalente afectando aproximadamente al 50% de la población mundial. Es la principal causa conocida de la gastritis crónica, de la enfermedad ulcerosa gastro-duodenal y de las neoplasias gástricas como adenocarcinomas y linfomas MALT. El tratamiento erradicador de *H. pylori* que ha alcanzado mayor difusión es una triple terapia asociando un inhibidor de la bomba de protones (IBP) con dos antibióticos, preferentemente claritromicina y amoxicilina (IBP-CA). En casos de alergia a amoxicilina se recomienda metronidazol (IBP-CM). El tratamiento de segunda línea más consolidado, para los casos en que fracase la triple terapia previamente referida, es una cuádruple terapia con un IBP, sales de bismuto, tetraciclinas y metronidazol. La terapia con un IBP, levofloxacino y amoxicilina (IBP-LA), se muestra efectiva como segunda o tercera línea de tratamiento, siendo mejor tolerada que la cuádruple terapia. La eficacia de la triple terapia con IBP-CA, inicialmente superior al 80%, está disminuyendo en los últimos años. Se admite que la resistencia a la claritromicina es la principal causa del fracaso de este tratamiento. En la III Conferencia de Consenso de Maastricht se recomiendan las triples terapias (IBP-CA/

IBP-CM) únicamente en poblaciones con una prevalencia de resistencia a la claritromicina menor del 15-20%. La pérdida de eficacia de las triples terapias (IBP-CA/IBP-CM) es más evidente en los casos de resistencia a claritromicina que en los casos, habitualmente más frecuentes, de resistencia a metronidazol.

## Introducción

Robin Warren y Barry Marsall, galardonados en el año 2005 con el premio nobel de medicina, comunican en 1983-84 los resultados de sus estudios sobre la relación entre la gastritis crónica antral y la úlcera péptica con la presencia de bacterias en la mucosa gástrica, denominadas inicialmente *Campylobacter pyloridis* y posteriormente *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)<sup>1,3</sup>. *H. pylori* es un bacilo gran negativo, helicoidal y flagelado, que coloniza la mucosa del estómago y se alberga bajo la capa de moco, adhiriéndose a la superficie del epitelio gástrico. Penetra en el organismo por vía oral y el estómago humano es el único reservorio conocido. *H. pylori* es responsable de una de las infecciones bacterianas más frecuentes de la especie humana, afectando aproximadamente al 50% de la población mundial. La prevalencia de esta infección es muy elevada, especialmente en poblaciones con edad avanzada y con menor nivel socio-económico. En España se ha estimado una prevalencia a los 20 años de edad del 40% y a los 50 años del 60%, similar o algo superior a la existente en países con un adecuado nivel de desarrollo (Estados Unidos, Francia,

### CORRESPONDENCIA

Manuel Castro Fernández  
c/ Concejal Jiménez Becerril nº 5  
41940 Tomares (Sevilla)

mcastrof@meditex.es

Inglaterra o Finlandia) e inferior a la observada en países con menor nivel socio-económico (India, Argelia o Nigeria). La prevalencia en la población infantil oscila, en relación al nivel de desarrollo de los países estudiados, entre el 10 y el 70%, mientras que en la población adulta oscila entre el 20 y el 80%. El mecanismo fecal-oral es la principal forma de transmisión de la infección en países en vías de desarrollo, favorecido por un deficiente control sanitario del agua o alimentos. Existen dudas sobre los mecanismos exactos de transmisión de la infección en países desarrollados, con adecuado nivel social y sanitario. La infección, en estos países, suele adquirirse con mayor frecuencia en la edad adulta y es posible que tenga importancia la transmisión directa persona a persona e intrafamiliar. Las personas infectadas especialmente en edad adulta no suelen ser capaces de eliminar la bacteria que persistirá de por vida, con mayor o menor trascendencia, salvo que se erradique mediante tratamiento con antibióticos<sup>4,7</sup>.

En 1994 la Organización Mundial de la Salud consideró a *H. pylori* un carcinógeno de primer grado, con una relación causal positiva con el adenocarcinoma gástrico, al estar involucrada la infección por esta bacteria en la cadena de acontecimientos que conducen al desarrollo de esta neoplasia. La infección por *H. pylori* es la principal causa conocida de la gastritis crónica, de la enfermedad ulcerosa gastro-duodenal y de las neoplasias gástricas como adenocarcinomas y linfomas MALT. En la mayoría de los pacientes con estas enfermedades se puede detectar infección por *H. pylori*. La influencia de esta infección en la dispepsia funcional, no ulcerosa, no está bien establecida, y es muy posible que sea poco trascendente, aunque se observa que con su curación remiten los síntomas dispépticos en algunos pacientes. La infección por *H. pylori* puede iniciarse por una gastritis aguda sintomática, habitualmente no diagnosticada, pero lo habitual es que origine una infección crónica, silente y sin apenas trascendencia, pudiendo condicionar en algunos casos enfermedades de mayor relevancia ya referidas. Aproximadamente un 20% de la población infectada presentará síntomas dispépticos, un 15% úlcera gástrica o duodenal y un porcentaje mucho más inferior desarrollará una neoplasia gástrica. Mediante la eliminación de la infección por *H. pylori* se modifica la historia natural de la enfermedad ulcerosa gastro-duodenal, evitándose su recidiva y complicaciones, remiten las alteraciones inflamatorias de la gastritis crónica, se puede curar el linfoma MALT gástrico y muy probablemente evitar el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, al interferirse en la secuencia gastritis crónica atrófica-metaplasia intestinal-displasia. La infección por *H. pylori* se ha relacionado con enfermedades no digestivas como la rosácea, urticaria, púrpura trombocitopénica idiopática, e incluso con la cardiopatía isquémica y también con la anemia ferropénica y enfermedades hepato biliares<sup>8-16</sup>.

La infección por *H. pylori* se debe investigar, de forma indiscutible, en pacientes con diagnóstico reciente o antecedentes de úlcera gastro-duodenal, con o sin complicaciones, con linfoma MALT gástrico, con adenocarcinoma gástrico sometidos a resección endoscópica o gastrectomía parcial y en los parientes de los pacientes con estas neoplasias gástricas. Se recomienda también su investigación en pacientes con gastritis crónica o metaplasia

intestinal, con dispepsia funcional o no ulcerosa, con dispepsia no estudiada, mediante la estrategia "test and treat", en pacientes que requieran tratamiento prolongado con aspirina, antiinflamatorios no esteroideos o con antiseoretos gástricos, por el posible mayor riesgo de atrofia de la mucosa gástrica, con anemia ferropénica o púrpura trombocitopénica idiopáticas, con urticaria o rosácea, e incluso en parientes de pacientes con úlcera gastroduodenal o en la población que voluntariamente lo solicite<sup>16, 17</sup>. El diagnóstico se puede realizar partir de las biopsias gástricas obtenidas durante la gastroscopia mediante el test rápido de la ureasa, la histología o el cultivo, o mediante pruebas no invasivas como el test del aliento con urea-C13, la detección de anticuerpos séricos o de antígenos bacterianos en heces. El test del aliento es el método de elección para el diagnóstico inicial de la infección y para el control de su erradicación, en pacientes que no requieran la práctica de gastroscopia y, en caso de no estar disponible, la mejor alternativa es la detección de antígenos en heces. La positividad de los anticuerpos séricos suele persistir tras la erradicación de *H. pylori* no permitiendo distinguir entre infección resuelta o activa<sup>18-22</sup>.

## Tratamiento de la infección por *H. Pylori*.

### 1. Recuerdo histórico

Tras el descubrimiento de la gran trascendencia de la infección por *H. pylori*, en la patogenia de la enfermedad péptica gastroduodenal y de las neoplasias gástricas, se han

**Tabla 1. Tratamientos erradicadores de *H. Pylori* (a)**

- Omeprazol 20 mg/12 h (b) + claritromicina 500 mg/12h + amoxicilina 1g/12 h o metronidazol 500 mg/8-12 h (c)
- Omeprazol 20 mg/12 h (b) + levofloxacino 250-500 mg/12h + amoxicilina 1g /12 h o metronidazol 500 mg/8-12 h (c)
- Omeprazol 20 mg/12 h (b) + sales bismuto 240 mg/12 h + tetraciclinas 500 mg/6 h+ metronidazol 500 mg/8h
- Omeprazol 20 mg/12 h (b) + rifabutina 150 mg/12 h + amoxicilina 1g/12 h o metronidazol 500 mg/8-12 h (c)
- Omeprazol 20 mg/12h (b) + amoxicilina 1g/12 h ( 1°-5° día) y omeprazol 20 mg/12h + claritromicina 500 mg/12 h + metronidazol 500 mg/12h (6°-10 día) (d)
- Omeprazol 20 mg/12h (b) + amoxicilina 1 g/12 h+ claritromicina 500 mg/12h + metronidazol 500 mg/12 h

(a) Duración de los tratamientos comentados en el texto. (b) Omeprazol u otro inhibidor de la bomba de protones a dosis equivalente. (c) Alergia a amoxicilina o resistencia a claritromicina. (d) Tratamiento secuencial.

utilizado para su curación diversas pautas terapéuticas con resultados muy desiguales<sup>23</sup>. *H. pylori* es sensible "in vitro" a numerosos fármacos, antibióticos y no antibióticos, pero en la práctica clínica no todos son efectivos en la curación de la infección. Los fármacos que, en distintas pautas terapéuticas, se han mostrado más eficaces en la erradicación de *H. pylori* son los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los compuestos de bismuto y antibióticos como la amoxicilina, claritromicina, nitroimidazoles, tetraciclinas, fluoroquinolonas y rifabutin. Los tratamientos erradicadores, recomendables en la práctica clínica, deben tener una eficacia del 80% o del 90%, por intención de tratar o por protocolo respectivamente, ser bien tolerados, de fácil cumplimiento y de coste razonable. Los tratamientos más recomendados, por su elevada eficacia, en distintos documentos de consenso, son las denominadas triples terapias. La triple terapia "clásica" asociando un compuesto de bismuto con metronidazol y tetraciclinas durante 14 días, fue el tratamiento erradicador inicialmente con mayor aceptación hasta la consolidación, tras la 1ª Conferencia de Consenso de Maastricht (1997), de la triple terapia "actual" con un IBP, claritromicina y amoxicilina o metronidazol (IBP-CA/IBP-CM) durante al menos 7 días como el tratamiento de primera elección en la erradicación de *H. pylori*<sup>24</sup>. Los resultados de los tratamientos asociando compuestos de bismuto con antibióticos, inicialmente amoxicilina y metronidazol, fueron publicados en 1988 por Borody et al<sup>25</sup>. La triple terapia "clásica" es un tratamiento de elevada eficacia pero con dificultades de cumplimiento, por su prolongada duración y el elevado número de tomas de fármacos diarias. Los resultados de la triple terapia con IBP-CA/IBP-CM fueron publicados en 1993 por Bazzoli et al, en Italia, y por Lamouliatte et al, en Francia<sup>26-28</sup>. Este tratamiento sustituyó a la triple terapia "clásica" por mantener una elevada eficacia, superior al 80% por intención de tratar, tener menos efectos adversos y ser de más fácil cumplimiento. La monoterapia, con solo un antibiótico, o las pautas duales asociando un IBP con amoxicilina tienen una baja eficacia no siendo recomendables. La alternativa a la actual triple terapia "actual", como primera opción de tratamiento, es la denominada cuádruple terapia consistente en la asociación de un IBP con subcitrate de bismuto, tetraciclinas y metronidazol durante al menos 7 días. La eficacia de este tratamiento se mantiene en poblaciones con prevalencia elevada de resistencia a los antibióticos, al contrario de lo que sucede con la triple terapia. La cuádruple terapia es una buena opción de tratamiento tras el fracaso de la triple terapia o como tratamiento erradicador de primera elección en poblaciones donde la triple terapia no es recomendable por pérdida de eficacia, atribuible a una alta prevalencia de resistencia a la claritromicina<sup>29</sup>.

## 2. Tratamientos de primera elección

La triple terapia asociando un IBP con dos antibióticos, preferentemente amoxicilina y claritromicina, durante al menos 7 días, es el tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección que acabó alcanzando mayor difusión en Europa y Estados Unidos. En la II Conferencia Española de Consenso (2005) se recomienda como pauta de primera elección la asociación de omeprazol 20 mg/12 h, u otro IBP a dosis equivalentes, con 1 g de amoxicilina/12 h y 500 mg de claritromicina/12 h. En caso de alergia a la amoxicilina se

debe indicar 500 mg de metronidazol cada 12 h<sup>22, 30</sup>. En la III Conferencia de Consenso de Maastricht (2007) se sigue recomendado, como en anteriores reuniones, esta triple terapia como el tratamiento erradicador de primera elección y esta recomendación también está presente en otros documentos de consenso elaborados en Italia por el "Cervia II Working Group" (2007) y en Estados Unidos por el "American College of Gastroenterology" (2007)<sup>19, 29, 31</sup>. La cuádruple terapia con un IBP, compuestos de bismuto, tetraciclinas y metronidazol, durante al menos 7 días, se consolida como tratamiento de segunda elección para los casos en que fracase la triple terapia previamente referida<sup>29, 30</sup>. La duración más adecuada o más coste-efectiva de los tratamientos erradicadores ha sido motivo continuo de controversia. En documentos de consenso europeos se recomiendan inicialmente tratamientos de 7 días de duración, como más coste-efectivos, mientras que en consensos americanos se recomiendan tratamientos más prolongados de 10-14 días de duración<sup>16, 19, 32-34</sup>. En la actualidad la tendencia en Europa y, en concreto en España, es incrementar la duración de la triple terapia a 10 días, especialmente en pacientes con dispepsia no investigada o con dispepsia funcional, al detectarse en estos pacientes un incremento apreciable en las tasas de erradicación. En pacientes con dispepsia ulcerosa no es tan evidente el beneficio de prolongar la duración del tratamiento erradicador<sup>30</sup>. Calvet et al, en ensayo clínico, comunican una eficacia de la triple terapia del 73.8% por intención de tratamiento (ITT) y del 81.8% por protocolo (PP) con tratamiento de 7 días y del 79.6% (ITT) y del 89.3% (PP) con tratamiento de 10 días y observan que las diferencias entre ambos tratamientos eran significativas en casos de dispepsia funcional, con un beneficio del 11% (ITT) y del 8% (PP) y no en casos de dispepsia ulcerosa<sup>35</sup>. En Estados Unidos se sigue manteniendo la tendencia a tratamientos más prolongados de 10 a 14 días. En la III Conferencia de Consenso de Maastricht se comenta esta problemática y se hace referencia a un meta-análisis, publicado por Ford y Moayyedi en el año 2003, que muestra que con tratamientos de 14 días la tasa de erradicación es un 12% (95% CI 7% a 17%) más elevada que con tratamientos de 7 días de duración, si bien se admite a que en algunas poblaciones pueden ser adecuados, siempre que se muestren eficaces, los tratamientos de menor duración<sup>29, 36</sup>. En otro meta-análisis, realizado por Calvet et al, incluyéndose 13 estudios publicados en los años 1996-1998, se compara la eficacia de la triple terapia durante 7, 10 y 14 días y observan que los tratamientos de 14 días eran significativamente más eficaces que los tratamientos de 7 días, con un beneficio del 9%, no detectándose diferencias significativas entre 7-10 días ni entre 10-14 días.

Desde la I Conferencia de Consenso de Maastricht (1997) se considera que solo los tratamientos erradicadores con una eficacia mayor del 80%, por intención de tratar, deben ser recomendados en la práctica clínica<sup>24</sup>, siendo esta opinión ratificada por Graham et al, en una reciente revisión<sup>33</sup>. Gisbert et al, en el año 2000, publican un meta-análisis sobre la eficacia de las triples terapias con IBP-CA o con un IBP, claritromicina y metronidazol o tinidazol, revisando 22 estudios publicados en los años 1996-1999, y observan una eficacia similar (ITT y PP) con ambas pautas (81% y 84%), observándose estudios con una eficacia muy próxima o superior al 90%<sup>38</sup>.

Estos resultados no se obtienen en los estudios publicados en los últimos años que habitualmente muestran una eficacia de la triple terapia, prolongando incluso el tratamiento a 10 días, inferior al 80%<sup>33, 35, 39,42</sup>. Boixeda et al, comunicaron en el año 2003 esta problemática en una serie de 890 pacientes al detectar una tasa de erradicación del 77%<sup>43</sup>. Calvet et al, como se ha comentado previamente, comunican también una tasa de erradicación inferior al 80% de la triple terapia (ITT)<sup>37</sup>. En nuestra área sanitaria, durante los años 2006-2007 la tasa de erradicación con la triple terapia durante 10 días resultó del 75.5% (PP). Esta baja eficacia condiciona que se tenga que considerar otras opciones en el tratamiento de primera elección de la infección por *H. pylori*<sup>44</sup>.

### 3. Tratamientos de rescate

En la III Conferencia de Consenso de Maastrich se recomienda la cuádruple terapia durante 10-14 días como el tratamiento de segunda elección tras el fracaso de la triple terapia (IBP-CA o IBP-CM)<sup>29</sup>. En la II Conferencia Española de Consenso también se recomienda la cuádruple terapia, pero con una duración de 7 días, como tratamiento de rescate<sup>22,30</sup>. La cuádruple terapia tiene una elevada eficacia pero plantea problemas de cumplimiento por su mayor complejidad y además los compuestos de bismuto no están disponibles en muchos países. En un estudio multicéntrico realizado en España se constató una alta eficacia del tratamiento con ranitidina-citrato de bismuto (RCB) asociado a tetraciclina y metronidazol como tratamiento de rescate<sup>45</sup>. Este tratamiento, con una posología más sencilla, podría haber sido alternativa válida a la cuádruple terapia, pero actualmente la RCB no está disponible. En la III Conferencia de Consenso de Maastricht se admite que en caso de fracaso del primer tratamiento con IBP-CA se podría intentar también, como segunda opción, nuevas triples terapias asociando un IBP con amoxicilina y metronidazol o con tetraciclina y metronidazol, que han mostrado en algunos estudios una elevada eficacia<sup>29, 46-47</sup>. En los últimos años se están publicando estudios que valoran la eficacia de triples terapias, conteniendo levofloxacino, en la erradicación de *H. pylori*. En un reciente meta-análisis se observa que la terapia con un IBP, levofloxacino y amoxicilina (IBP-LA), durante 10 días, es más efectiva y mejor tolerada, como segunda línea de tratamiento, que la cuádruple terapia en la erradicación de *H. pylori*<sup>48</sup>. Gisbert et al, publican dos estudios multicéntricos que constatan una alta eficacia de la triple terapia con IBP-LA durante 10 días, como segunda y tercera línea de tratamiento, tras fracaso de la cuádruple terapia en la erradicación de *H. pylori*<sup>49-50</sup>. En el caso de fracaso de fracaso de los tres tratamientos erradicadores más consolidados se puede intentar una cuarta pauta de tratamiento asociando un IBP, con amoxicilina y rifabutin<sup>51</sup>. Este tratamiento se ha mostrado, mediante ensayo clínico, menos eficaz, que la cuádruple terapia, como segunda opción de tratamiento, tras el fracaso de la triple terapia con IBP-CA<sup>52</sup>.

### 4. Nuevas opciones en el tratamiento erradicador de primera elección

La evidente pérdida de eficacia de la triple terapia con IBP-CA, durante 7-10 días, motiva que se valoren

nuevas estrategias en el tratamiento de primera elección de la infección por *H. pylori*, siendo una opción la prolongación de este tratamiento de 10 a 14 días. En un meta-análisis realizado por Calvet et al, se observó un escaso beneficio tras prolongar a 14 días la duración de la triple terapia<sup>37</sup> y además los tratamientos tan prolongados, en general, no son bien aceptados por los pacientes. En la III Conferencia de Consenso de Maastrich se admite que la cuádruple terapia durante 10-14 es una buena alternativa a la triple terapia<sup>29</sup> pero, además de una posología compleja, existe dificultad de obtener fármacos como las tetraciclinas y los compuestos de bismuto. El tratamiento con IBP-LA se ha mostrado eficaz como tratamiento de rescate tras fracaso del tratamiento con IBP-CA o como tercera opción terapéutica tras fracaso también de la cuádruple terapia<sup>48-50</sup>. Esta triple terapia se ha valorado como tratamiento de primera elección y se han publicado, en este sentido, varios estudios que muestran una eficacia superior al 80% considerándose una alternativa a la triple terapia en áreas donde, por incremento de la resistencia a la claritromicina, se constata una progresiva pérdida de su eficacia<sup>53-58</sup>. En nuestra área sanitaria hemos observado que la eficacia de la triple terapia con IBP-LA como tratamiento de primera elección, durante 10 días y con dosis de levofloxacino de 500 mg/12 h, es del 75% (PP), inferior a la comunicada por otros autores y similar a la que obtenemos con la triple terapia con IBP-CA, no siendo por tanto, en nuestra experiencia recomendable como tratamiento de primera elección<sup>44</sup>.

Entre las nuevas estrategias terapéuticas destaca, cada vez con mayor aceptación, el denominado tratamiento "secuencial", con 10 días de duración, que consiste en la administración durante 5 días de omeprazol 20 mg/12 h (u otro IBP a dosis equivalentes) y de amoxicilina 1 g/12 h y en los 5 días siguientes, manteniéndose el tratamiento con IBP, de metronidazol 500 mg/12 h y claritromicina 500 mg/12h. El tratamiento "secuencial" tiene, en estudios procedentes en su mayoría de Italia, una eficacia (ITT) del 80-94% en la erradicación de *H. pylori*<sup>59-61</sup>. En un meta-análisis realizado por Jafri et al, se observa que la tasa de erradicación era del 93.4% con el tratamiento "secuencial" y del 76.9% con la triple terapia<sup>62</sup>. Sanchez-Delgado et al, publican los resultados de un estudio multicéntrico realizado en España que muestra una eficacia del tratamiento "secuencial" del 84.2% (ITT) y del 90.7% (PP)<sup>63</sup>. Otra opción terapéutica más sencilla es el denominado tratamiento "concomitante". En este tratamiento se utilizan los mismos fármacos que en el tratamiento "secuencial" pero administrados conjuntamente durante 7 días. Se ha comunicado recientemente que la eficacia del tratamiento "secuencial" y "concomitante" es similar<sup>64</sup>.

La triple terapia con IBP-CA/IBP-CM durante 10 días, a pesar de su pérdida de eficacia, debe seguir siendo el tratamiento erradicador de primera elección en la práctica clínica habitual. En casos de fracaso, de esta triple terapia, debemos indicar el tratamiento con IBP-LA, mejor tolerado que la cuádruple terapia con IBP, sales de bismuto, tetraciclinas y metronidazol, que se puede reservar como tercera pauta terapéutica. En un futuro próximo dispondremos de datos convincentes, basados en ensayos clínicos, sobre la eficacia en España de nuevas pautas terapéuticas, como el tratamiento

“concomitante” o “secuencial”, pudiéndose entonces valorarlos como tratamientos de primera elección en la erradicación de *H. pylori*.

## Resistencia antibiótica

*H. pylori* es intrínsecamente resistente a glucopéptidos, cefsulodin, polimixinas, ácido nalidíxico, trimetoprim, sulfonamidas, nistatina, anfotericina B, y cicloheximida, mientras que las cepas salvajes son susceptibles a  $\beta$ -lactámicos (excepto cefsulodin), fosfomicina, macrólidos, aminoglucósidos, tetraciclinas, cloranfenicol, rifampicina, fluoroquinolonas, 5-nitroimidazoles, y nitrofuranos<sup>65</sup>. Se considera que la resistencia adquirida por *H. pylori* a los antibióticos habitualmente utilizados, especialmente a la claritromicina y metronidazol, es la principal causa del fracaso del tratamiento erradicador, debiéndose admitir otras causas como son el incumplimiento terapéutico o la indicación de tratamientos con dosis o duración inadecuadas<sup>66-68</sup>.

### 1. Prevalencia de la resistencia antibiótica de *H. pylori*

Durante los años 1999-2003 se publicaron numerosos estudios sobre la prevalencia de la resistencia antibiótica primaria de *H. pylori*, observándose variaciones significativas entre distintos países e incluso entre distintas regiones o grupos étnicos de un mismo país. La prevalencia de la resistencia a la claritromicina en Europa era baja en Holanda, en Alemania y en Suecia (1.7%-2.9%), y más elevada en España, Francia, y Portugal (12%-22%)<sup>68-73</sup>, en Estados Unidos era del 10-12% y en Japón del 11-13%<sup>74-78</sup>. La prevalencia de la resistencia al metronidazol era del 15-40% en Europa y del 20-35% en Estados Unidos, mientras que para la amoxicilina y tetraciclinas era inferior al 1%<sup>68-78</sup>. En Estados Unidos, mediante un meta-análisis, se observa un incremento de la prevalencia de resistencia a la claritromicina, desde un 4.9% en 1993-95 a un 10.1% en 1995-99<sup>79</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en Europa durante 1998, con la participación de 22 países, se observó una prevalencia de resistencia primaria a la claritromicina del 9.9%, al metronidazol del 33.1%, y a la amoxicilina del 0.8%. La resistencia a la claritromicina era más habitual en países del sur (18%) que en países del centro (9.3%) y del norte de Europa (4.2%)<sup>80</sup>.

En España durante los años 1999-2004 se observó que la prevalencia de la resistencia a claritromicina oscilaba entre el 8.7% y el 13% y a metronidazol entre el 13.8% y el 42%<sup>72, 81-84</sup>. En Sevilla, en nuestra área sanitaria, durante los años 1996-8, detectamos una prevalencia para la claritromicina del 10% y para el metronidazol del 28.6%, acordes con los datos previamente referidos<sup>85</sup>.

En publicaciones más recientes (2006-09) se muestra que, en la última década, hay en unos casos estabilidad y en otros casos incremento de la resistencia primaria a la claritromicina que justificaría el descenso progresivo de la efectividad de la triple terapia. La prevalencia de resistencia

a la amoxicilina y a las tetraciclinas sigue siendo baja. Zullo et al, en Italia durante 2004-06, detectan una prevalencia de resistencia primaria a claritromicina del 16.9%<sup>86</sup> y Boyanova et al, en Bulgaria, del 10% durante los años 1996-99 y del 17.9% durante los años 2005-07<sup>87</sup>, observándose este incremento también en otros estudios procedentes de Gran Bretaña, Korea y Japón<sup>88-90</sup>. Storskurubb et al, en Suecia, observan una baja prevalencia de resistencia primaria a la claritromicina (1.5%) y al metronidazol (16.2%), que relacionan con un bajo consumo de estos fármacos por una política antibiótica restrictiva<sup>91</sup>. Agudo et al, en Madrid (España) durante los años 2002-06, detectan en niños una elevada resistencia primaria y secundaria a la claritromicina (49.2% y 70.6%), superior a la observada para el metronidazol (32.8% y 41.2%) y una doble resistencia a claritromicina y metronidazol, primaria y secundaria, en el 15.4% y 26.5% de los casos respectivamente<sup>92</sup>. Kalach, en Francia durante los años 1999-2005, detectan también en niños una prevalencia de resistencia primaria a la claritromicina elevada (23.2%), aunque menor que en España, que se mantenía estable respecto a la observada en los años 1994-98 (22.1%)<sup>93</sup>.

### 2. Repercusión de la resistencia antibiótica

En la III Conferencia de Consenso de Maastricht se reconoce el incremento de la resistencia a la claritromicina, en relación a su mayor consumo, y se recomienda la triple terapia con IBP-CA/IBP-CM únicamente en poblaciones con una prevalencia de resistencia a la claritromicina menor del 15-20%<sup>29</sup>. La repercusión sobre la efectividad de la triple terapia es mayor en los casos de resistencia a claritromicina que en los casos de resistencia metronidazol<sup>67,94</sup>. La eficacia de la triple terapia con IBP-CA disminuye desde un 87.8% a un 18.3%, según exista sensibilidad o resistencia a la claritromicina, con una pérdida de eficacia de prácticamente el 70% y en el mismo estudio se observa que la eficacia de la triple terapia con un IBP, amoxicilina y metronidazol, según exista sensibilidad o resistencia a este último antibiótico, disminuye desde un 89.4% a un 64.4%, con una pérdida de eficacia de un 25%, y que la eficacia de la triple terapia con un IBP-CM disminuye desde un 97%, a un 0%, según exista sensibilidad o resistencia a ambos antibióticos, siendo la eficacia del 72.6% en casos de sensibilidad a claritromicina y resistencia a metronidazol y del 50% en la situación contraria<sup>67</sup>.

### 3. Mecanismos de resistencia antibiótica de *H. pylori*

Los mecanismos de resistencia antimicrobiana de *H. pylori* son esencialmente debidos a mutaciones cromosómicas<sup>68, 95</sup>, adquiridas fundamentalmente por transmisión desde un microorganismo a otro en forma vertical. Las mutaciones cromosómicas aparecerán en la descendencia y, como consecuencia, se producirá un progresivo incremento de la prevalencia de la resistencia antimicrobiana. La transferencia horizontal genética de una cepa bacteriana resistente a una susceptible, presentes simultáneamente en el estómago, no puede ser excluida.

#### 4. Métodos estudio de sensibilidad antibiótica de *H. pylori*

Los métodos de estudio de la sensibilidad antibiótica de *H. pylori* se pueden clasificar en métodos fenotípicos, más utilizados y basados en el cultivo de biopsias gástricas, como son la dilución en agar y el E-test (método del  $\epsilon$ -ímetro), y en métodos genotípicos, que permiten detectar las mutaciones cromosómicas, mediante la hibridación fluorescente "in situ" y mediante la PCR ("polimerasa chain reaction") convencional y con secuenciación, la PCR-RFLP ("restriction fragment length polymorphism") y la PCR en tiempo-real, que permite detectar las mutaciones cromosómicas directamente en las biopsias gástricas y en heces. El Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), recomienda el método de dilución en agar como el método de referencia o "gold standard" para el estudio de la sensibilidad de *H. pylori* a los antibióticos y, en concreto, para el cálculo de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI)<sup>96</sup>. La British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) recomienda, en cambio, la difusión con E-test que presenta muy buena correlación con el método de dilución en agar. El E-test tiene la ventaja de ser un método cuantitativo con una expresión directa de las CMI, y además, se adapta a las bacterias de crecimiento lento, como *H. pylori*<sup>97</sup>. Otros métodos de estudio disponibles son la dilución en caldo y la difusión en disco<sup>98, 99</sup>. Los métodos genotípicos son utilizados sobre todo para estudiar la resistencia a la claritromicina, aunque también pueden ser empleados para otros antibióticos. Las mutaciones cromosómicas, responsables de la resistencia antibiótica, pueden ser fácilmente detectadas con pruebas moleculares basadas en la hibridación fluorescente "in situ"<sup>100</sup> o en la amplificación genómica sobre todo con técnicas de PCR<sup>68</sup>.

La investigación de la resistencia antibiótica es especialmente conveniente cuando detectemos una baja efectividad de la triple terapia en la erradicación de *H. pylori* y, en pacientes concretos, tras fracaso del primer y, sobre todo, segundo tratamiento erradicador.

#### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1:1273.
- 2.- Marshall B, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
- 3.- Marshall B. *Campylobacter pyloridis* and gastritis. *J Infec Dis* 1986;153:1986.
- 4.- Martín-de-Argila C, Boixeda D, Cantón R, Mir N, de Rafael L, Gisbert J, Arocena C, García Plaza A. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:1165-1168.
- 5.- Magalhaes Queiroz D, Lizza F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11 (suppl1):1-5.
- 6.- Lehours P, Yilmaz O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12 (suppl1):1-3.
- 7.- Bruce MG, Maaroos HI. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13 (suppl 1):1-6.
- 8.- Kandulsky A, Selgras M, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* infection: A Clinical Overview. *Dig Liver Dis* 2008;40:619-26.
- 9.- Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008;40:490-6.
- 10.- Yamada T, Miwa H, Fujino T, Hirai S, Yokoyama T, Sato N. Improvement of gastric atrophy after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:405-410.
- 11.- Shirin H, Leja M, Niv Y. *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter* 2008; 13 (Suppl 1): 23-27.
- 12.- Moyaert H, Franceschi F, Roccarina D, Ducatelle R, Haesebrouck F, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection: Others *Helicobacters*. *Helicobacter* 2008; 13 (Suppl 1):45-47.
- 13.- Ferreira AC, Isomoto H, Moriyama M, Fujioka T, Machado JC, Yamaoka Y. *Helicobacter* and gastric malignancies. *Helicobacter* 2008; 13 (Suppl 1): 28-34.
- 14.- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-9.
- 15.- Malfertheiner P, Mossner J, Fischbach W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, et al. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:615-625.
- 16.- Vilaichone RK, Mahachai V, Graham DY. *Helicobacter pylori* diagnosis and management. *Gastroenterology Clinics of North America* 2006; 35:229-247.
- 17.- Gisbert JP, Badía X, Roset M, Pajares JM. The TETRA Study: A prospective evaluation of *Helicobacter pylori* "Test-and-Treat" Strategy on 736 Patients in Clinical Practice. *Helicobacter* 2004; 9:28-38.
- 18.- Gisbert JP, Calvet X, Feu F, Bory F, Cosme A, Almela P et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter* 2007; 12:279-86.
- 19.- Chey W, Wong BCY and the Practice Parameters committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102: 1808-1825.
- 20.- Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:135-143.
- 21.- Granstrom M, Lehours P, Bengtsson C, Megraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2008;13 (Suppl 1 ): 7-12.
- 22.- Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez Muñoz, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Indications, diagnostic test and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the II Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enfer Dig* 2005; 97:348-374.
- 23.- Gisbert JP, Pajares R, Pajares JM. Evolution of *Helicobacter pylori* therapy from a meta-analytical perspective. *Helicobacter* 2007; 12 (suppl 2): 50-58.
- 24.- [No authors listed]. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. European *Helicobacter Pylori* Study Group. *Gut* 1997 ; 41:8-13.
- 25.- Borody TJ, Cole P, Noonan S, Morgan A, Lenne J, Hyland L, et al.. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989 16; 151:431-5.
- 26.- Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S. Efficacy and tolerability of a short-term low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection (Abstract). *Gastroenterology* 1993;104:40A.
- 27.- Lamouliatte H, Cayla R, Regland F. Amoxicillin-clarithromycin-

- omeprazole: the best therapy for *Helicobacter pylori* infection (Abstract). *Acta Gastroenterol Belg* 1993; 56:A 139.
- 28.- Lamouliatte H. Effect of lansoprazole on *Helicobacter pylori*. *Clin Ther.* 1993; 15 Suppl B:32-6.
- 29.- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:77.
- 30.- Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Monés J, y Grupo Conferencia Española de Consenso sobre *Helicobacter pylori*. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc.)* 2005; 125:301-16.
- 31.- Caselli M, Zullo A, Maconi G, Parente F, Alvisi V, Casetti T, et al. The Working Group of the Cervia II Meeting. "Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis* 2007; 39:782-789.
- 32.- Sainz R, Borda F, Domínguez E, Gisbert JP y Grupo Conferencia Española de Consenso. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:777-784.
- 33.- Graham DY, Lu H, Yamaoka Y. Therapy for *Helicobacter pylori* infection can be improved. *Drugs* 2008;68:725-736.
- 34.- Calvet X, Gené E, López T, Gisbert JP. What is the optimal length of proton pump inhibitor-based triple therapies for *H. pylori*? A cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1067-1076.
- 35.- Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserri A, Gisbert JP. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1696-701.
- 36.- Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for *Helicobacter pylori* eradication therapy be improved?. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17 (Suppl B): 36B-40B.
- 37.- Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment.Pharmacol.Ther.* 2000; 14: 603-609.
- 38.-Gisbert JP, González L, Calvet X, García N, López, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitrimidazole. A meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1319-1328.
- 39.-Cavallaro LG, Egan B, O'Morain C, Di Mario F. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2006;11 (Suppl 1): 36-39.
- 40.-Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first-and second-line regimens proposed by the Maastricht III Consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1-5.
- 41.-Vakil N, Megraud F. Eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133: 985-1001.
- 42.- Egan BJ, Marzio L, O'Connor H, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2008; 13(Suppl 1):35-40.
- 43.- Boixeda D, Martín de Argila C, Bermejo F, López Sanroman A, Hernández Ranz F, García Plaza A. Seven-day proton pump inhibitor, amoxicillin and clarithromycin triple therapy. Factors that influence *Helicobacter pylori* eradication success. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95:202-5.
- 44.-Castro-Fernández M, Lamas E, Pérez-Pastor A, Pabón M, Aparcero R, Vargas-Romero J et al. Efficacy of triple therapy with a proton pump inhibitor, levofloxacin, and amoxicillin as first-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2009 ;101: 395-402.
- 45.- Gisbert JP, Fuentes J, Carpio D, Tito L, Guardiola J, Tomas A, et al. 7-day rescue therapy with bismuth citrate after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1249-53.
- 46.- Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, Bretagne JF, Courillo-Mallet A, De Korwin JD et al. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-7.
- 47.- Realdi G, Dore MP, Piana A, Atzei A, Carla M, Cugia L, et al. Pretreatment antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* infection: results of three randomized controlled studies. *Helicobacter* 1999;4:106-12.
- 48.- Gisbert JP, De la Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:35-44.
- 49.-Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A, Fernández-Bermejo M, Tomas A, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after *H. pylori* treatment failure: A spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:71-76.
- 50.-Gisbert JP, Castro-Fernández M, Bermejo F, Pérez-Aisa, Ducons J, Fernández-Bermejo M, Bory F, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two *H. pylori* treatment failures. *Am J Gastroenterol* 2006;101:243-247.
- 51.- Gisbert JP. "Rescue" regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *World J Gastroenterol* 2008;14:5385-402.
- 52.- Navarro-Jarabo JM, Fernández N, Sousa FL, Cabrera E, Castro M, et al. Efficacy of rifabutin-based triple therapy as second-line treatment to eradicate *Helicobacter pylori* infection. *BMC Gastroenterol (online)* 2007; Jul 25:7:31.
- 53.-Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, Cuoco L, Pirozzi G, Gasbarrini A, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1339-1343.
- 54.-Antos D, Schneider-Brachert W, Bästlein E, Hänel C, Haferland C, Buchner M, Meier E, et al. 7-day triple therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and high-dose esomeprazole in patients with known antimicrobial sensitivity. *Helicobacter* 2006;11:39-45.
- 55.-Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, Grossi L, Cappello G. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter* 2006;11:237-242.
- 56.-Nista E, Candelli M, Zocco MA, Cremonini F, Ojetti V, Finizio R, Spada C, et al. Levofloxacin-based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1985-1990.
- 57.-Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante J, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, Robledo-Andrés P, González-García G. First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:495-500.
- 58.- Gisbert JP, Fernández-Bermejo M, Molina-Infante M, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo AB, Mateos-Rodríguez JM, Robledo-Andrés P, González-García G. Levofloxacin, amoxicillin, and omeprazole as first-line triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2008;13:460-1.
- 59.- Scaccianoce G, Hassan C, Panarese A, Piglionica D, Morini S, Zullo A. *Helicobacter pylori* eradication with either 7-day or 10-day triple therapies, and with a 10-day sequential regimen. *Can J Gastroenterol* 2006; 20:113-7.
- 60.- Zullo A, Gatta L, De Francesco V, Hassan C, Ricci C, Bernabucci

- V, et al. High rate of *Helicobacter pylori* eradication with sequential therapy in elderly patients with peptic ulcer: a prospective controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1419-24.
- 61.- De Francesco V, Zullo A, Hassan C et al. The prolongation of triple therapy for *Helicobacter pylori* does not allow reaching therapeutic outcome of sequential scheme: a prospective , randomized study. *Dig Liver Dis* 2004;36:322-6.
- 62.- Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for *Helicobacter pylori* infection in patients naïve to treatment. *Ann Intern Med*. 2008; 148:923-31.
- 63.- Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Titó L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2220-3.
- 64.- Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Graham DY. Randomized Controlled Comparison of Sequential and Quadruple (Concomitant) Therapies for *H. pylori* Infection (Abstract). *Gastroenterology* 2008; 134 (suppl. 1): A-24.
- 65.- Lambert, T, Megraud F, Gerbaud G, Courvalin P. Susceptibility of *Campylobacter pyloridis* to 20 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 ; 30: 510-1.
- 66.- Pajares García JM, Pajares-Villarroya R, Gisbert JP. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:63-70.
- 67.- Megraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: Prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53: 1374-84.
- 68.- Megraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 280-322.
- 69.- Debets-Ossenkopp YJ, Herscheid A, Pot RGJ, Kuipers EJ, Kusters JG, Vandenbroucke-Grauls CM. Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazol, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline and trovafloxacin in The Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 511-5.
- 70.- Wolle K, Leodolter A, Malfertheimer P, König W. Antibiotic susceptibility of *Helicobacter pylori* in Germany: stable primary resistance from 1995 to 2000. *J Med Microbiol* 2002; 51: 705-9.
- 71.- Megraud F, Lehn N, Lind T, Bayerdörffer E, O'Morain C, Spiller R, et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicentre trial: the MACH 2 study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 2747-52.
- 72.- Cuchí Burgos E, Forné Bardera M, Quintana Riera S, Lite Lite J, Garau Alemany J. Evolution of the sensitivity of 235 strains of *Helicobacter pylori* from 1995 to 1998 and impact of antibiotic treatment. *Enferm Infec Microbiol Clin* 2002; 20: 157-60.
- 73.- Cabrita J, Oleastro M, Matos R, Manhente A, Cabral J, Barros R, et al. Features and trends in *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Lisbon area, Portugal (1990-1999). *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 1029-31.
- 74.- Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance : results of three US multicentre , doubled-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3393-8.
- 75.- Osato MS, Reddy R, Reddy SG, Penland RL, Malaty HM, Graham, DY, et al. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazol or clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1217-20.
- 76.-Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, Kawarasaki M, Nagasako T, Mizushima T, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance. *Helicobacter* 2002; 7: 306-9.
- 77.- Kato M, Yamaoka Y, Kim JJ, Reddy R, Asaka M, Kashima K, et al. Regional differences in metronidazole resistance and increasing clarithromycin resistance among *Helicobacter pylori* isolates from Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 2214-6.
- 78.-Kim JJ, Reddy R, Lee M, Kim JM, Osato MS, Graham DY, et al. Analysis of metronidazole, clarithromycin and tetracycline resistance of *Helicobacter pylori* isolates from Korea. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 459-61.
- 79.- Meyer JM, Silliman NP, Wang W, Siepmann NY, Suggs JE, Morris D et al. Risk factors for *Helicobacter pylori* resistance in the United States: The surveillance of *H. pylori* antimicrobial resistance partnership (SHARP) STUDY ,1993-1999. *Ann Intern Med* 2002; 136: 13-24.
- 80.- Glupczynski Y, Megraud F, López-Brea M, Andersen LP. European multicentre survey of in vitro antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 820-3.
- 81.- Rojas Feria M, Suárez Barrenechea AI, Conejo Gonzalo C, Hergueta Delgado P, Romero Castro R, Herreras Gutiérrez JM. Resistance of *Helicobacter pylori* to antimicrobial treatment in a Seville hospital catchment area. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 793-8.
- 82.- Toro C, García-Samaniego J, Carbó J, Iñiguez A, Alarcón T, López-Brea M, Baquero M. Prevalence of primary *Helicobacter pylori* resistance to eight antimicrobial agents in a hospital in Madrid. *Rev Esp Quimioter* 2001; 14: 172-6.
- 83.- Ferrero M, Ducóns JA, Sicilia B, Santolaria S, Sierra E , Gomollón F. Factors affecting the variation in antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* over a 3-year period. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 245-8.
- 84.- Gomollón F, Santolaria S, Sicilia B, Ferrero M, Revillo MJ, Ducóns J et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* al metronidazol y a la claritromicina: análisis descriptivo entre 1997 y 2000. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 481-5.
- 85.- García Díaz E, Romero Gómez M, Vargas J, Guil A, Bernal S, Castro M. Prevalence and clinical significance of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92: 656-60.
- 86.- Zullo A, Perna F, Hassan C, Ricci C, Saracino I, Morini S, Vaira D. Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* strains isolated in northern and central Italy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1429-34.
- 87.- Boyanova L, Gergova G, Nikolov R, Davidkov L, Kamburov V, Jelev C, et al. Prevalence and evolution of *Helicobacter pylori* resistance to 6 antibacterial agents over 12 years and correlation between susceptibility testing methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 60: 409-15.
- 88.- Chisholm SA, Teare EL, Davies K, Owen RJ. Surveillance of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* at centres in England and Wales over a six-year period (2000-2005). *Eur Surveill* 2007;12: E3-4.
- 89.- Bang SY, Han DS, Eun CS, Kim JE, Ahn SB, Sohn JH, et al. Changing patterns of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer disease. *Korean J Gastroenterol* 2007; 50: 356-62.
- 90.- Kobayashi I, Murakami K, Kato M, Kato S, Azuma T, Takahashi S et al. Changing antimicrobial susceptibility epidemiology of *Helicobacter pylori* strains in Japan between 2002 and 2005. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 4006-10.
- 91.- Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Wreiber KK, Nyhlin H, Bolling-Sternevald E et al. Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. *Helicobacter* 2006;1 1: 224- 30.

92.- Agudo S, Alarcón T, Cibrelus L, Urruzuno P, Martínez MJ, López-Brea M. High percentage of clarithromycin and metronidazole resistance in *Helicobacter pylori* isolates obtained from Spanish children. *Rev Esp Quimioter* 2009; 22: 88-92.

93.- Kalach N, Serhal L, Asmar E, Campeotto F, Bergeret M, Dehecq E et al. *Helicobacter pylori* primary resistant strains over 11 years in French children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59 :217-22.

94.- Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:343-57.

95.- Gerrits MM, Van Vliet AHM, Kuipers EJ, Kusters JG. *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. *Lancet Infect Dis* 2006; 6 :699-709.

96.- Clinical and laboratory Standard Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Nineteenth informational supplement M100-S19. Clinical and laboratory Standart Institute, Wayne, Pennsylvania, USA, January 2009;29:91.

97.- Glupczynski Y, Broutet N, Cantagrel A, Andersen LP, Alarcón T, Lopez Brea M, et al. Comparison of the E test and agar dilution method for antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 549-52.

98.- Sisto F, Maddalena M, Russello G, Bonomi A, Dubini F. Antimicrobial Susceptibility Testing of *Helicobacter pylori* determined by Microdilution Method Using a New Medium. *Curr Microbiol* 2009; 58: 559-63.

99.- Grignon, B, Tankovic J, Megraud F, Glupczynski Y, Husson MO, Conroy MC, et al. Validation of diffusion methods for macrolide susceptibility testing of *Helicobacter pylori*. *Microb Drug Resist* 2002; 8: 61-66.

100.-Vega AE, Alarcón T, Domingo D, López-Brea M. Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in frozen gastric biopsies from pediatric patients by a commercially available fluorescent in situ hybridization. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 59(4): 421-3.

# HEPATITIS CRÓNICA B: ASPECTOS PRÁCTICOS SOBRE EL TRATAMIENTO

J. Salmerón-Escobar<sup>1,2</sup>, A. Gila<sup>1,2</sup>, R. López<sup>1</sup>, A. Selfa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo, Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

<sup>2</sup>CIBEREHD (Instituto de Salud Carlos III).

## Introducción

El virus de la hepatitis B (VHB) representa un grave problema, se calcula que en el mundo hay unos 350 millones de personas infectadas. El VHB no es citopático y la respuesta depende de la relación entre la replicación del virus y el estado inmunológico del paciente. En la historia natural destacan dos mecanismos de transmisión. El primero, es la transmisión vertical de la madre a los recién nacidos, en este caso el paciente puede tener una fase de inmunotolerancia con ALT normal y alta carga viral durante mucho tiempo. El segundo, es la transmisión de persona a persona, que ocurre en los adolescentes y adultos y se caracteriza por una fase de inmunorreacción, con ALT aumentada y menor carga viral, en estos pacientes la fase de inmutolerancia o es muy corta o no aparece. Durante los periodos de actividad la progresión a fibrosis avanzada puede ser importante. La posibilidad de negativizar el AgHBs durante la fase de portador inactivo del virus es rara de forma natural y algo más frecuente después del tratamiento, menos del 5% a largo plazo. Por último, en las formas evolutivas la morbilidad es importante, ya que 5 años después de realizar el diagnóstico la incidencia de desarrollar una cirrosis hepática (CH) varía del 8% al 20%. En los cirróticos la posibilidad de terminar en un carcinoma hepatocelular (CHC) es del 2% al 5% por año. En cambio, en la inmunotolerancia y en los portadores inactivos las posibilidades de desarrollar un CHC es poco frecuente.

Los esfuerzos para mejorar la prevención serán determinantes para conseguir la erradicación de la enfermedad. En cambio, el tratamiento, que es cada vez más

efectivo, disminuirá la morbilidad y mortalidad de los pacientes con infección por el VHB. Son tantos los avances de la última década, que han cambiado por completo el planteamiento diagnóstico y terapéutico. En el diagnóstico hemos pasado del estudio de los marcadores serológicos a la detección del DNA-VHB por PCR en tiempo real, con este método el límite inferior de detección es de 5-10 UI/ml y el superior de 8-9 log<sub>10</sub> UI/mL. Los avances en el tratamiento también son muy importantes, por el momento se han aprobado 6 fármacos: lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir, tenofovir e interferón pegilado (IFN-Peg). Los tres últimos son los más activos y se han considerado como fármacos de primera línea según la guía europea<sup>1</sup> y norteamericana<sup>2</sup>.

## Objetivos del tratamiento

El objetivo más importante del tratamiento es evitar el desarrollo de la CH y el CHC y, por lo tanto, la muerte relacionada con el VHB. Este objetivo es difícil de conseguir y de demostrar, ya que el seguimiento de los ensayos clínicos es demasiado corto para que se pueda confirmar de una forma irrefutable un cambio en la evolución a largo plazo. Tampoco con el tratamiento se consigue la erradicación completa del VHB, ya que no se elimina el DNAccc de los hepatocitos. En la práctica clínica el objetivo final del tratamiento es que el DNA-VHB sea negativo y que los pacientes AgHBe positivo seroconviertan a anti-HBe. Sin embargo, lo más deseable es que el AgHBs se haga negativo seguido de la seroconversión a anti-HBs, porque esto se ha relacionado con una disminución del riesgo de desarrollar una CH y un CHC y con una mayor supervivencia. Por último, otro objetivo del tratamiento es la mejoría histológica.

### CORRESPONDENCIA

Javier Salmerón Escobar  
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario San Cecilio  
c/ Dr. Oloriz nº16, 18012 Granada.  
Telefono 958023164  
fsalmero@ugr.es

## Indicaciones del tratamiento

Las situaciones de infección por el VHB son muy diferentes y no es fácil conocer, teniendo en cuenta la historia natural, los pacientes que deben ser tratados. Aparentemente el tratamiento se debería indicar a los pacientes que tienen una enfermedad activa o una enfermedad avanzada que nos indique la posibilidad futura de una CH o CHC. Por el contrario, el tratamiento puede ser diferido en los que tienen un bajo riesgo de enfermedad progresiva, en las fases iniciales de la enfermedad o en estado quiescente.

ALT, DNA-VHB y biopsia hepática. Se piensa que se puede indicar el tratamiento según la carga viral sin tener en cuenta otros factores como la ALT y la biopsia hepática. Esto se basa en la relación estrecha que hay entre los niveles de DNA-VHB y la CH o el CHC. No obstante, la decisión de tratar a un paciente, excepto en las indicaciones de tratamiento urgente, se deben tomar teniendo en cuenta los tres factores.

Inicialmente debemos valorar el DNA-VHB y si es necesario en más de una ocasión. En cualquier caso es muy importante tener más de una determinación de ALT y de DNA durante un periodo mínimo de unos 6 meses.

AgHBe positivo. Aunque el punto de corte del DNA-VHB se está variando constantemente, se acepta que los pacientes con DNA-VHB >20.000 UI/ml tienen indicación de tratamiento, en la guía europea el corte lo sitúa en >2.000 UI/ml y esto probablemente no sea real. Según la ALT tenemos tres situaciones posibles: (a) si el aumento de ALT es 2xLN (límite normal) se deberían tratar sin ninguna otra consideración; (b) si el aumento de ALT es entre 1-2xLN se deberían tratar los casos en que la biopsia hepática muestre una actividad necroinflamatoria y fibrosis significativa, al menos A2 y F2 según METAVIR y (c) los pacientes con ALT normal que no tienen indicación de biopsia ni de tratamiento.

AgHBe negativo. Las recomendaciones son muy parecidas a las anteriores y se puede seguir el mismo esquema, solo cambia el punto de corte del DNA-VHB, en este caso es >2.000 UI/ml.

## Fármacos

Interferón pegilado. El IFN-peg está considerado como un fármaco de primera línea en el tratamiento de la infección crónica por el VHB. Se piensa que solo una completa y vigorosa respuesta inmune consiguen la eliminación del virus. Esto significa que la respuesta virológica sostenida requiere una inducción de la respuesta inmune del huésped, la cual se podría conseguir con un tratamiento inmunomodulador como el IFN-peg. Su mayor ventaja es que se trata de un tratamiento finito, pero la mayor desventaja es sus efectos adversos y las reactivaciones virales cuando se suspende el tratamiento, especialmente en los AgHBe-vo. Aproximadamente, después de un año de tratamiento el 30% de los AgHBe+vo y el 40% de los AgHBe-vo presenta una respuesta virológica 6 meses después de suspender el fármaco, esta respuesta es prolongada en el 80% de los AgHBe+vo pero solo en el 50% de los AgHBe-vo<sup>3</sup>. En general, el IFN-peg está indicado en los AgHBe+vo, genotipo A, con ALT aumentadas y el DNA-VHB <109 UI/mL. Las diferencias más importantes entre el IFN-peg y los NUC están recogidas en la **tabla 3**<sup>4</sup>.

Análogos de los nucleos(t)idos. Se dividen en los siguientes grupos:

1. L-nucleósidos como lamivudina (LAM) y telbivudina (TBV), tienen una estructura similar y también un patrón de resistencias parecido, como es lógico hay que tener en cuenta las resistencias cruzadas. Los pacientes con alta carga viral basal y que no negativizan el virus en los primeros 6 meses son los que desarrollan más resistencias. La barrera genética a la resistencia del VHB es baja. La emtricitabina pertenece a este grupo, pero solo se administra asociada al tenofovir (TDF) y se denomina Truvada.

2. Fosfonatos acíclicos, son el adefovir (ADV) y el tenofovir (TDV) (análogos de los nucleótidos). Tienen una estructura similar. Los estudios in vitro indican que los dos fármacos tienen una potencia similar, pero en la clínica el TDV es mucho más efectivo, ya que la dosis administrada es 30 veces superior. La barrera genética para la resistencia del VHB es alta con el TDV e intermedia o baja con el ADV.

3. Grupo ciclopentano. El entecavir (ETV) pertenece a este grupo. Tiene una alta barrera genética, lo que significa que el virus tiene que acumular varias mutaciones para que se origine la recidiva o breakthrough.

La dosis de los NUC se debe de reducir de acuerdo con el aclaramiento de creatinina, a modo de ejemplo se indica según la guía AASLD 2 las diferentes dosis con el ETV y TDV (**tabla 1**).

**Tabla 1. Dosis del entecavir y tenofovir según función renal.**

Aclaramiento creatinina (mg/min)	Dosis fármaco (mg)
<b>Entecavir</b>	
≥ 50	0.5 /día
30-49	0.25 /día ó 0.5/48h.
10-29	0.15/día ó 0.5/72h.
<10 o diálisis	0.05/día ó 0.5/7días
<b>Tenofovir</b>	
≥ 50	300 /24h
30-49	300/48h.
10-29	300/72-96h.
<10 y diálisis	300/7días o 12 h. después de diálisis
<10 sin diálisis	No recomendado

**Tabla 2. Indicaciones urgentes del tratamiento.**

	DNA-VHB	ALT	Tratamiento
CH descompensada	positivo	normal o aumentada	NUC*
CH compensada	>2.000 UI/mL <2.000 UI/mL	normal o aumentada aumentada	NUC* NUC *
I. Hepática aguda	positivo	cualquier valor	NUC*
Reactivaciones graves	positivo	aumento >10xLN	NUC*

\* Preferible entecavir o tenofovir

LN = límite normal

## Cuándo tratar

Las necesidades del tratamiento se pueden dividir en los siguientes grupos<sup>5, 6</sup>.

1. Pacientes que necesitan tratamiento urgente (**tabla 2**). El tratamiento está claramente indicado sin ningún tipo de demora en: (a) los pacientes que presenta un deterioro rápido de la función hepática; (b) la CH descompensada (ascitis, encefalopatía o hemorragia por varices esofágicas); (c) CH compensada, (d) los pacientes AgHBs positivo, independientemente del DNA-VHB, que reciben tratamiento inmunosupresor; (e) en la insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante está indicado el tratamiento urgente, mientras que en una hepatitis aguda no es necesario; (f) por último, es necesario tratar a los enfermos que presentan reactivaciones graves de la enfermedad con ictericia. En general, los NUC son los indicados, el IFN-peg está contraindicado porque puede facilitar el fallo hepático.

2. Pacientes en los que el tratamiento es recomendable pero no urgente. En este grupo la decisión del tratamiento depende de la historia natural de la enfermedad. Las guías de tratamiento optan por tratar a los pacientes con infección crónica del VHB, aumento del DNA-VHB, de la ALT e inflamación y fibrosis en la biopsia hepática, al menos A2 y F2 según METAVIR. Estos datos indican la progresión de la enfermedad. No obstante, la evolución de la enfermedad puede ser favorable en los pacientes menores de 40 años, incluso en los AgHBe positivos puede aparecer la seroconversión espontánea a anti-HBe. Esto indica que dependiendo del caso un paciente menor de 30 a 40 años no necesita un tratamiento inmediato y se podría vigilar. Sin embargo, después de esa edad y si continúa el aumento de la ALT y persiste la actividad necroinflamatoria hepática se debería tratar. En un estudio reciente publicado, analizan la evolución de los pacientes AgHBe positivos según la edad de seroconversión anti-HBe. Se puede comprobar que los pacientes que seroconvierten antes de los 30 años tienen menos posibilidades de presentar una hepatitis crónica anti-HBe positiva y una cirrosis hepática si son comparados con los pacientes que seroconvierten entre 30 y 40 años, pero, sobre todo, si la seroconversión es después de los 40 años. Por lo tanto, hay una edad límite, aproximadamente a los 30 años, en donde es difícil que aparezcan problemas serios derivados de la infección crónica<sup>7</sup>. En los pacientes con hepatitis crónica que no están en fase cirrótica el tratamiento se indica dependiendo

del aumento de ALT y de las lesiones histológicas, como se ha comentado anteriormente.

3. Pacientes que no necesitan tratamiento. Hay un grupo de pacientes que no se deben tratar: (a) durante la fase de inmunotolerancia, que se caracteriza por altos niveles de DNA-VHB, ALT normal y sin lesiones histológicas (no está indicada la biopsia hepática); (b) los portadores inactivos del AgHBs, es decir, bajos niveles de DNA-VHB (<2.000 UI/mL) y ALT normal, en ocasiones son difíciles de diferenciar de los pacientes con hepatitis crónica AgHBe-vo con baja carga viral que tienen periodos muy largos de ALT normal, habitualmente el seguimiento los diferencia, ya que con el tiempo la ALT y la carga viral aumentan; (c) por último, la infección latente u oculta del VHB, caracterizada por AgHBs-vo y DNA-VHB+vo.

## Elección del fármaco

El fármaco ideal es el que tiene una potente acción antiviral, mínimas resistencias, mínimos efectos adversos, previene las complicaciones y tiene un precio razonable. En la actualidad tenemos dos tipos de fármacos: el IFN-peg y los NUC. De una manera general se podría afirmar que cualquier fármaco está indicado en los pacientes con hepatitis B crónica, excepto en la cirrosis compensada o descompensada que se usan los NUCs. Por otro lado, hay una tendencia general a indicar el IFN-peg en los pacientes AgHBe+vo, sobre todo si son genotipo A y tienen factores predictivos favorables al IFN-peg, en el resto se indican los NUC. A modo de orientación, en la **tabla 3** se hacen unas consideraciones generales sobre las preferencias del IFN-peg o los NUCs. Los fármacos que se han considerado de primera línea por su efectividad y la baja tasa de resistencias son el IFN-peg, el entecavir y el tenofovir. También es necesario considerar el precio, el coste al año en precio ascendente de los diferentes fármacos es: LAM 1.062€, TDV 4.221€, ETV (0.5 mg) 5.504€, TBV 5.544€, ADV 5657€, IFN-peg 8.318€. Aunque el IFN-peg es el más caro, hay que tener en cuenta que es un tratamiento finito, mientras que en el resto es indefinido y no se considera el precio de los siguientes años.

**Tabla 3. Diferencias más importantes entre el interferón pegilado y los análogos de los nucleós(t)idos.**

	Interferón pegilado	Núcleos(t)idos
Vía administración	Subcutánea	Oral
Tolerancia	Mala	Excelente
Duración tratamiento	48 semanas	Indefinida >80%
Supresión máxima DNA log <sub>10</sub>	4.5	6.9
Genotipo	A (AgHBe +vo)	Cualquier genotipo
Efectividad si DNA>109UI/ml	+	+++
Seroconversión AgHBe 1 año	~30%	~20%
Seroconversión AgHBe >1 año	No disponible	30-50%
Perdida de AgHBs 1 año	3%-4%	0%-3% (2 años: 3-5%)
Resistencias	Nula	LAM+++ , ADV++ , TBV++ , ETV , TDF-
CH compensada	No recomendable	Retrasa descompensación
CH descompensada	Contraindicado	Puede salvar la vida
Coste/ 1 año	8.318 € (α2a)	ETV 5.504 € (0.5 mg) TDV 4.221 €

Tratamiento de los pacientes AgHBe positivo. La seroconversión a anti-HBe durante el primer año es más frecuente con el IFN-peg (tabla 4). Sin embargo, los NUCs presentan una tasa de seroconversión que aumenta progresivamente con el tiempo de administración, llegando ~50% a los 4 ó 5 años. Otro aspecto llamativo es que la tasa de seroconversión es parecida entre los diferentes NUCs y no hay diferencias llamativas entre ellos. Esto contrasta con la tasa de DNA-VHB negativo (tabla 5) según la duración del tratamiento: los análogos más potentes como el ETV y el TDV mantienen tasas de DNA-VHB-vo superiores a los de menor potencia, como LAM,

ADV o TBV; estas diferencias se van incrementando según el tiempo de tratamiento. Aunque no se consiga la seroconversión es básico que se mantenga la carga viral negativa, ya que es muy beneficioso para evitar el desarrollo de CH y CHC. Como ya se ha comentado, los fármacos de primera línea son el IFN-peg, ETV y TDV. No obstante, en los pacientes AgHBe+vo el IFN-peg tiene mayor indicación y habría que valorar cada paciente según los datos reflejados en la tabla 3 para saber si responderán con el IFN-peg. En cualquier caso hay que conocer las preferencias de los enfermos, los efectos adversos del IFN-peg son importantes y esto disminuye la motivación.

**Tabla 4. AgHBe positivo, seroconversión: resultados a largo plazo (estudios no comparables).**

Años/fármaco	1	2	3	4	5
LAM	22%	29%	40%	47%	50%
ADV	24%	29%	43%	48%	
TBV	22%	30%			
ETV	22%	31%	39%	49%	
TDV	21%	27%			
IFN-peg	30%				

**Tabla 5. AgHBe positivo: DNA-VHB-vo resultados a largo plazo (estudios no comparables)**

Años/fármaco	1	2	3	4
LAM	40%	36%	48%	39%
ADV	21%	40%	68%	
TBV	60%	56%		
ETV	67%	80%	82%	
TDF	74%	78%		
IFN-peg	25%	14%		

Otro aspecto a tener en consideración es que los NUCs se administran a largo plazo y es difícil retirarlos, pero tienen la ventaja que consiguen negativizar la carga viral con el tiempo en una mayor proporción de pacientes (tabla 5). En teoría, los NUCs se pueden suspender después del periodo de consolidación, es decir, de 6 a 12 meses después de la seroconversión a anti-HBe, aunque esto hay que realizarlo bajo vigilancia, pues hay una cierta tendencia a la reactivación viral después de suspender el fármaco.

Tratamiento de los pacientes AgHBe negativo. Quizás en este grupo sea más fácil elegir el tratamiento más beneficioso. La efectividad del IFN-peg disminuye con el tiempo, ya que este fármaco se suspende al año. Por otro lado, los análogos dependiendo de su tasa de resistencia mantiene la carga viral negativa. Así la LAM y los fármacos con baja barrera genética para las resistencias al VHB pierden efectividad con el tiempo. En cambio, los que tienen una alta barrera genética para las resistencias del VHB, como el ETV y TDV, mantienen la tasa de negativización del DNA-VHB alrededor del 90% (tabla 6). En consecuencia son estos fármacos los que tienen preferencia. El tratamiento tiene que ser indefinido, lo normal es que se reactive la enfermedad al suspender los NUC.

Monoterapia frente a tratamiento combinado. En teoría, la ventaja del tratamiento combinado, sobre todo si los fármacos no tienen resistencias cruzadas, sería prevenir o retrasar la aparición de mutantes resistentes del VHB; incluso la combinación podría favorecer el sinergismo e incrementar la potencia antiviral. Sin embargo, los aspectos negativos son: (a) mayor coste; (b) aumento de los efectos adversos; (c) disminución de la eficacia debido a mecanismos competitivos e interferencias entre los fármacos en lugar de favorecer el sinergismo: aunque tienen mecanismos de acción diferentes todos bloquean de forma competitiva la actividad de la DNA-polimerasa; (d) peor adherencia al tomar más de un fármaco, no para Truvada; (e) por último, si la combinación es insuficiente para prevenir las resistencias existe el riesgo de resistencias a varios fármacos<sup>9</sup>. Otro aspecto muy importante es que los fármacos actuales tienen una gran efectividad y potencia antiviral, es decir, es difícil buscar una mayor acción antiviral que la que ofrece el ETV o TDF en monoterapia. Por otro lado, aunque la asociación de fármacos con baja barrera genética como la LAM y ADV puede incrementar la acción antiviral, esto no sucede con los actuales (ETV y TDV). También se ha ensayado la asociación de IFN-peg con LAM sin resultados positivos, se desconoce si el ETV o TDV podrían

**Tabla 6. AgHBe negativo: DNA-VHB negativo resultados a largo plazo (estudios no comparables)**

Años/fármaco	1	2	3	4	5
LAM	72%	77%	48%	39%	39%
ADV	51%	71%	77%	78%	67%
TBV	88%	78%			
ETV	90%	94%			
TDV	91%	91%			
INF-peg	63%	14%			

**Tabla 7. Resistencias de los análogos de los nucleósidos: resultados a largo plazo.**

Años/fármaco	1	2	3	4	5
LAM	24%	38%	49%	67%	70%
ADV	0%	3%	11%	18%	29%
TBV	4%	22%			
ETV	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%	1.2%
TDV	0%	0%			

aportar algo en el tratamiento combinado con IFN-peg. En resumen, no se ha demostrado las ventajas de la combinación de los fármacos más potentes en el tratamiento de los pacientes naive con hepatitis crónica. En cambio, su uso puede estar indicado en los pacientes con CH, sobre todo descompensados, antes del trasplante hepático, en coinfectados con VHB/VIH en tratamiento antirretroviral y en aquellos con resistencias previas a otros NUCs menos potentes, para estos enfermos hay que seleccionar más de un fármaco sin resistencias cruzadas.

## Resistencias a los análogos de nucleósidos

Resistencia genotípica, virológica y bioquímica. Los NUCs son fármacos muy bien tolerados con pocos efectos adversos y muy efectivos, son muchos los pacientes con una CH descompensada que han podido acceder al trasplante hepático gracias a los NUC. Por desgracia, el problema fundamental deriva de las resistencias virales, sobre todo cuando se administran a largo plazo (**tabla 7**). Los fármacos que originan una mayor tasa de resistencias son la LAM seguido del TBV y ADV. En cambio, el ETV y TDV apenas dan lugar a resistencias y lo más importante es que con el tiempo no aumentan las tasas de resistencias, al menos en tratamientos durante 5 años con ETV. Las fases que aparecen son las siguientes<sup>9</sup>:

1. La resistencia genotípica, que se demuestra por secuenciación directa o por INNO-LiPA; es muy raro que se puedan detectar las mutaciones antes del tratamiento, menos del 5% con test muy sensibles. La ventaja de los métodos de secuenciación es que nos permite estudiar mutaciones desconocidas que habría que comprobar si confieren resistencias (estudio fenotípico) y la mayor desventaja es su menor sensibilidad con respecto al INNO-LiPA: la secuenciación no detecta una población de mutaciones menores del 20%, en cambio, el INNO-LiPA es menos del 5%. En esta fase comienza a aumentar la carga viral y las transaminasas son normales.

2. La recidiva virológica o breakthrough, que se demuestra por aumento de la carga viral. En esta fase ya aparecen las mutaciones secundarias o compensatorias y la carga viral es tan alta como antes del tratamiento.

3. La recidiva bioquímica o aumento de la ALT.

En los enfermos que no presentan una CH es muy difícil que aparezca con la resistencia una ictericia y fallo hepático, pero esto es más probable si la hepatopatía es avanzada. Por último, antes de hacer un estudio genotípico es muy importante preguntar al paciente si se está tomando la medicación, con los fármacos actuales tan potentes es más probable que se trate de una falta de adherencia que de una verdadera resistencia.

Mutaciones primarias y secundarias o compensatorias. Habitualmente los virus mutantes (mutaciones primarias) tienen menos capacidad de replicación que los virus salvajes, pero sobreviven en presencia de los fármacos antivirales. Con el tiempo, aparecen mutaciones secundarias o compensatorias, las cuales restauran el defecto funcional en la DNA-polimerasa que tienen las mutaciones primarias originadas por el fármaco. Las mutaciones compensatorias permiten al virus mutado replicarse casi a los mismos niveles que el virus salvaje, originando en este momento un aumento importante de la carga viral y el desarrollo de la resistencia viral al fármaco. Clínicamente la potencia de un fármaco se mide por lo rápido que suprime la replicación viral con el menor riesgo de resistencias. En otras palabras, el ETV y TDV que rápidamente disminuyen la carga viral tienen menos posibilidad de originar resistencias que la TBV o ADV, que tienen una menor acción antiviral y suprimen incompletamente la replicación viral. La barrera genética de resistencia a un fármaco se define como el número de mutaciones que tiene que acumular un virus para que se haga resistente a un fármaco: a mayor número de mutaciones mayor barrera genética (ETV, TDV) y si son pocas o una sola mutación la barrera genética es baja (LAM, ADV, TBV).

Estudio de la resistencia fenotípica. Para saber que una mutación confiere resistencia a un fármaco hay que realizar lo que se conoce como resistencia fenotípica, que es la confirmación *in vitro*<sup>10</sup> de que esa mutación disminuye la susceptibilidad al fármaco. Se estudia *in vitro* la concentración efectiva (CE50) de un fármaco para conseguir disminuir la replicación viral, a mayor concentración de fármaco significa que esa mutación es resistente a ese fármaco, es necesario usar controles. Por lo tanto, cuando se detecta por los test genotípicos una mutación desconocida hay que comprobar mediante el

**Tabla 8. Tratamiento de las resistencias.**

	Fármaco	Añadir	Cambiar
Truvada Si tratamiento combinado	Lamivudina	Tenofovir Adefovir	Tenofovir
	Telbivudina	Tenofovir Adefovir	Tenofovir
	Adefovir	Entecavir Lamivudina Telbivudina Tenofovir	Entecavir Tenofovir?
	Entecavir	Tenofovir Adefovir	Tenofovir
	Tenofovir? no descrita	Entecavir Telbivudina Lamivudina	Entecavir

estudio fenotípico si esa mutación origina una resistencia real al fármaco. Esto está reservado para laboratorios especiales de virología y no es necesario realizarlo en la práctica clínica.

Tratamiento de las resistencias. En general el tratamiento de las resistencias consiste en añadir otro fármaco sin reacciones cruzadas en lugar de cambiarlo por el fármaco más activo (tabla 8). Por lo tanto, si la resistencia es a un análogo de los nucleósidos se añadiría un análogo de los nucleótidos y a la inversa, esta es una regla de oro que no se debe olvidar. La base teórica es que al añadir un segundo fármaco se evitan las resistencias a múltiples NUCs. Esto era cierto cuando no se disponían de análogos tan potentes como el ETV o TDV. En la actualidad no hay datos que nos aseguren que añadir sea mejor que cambiar y hay que tener en cuenta que podemos estar usando asociaciones que no han demostrado su seguridad, además de incrementar el coste.

Recientemente, se ha demostrado que el cambio a TDV en los pacientes resistentes a LAM es muy efectivo; en cambio, solo el 50% de los pacientes resistentes al ADV respondía con TDV en monoterapia<sup>11</sup>. Hasta que no tengamos una mayor evidencia se considera una buena práctica clínica añadir un fármaco sin resistencias cruzadas, sin embargo, la opción de cambiar a un fármaco potente como el ETV o TDV cada vez parece más clara y segura. En caso de resistencia a la LAM no está indicado añadir o cambiar a ETV, ya que las resistencias a largo plazo pueden alcanzar el 50%. Tampoco parece una buena opción añadir o cambiar a TDV en los pacientes resistentes al ADF<sup>10</sup>. Hay muchas asociaciones que no se conocen si a largo plazo pueden ocasionar efectos adversos indeseables, una alternativa si se decide por la asociación es usar truvada, que se ha comprobado segura en pacientes VIH a largo plazo. En los cirróticos es más seguro añadir que cambiar por el peligro de descompensaciones graves. Es importante tratar las resistencias tan pronto como sea posible, la respuesta virológica será mejor si las resistencias son detectadas y

tratadas en las primeras fases mediante el estudio genotípico que más tarde cuando se produce la recidiva bioquímica.

## Reactivaciones y profilaxis de los pacientes AgHBs positivo que reciben tratamiento inmunosupresor

Hay que prestar mucha atención a las reactivaciones que aparecen en los pacientes con infecciones inactivas o infecciones crónicas leves que no están siendo tratadas cuando se administran inmunosupresores<sup>12</sup>. Estas reactivaciones pueden ser graves y se han descrito con los inmunosupresores, sobre todo con el rituximab (anticuerpo monoclonal contra CD20), o con los inmunomoduladores como el infliximab. Por lo tanto, habría que conocer el AgHBs y anti-HBc antes de someter al paciente a un tratamiento inmunosupresor. En todos los pacientes AgHBs positivo, portadores inactivos o con hepatitis crónica leve sin tratamiento, se debería hacer profilaxis con tratamiento antiviral antes del tratamiento inmunosupresor o con inmunomoduladores. Aunque no hay estudios suficientes para hacer una indicación clara, los que son anti-HBc positivos y AgHBs negativo, no tienen indicación excepto en los trasplantados de órganos sólidos o de médula ósea; el resto se deben vigilar sin profilaxis. El tratamiento depende de la duración y si tienen alguna hepatopatía de base, en tratamientos cortos se puede usar la LAM. En cambio, si el tratamiento es prolongado o tienen una hepatopatía leve no tratada previamente se debe usar el ETV o TDV.

## El VHB durante la gestación: tratamiento

Aunque en la mujer gestante existe cierto grado de inmunotolerancia, el curso clínico de la infección crónica por el VHB no cambia durante el embarazo. No obstante, hay que evitar las reactivaciones de la enfermedad, porque pueden ser peligrosas para la madre e incluso para el hijo. Se ha observado una relación significativa entre las embarazadas infectadas por el VHB y la diabetes gestacional<sup>13</sup>. La administración de gammaglobulina específica en las primeras 12 horas del nacimiento junto a la vacuna son muy efectivas, anulando el riesgo de transmisión; para ello es necesario el cribado de las embarazadas. Si después de una correcta profilaxis se produce la infección, hay que pensar que las tasas de viremia materna son muy elevadas, que es un virus mutante o bien ciertas características genéticas en el niño que hacen que la vacunación sea inefectiva. Aunque el VHB puede ser detectado en la leche materna, se permite este tipo de alimentación en los niños correctamente inmunizados; los análogos de los nucleósidos o nucleótidos (NUCs) pueden ser detectados en la leche materna.

Seguridad de los fármacos antivirales en la gestante VHB. Es sabido que los NUCs son fármacos muy seguros y con pocos efectos adversos. La seguridad del tratamiento antiviral durante la gestación y la lactancia materna no está bien definida y es difícil hacer unas recomendaciones claras. En cualquier caso el IFN-peg está contraindicado durante la

gestación por su efecto anti-proliferativo; por lo tanto, solo se pueden administrar los NUCs, pero en casos muy concretos.

La FDA ha clasificado la seguridad de la medicación durante la gestación en 5 categorías. Es evidente, si consideramos que la infección crónica del VHB es una enfermedad estable y que puede permanecer unos meses sin tratamiento sin mayores problemas, que los supuestos D y X de la clasificación de la FDA no tienen ninguna aplicación en las gestantes VHB. La FDA considera a la LAM, el ADV y el ETV como categoría C, y la TBV y el TDV como categoría B, es decir, siempre que sea necesario se debería elegir el fármaco más seguro, los de categoría B.

Problemática e indicaciones del tratamiento antiviral en las gestantes con infección crónica por el VHB. Las situaciones que se pueden presentar son muy diversas y la respuesta terapéutica tiene también que ser diferente. Sin embargo, hay un factor determinante a la hora de tomar una decisión y es la evolución de la hepatopatía. Si la hepatopatía es leve y compensada, como ocurre en la mayoría de los casos, se puede optar por suspender o no comenzar el tratamiento. En cambio, si la hepatopatía está evolucionada o descompensada, el tratamiento es casi obligatorio, aunque se sabe que las posibilidades de embarazo disminuyen drásticamente conforme la hepatopatía está más evolucionada. Es raro que pueda ocurrir una gestación en pacientes con cirrosis hepática, sobre todo si está descompensada, por la amenorrea o bien porque los ciclos son anovulatorios, lo que dificulta la concepción. Los diferentes supuestos que nos podemos encontrar son los siguientes:

1. Mujer joven que está infectada por el VHB y no está recibiendo tratamiento y desea tener un hijo, lo más recomendable sería estudiar la hepatopatía y si no está avanzada el mejor consejo es que intente tener ese hijo deseado y, posteriormente, si tiene indicación de tratamiento se iniciaría después del parto.

2. Mujer que está recibiendo tratamiento para la infección por el VHB y desea quedarse embarazada. Lógicamente hay que atender primero a la evolución de la enfermedad durante ese tratamiento: si se presume que está próximo a la seroconversión en las AgHBe positivas o si está negativizando el virus en las AgHBe negativas, se recomendaría esperar un poco hasta conseguir los objetivos del tratamiento. Pero es sabido, que en muchos casos, sobre todo con los NUC, el tratamiento es indefinido y, más tarde o temprano, será necesario plantear la retirada del fármaco para posibilitar el embarazo. De momento, hasta que no se esté seguro de que estos fármacos se pueden administrar durante el embarazo no es recomendable su uso, excepto si la hepatopatía está muy evolucionada y se teme una descompensación al suspender el tratamiento. Esta situación, que no está recogida en las guías de práctica clínica, hay que comentarla y explicarla a la paciente para tomar una decisión conjunta, teniendo en cuenta que hay algunos datos que demuestran la seguridad de los NUCs de categoría B e incluso de categoría C durante el embarazo. Por lo tanto, analizando los riesgos y los beneficios

se podría administrar en la gestante en casos concretos los fármacos de categoría B (tenofovir y telbivudina), pero con una información detallada y previa autorización.

3. Mujer que se queda embarazada estando en tratamiento antiviral. Es muy parecido al anterior, solo que ahora tenemos que tomar la decisión inmediatamente. Lo lógico es retirar la medicación en caso de hepatopatía compensada y seguir con el tratamiento si es avanzada.

Necesidad del tratamiento antiviral para disminuir la transmisión vertical del VHB. En todas las gestantes se debe determinar el AgHBs y a los hijos de las positivas se debe hacer una inmunoprofilaxis con gammaglobulina específica y vacuna. Los resultados son muy buenos y se consigue que el 90-95% de los neonatos desarrollen anti-HBs, que indican que la profilaxis ha sido muy efectiva y están protegidos de cualquier tipo de infección VHB. En el 5-10% restante el fallo de la profilaxis se debe a transmisión intrauterina, mutaciones del virus, que no se ha completado todas las dosis o que la madre tiene unos niveles de DNA-VHB  $> 8 \log_{10} \text{ UI/mL}^{14}$ . Se ha demostrado que la administración de LAM en el tercer trimestre es segura y disminuye las posibilidades de transmisión vertical en las madres con alta carga viral.

Exacerbación de la enfermedad después del parto. Durante la gestación se produce un estado de inmunotolerancia que desaparece después del parto, esto conlleva a una inmunorreactividad que puede conducir a una exacerbación de la enfermedad, como se ha descrito en las hepatitis autoinmunes. Lo que sugiere que si iniciamos un tratamiento durante la gestación habría que continuarlo después del parto y sería mejor elegir el fármaco con mayor actividad antiviral, menos resistencias y que se puede usar en el embarazo, como el tenofovir.

## Efectos adversos

Los análogos pueden originar EEAA a largo plazo, ya que los inhibidores de la DNA-polimerasa pueden afectar la replicación del DNA mitocondrial, el entecavir es el que tiene menos toxicidad mitocondrial. Potencialmente, esta reducción del DNA mitocondrial originaría manifestaciones clínicas secundarias a la toxicidad mitocondrial como neuropatía, miopatía, acidosis láctica, esteatosis hepática o pancreatitis; no obstante, estos EEAA rara vez se observan con los nucleósidos. El adefovir y tenofovir se deben dosificar según función renal porque pueden originar toxicidad renal tubular proximal que habitualmente es reversible. También el uso prolongado de tenofovir puede disminuir la densidad mineral ósea. Por último, con la telbivudina se han descrito aumento de la CPK en el 15% de los pacientes, además de los cuadros de miopatías.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J. Hepatol* 2009; 50: 227-242
2. Lok ASF, Mahon BJMc. AASLD Practice Guidelines. Chronic Hepatitis B: Update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 1-36
3. Perrillo R. Benefits and risks of interferon therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S103-S111
4. Dienstag JL. Benefits and risks of nucleoside analog therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S112-S121
5. Degertekin B, Lok A. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S129- S137
6. Sorrel MF, Belongia EA, Costa J, Garen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, et al. National Institutes of Health Consensus Development. Conference statement: management of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S4-S12
7. Chen Y, Chu C, Liaw Y. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51:435-444
8. Terrault NA. Benefits and risks of combination therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S122-S128
9. Chany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009; 49: S174-S184
10. Durantel D, Carrouée-Durantel S, Werle-Lapostolle BW, Brunelle MN, Pichoud Ch, Trépo Ch, Zoulim F. A new strategy for studying in vitro the drug susceptibility of clinical isolates of human hepatitis B virus. *Hepatology* 2004; 40: 855-864.
11. Van Bömmel F, De Man RA, Wedemeyer H, Deterding K, Petersen J, Buggisch P, Erhardt A, et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for Hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology* 2010; 51: 73-80.
12. Hoffnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: S156-S165
13. Lao TT, Chan BCP, Leung WC, Ho LF, Tse KY. Maternal hepatitis B infection and gestational diabetes mellitus. *J Hepatol* 2007; 47: 46-50.
14. Peters MG. Special populations with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2009; 49: S146-S155.

# APLICACIONES DE DIFERENTES INSTRUMENTALES O TECNOLOGÍAS: GAS ARGÓN, ENDOCLIPS Y BANDAS.

A.J. Hervás-Molina

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

## Resumen

Los avances tecnológicos ponen a nuestra disposición una creciente variedad de equipamientos e instrumentos diseñados para propósitos concretos. El ingenio junto con la necesidad de solucionar los problemas de nuestros pacientes hace que surjan nuevas aplicaciones. Entre estos están la coagulación con gas argón, los endoclips y la ligadura con bandas.

La coagulación con gas argón se utiliza en el tratamiento de la hemorragia digestiva, ya sea por úlcera péptica, lesiones vasculares, varices esofágicas, tras una polipectomía o una esfinterotomía endoscópica; en el esófago de Barrett, como terapia adyuvante post-resección de pólipos de colon, en la proctitis inducida por radiación, para el corte de prótesis metálicas, de forma paliativa para reducción del tamaño tumoral, en la fulguración de restos de tejido tras la ampulectomía endoscópica y en el cierre de fístulas traqueo-esofágicas en el niño.

Los endoclips tienen su utilidad en el tratamiento de la hemorragia digestiva, ya que cualquier lesión es susceptible de ser tratada con este dispositivo, también el cierre de orificios y fístulas, marcado prequirúrgico de lesiones, fijación de dispositivos y sondas, y como ayuda a la canulación de una papila intradiverticular. Asimismo, ha demostrado su utilidad en la prevención del sangrado postpolipectomía.

La ligadura con bandas se utiliza para el tratamiento

de la hemorragia digestiva, no sólo por varices esofágicas, sino también de lesiones vasculares, síndrome de Mallory-Weiss, divertículos y sangrado post-polipectomía. También en el tratamiento de las hemorroides y como ayuda a la mucosectomía.

## Introducción

Los avances tecnológicos ponen a nuestra disposición una creciente variedad de equipamientos e instrumentos diseñados para propósitos concretos. El ingenio junto con la necesidad de solucionar los problemas de nuestros pacientes hace que surjan nuevas aplicaciones que son compartidas con la comunidad científica, la mayoría de las ocasiones, en forma de comunicaciones de casos o pequeñas series de casos. La presente revisión tiene la intención de acercar al lector las diferentes aplicaciones de instrumentales y tecnologías habitualmente disponibles en las unidades de endoscopia

## Coagulación con gas argón

El coagulador de gas argón (argon plasma coagulator, APC) es un dispositivo de electrocoagulación que no precisa el contacto de la sonda con la superficie del tejido a tratar. Utiliza corriente alterna monopolar de alta frecuencia que es conducida al tejido diana a través de un chorro de gas argón ionizado o plasma argón. Los electrones circulan a través de un flujo de gas argón, ionizado o eléctricamente activado, desde el electrodo situado en el extremo distal de la sonda hasta el tejido, provocando desecación tisular en el punto en el que el chorro entra en contacto con el tejido. Cuando se pierde la conductividad eléctrica, como consecuencia de la desecación, el flujo de gas argón salta al tejido adyacente, que no está desecado y por tanto tiene conductividad, lo que

### CORRESPONDENCIA

Antonio José Hervás Molina  
Avenida Menéndez Pidal S/N.  
14004 Córdoba  
957 010 427

ahervasm@meditex.es

limita la profundidad de la lesión. Si el catéter no está cerca del tejido, la resistencia que encuentra la corriente eléctrica es demasiado elevada y, no se produce la ignición del gas, por lo que tan sólo hay un flujo de gas argón inerte.

La profundidad de la coagulación depende de tres factores: energía, según la potencia en vatios y el flujo seleccionado, duración de la aplicación y distancia del tejido a la punta de la sonda.

Los equipos de segunda generación disponen de tres modos: forzado, pulsado y preciso. En el modo forzado la salida es continua mientras se pisa el pedal, es decir como en los equipos de primera generación; el pulsado tiene a su vez dos modos o efectos, el 1 es un pulso por segundo con alta energía y el efecto 2 son 16 pulsos por segundo con baja energía. Este último está indicado para el tratamiento superficial de grandes áreas. El modo preciso integra un sistema de regulación con el que se logra una aplicación más superficial comparado con otros ajustes. Con respecto a la distancia, la óptima está entre los 2 y 8 mm., precisando un control fino del endoscopio por parte del endoscopista mientras se realiza el tratamiento (tabla 1)<sup>1,2</sup>.

Son múltiples los usos que podemos dar al APC:

## Tratamiento de la hemorragia digestiva

### 1. Hemorragia por Úlcera Péptica con estigmas mayores de sangrado.

El APC ha sido evaluado en la hemorragia digestiva con resultados comparables a otras técnicas, bien como terapia aislada o en combinación. Sin embargo el número de estudios publicados es muy reducido.

En un estudio prospectivo observacional se utilizó APC en 254 pacientes con hemorragia digestiva alta no varicosa (166 úlceras gástricas, 38 úlceras duodenales, 8 cáncer gástrico, 7 síndrome Mallory-Weiss, 6 úlceras anastomóticas, 18 lesiones vasculares, 11 otras lesiones), consiguiendo una hemostasia inicial en el 75,9% y con la utilización conjunta de otros métodos en el 99,6 % de los casos, sin objetivarse complicaciones. Entre los pacientes tratados exclusivamente con APC se apreció una tasa de resangrado del 5,7%<sup>3</sup>.

En un estudio prospectivo aleatorizado con 41 pacientes se compara APC y sonda de calor, obteniendo

resultados similares en hemostasia inicial (95% vs. 95.2%), recurrencia del sangrado (21% vs. 15%), mortalidad a los 30 días (5% vs. 4.7%), y cirugía urgente (15% vs. 9.5%). El tiempo en conseguir hemostasia fue menor en el grupo APC con respecto al grupo tratado con sonda de calor (60 ± 19 vs. 115 ± 28 segundos, p < 0.05)<sup>4</sup>.

En terapia combinada tenemos el trabajo de Chau y cols.<sup>5</sup>, prospectivo y aleatorizado, que incluye 185 pacientes con hemorragia por úlcera péptica que trata con adrenalina seguido de APC o sonda de calor, sin encontrar diferencias en hemostasia primaria (95,9% vs. 97,7%), duración del procedimiento (13,8 vs. 14,9 min.), resangrado (21,6% vs. 17,0%), cirugía urgente (9,3% vs. 4,5%) o mortalidad a los 30 días (6,2% vs. 5,7%).

## 2. Lesiones Vasculares

En series de casos se ha demostrado la eficacia del APC en el tratamiento del estómago en Watermelon o ectasia vascular antral gástrica (GAVE). También ha sido utilizado en las malformaciones arteriovenosas del estómago, intestino delgado y colon<sup>6</sup>, así como en lesiones de Dieulafoy<sup>7</sup>. El APC suele ser el tratamiento más habitual asociado a fármacos inhibidores de la secreción ácida. Se utilizan potencias de entre 40 y 100 W y flujos de 2.0 L/min., necesiándose dos o más sesiones pero logrando que más del 70 % de los pacientes no precisen transfusiones<sup>8</sup>.

En la serie de Kwan y cols.<sup>9</sup> en la que se tratan 100 pacientes, 74 con malformaciones arteriovenosas y 26 con GAVE, con una potencia de 20–40 W y un flujo de 1.0 L/min., las necesidades de transfusión cayeron de 2 unidades / mes (0.1–6) a 0 unidades / mes (0–4), p < 0,001, no precisando nuevas transfusiones el 77% de los pacientes. Ninguno de los pacientes sufrió complicaciones.

En la serie de Nakamura y cols.<sup>10</sup> se tratan 22 pacientes con GAVE con una media de 4 sesiones (2-9), y seguimiento medio de 23,5 meses. La tasa acumulativa libre de recurrencia fue de 49,7% después de 1 año, 35,5% después de 2 años y 35,5% después de 3 años. Las tasas de supervivencia después de tratamiento fueron de 94,4%, 75,8% y 64,9% a 1, 2, y 3 años, respectivamente. No se objetivaron complicaciones relacionadas con el APC.

Finalmente en la serie de Herrera y cols.<sup>11</sup> se incluyen 29 pacientes divididos en tres grupos: ectasia vascular focal

**Tabla 1. Características técnicas, según fabricantes, de las sondas de APC.**

Fabricante	Modelo	Ø sonda (French)	Longitud (cm.)	Salidas
Conmed (Utica, NY)	System 7550	5, 7, 10	160, 230, 320	Frontal
ERBE Electromedizin	APC 2	5, 7, 10	150, 220, 300	Frontal, lateral, circunferencial

Modificado de la ASGE<sup>1</sup>

(FVE) (n = 10), gastropatía por hipertensión portal (GHP) (n = 11) y GAVE (n = 8) con un seguimiento medio de 23,1 meses (18-37 meses). El número de sesiones fue de  $1.9 \pm 1.3$ . La tasa global de éxito de tratamiento fue del 86% (90% FVE, 81% GHP y 87,5% GAVE, sin diferencias significativas).

### 3. Tratamiento de Varices Esofágicas

Se ha utilizado APC en la prevención de la recurrencia del sangrado por varices esofágicas con potencias de 60W flujos de 1,5-2,0 L/min. En un ensayo clínico prospectivo aleatorizado con 100 pacientes que, tras el control del primer episodio de sangrado agudo por varices esofágicas, son sometidos a esclerosis de varices y posterior terapia con gas argón (GI) o sólo a esclerosis de varices (GII) cada 2-4 semanas hasta la erradicación de las varices. En el GI la recurrencia de varices sucedió en 7 pacientes (14%,  $29,57 \pm 6,29$  semanas) vs 19 (38%,  $20,68 \pm 48$  semanas) en el GII ( $p = 0,006$ ). El resangrado ocurrió en un paciente del GI (2%) vs 7 del GII (14%)  $p = 0,027$ . Las complicaciones relacionadas con APC fueron moderadas y limitadas en el tiempo: dolor torácico (42 %), distensión abdominal (16%), fiebre  $< 38^{\circ}\text{C}$  (46 %), disfagia (32%) y úlceras esofágicas (4%)<sup>12</sup>.

Otro ensayo clínico aleatoriza 30 pacientes, tras la erradicación de las varices esofágicas con ligadura, a tratamiento con APC de los últimos 4-5 cm. de mucosa esofágica de forma circunferencial. El seguimiento medio fue de 16 meses (9-28). En el grupo tratado con APC (16 pacientes) no hubo recurrencia de varices ni resangrado, mientras que el grupo no tratado el 42,8% tuvo recurrencia de varices ( $p < 0,04$ ) y el 7,2% tuvo resangrado. Las complicaciones fueron menores: 81% fiebre y 50% disfagia o dolor torácico<sup>13</sup>.

En un tercer ensayo clínico aleatoriza 60 pacientes a recibir ligadura de varices seguido de tratamiento con APC o sólo ligadura de varices. El periodo de seguimiento fue de  $18,5 \pm 6,8$  meses en el grupo de tratamiento combinado vs  $15,8 \pm 7,7$  meses de grupo en monoterapia. La tasa acumulativa libre de recurrencia en el grupo de tratamiento combinado fue de 74,2% vs 49,6% en el grupo de sólo ligadura ( $p < 0,005$ ). Se objetivó recurrencia del sangrado tras 6 meses en un paciente (3,3%) del grupo combinado vs 2 pacientes (6,7%) a los 7 y 23 meses el grupo de monoterapia. Se apreciaron complicaciones como fiebre (63,3%), disfagia (30%) dolor retroesternal (6,7%) y estenosis esofágica (3,3 %) <sup>14</sup>.

Los resultados de estos tres RCT sugieren que la terapia con APC de la mucosa del esófago inferior, tras la esclerosis o ligadura de varices, reduce la recurrencia del sangrado por varices esofágicas.

### Tratamiento del esófago de Barrett

Diversos estudios prospectivos han evaluado la eficacia y seguridad del APC para la ablación del esófago de Barrett. La mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes sin displasia y muy pocos con displasia de bajo o de alto grado. La energía utilizada es muy variable con potencias entre 30W y 90W con flujos de entre 0,1 y 2.0 L/min. Tampoco

existe homogeneidad en la utilización de cromoendoscopia para identificar áreas de metaplasia persistente o recurrente, duración del seguimiento o definición del punto de finalización del estudio.

En el esófago de Barrett sin displasia la utilización de APC logró la completa erradicación de la metaplasia intestinal en el 58% - 100% de los casos, con una recurrencia entre el 3% y 66%<sup>15</sup>. En las series de casos se describe que en la mitad de las desapariciones macroscópicas se halló persistencia de lesiones subepiteliales.

Un único estudio evalúa sólo pacientes con displasia de alto grado apreciando una regresión del 86% pero una recurrencia del 16% con un seguimiento de entre 7 y 78 meses<sup>16</sup>. Las complicaciones descritas son: perforación (0%-3,6%), estenosis (0%-15,4%), hemorragia grave (0%-3,9%), dolor torácico (1,8%-54,4%), disfagia y odinofagia (0%-50 %).

La mayoría de los expertos no recomiendan la ablación sistemática del esófago de Barrett sin displasia con APC (o cualquier otra modalidad) por la tasa de complicaciones, baja probabilidad de progresión a cáncer y la escasez de datos a largo plazo. La ablación en los casos con displasia de alto grado continúa en estudio pero la falta de datos hace difícil recomendar esta técnica como rutinaria. Sin embargo, puede ser de utilidad en la ablación de pequeñas áreas de metaplasia intestinal residual tras el tratamiento con otras técnicas.

### Terapia adyuvante post-resección de pólipos de colon

Existen series de casos en los que tras una resección en fragmentos de pólipos sesiles de colon se aplica APC en los bordes y en las base con la intención de eliminar tejido adenomatoso residual con aparentes buenos resultados. En un estudio de casos controles se revisan 77 pacientes con pólipos mayores de 2 cm a los que se les realiza polipectomía en fragmentos. 30 pacientes con tejido adenomatoso residual son tratados con APC (40W y 0,8 L/min.), comparándose con una serie de 32 pacientes sin tejido adenomatoso residual aparente y 10 con tejido residual. La tasa de recurrencia a los 6 meses fue similar en el grupo tratado que en el grupo con resección completa (46% vs 50%), pero con un menor número de sangrado y perforaciones en el grupo con APC. En el grupo con resección incompleta la recurrencia fue del 100%<sup>17</sup>.

Un ensayo clínico controlado aleatorizado incluyó 21 pacientes con pólipos colónicos mayores de 1,5 cm y comparó la polipectomía macroscópicamente completa con pacientes a los que además aplicaron APC en el lecho de la resección, observando una menor tasa de recurrencia en el grupo de APC (10% vs 64%,  $p = 0,02$ ) a un año<sup>18</sup>.

### Proctitis inducida por radiación, colitis por radiación o proctitis actínica

Las series de casos publicadas muestran que el uso de APC podría ser beneficioso en el tratamiento de la proctitis

inducida por radiación. Los ajustes de potencia varían de 40W a 60W con flujos de 1 a 1,5 L/min. y los pacientes suelen percibir una mejoría clínica a partir de la segunda sesión, aunque el número de sesiones depende de la extensión de la lesiones. Con este tratamiento se ha logrado reducir el porcentaje de requerimientos transfusionales hasta en el 97% de los casos<sup>19,21</sup>.

En un estudio prospectivo con 38 pacientes y un seguimiento medio de  $28,5 \pm 3,9$  meses, la media de sesiones por paciente fue de  $3,6 \pm 2,7$ . Se apreció una disminución significativa de síntomas, rectorragia, según la clasificación de Chutkan ( $2,29 \pm 1,08$  vs.  $0,59 \pm 1,12$ ,  $p < 0,05$ ). Asimismo, los valores medios de la hemoglobina, antes y después del tratamiento, aumentaron ( $11,33 \pm 3,05$  mg/dl vs.  $14,014 \pm 1,29$  mg/dl,  $p < 0,001$ ), y los valores medios de ferritina ( $31,15 \pm 66,45$  µg/dl vs.  $80,60 \pm 55,60$  µg/dl,  $p < 0,05$ ). En el índice endoscópico también se objetivó una mejoría evidente de la afectación endoscópica tras el tratamiento con respecto a la friabilidad ( $p < 0,0001$ ) y porcentaje de mucosa afecta ( $p < 0,0001$ )<sup>22</sup>.

### Corte de prótesis metálicas

Es posible cortar una prótesis metálica no cubierta con APC a potencias elevadas (60W a 99W y flujo de 1,0-2,0 L/min.), retirando posteriormente los trozos de prótesis con pinzas de extracción de cuerpos extraños. Se han descrito casos en los que una prótesis biliar migrada distalmente ha sido cortada para facilitar de nuevo el acceso a la vía biliar, por producir obstrucción a nivel de la segunda rodilla duodenal o por condicionar una úlcera en la pared contra-lateral con hemorragia grave. También se ha descrito la apertura de un ojal en una prótesis metálica duodenal para facilitar el acceso a la papila y posteriormente colocar una prótesis biliar metálica o plástica sin complicaciones relacionadas con el procedimiento, en especial hemorragia o perforación. En este sentido los autores hacen mención especial a la necesidad de aspiración frecuente para evitar la excesiva distensión abdominal<sup>23-25</sup>.

### Reducción del tamaño tumoral

El APC ha sido utilizado solo o junto con otras terapias paliativas en neoplasias esofágicas, gástricas, rectales y ampulares con potencias de entre 40W a 100W y flujos de 0,8 – 2,5 L/min. con la intención de repermeabilizar la luz. También ha sido utilizado para repermeabilizar prótesis metálicas obstruidas por crecimiento de tejido tumoral o hiperplásico en los extremos de prótesis cubiertas o en el interior de prótesis no cubiertas.

La introducción del modo pulsado en los APC de segunda generación parece lograr una mejor tasa de recanalización tumoral. En el estudio de Eichkoff y cols.<sup>26</sup> se tratan de forma no aleatorizada 100 pacientes con neoplasias esofágicas, gástricas o rectales, 46 con el modo pulsado (APC segunda generación) y 54 con el modo forzado (APC primera generación). La tasa de respuesta, medida en restablecimiento de la luz, fue similar en ambos grupos 83% en pulsado vs

87% en forzado pero con un menor tiempo por sesión (13,6 vs 18,2 min.) pero con similar número de sesiones (2,7 vs 2,24) y complicaciones (24 % vs 19,5 % referidas a sangrado y enfisema). No se produjo ninguna perforación ni mortalidad relacionada.

En trabajos previos realizados con APC de primera generación se obtuvieron un 84% de recanalizaciones tumorales con dos sesiones con un 8% de perforaciones<sup>27</sup>.

En otra serie de 18 pacientes con neoplasias obstructivas de esófago y estómago se consiguió el control de síntomas en el 78% con una patente restauración de la luz en el 33% de los casos con una media de 1 sesión ( $1 \pm 7$ )<sup>28</sup>. Aunque existen otras publicaciones<sup>29</sup> en las que la media de sesiones se eleva hasta 5.

### Otras situaciones

El uso del APC también ha descrito en algunas series de casos en el tratamiento de la hemorragia digestiva post-esfinterotomía endoscópica<sup>30</sup>, en la fulguración de restos de tejido tras la ampulectomía endoscópica<sup>31</sup> y como cierre de fístulas traqueo-esofágicas en el niño<sup>32</sup>. No debe utilizarse en la hemorragia digestiva baja por enfermedad diverticular del colon por el riesgo de perforación<sup>33</sup>.

## Endoclips

Los dispositivos endoscópicos para la colocación de clips se componen de tres partes: un clip metálico precargado con dos o tres patillas, un catéter a modo de vaina de protección, en cuyo interior se aloja un cable metálico, que en uno de sus extremos sujeta el clip mediante un sistema de gancho y el otro, que va unido a un mango, el cual permite el manejo y la liberación del dispositivo. El mango tiene dos movimientos: el primero permite el avance del cable metálico y la salida del clip de la vaina de protección, y el segundo, o émbolo, que abre, cierra y libera el clip. Existen distintos modelos que se diferencian en la capacidad de apertura o "longitud de mandíbula" (8 a 12 mm), disponibilidad de mecanismo de rotación para cambiar la orientación y en la posibilidad de cierre, reapertura y reposicionamiento (tabla 2)<sup>34</sup>.

Los endoclips se utilizan en multitud de situaciones:

### Tratamiento de la hemorragia digestiva

Cualquier lesión sangrante en el tubo digestivo es susceptible de tratarse con clips.

#### 1. Hemorragia por Úlcera Péptica con estigmas mayores de sangrado.

Los clips se han comparado con los métodos de inyección y térmicos como terapia única así como en terapia combinada con inyección. Se han publicado dos meta-

**Tabla 2. Características técnicas, según fabricantes, de los endoclips.**

Fabricante	Modelo	Apertura (mm.)	Longitud (cm.)	Características
Olympus Corporation	QuickClip2 y QuickClip2 long	8 y 12	165-230	Rotable
Boston Scientific	Resolution Clip	11	155-235	Rotable. Reapertura
Cook Endoscopy	Triclip	12	205	Tres prolongaciones

Modificado de la ASGE<sup>34</sup>

análisis. En el de Sung y cols.<sup>35</sup> se incluyen 15 estudios con 1.156 pacientes con hemorragia digestiva por úlcera con signos directos de sangrado y concluye que los endoclips son superiores, en el logro de la hemostasia definitiva, a la inyección como técnica aislada, pero comparable a la termocoagulación. En este estudio se recogen 390 pacientes asignados de forma aleatoria que fueron tratados con clips (242 clips en combinación con inyección, 359 inyección aislada, 165 termocoagulación asociada o no a inyección). En el análisis de datos se obtuvo una hemostasia definitiva superior con clips que con inyección como métodos aislados (86,5 % vs 75,4 % RR 1,14 IC 1,00 – 1,30), así como clips junto con inyección comparado con sólo clips (88,5% vs 78,1% RR 1,13 IC 1,03-1,23), con una menor necesidad de cirugía pero sin diferencias en la mortalidad. Comparado con termocoagulación no se apreció diferencia en la hemostasia definitiva (81,5% vs 81,2% RR 1,00 IC 0,77-1,31) y tampoco en la tasa de resangrado, necesidad de cirugía o mortalidad. Los fallos en la colocación de clips se observaron en la pared posterior del bulbo duodenal, pared posterior del cuerpo gástrico y curvatura menor gástrica.

Otras revisiones llegan a similares conclusiones<sup>36</sup> e incluso se demuestra la similitud de los resultados del tratamiento aislado con clips frente al tratamiento combinado<sup>37</sup>.

## 2. Síndrome de Mallory-Weiss

En dos estudios se analiza la eficacia de los clips<sup>38</sup>. En el primero se describen 26 casos tratados con éxito con clips sin resangrado ni complicaciones. En el segundo se comparan clips (18 pacientes) con la inyección de adrenalina (17 pacientes) sin apreciar complicaciones, resangrado o necesidad de cirugía en ninguno de los dos grupos. Se utilizaron una media de 2,8 y 2,5 clips respectivamente (rango 1-8). Actualmente no existen estudios que comparen, en este síndrome, clips con los métodos térmicos ni con los tratamientos combinados.

## 3. Lesiones vasculares

En las lesiones vasculares se considera que el tratamiento de elección son las técnicas de coagulación con calor pero en la lesión de Dieulafoy se puede conseguir la hemostasia inicial hasta en el 95 % de los casos con sólo 1-2

clips y con una tasa de recurrencia del 9%<sup>40-41</sup>. No hay datos que permitan comparar la eficacia entre ambos métodos ni con los tratamientos combinados. Sin embargo, los clips han demostrado ser superiores a la inyección en diversos trabajos<sup>42-44</sup>. En el trabajo descriptivo de Chung y cols. se analizan 9 pacientes tratados con clips y 12 con inyección de adrenalina apreciando un control inicial del sangrado en el 91,7% y 75% respectivamente, con una tasa de resangrado del 8,3% vs 33,3%. En el estudio de Park y cols. con 32 pacientes asignados de forma aleatoria a tratamiento con clips o con inyección de adrenalina los resultados son superponibles, consiguiendo una hemostasia inicial similar en ambos grupos (93,8% vs 87,5% p = 1) pero con una tasa de resangrado menor con los clips (0% vs 35,7% p<0,05). En ambos trabajos se tratan también lesiones de Dieulafoy con bandas obteniendo similares resultados con ambos métodos terapéuticos.

## 4. Hemorragia diverticular

En la literatura se pueden encontrar casos aislados o pequeñas series de casos de hemorragia de origen diverticular tratados con éxito mediante clips, sirviendo además como marcador en el caso de indicarse cirugía<sup>45-47</sup>. En la serie de Yen y cols.<sup>48</sup> se describe la evolución de 11 pacientes con hemorragia digestiva baja diverticular aguda (7 con hemorragia activa y 4 con vaso visible) tratados con clips, aunque en el 64% se acompañó de la inyección previa de adrenalina, en los que se consiguió la hemostasia en todos los pacientes siendo dados de alta en los 3 días siguientes sin resangrado ni complicaciones.

## 5. Tratamiento y prevención del sangrado tras polipectomía

Los clips son una excelente elección en el tratamiento de la hemorragia aguda tras la realización de una polipectomía o una biopsia mediante endoscopia y, aunque no se han realizado estudios comparativos con otros métodos terapéuticos, se consideran el tratamiento de elección<sup>49</sup>.

En una serie de 9.550 colonoscopias consecutivas<sup>50</sup> se describen 72 casos de hemorragia: 63 postpolipectomía (45 inmediatos, 18 diferidos) y 9 post-biopsia, que son tratados con éxito, consiguiendo el control de la hemorragia y sin resangrados posteriores, mediante clips como técnica

única. En la hemorragia tras extirpar un pólipo pediculado el clip se suele colocar sobre la base del pedículo y en los sesiles y puntos de biopsia se aplica sobre el punto que sangra.

En la profilaxis tenemos el trabajo de Sobrino y cols.<sup>51</sup> en el que de forma retrospectiva describe 223 polipectomías, de las que 34 las considera de riesgo por ser pólipos mayores de 15 mm. En estos casos coloca clips antes del procedimiento en 30 casos, e inmediatamente después en los 4 restantes, con sólo un episodio de sangrado moderado (3%) que cedió tras la colocación de un segundo clip. También se ha descrito la utilización de clips profilácticos en los pacientes anticoagulados, con suspensión de la misma 36 horas antes del procedimiento, a los que se les realiza una polipectomía de lesiones menores de 5 mm. En la serie de Friedland y cols.<sup>52</sup> se describen 21 pacientes con estas características a los que se les realiza polipectomía e inmediatamente después se les aplica 1-2 clips sin sangrado posterior, inmediato ni diferido.

## 6. Hemorragia por varices esofágicas.

El tratamiento con clips del sangrado por varices esofágicas sólo se contempla en situaciones excepcionales en las que ha fracasado en tratamiento convencional. En un trabajo en pacientes pediátricos<sup>53</sup> se describen 4 casos en los que fracasó el tratamiento con bandas y fueron tratados satisfactoriamente con clips.

Sin embargo, se ha comparado la efectividad de los clips con la ligadura con bandas en la hemostasia del sangrado por varices esofágicas con resultados muy prometedores<sup>54</sup>. En este estudio prospectivo, 19 pacientes fueron asignados al tratamiento con clips y 21 al convencional con bandas. El tratamiento elegido se realizó tanto para el control inicial del sangrado como para la erradicación posterior de las varices. En todos los pacientes se consiguió la hemostasia inicial, pero dos pacientes del grupo de bandas precisaron además tratamiento con clips para lograrlo. En total se necesitaron 53 sesiones con clips y 82 sesiones de ligadura, con un total de 224 clips y 296 bandas. La tasa de erradicación de varices no alcanzó diferencias significativas entre grupos (89% vs 76%  $p > 0,05$ ) pero si se necesitaron menos sesiones de clips que de ligadura para la erradicación (3 vs 4  $p = 0,013$ ). Tres pacientes del grupo de clips y 7 del de ligadura presentaron resangrado durante el seguimiento (15% vs 33%  $p > 0,05$ ).

## 7. Hemorragia post-esfinterotomía endoscópica.

En la literatura se pueden encontrar casos aislados de hemorragia post-esfinterotomía endoscópica ya sea inmediata o diferida, tratados con éxito mediante clips, aunque en la mayoría de las ocasiones en tratamiento combinado con inyección de adrenalina y coagulación con gas argón<sup>55,56</sup>.

### Cierre de orificios y fístulas

Los clips de uso habitual no son útiles para el cierre de los orificios de acceso en la cirugía mínimamente invasiva a través de orificios naturales o NOTES (natural orifice

transluminal endoscopic surgery) ya que no son una verdadera sutura quirúrgica al no alcanzar todas las capas de la pared y quedarse sólo en la mucosa o submucosa.

Por el contrario si han demostrado su utilidad en el cierre de pequeñas perforaciones iatrogénicas tras un procedimiento diagnóstico o terapéutico como extirpación de pólipos, mucosectomías o resecciones endoscópicas submucosas así como esfinterotomía endoscópica. Para que el cierre sea posible mediante clips se deben cumplir unos requisitos mínimos, o requisitos de Kaneko<sup>57</sup>: diámetro de la perforación menor al diámetro del clip, posibilidad técnica de aproximar bordes sanos, disponer de un buen campo visual y utilización de un número suficiente de clips (habitualmente más de 5). Además de estos criterios no deben de existir signos de infección diseminada.

En una revisión de publicaciones de perforaciones esofágicas tratadas con clips<sup>58</sup> se recogen 17 casos: 7 agudos (< 2 días) 4 intermedios (2 a 10 días) y 6 crónicas (> 10 días). En un 65% la causa fue una iatrogenia y el tamaño de la perforación estaba entre 3 y 25 mm. En algún caso de fístula se trataron los bordes con gas argón previo a la colocación del clip. El tiempo medio de cicatrización después del tratamiento fue de 18 días con un rango entre 6 y 26 días y en el análisis sólo la mayor duración de la perforación se asoció con un mayor tiempo hasta la cicatrización.

En las perforaciones tras resección endoscópica submucosa los clips también han demostrado su utilidad. En una serie de 2.460 resecciones endoscópicas submucosas gástricas<sup>59</sup> se describen 121 perforaciones (4,9%). Las 4 primeras son tratadas quirúrgicamente pero las siguientes 117 lo son con clips. De este grupo se consigue el cierre con éxito en 115 pacientes (98,3%), precisando cirugía urgente sólo 2 pacientes. No se describe mortalidad asociada y los síntomas tras el cierre del defecto de pared fueron molestias abdominales en el 44% y fiebre < 38°C en el 27% de los pacientes. Los pacientes iniciaron la ingesta oral a los 2 días y fueron dados de alta a los 6,7 días (rango 4-7 días).

En las perforaciones situadas en el colon el cierre con clips parece ser menos fiable por la facilidad de contaminación de la cavidad peritoneal. A pesar de esto podemos encontrar publicaciones de perforaciones, tras colonoscopia diagnóstica, realización de polipectomía y resección endoscópica submucosa, tratada con éxito con clips<sup>60,63</sup>. También se han descrito cierres con clips de perforaciones provocadas por prótesis biliares plásticas<sup>64</sup>.

### Otras indicaciones de los clips

Los clips se han utilizado para el marcado de lesiones, ya sea para su localización radiológica o quirúrgica, para la fijación de dispositivos y sondas como de nutrición, manometría o prótesis<sup>65,67</sup>. Asimismo, se han utilizado como ayuda a la canulación de la papila en la CPRE, permitiendo fijar fuera de un divertículo un orificio papilar previamente intradiverticular<sup>68</sup>.

## Ligadura con bandas

Todos estos dispositivos consisten en una banda, de goma o látex, de pequeño diámetro, que es liberada en la base de la lesión o tejido a tratar, donde realiza una compresión que provoca un compromiso vascular con la consiguiente trombosis, necrosis y formación de escara.

El sistema está formado por un capuchón cilíndrico, transparente, en el que van montadas las bandas (de 1 a 10 según el modelo), y que se monta en el extremo distal del endoscopio. Un hilo que, a través del canal de trabajo del endoscopio, une las bandas del capuchón con un mecanismo de control. Este mecanismo se fija sobre el tapón del canal de trabajo y, mediante un cilindro rotario, tensa el hilo permitiendo la liberación de la banda. Previo a la liberación de la banda se debe succionar la lesión o tejido a tratar e introducirlo en el capuchón (tabla 3)<sup>69</sup>.

Las bandas se utilizan en diversas situaciones:

### Tratamiento de la hemorragia digestiva

#### 1. Varices esofágicas

En la prevención primaria del sangrado por varices esofágicas la ligadura con bandas ha demostrado ser segura y quizás más efectiva que el tratamiento con betabloqueantes<sup>70-72</sup>. En el meta-análisis de Khuroo y cols.<sup>73</sup> se seleccionan 8 ensayos controlados aleatorizados incluyendo un total de 596 pacientes y se concluye que la ligadura reduce la tasa del primer episodio de sangrado por varices en un 43% (RR, 0,57; 95% CI: 0,38-0,85; P = 0,0067) comparado con betabloqueantes, aunque sin efecto en la mortalidad (RR 1,03; 95% CI: 0,79-1,36; P = 0,81 y RR 0,84; 95% CI: 0,44-1,61; P = 0,60 respectivamente), pero con menos efectos adversos en el grupo de ligadura con bandas (RR 0,34; 95% CI: 0,17-0,69; P = 0,0024).

En la prevención secundaria del sangrado por varices esofágicas la ligadura con bandas ha demostrado una más

rápida reducción del tamaño y obliteración de las varices, en menos sesiones y con una menor tasa de complicaciones y resangrado antes de la erradicación que la escleroterapia<sup>74</sup>.

Por último, también en la hemorragia aguda por varices esofágicas, múltiples ensayos clínicos han demostrado que la ligadura con bandas es superior a la escleroterapia<sup>75-80</sup>. La combinación de ligadura con bandas y escleroterapia, según se concluye en el meta-análisis de Singh<sup>81</sup>, no ofrece ventajas sobre sólo la ligadura en el control de la hemorragia activa (OR = 1,01, 95% CI = 0,43-2,36), la prevención del resangrado (OR = 1,12, CI = 0,69-1,81), o reducción de mortalidad (OR = 1,1, CI = 0,70-1,74), y por el contrario se asocia de forma significativa con una mayor frecuencia de estenosis esofágica.

Las bandas también se pueden utilizar en las varices gástricas lineales de la porción más proximal de la curvatura menor pero sólo tienen utilidad en el control del episodio agudo y no en la profilaxis secundaria debido a una elevada tasa de resangrado<sup>82</sup>.

#### 2. Lesiones vasculares

En las series de casos descritas tanto en malformaciones arteriovenosas como en las lesiones de Dieulafoy la ligadura con bandas es una opción terapéutica válida<sup>83-84</sup>. El control de la hemorragia se logra siempre que se coloca el dispositivo sobre el punto sangrante. Como complicaciones se ha descrito la recurrencia del sangrado por la escara formada al desprenderse la banda<sup>85-87</sup>. Se ha comparado la eficacia de las bandas con los clips en un estudio prospectivo aleatorizado que incluye 34 pacientes (16 tratados con bandas y 18 con clips) sin apreciar diferencias en la tasa de hemostasia primaria, resangrado, cirugía o complicaciones<sup>88</sup>.

#### 3. Síndrome Mallory-Weiss

En la literatura podemos encontrar descripciones de casos y estudios comparativos no aleatorizados. La ligadura con bandas es una opción de tratamiento en esta situación y

**Tabla 3. Características técnicas, según fabricantes, de los dispositivos de ligadura con bandas.**

Fabricante	Modelo	Nº Bandas	Ø endoscopio (mm.)	Material de la banda
ConMed (Utica, NY)	Stigman-Goff and S-G ClearVue endoscopic ligators	1	9-11	Goma
Scandimed Internacional and ConMed	Auto-Band Ligator multiple-band ligator	5, 7, 10	8,6- 11,5	Goma libre de látex
Boston Scientific	Speedband, SuperView, Super 7 multiple band ligators	7	8,6- 11,5	Neopreno
Cook Endoscopy	4, 6, 10 Shooter Saeed multiband ligators	4, 6, 10	8,5-9,2, 8,6-11,3, 9,5-11,5, 9,5-13, 11-14	Goma látex natural

Modificado de la ASGE<sup>69</sup>

pudiera ser más eficaz que la inyección de adrenalina junto con la colocación de clips<sup>89,90</sup>. En el estudio de Leclaire y cols.<sup>91</sup> se comparan dos grupos prospectivos no aleatorizados tratados con ligadura con bandas (29 pacientes) o con inyección de adrenalina más clips (27 pacientes) sin encontrar diferencias en cuanto al control de la hemorragia aguda que se logra en el 100%, pero sí en la tasa de resangrado, que es 0% en el grupo de bandas y 18% en el de adrenalina más clips ( $p=0,02$ ).

#### 4. Hemorragia diverticular

Existe algún caso de hemorragia diverticular tratado con éxito con ligadura con bandas pero la experiencia es muy escasa<sup>92</sup>. Se debe tener mucha precaución en la cantidad de tejido succionado por la posibilidad de necrosis y perforación<sup>93</sup>.

#### 5. Sangrado post-polipectomía endoscópica

Se han descritos casos aislados de tratamiento de la hemorragia post-polipectomía endoscópica de pólipos de colon en los que habían fracasado otros tratamientos<sup>94,96</sup>.

#### Tratamiento de las hemorroides

La ligadura endoscópica con bandas de las hemorroides internas es una técnica segura, simple y efectiva tanto en visión frontal como en retroflexión<sup>97,99</sup>, con una tasa de éxito entre el 86% y el 95%. Comparada con la técnica tradicional, que utiliza un proctoscopio rígido, los resultados son comparables en cuanto a dolor, sangrado post-ligadura y recurrencia de las hemorroides, pero el número de sesiones necesarias para la erradicación de las hemorroides es menor con el endoscopio flexible (1,8 vs. 2,4  $p < 0,01$ ) que con el rígido, según se concluye en el ensayo clínico aleatorizado de Wehrmann y cols.<sup>100</sup>.

#### Mucosectomía

En la mucosectomía asistida por ligadura se utiliza un dispositivo convencional de ligadura de varices con bandas. La banda tiene suficiente fuerza retráctil como para levantar la mucosa y la submucosa, pero no para capturar y levantar la capa muscular. Una vez colocada la banda se procede a la resección con un asa de polipectomía por encima o por debajo de la misma. Existen dispositivos específicamente diseñados con un canal de trabajo en el cabezal de mayor tamaño que permite el paso del asa por lo que no hay necesidad de retirar previamente el dispositivo de ligadura.

Se utiliza en la resección del esófago de Barrett con displasia de alto grado y pequeñas neoplasias superficiales del esófago así como del estómago, duodeno, recto y colon<sup>101</sup>. En un estudio prospectivo con pacientes con lesiones esofágicas de bajo riesgo ( $< 20$  mm., limitadas a mucosa según la ecoendoscopia, bien o moderadamente diferenciadas, sin invasión venosa ni afectación ganglionar) la recurrencia después de un seguimiento de 36 meses fue del 11% y sólo con un sangrado menor como complicación<sup>102</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Conway JD, Adler DG, Diehl DL, Farraye FA, Kantsevov SV, Kaul V, et al. Endoscopic hemostatic devices. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2009; 69: 987-996.
2. Vargo JJ. Clinical applications of the argon plasma coagulator. *Gastrointest Endoscop*. 2004; 59: 81-88
3. Kanai M, Hamada A, Endo Y, Takeda Y, Yamakawa M, Nishikawa H, et al. Efficacy of Argon Plasma Coagulation in Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding. *Endoscopy*. 2004; 36: 1085-1088.
4. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Piscopo R, Prisco A, Garofano ML. Prospective comparison of argon plasma coagulator and heater probe in the endoscopic treatment of major peptic ulcer bleeding. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48: 191-195.
5. Chau CH, Siu WT, Law BK, Tang CN, Kwok SY, Luk YW, et al. Randomized controlled trial comparing epinephrine injection plus heat probe coagulation versus epinephrine injection plus argon plasma coagulation for bleeding peptic ulcers. *Gastrointest Endosc*. 2003; 57: 455-61.
6. Kitamura T, Tanabe S, Koizumi W, Ohida M, Saigengi K, Mitomi H. Rendu-Osler-Weber disease successfully treated by argon plasma coagulation. *Gastrointest Endosc*. 2001; 54: 525-7.
7. Rahimi P, Grosman I, Khadair A. Control of hemorrhage from a gastric Dieulafoy's lesion using argon plasma coagulation. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: S176.
8. Pavey DA, Craig PI. Endoscopic therapy for upper-GI vascular ectasias. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59: 233-8
9. Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ, Gillespie PE, Murray MA, Kaffes AJ, et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 58-63.
10. Nakamura S, Mitsunaga A, Konishi H, Oi I, Shiratori K, Suzuki S. Long-term follow up of gastric antral vascular ectasia treated by argon plasma coagulation. *Digestive Endoscopy*. 2006; 18: 12-133.
11. Herrera S, Bordas JM, Llach J, Ginès A, Pellisé M, Fernández-Esparrach G, et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68: 440-6.
12. El-Saadany M, El-Meneesy A, Hamed M. Argon plasma coagulation following endoscopic injection sclerotherapy for the prevention of esophageal variceal recurrence and rebleeding. *Journal of Hepatology*. 2007; 46 (Suppl 1) S92-S93
13. Cipolletta L, Bianco MA, Rotondano G, Marmo R, Meucci C, Piscopo R. Argon plasma coagulation prevents variceal recurrence after band ligation of esophageal varices: preliminary results of a prospective randomized trial. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2002; 56: 467-471.

14. Nakamura S, Mitsunaga A, Murata Y, Suzuki S, Hayashi N. Endoscopic Induction of Mucosal Fibrosis by Argon Plasma Coagulation (APC) for Esophageal Varices: A Prospective Randomized Trial of Ligation plus APC vs. Ligation Alone. *Endoscopy*. 2001; 33: 210-215.
15. Dumot JA, Greenwald BD. Argon plasma coagulation, bipolar cautery, and cryotherapy: ABC's of ablative techniques. *Endoscopy*. 2008; 40:1026-32
16. Attwood SE, Lewis CJ, Caplin S, Hemming K, Armstrong G. Argon beam plasma coagulation as therapy for high grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003; 1: 258-263
17. Zlatanic J, Wayne JD, Baiocco PJ, Gleim GW. Large sessile colonic adenomas: use of argon plasma coagulator to supplement piecemeal snare polypectomy. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49: 731-735.
18. Brooker JC, Saunders BP, Thapar CJ, Suzuki N, Williams CB. Treatment with argon plasma coagulation after piecemeal resection of large sessile colonic polyps: a randomized trial and recommendations. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55: 371-375.
19. Fantin AC, Binek J, Suter W, Meyenberger C. Argon beam coagulation for treatment of symptomatic radiation-induced proctitis. *Gastrointest Endosc*. 1999; 49: 515-518.
20. Silva RA, Correia AJ, Dias LM, Viana HL, Viana RL. Argon plasma coagulation therapy for hemorrhagic radiation proctosigmoiditis. *Gastrointest Endosc*. 1999; 50: 221-224.
21. Villavencencio RT, Rex DK, Rahmani E. Efficacy and complications of argon plasma coagulation for hematochezia related to radiation proctopathy. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55:70-74.
22. Latorre Sánchez M, Sempere García-Argüelles J, Barceló Cerdá S, Huguet Malaves JM, Canelles Gamir P, Quiles Teodoro F, et al. Evaluation of the endoscopic response to argon plasma coagulation in patients with chronic radiation proctopathy. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100: 619-624
23. Guda NM, Freeman ML. Endoscopic transection of distally migrated biliary self-expanding metallic stents by using argon plasma coagulation: a report of 2 cases. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63: 512-514.
24. Christiaens P, Decock S, Buchel O, Bulte DK, Moons V, D'Haens G, et al. Endoscopic trimming of metallic stents with the use of argon plasma. *Gastrointest Endosc*. 2008; 67: 369-371.
25. Topazian M, Baron TH. Endoscopic fenestration of duodenal stents using argon plasma to facilitate ERCP. *Gastrointest Endosc*. 2009; 69: 167-169.
26. Eickhoff A, Jakobs F, Schilling D, Hartmann D, Weickert U, Enderle MD, et al. Prospective nonrandomized comparison of two modes of argon beamer (APC) tumor desobstruction: effectiveness of the new pulsed APC versus forced APC. *Endoscopy*. 2007; 39: 637-642.
27. Heindorff H, Wojdemann M, Bisgaard T, Svendsen LB. Endoscopic palliation of inoperable cancer of the oesophagus or cardia by argon electrocoagulation. *Scand J Gastroenterol*. 1998; 33: 21-23.
28. Akhtar K, Byrne JP, Bancewicz J, Attwood SE. Argon beam plasma coagulation in the management of cancers of the esophagus and stomach. *Surg Endosc*. 2000; 14: 1127-1130
29. Manner H, May A, Faerber M, Rabenstein T, Ell C. Safety and efficacy of a new high power argon plasma coagulation system (hp-APC) in lesions of the upper gastrointestinal tract. *Dig Liver Dis*. 2006; 38: 471-478.
30. Oviedo JA, Barrison A, Lichtenstein DR. Endoscopic argon plasma coagulation for refractory postsphincterotomy bleeding: report of two cases. *Gastrointest Endosc*. 2003; 58: 148-151.
31. Boix J, Lorenzo-Zúñiga V, Moreno de Vega V, Domènech E, Gassull MA. Endoscopic resection of ampullary tumors: 12-year review of 21 cases. *Surg Endosc*. 2009; 23: 45-49.
32. Yankovic F, Castillo C, Saenz R, Navarrete C. Tratamiento endoscópico con argón plasma en fístula traqueoesofágica recurrente. Serie clínica y revisión de la literatura médica. *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32: 600-605.
33. Louis M. Wong Kee Song, M.D., and Todd H. Baron, M.D. Endoscopic Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1881-1887.
34. Chuttani R, Barkun A, Carpenter S, Chotiprasidhi P, Ginsberg GG, Hussain N, et al. Endoscopic clip application devices. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63: 746-750.
35. Sung JY, Tsoi KK, Lai LH, Wu JC, Lau JY. Endoscopic clipping versus injection and thermo-coagulation in the treatment of non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis. *Gut*. 2007; 56: 1364-1373.
36. Yuan Y, Wang C, Hunt RH. Endoscopic clipping for acute nonvariceal upper-GI bleeding: A meta-analysis and critical appraisal of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2008; 68: 339-351.
37. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, D'Angella R, Cipolletta L. Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: A meta-analysis of controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 279-289.
38. Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N, Morozumi K, Abe T, Ishida H, et al. Endoscopic hemoclipping for upper GI bleeding due to Mallory-Weiss syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2001; 53: 427-430.
39. Huan SP, Wang HP, Lee YC, Lin CC, Wu MS, Lin JT. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55:842-6.
40. Ijubicic N. Efficacy of endoscopic clipping and long-term follow-up of bleeding Dieulafoy's lesions in the upper gastrointestinal tract. *Hepatogastroenterology*. 2006; 53: 224-227.

41. Yamaguchi Y, Yamato T, Katsumi N, Imao Y, Aoki K, Morita Y, et al. Short-term and long-term benefits of endoscopic hemoclip application for Dieulafoy's lesion in the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2003; 57 :653–656.
42. Park CH, Sohn TH, Lee WS, Joo YE, Choi SK, Rew JS, et al. The usefulness of endoscopic hemoclippping for bleeding Dieulafoy lesions. *Endoscopy.* 2003; 35: 388–392.
43. Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH, et al. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: Comparing the hemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52: 721–724.
44. Park CH, Joo YE, Kim HS, Choi SK, Rew JS, Kim SJ. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for bleeding gastric Dieulafoy's lesions. *Endoscopy.* 2004; 36: 677–681.
45. Rino Y, Imada T, Iwasaki H, Tanabe H, Toyoda H, Kato N, et al. Hemostasis of colonic diverticular bleeding with hemoclips under endoscopic control: Report of a case. *Hepatogastroenterology.* 1999; 46: 1733–1735.
46. Hokama A, Uehara T, Nakayoshi T, Uezu Y, Tokuyama K, Finjo F, et al. Utility of endoscopic hemoclippping for colonic diverticular bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 543–546.
47. Simpson PW, Nguyen MH, Lim JK, Soetikno RM. Use of endoclips in the treatment of massive colonic diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 433–437.
48. Yen EF, Ladabaum U, Muthusamy VR, Cello JP, McQuaid KR, Shan JN. Colonoscopic treatment of acute diverticular hemorrhage using endoclips. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 2480–2485.
49. Nagri S, Ananad S. Prophylactic clip application should be the standard of care to prevent postpolypectomy bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2007; 65: 182–183.
50. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T, Endo Y, Uragami N, Okawa N, et al. Hemoclippping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2000; 51: 37–41.
51. Sobrino-Faya M, Martínez S, Gómez Balado M, Lorenzo A, Iglesias-García J, Iglesias-Canle J, et al. Clips for the prevention and treatment of postpolypectomy bleeding (hemoclipsin polypectomy). *Rev Esp Enferm Dig.* 2002; 94: 457–462.
52. Friedland S, Soetikno R. Colonoscopy with polipectomy in anticoagulated patients. *Gastrointest Endosc.* 2006 ;64 :98–100.
53. Mitsunaga T, Yoshida H, Kouchi K, Hishiki T, Saito T, Yamada S, et al. Pediatric gastroesophageal varices: Treatment strategy and long-term results. *J Pediatr Surg.* 2006; 41: 1980–1983.
54. Yol S, Belviranlı M, Toprak S, Kartal A. Endoscopic clipping versus band ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Surg Endosc.* 2003; 17: 38–42.
55. Baron TH, Norton ID, Herman L. Endoscopic hemoclip placement for post-sphincterotomy bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2000; 52: 662.
56. Lin F, Siau CP, Ho KS, Tung JN. Hemoclip treatment for post-endoscopic sphincterotomy bleeding. *J Chin Med Assoc.* 2004; 67: 496–499.
57. Kaneko T, Akamatsu T, Shimodaira K, Ueno T, Gotoh A, Mukawa K. Non surgical treatment of duodenal perforation by endoscopic repair using clipping device. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50: 410–413.
58. Qadeer MA, Dumot JA, Vargo JJ, López AR, Rice TW. Endoscopic clips for closing esophageal perforations: Case report and pooled analysis. *Gastrointest Endosc.* 2007; 66: 605–11.
59. Minami S, Gotoda T, Ono H, Oda I, Hamanaka H. Complete endoscopic closure of gastric perforation induced by endoscopic resection of early gastric cancer using endoclips can prevent surgery. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63: 596–601.
60. Mana F, DeVogelaere K, Urban D. Iatrogenic perforation of the colon during diagnostic colonoscopy: endoscopic treatment with clips. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 258–259.
61. Dhalla SS. Endoscopic repair of a colonic perforation following polypectomy using an endoclip. *Can J Gastroenterol.* 2004; 18: 105–106.
62. Barbagallo F, Castello G, Latteri S, Grasso E, Gagliardo S, La Greca G, et al. Successful endoscopic repair of an unusual colonic Perforation following polypectomy using an endoclip device. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 2889–2891.
63. Julián Gómez L, Barrio Andrés J, Atienza Sánchez R, Gil Simón P, Caro-Patón Gómez A. Combined endoscopic treatment of iatrogenic colonic perforation. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32: 71-72.
64. Rosés LL, Ramírez AG, Seco AL, Blanco ES, Alonso DI, Avila S, et al. Clip closure of a duodenal perforation secondary to a biliary stent. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 487-489
65. Gölder S, Stronzer M, Grüne S, Zülke C, Schölmerich J, Messman H. Combination of colonoscopy and clip application with Angiography to mark vascular malformation in the small intestine. *Endoscopy.* 2003; 35: 551.
66. Frizzell E, Darwin P. Endoscopic placement of jejunal feeding tubes by using the Resolution clip: Report of 2 cases. *Gastrointest Endosc.* 2006; 64: 454–456.
67. Sriram PV, Das G, Rao GV, Reedy DN. Another novel use of Endoscopic clipping: To anchor an esophageal endoprosthesis. *Endoscopy.* 2001; 33: 724–6.
68. Scotiniotis I, Ginsberg GG. Endoscopic clip-assisted biliary cannulation: externalization and fixation of the major papilla from within a duodenal diverticulum using the endoscopic clip fixing device. *Gastrointest Endosc.* 1999; 50: 431-436.

69. Liu J, Petersen BT, Tierney WM, Chutan R, DiSario JA, Coffie JMB, et al. Endoscopic banding devices. *Gastrointest Endosc* 2008; 68: 217-221.
70. Sarin SK, Lamba GS, Kumar M, Misra A, Murthy NS. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *N Engl J Med*. 1999; 340: 988-993.
71. Deschenes M, Barkun AN. Comparison of endoscopic ligation and propranolol for the primary prevention of variceal bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2000; 51: 630-633.
72. Lo GH, Chen WC, Chen MH, Lin CP, Lo CC, Hsu PI, et al. Endoscopic ligation vs. nadolol in the prevention of first variceal bleeding in patients with cirrhosis. *Gastrointest Endosc*. 2004; 59: 333-338.
73. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 21: 347-61.
74. Masci E, Stigliano R, Mariani A, Bertoni G, Baroncini D, Cennamo V, et al. Prospective multicenter randomized trial comparing banding ligation with sclerotherapy of esophageal varices. *Hepatogastroenterology*. 1999; 46: 1769-1773.
75. Stiegmann GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA, Lieberman D, Saeed ZA, Reveille RM, et al. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med*. 1992; 326: 1527-1532.
76. Gimson AE, Ramage JK, Panos MZ, Hayllar K, Harrison PM, Williams R, et al. Randomised trial of variceal banding ligation versus injection sclerotherapy for bleeding oesophageal varices. *Lancet*. 1993; 342: 391-394.
77. Laine L, el-Newihi HM, Migikovsky B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med*. 1993; 119: 1-7.
78. Hou MC, Lin HC, Kuo BI, Chen CH, Lee FY, Lee SD. Comparison of endoscopic variceal injection sclerotherapy and ligation for the treatment of esophageal variceal hemorrhage: a prospective randomized trial. *Hepatology*. 1995; 21: 1517-1522.
79. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Hwu JH, Chang CF, Chen SM, et al. A prospective, randomized trial of sclerotherapy versus ligation in the management of bleeding esophageal varices. *Hepatology*. 1995; 22: 466-471.
80. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, González B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol*. 2006; 45: 560-567.
81. Singh P, Pooran N, Indaram A, Bank S. Combined ligation and sclerotherapy versus ligation alone for secondary prophylaxis of esophageal variceal bleeding: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 623-629.
82. Tripathi D, Ferguson JW, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC. Review article: recent advances in the management of bleeding gastric varices. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 24: 1-17.
83. Abi-Hanna D, Williams SJ, Gillespie PE, Bourke MJ. Endoscopic band ligation for non-variceal non-ulcer gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48: 510-514.
84. Matsui S, Kamisako T, Kudo M, Inoue R. Endoscopic band ligation for control of nonvariceal upper GI hemorrhage: comparison with bipolar electrocoagulation. *Gastrointest Endosc*. 2002; 55: 214-218.
85. Norton ID, Petersen BT, Sorbi D, Balm RK, Alexander GL, Gostout CJ. Management and long-term prognosis of Dieulafoy lesion. *Gastrointest Endosc*. 1999; 50: 762-767.
86. Valera JM, Pino RQ, Poniachik J, Gil LC, O'Brien M, Sáenz R, et al. Endoscopic band ligation of bleeding Dieulafoy lesions: the best therapeutic strategy. *Endoscopy*. 2006; 38: 193-194.
87. Kim HK, Kim JS, Son HS, Park YW, Chae HS, Cho YS. Endoscopic band ligation for the treatment of rectal Dieulafoy lesions: risks and disadvantages. *Endoscopy*. 2007; 39: 924-925.
88. Liu D, Lu F, Ou D, Zhou Y, Huo J, Zhou Z. Endoscopic band ligation versus endoscopic hemoclip placement for bleeding due to Dieulafoy lesions in the upper gastrointestinal tract. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2009; 34: 905-909.
89. Gunay K, Cabioglu N, Barbaros U, Taviloglu K, Ertekin C. Endoscopic ligation for patients with active bleeding Mallory-Weiss tears. *Surg Endosc*. 2001; 15: 1305-1307.
90. Higuchi N, Akahoshi K, Sumida Y, Kubokawa M, Motomura Y, Kimura M, et al. Endoscopic band ligation therapy for upper gastrointestinal bleeding related to Mallory-Weiss syndrome. *Surg Endosc*. 2006; 20: 1431-1434.
91. Leclaire S, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Duclos A, Ramírez S, Ben-Soussan E, et al. Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30: 399-405.
92. Tucker LE. Diverticular bleeding: novel treatment with band ligation. *Mo Med*. 2004; 101: 61-63.
93. Wong LM, Baron TH. Endoscopic Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1881-1887.
94. Smith RE, Doull J. Treatment of colonic post-polypectomy bleeding site by endoscopic band ligation. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40: 499-500.
95. Slivka A, Parsons WG, Carr-Locke DL. Endoscopic band ligation for treatment of post-polypectomy hemorrhage. *Gastrointest Endosc*. 1994; 40: 230-232.

96. Pfaffenbach B, Adamek RJ, Wegener M. Endoscopic band ligation for treatment of post-polypectomy bleeding. *Z Gastroenterol.* 1996; 34: 241-242.

97. Su MY, Tung SY, Wu CS, Sheen IS, Chen PC, Chiu CT. Long-term results of endoscopic hemorrhoidal ligation: two different devices with similar results. *Endoscopy.* 2003; 35: 416-420.

98. Su MY, Chiu CT, Wu CS, Ho YP, Lien JM, Tung SY, et al. Endoscopic hemorrhoidal ligation of symptomatic internal hemorrhoids. *Gastrointest Endosc.* 2003; 58: 871-874.

99. Fukuda A, Kajiyama T, Arakawa H, Kishimoto H, Someda H, Sakai M, et al. Retroflexed endoscopic multiple band ligation of symptomatic

internal hemorrhoids. *Gastrointest Endosc.* 2004; 59: 380-384.

100. Wehrmann T, Riphaus A, Feinstein J, Stergiou N. Hemorrhoidal elastic band ligation with flexible videoendoscopes: a prospective, randomized comparison with the conventional technique that uses rigid proctoscopes. *Gastrointest Endosc.* 2004; 60: 191-195.

101. Kantsevov SV, Adler DG, Conway JD, Diehl D, Farraye F, Kwon R, et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc.* 2008; 68: 11-18.

102. Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc.* 2007; 65: 3-10.

## Sesión clínica

# PACIENTE CON COLANGITIS CRÓNICA INTRAHEPÁTICA Y AFECTACIÓN SISTÉMICA PROGRESIVA. EVOLUCION DURANTE 24 AÑOS.

M. Jiménez-Sáenz<sup>1</sup>, A. García-Escudero<sup>2</sup>

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

## Exposición y Discusión del Caso Clínico (Dr. Jiménez Sáenz)

Discutimos el caso de una paciente vista sucesivamente por distintos servicios de nuestro hospital, conforme se iba configurando un complejo cuadro clínico, en un largo periodo de 24 años.

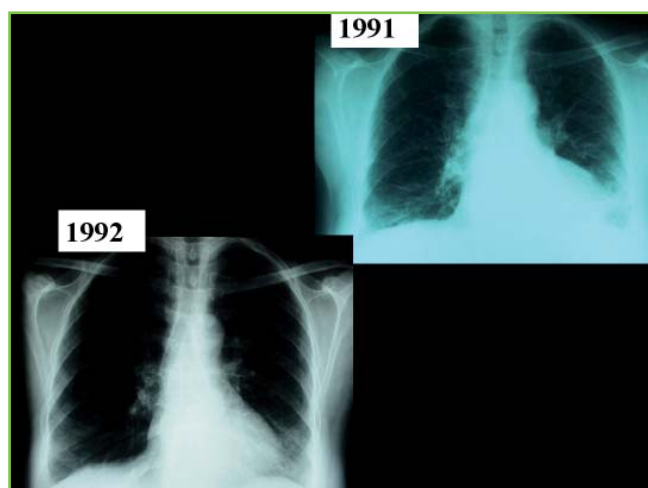
La historia comienza cuando la paciente tenía 37 años, con disfagia progresiva a sólidos y líquidos. Al año, tras practicársele un estudio baritado y una endoscopia oral, se le diagnosticó de achalasia del cardias.

**1981.** En 1981 le realizan una cardiomiectomía extramucosa y una fijación del ángulo de His.

**1991.** Diez años después, en 1991, ingresa por una diástasis de rectos. En ese momento encontramos también:

- EOSINOFILIA (9.5%, 900 eos/cc) y alteración leve de los enzimas hepáticos (GOT 44 U/l, GPT 65 U/l, fosfatasa alcalina normal, GGT 110 U/l, <89).

- Un INFILTRADO basal izquierda en la Rx de tórax, que persistía en 1992 (**Figura 1**).



**Figura 1**

Imagen de infiltrado en base pulmonar izquierda presente ya en 1991 y que persistía en 1992.

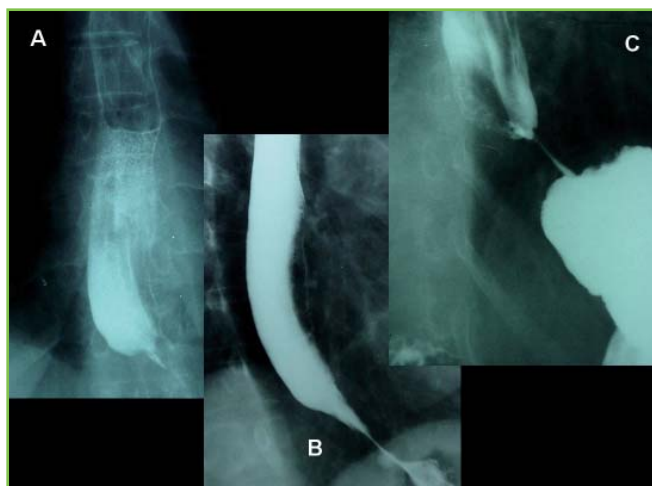
- Un estudio gastroduodenal baritado que mostraba un esófago con morfología, calibre y peristalsis normal, pero que en el tercio inferior había una moderada dilatación, terminando en forma de pico con imagen de nivel del bario; el paso de contraste era adecuado, aunque se apreciaba una cierta acumulación del mismo (**Figura 2**). Los hallazgos fueron informados como compatibles con ACHALASIA.

En este ingreso se le practicó una ecografía abdominal en la que se demostraron adenopatías celiacas y hepatomegalia sin lesiones ocupantes de espacio (LOES). En una TAC abdominal se apreciaba, a nivel de tronco celiaco imágenes nodulares de densidad de tejidos blandos, que realzaban con contraste, compatibles con ADENOPATÍAS (**Figura 3**) e imágenes similares pequeñas paraaórticas

### CORRESPONDENCIA

M. Jiménez-Sáenz  
Servicio de Gastroenterología  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.  
Fax: 0034-955 008805

manueljs@wanadoo.es



**Figura 2**

En el tercio inferior esofágico había una moderada dilatación (A), terminando en forma de pico con imagen de nivel del bario (B,C).

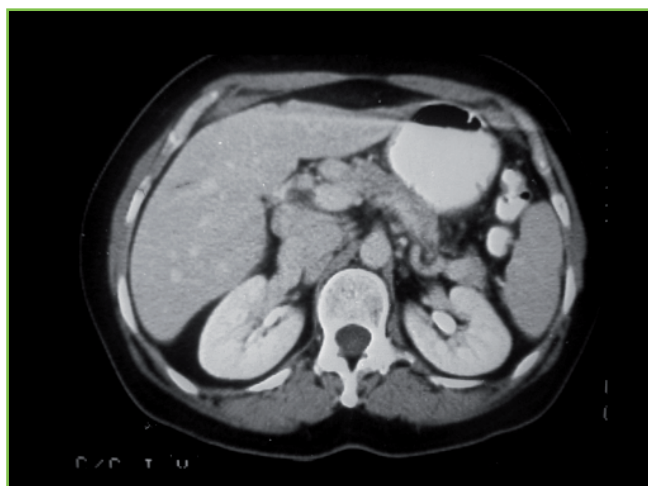
izquierdas e intercavaoárticas. El bazo y el páncreas eran normales. La biopsia de las adenopatías abdominales fueron informadas como: Ganglios del tronco celíaco (mayor 2.5 cm): Linfadenitis reactiva con hiperplasia folicular e histiocitosis sinusal. Ganglio paraaórtico (1 cm): Linfadenitis reactiva intensa con marcada histiocitosis sinusal.

**1992.** En esta ocasión la paciente ingresa por dolor precordial opresivo irradiado a cuello, espalda y miembro superior izquierdo (MSI), que duró una media hora. Desde hacía 2-3 meses tenía episodios similares. La exploración solo demostró mínimos crepitantes basales. La CPK era normal, y en el ECG se observaban T negativas en D3, plana en AVF, T negativas en V3 y V4, planas en V6. La ergometría graduada fue negativa y la Rx de Tórax mostraba aumento de densidad en base izquierda. Se estableció el diagnóstico de dolor torácico por posible espasmo esofágico.

**1992-1993.** Durante esta fase la paciente tenía disfagia intermitente a sólidos, que mejoraba con procinéticos. En una endoscopia oral no había hallazgos significativos y en un estudio gastroduodenal baritado se comprobó buena motilidad, con menor distensibilidad de esófago distal, mínima dilatación del esófago torácico, con nivel hidroaéreo del bario (**Figura 4**).

Así pues en el periodo comprendido entre 1981 y 1993 la paciente había tenido una clínica caracterizada por disfagia y algún dolor torácico, que se había atribuido a un Trastorno Motor Esofágico mal definido, que es el único diagnóstico que se había establecido hasta el momento.

- Eosinofilia (9.5%, 900/cc).
- Discreta colestasis anictérica GGT 110 U/l (<89).
- Infiltrado pulmonar basal izquierdo (**Figura 1**).
- Hepatomegalia



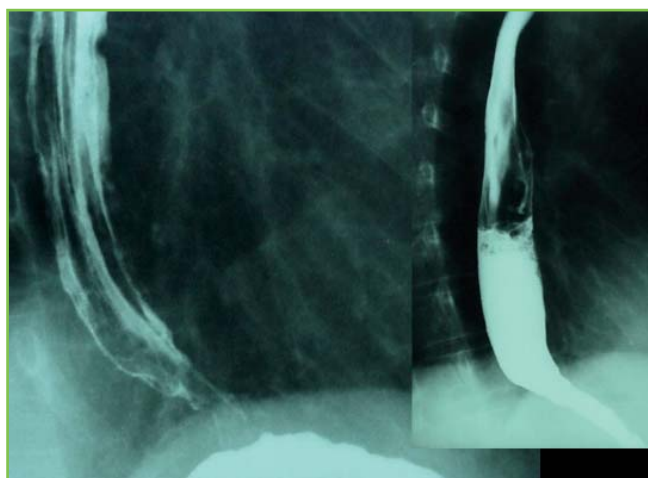
**Figura 3**

En una TAC en 1991 se apreciaban imágenes compatibles con adenopatías celíacas.

- Adenopatías abdominales con una anatomía patológica no diagnóstica (Hiperplasia Folicular, Histiocitosis Sinusal intensa).

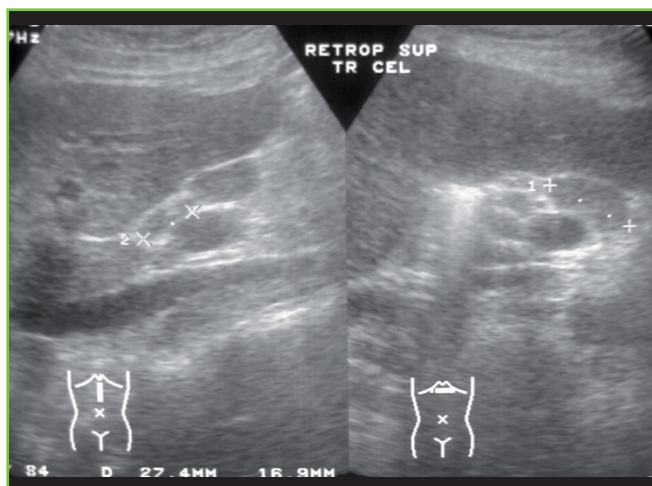
**1994-1997.** A partir de 1994 la disfagia mejora ostensiblemente, pero durante el trienio 1994-1997 aparecen otros trastornos:

- Prurito.
- Sequedad de boca e irritación en ojos (Dacrolux).
- Febrícula, astenia, pérdida de peso.
- Adenopatías periféricas (laterocervicales derecha, axilares izquierdas e inguinales).
- Hepatomegalia.
- Eosinofilia marcada (1785-2387/cc, 21%-31%) y VSG de 56-75 mm/h.



**Figura 4**

En 1992 se observaba una menor contractilidad de esófago distal, con moderada dilatación del esófago torácico y nivel hidroaéreo del bario.



**Figura 5**

Adenopatías perihepáticas visibles en una ecografía abdominal en 1994.

- Elevación de las enzimas de Colestasis (GGT 268-335 U/l) y fosfatasa alcalina (1016-1528 U/l) con GOT/GPT y bilirrubina total normales.

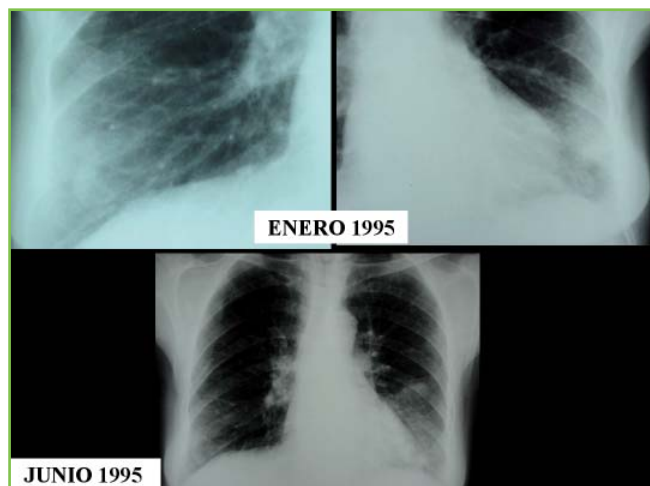
- Hipergammaglobulinemia (gammaglobulinas 29%), Gammapatía policlonal (IgG 2756 mg/dl, IgA 811 mg/dl e IgM 794 mg/dl). El AMA era negativo y los ANA alternaban en su positividad y negatividad. Serología de virus B y C negativa. VIH negativo

- En la ecografía abdominal se seguían observando las adenopatías ya mencionadas (**Figura 5**). En la Rx de tórax se apreciaba un infiltrado pulmonar basal bilateral (**Figura 6**) y en una TAC de tórax se observaban adenopatías axilares bilaterales y mediastínicas, en el espacio retrocavo, pretraqueal, precarinal y subcarinal. En la base pulmonar izquierda se apreciaba una lesión infiltrativa pulmonar, consolidación parenquimatosa e imágenes nodulares tenues adyacentes a la misma (**Figura 7**).



**Figura 7**

En esta misma fecha de 2005 la TAC torácica confirmaba la persistencia del infiltrado pulmonar basal bilateral.



**Figura 6**

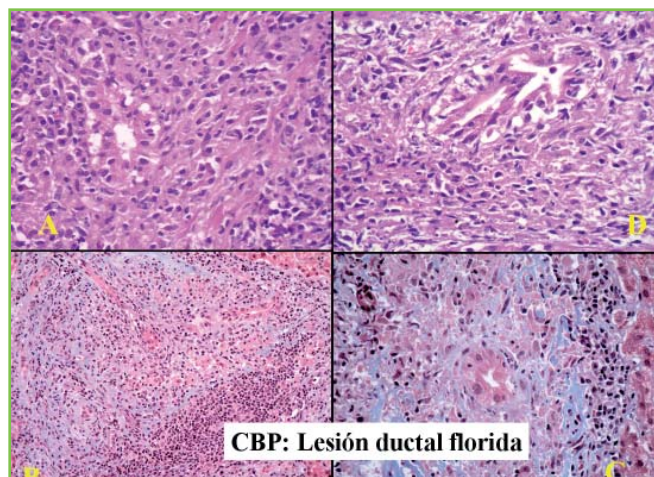
En las Rx de tórax de 2005 (Enero y Junio) se seguía apreciando un infiltrado pulmonar basal bilateral.

La biopsia de ganglio axilar (3cm) demostraba una linfadenitis crónica granulomatosa y epitelioides no necrotizante y granulomas epitelioides pequeños y coalescentes sin necrosis. La inmunoperoxidasa para toxoplasma era positiva, pero en el fondo de ojos no se demostraba corioretinitis; la serología de Toxoplasma (Elisa IgG) era positivo (>492 UI/ml), pero los anticuerpos IgM eran negativos. El Mantoux era positivo (15 mm). La paciente inició tratamiento con tuberculostáticos (10-95 a 4-96), sin cambios ostensibles y posteriormente corticoides (60 a 10 mg/día) (4-96 a 6-97), periodo durante el cual desaparecieron los síntomas generales y las adenopatías.

Durante el periodo 1995-1997 se mantienen la Eosinofilia (16%-44%, 1328-6394/cc), la Colestasis (fosfatasa alcalina 835 y 1016 U/l, GGT 179 y 333 U/l), el aumento de la VSG y la hiperglobulinemia (IgG 2015-2897, IgA 712-844, IgM 639-893 mg/dl). En 1996-1997 se detectan ANA + (1/320 Y 1/80), patrón moteado. Los antiDNA, antiSM, antiRNP, antiSSb (LA), antiSSa (RO) son negativos. C3 y C4 normales.

En 1997 la paciente ingresa por una hemorragia digestiva y en la endoscopia se observa una ESOFAGITIS PEPTICA GRADO III.

**1998.** La paciente tiene un cuadro clínico multiforme y dado que los estudios previos no habían permitido configurar un diagnóstico, decidimos centrarnos en la COLESTASIS ANICTERICA, para construir un diagnóstico unitario. Se decidió realizar una biopsia hepática en 1998, en el que el tejido hepático mostraba un ensanchamiento portal importante por un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, con aislados eosinófilos, que rebasaba la interfase parénquima-estroma. El infiltrado mostraba tendencia a disponerse alrededor de conductillos biliares con destrucción focal de los mismos y sustitución por un epitelio regenerativo. Focalmente el infiltrado se acompañaba de histiocitos, adoptando cierto aspecto granulomatoso. Se observaba dilatación sinusoidal focal. Estos hallazgos eran compatibles con el diagnóstico de COLANGITIS CRÓNICA NO SUPURATIVA o CIRROSIS BILIAR



**Figura 8**

Biopsia hepática practicada en 1998, el tejido hepático mostraba un ensanchamiento portal importante por un denso infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario (A), con aislados eosinófilos, que rebasaba la interfase parénquima-estroma (B,C). El infiltrado mostraba tendencia a disponerse alrededor de conductillos biliares con destrucción focal de los mismos (D) y sustitución por un epitelio regenerativo. Focalmente el infiltrado se acompañaba de histiocitos, adoptando cierto aspecto granulomatoso.

PRIMARIA AMA negativa, en estadio de lesión ductal florida (II) (Figura 8).

**1998-2001.** En 1998 se comienza tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC), que se mantuvo hasta 2001, con lo que los enzimas de colestasis mejoraron progresivamente y la eosinofilia mejoró, pero no desapareció.

En este periodo se realiza una gammagrafía de parótidas (Tc-99) en el que se confirma un severo déficit de captación y excreción.

En el estudio inmunológico encontramos los siguientes parámetros:

### POSITIVOS

Anticuerpos antiPDH (Piruvato Deshidrogenasa, Western Blot)

Anticuerpos antiSP-100 (72 unidades).

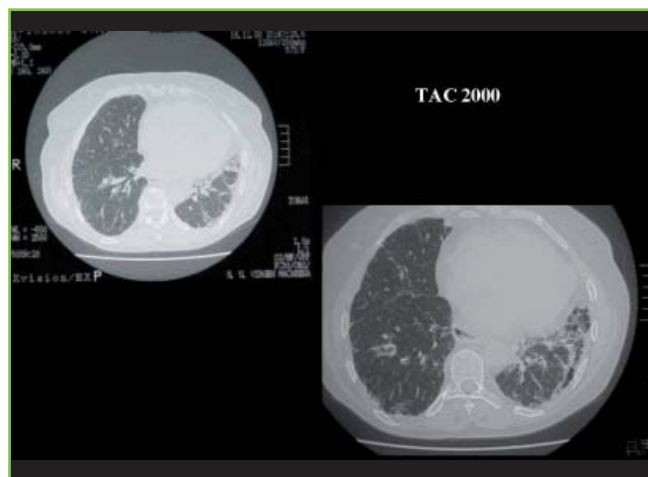
Antinuclares (IFI) (1/320), patrón moteado.

Nuclear dots (Hep2) 1/320. Poro Nuclear negativo

### NEGATIVOS

Anti DNA nativo/ Anticentrómero/ Anti ENA/ AMA/ Antimúsculo liso/ Anti KLM.

Los niveles de la enzima convertasa de la angiotensina (ECA) no estaban elevados (2 U/L, N:8-52 U/L). El metabolismo del calcio era normal (Ca total, PTH intacta Normales. Osteocalcina baja, 25-OH y 1.25-OH Vit D en los



**Figura 9**

En una TAC de alta resolución se apreciaba en 2000 una afectación intersticial con predominio del patrón septal, más marcada en el lóbulo superior derecho y medio, donde existía una pérdida de volumen y en la llingula y el lóbulo inferior izquierdo, con marcada pérdida de volumen en esta localización con áreas de fibrosis y panalización. Estos hallazgos eran compatibles con neumopatía intersticial con panalización en ambas bases pulmonares.

límites inferiores. Fosfatasa alcalina ósea venosa en el límite superior).

En una TAC de alta resolución se apreciaba una afectación intersticial con predominio del patrón septal, más marcada en el lóbulo superior derecho y medio, donde existía una pérdida de volumen y en la llingula y el lóbulo inferior izquierdo, con marcada pérdida de volumen en esta localización con áreas de fibrosis y panalización. Se observaban algunas adenopatías de pequeño tamaño en mediastino. Estos hallazgos eran compatibles con neumopatía intersticial con panalización en ambas bases pulmonares (Figura 9). En las pruebas de función respiratorias había una afectación severa con patrón mixto.

En este periodo la paciente tuvo dos ingresos: en 2000 por una neumonía y en 2001 por una plaquetopenia severa (3000 plaquetas/cc). En ese momento la enferma tomaba: Diclofenaco, Cinitaprida, Loracepan, Extracto de Meliloto, Castaño de Indias, Paracetamol y Omeprazol. En un frotis de sangre periférica la serie roja era normal, se apreciaban 880 eosinófilos/cc. La médula ósea era normocelular, con representación de las tres series y presencia de elementos maduros. Había hiperplasia megacariocítica con presencia de formas inmaduras, cociente eritromieloide 1.7/1; la serie eritroide era hiperplásica. La serie mielóide estaba representada en todos sus estadios madurativos. Los linfocitos maduros representaban un 17% de la celularidad medular. Se estableció un tratamiento con corticoides (Abril de 1996-Marzo de 1997) con normalización de las plaquetas y descenso de la eosinofilia.

Así pues estamos ante un cuadro clínico muy complejo, en el que se habían ido integrando los siguientes síntomas y síndromes:

## 1981

- TRASTORNO MOTOR ESOFÁGICO, poco definido.

## 1981-2001

- COLANGITIS CRÓNICA NO SUPURATIVA PDH +, CBP.
- CUADRO GENERAL, PRURITO, SEQUEDAD DE BOCA Y OJOS.
- VSG ELEVADA e HIPERGAMMAGLOBULINEMIA POLICLONAL.
- EOSINOFILIA.
- TROMBOPENIA SEVERA.
- ADENOPATIAS MÚLTIPLES SIN SIGNOS DE MALIGNIDAD
- SÍNDROME DE SJÖGREN
- NEUMOPATIA CRÓNICA INTERSTICIAL

Siguiendo la línea de discurso diagnóstico, pensamos que nuestro núcleo esencial es la afectación hepática. Los cambios de la biopsia definen una colangitis crónica no supurativa. En nuestra paciente los AMA mediante IFI eran negativos, pero los antiPDH por western-blot eran positivos, confirmando la idea de que muchos casos de CBP-AMA negativos son debidos a una menor sensibilidad de la técnica para detectar los anticuerpos antimitocondriales<sup>1</sup>. En esa misma línea va el hallazgo de anticuerpos antinucleares antiSP-100 y antiGP200, que se observaba en un 49% de los pacientes con colangitis autoinmune AMA-negativos, cifra superponible a la observada en pacientes con CBP clásica AMA positivo<sup>2</sup>.

Por tanto nuestra paciente tiene una CBP y debemos plantearnos las siguientes cuestiones:

- ¿No hay otra alternativa al diagnóstico de CBP?
- El diagnóstico de CBP-AMA negativa justifica todos los hallazgos o ¿Hay algún otro proceso asociado?

### ¿HAY OTRA ALTERNATIVA DIAGNÓSTICA?

Respecto a este punto debemos de tener en cuenta a los FÁRMACOS, que pueden inducir daño ductular crónico. Pero de los que tomaba la paciente solo consideraremos los AINES, que comenzó a tomarlos cuando ya estaba establecido el cuadro clínico de colestasis. Podría también considerarse la SARCOIDOSIS, que cursa con ductopenia, enfermedad pulmonar, síndrome seco y adenopatías, como nuestra paciente. Incluso ambas enfermedades-sarcoidosis y CBP pueden asociarse<sup>3</sup>. Pero no aceptamos la sarcoidosis como enfermedad fundamental en esta paciente, dada la positividad

de los anti-PDH y la ausencia de alteraciones de la ECA, el Mantoux positivo, la calcemia normal y la falta de hallazgos morfológicos de sarcoidosis en las biopsias ganglionares.

EL DIAGNOSTICO DE CBP NOS PARECE EL PROBLEMA BASICO EN ESTA PACIENTE, PERO ¿JUSTIFICA TODOS LOS HALLAZGOS CLINICOS?

- Síndrome seco: Con arreglo a los criterios del Grupo Europeo<sup>4</sup>, para establecer el diagnóstico de Síndrome de Sjögren debe haberse demostrado uno de los dos criterios mayores, xerostomía o xerofalmía, que en nuestra paciente se cumplían los dos. Junto a ello deben demostrarse dos de los 4 criterios menores: biopsia patológica de las glándulas salivares, afectación objetiva de la secreción lacrimal, afectación objetiva de la secreción salival y positividad de autoanticuerpos. Los dos últimos criterios estaban presentes en nuestro caso. Por tanto tenemos que admitir que nuestra paciente tenía una CBP con un SÍNDROME DE SJÖGREN secundario.

- Trombopenia y Eosinofilia: La plaquetopenia de origen inmune está descrita en la CBP, como una asociación rara, habiéndose publicado 13 casos antes de ahora; un paciente adicional desarrolló un síndrome de Evans<sup>5-16</sup>. Solo en un caso la plaquetopenia se asoció a eosinofilia periférica como en nuestra paciente<sup>9</sup>. La plaquetopenia en estos enfermos se puede deber a la coexistencia de un hiperesplenismo, pero la ausencia de hipertensión portal significativa y la respuesta a los corticoides, que se observó en nuestra paciente y en los 7 pacientes publicados en los que se contiene esta información, sugiere más una etiología autoinmune. La base fisiopatológica es la homología parcial de la glicoproteína plaquetaria IIb/IIIa y el antígeno M2 mitocondrial. De hecho, en los pacientes recogidos en la literatura, en los que se investigaron los anticuerpos antiplaquetas, estos estaban elevados, aunque este hallazgo no se asocia en muchos pacientes necesariamente a plaquetopenia. En nuestro caso no podemos descartar que la plaquetopenia se deba al tratamiento con diclofenaco<sup>17</sup>.

En relación con la asociación CBP-eosinofilia algunos estudios han demostrado un aumento significativo de eosinófilos en los espacios porta y la presencia de gránulos de proteína eosinofílica en la vecindad de los conductillos biliares lesionados<sup>18, 19</sup>. Este hecho era significativamente más frecuente en los pacientes con CBP, que con otras hepatopatías crónicas.

Por otra parte hay algunas series en las que se observa una eosinofilia relativa o absoluta, de una intensidad variable, hasta en un 39% de los pacientes, especialmente en las primeras fases de la enfermedad<sup>20,22</sup>. En estos estudios la eosinofilia mejoraba con el tratamiento con AUDC y en otros casos era un hallazgo transitorio, que remitía sin tratamiento. Junto a estas series hay muy pocas comunicaciones posteriores en las que se publican 7 casos aislados de hipereosinofilia en sangre periférica<sup>23-26</sup>, que avalan que una eosinofilia severa periférica se puede asociar excepcionalmente a la CBP.

- Adenopatías, síndrome general, hipergammaglobulinemia: La presencia de adenopatías

Tabla 1

Hepatitis C	42%
Hepatitis B	21%
C.Biliar Primaria	86%
Hepatitis Autoinmune	40%
Alcoholica-NASH	10%-0%
Hemocromatosis	0%
Tamaño	1.8 cm (0.8-4 cm)
Número	2.3 (1-4)
V. Porta	71.6%
Tronco Celíaco	16.4%
Peripancreaticas	6.4%
V Mesenterica Superior	3.1%

Soresi M, et al. Clinical Radology, 8:372,2003

abdominales en diversas enfermedades hepáticas puede ser un hallazgo incidental<sup>27</sup>, cuya prevalencia varía según la edad del paciente y la etiología de la enfermedad hepática<sup>28</sup>, pero las que con más frecuencia se asocian a adenopatías son las enfermedades hepáticas con fondo inmune y especialmente la CBP (**Tabla 1**). No hay mucha información en la bibliografía médica sobre la presencia de adenopatías extraabdominales, ni sobre las características anatopatológicas de estas en la CBP, que, tal como observamos en nuestra paciente, son en general inespecíficas.

Sin embargo un dato a tener en cuenta es la presencia de síntomas generales e hiperglobulinemia en esta paciente. La toxoplasmosis quedó descartada por la serología IgM negativa. El tratamiento tuberculostático, que seguramente se instituyó empíricamente, basándose en la presencia de fiebre y la existencia de lesiones pulmonares, no modificó la situación clínica. Quizás deberíamos pensar, en el diagnóstico diferencial, en la Enfermedad de Rosai-Dorfman, que se caracteriza por adenopatías importantes, afectación visceral, síndrome general, aumento de la VSG e hipergammaglobulinemia policlonal. Anatomopatológicamente se observa histiocitosis sinusal intensa, que tenía nuestra paciente, y emperipolesis. A veces responde al tratamiento con corticoides<sup>29</sup>. Los patólogos nos dirán algo respecto a esta posibilidad diagnóstica, que no nos parece muy probable.

De cualquier forma la CBP, aunque suele tener un curso asintomático, u oligosintomático, en estadios avanzados, o en formas muy activas, pueden dar síntomas generales, incluso puede ser causa de fiebre de origen desconocido<sup>30</sup>. Por otra parte la CBP se asocia a hiperglobulinemia, especialmente IgM, pero una paciente, como la aquí discutida, con una gran actividad inflamatoria e inmunológica no es extraño que desarrolle una hipergammaglobulinemia policlonal. Además,

debemos tener en cuenta que la presencia de síndrome de Sjögren se asocia en un 10%-15% de los casos a fiebre, adenopatías y/o eosinofilia<sup>31, 32</sup>. De este modo entendemos la asociación de todos estos hallazgos en nuestra enferma.

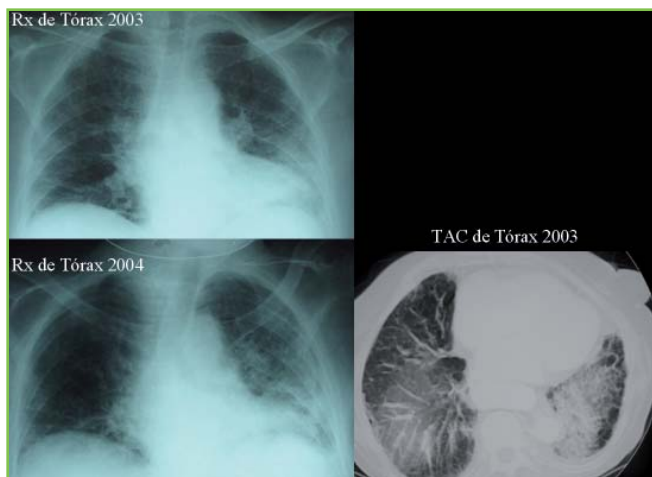
**Trastorno Motor Esofágico:** La paciente bajo discusión tuvo disfagia, conocida desde 1980 y que persistía en los primeros años 90 como disfagia intermitente a sólidos. A partir de 1995 la disfagia mejora y comienzan otros problemas clínicos de reflujo gastroesofágico (RGE). De hecho en 1997 ingresó por una hemorragia digestiva por esofagitis de reflujo severa, a pesar de tomar un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, desde 1996, hasta el final de su evolución. Parece por tanto que en este caso hay una clara patología esofagogástrica, que se comporta primero por disfagia y después por reflujo, al contrario de lo que habitualmente vemos en el RGE (pirosis-disfagia). En 1981 se le practicó una miotomía y cirugía antireflujo, basándose en algunos rasgos radiológicos, aunque nunca se le realizó un estudio funcional, que demostrara la existencia de una achalasia del cardias.

La patología esofágica en la CBP no ha sido extensamente estudiada durante muchos años, aunque ha motivado publicaciones aisladas en pacientes en los que la enfermedad hepática se asociaba a esclerosis sistémica, o síndrome CREST. No obstante se ha establecido la hipótesis de que la xerostomía puede facilitar la presencia de disfagia, especialmente disfagia alta y a sólidos<sup>33</sup>. Por otra parte esta misma alteración puede disminuir el aclaramiento del ácido gástrico y favorecer el reflujo. Otro estudio se ha centrado en las características manométricas del esófago de pacientes con CBP, segregados en tres grupos, CBP asociada a esclerodermia, CBP asociada a síndrome de Sjögren y no asociada a ninguna de estas dos entidades. Así se demostró que en los dos primeros grupos existía un descenso de la presión en el esfínter esofágico inferior y en la presión media distal; estas alteraciones no se traducían en alteraciones radiológicas muy evidentes. Los cambios manométricos eran más acusados en los pacientes con esclerodermia, que en los pacientes con síndrome de Sjögren, sin esclerodermia. Pero en cualquier caso estas alteraciones no se observaron en los pacientes que solo tenían CBP<sup>34</sup>. Por tanto creemos que en el caso que discutimos están justificados los síntomas de disfagia y posteriormente de RGE.

## 2001-2004

Durante ese periodo de tiempo la paciente sufre un DETERIORO DE LOS PROBLEMAS PULMONARES, con numerosos ingresos hospitalarios por tos, fiebre, disnea de creciente intensidad, necesidad de oxígeno domiciliario, edemas, hipoxia e hipercapnia. En las Rx simples y en las TAC de tórax se apreciaba una mayor intensidad en las lesiones pulmonares intersticiales bilaterales (**Figura 10**).

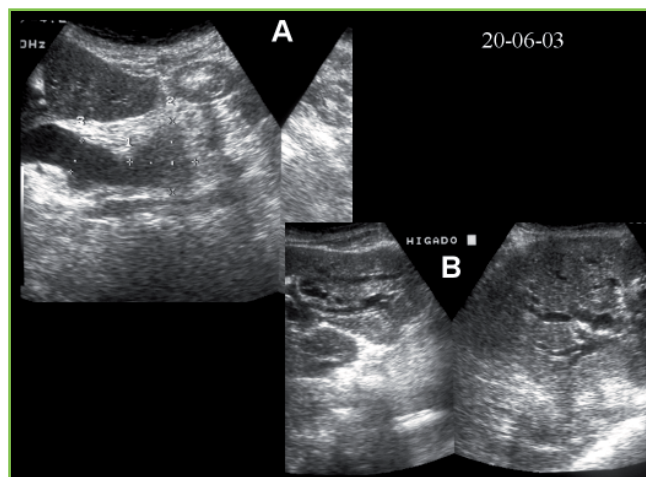
A partir de Enero de 2003 la paciente desarrolla una ictericia extrahepática, que comienza con un incremento de la fosfatasa alcalina y la GGT y una hiperglucemia severa. En Abril de ese año el CA 19-9 estaba elevado (1967 U/ml, N:2-37 U/ml), con bilirrubina total normal. En Junio de



**Figura 10**

Durante el periodo 2001-2004 la paciente sufre un empeoramiento progresivo de la sintomatología respiratoria, que se correlacionaba con el agravamiento de las lesiones radiológicas demostradas en las Rx de tórax y TAC torácica practicadas en 2003 y 2004.

2003 ingresa por ictericia y fiebre, se observa colestasis severa (bilirrubina total 25 mg/dl y directa 24 mg/dl) y en la ecografía abdominal se observa dilatación de vías biliares y una masa en la zona distal del colédoco (**Figuras 11 y 12**). En la TAC y la RNM abdominal destacaba un agrandamiento a nivel de la cabeza de páncreas (**Figura 12 C**). Se Realizó una ecoendoscopia (**Figura 12 D**), durante la cual se tomo citología de dicha lesión pancreática. En la ERCP se demostró una estenosis filiforme a nivel del colédoco intrapancreático con gran dilatación por encima de la estenosis; se colocó una prótesis en el colédoco (**Figura 13**). A pesar de ello, 8 meses después, en Febrero de 2004 la paciente ingresa por un cuadro respiratorio infeccioso y fallece por insuficiencia respiratoria.

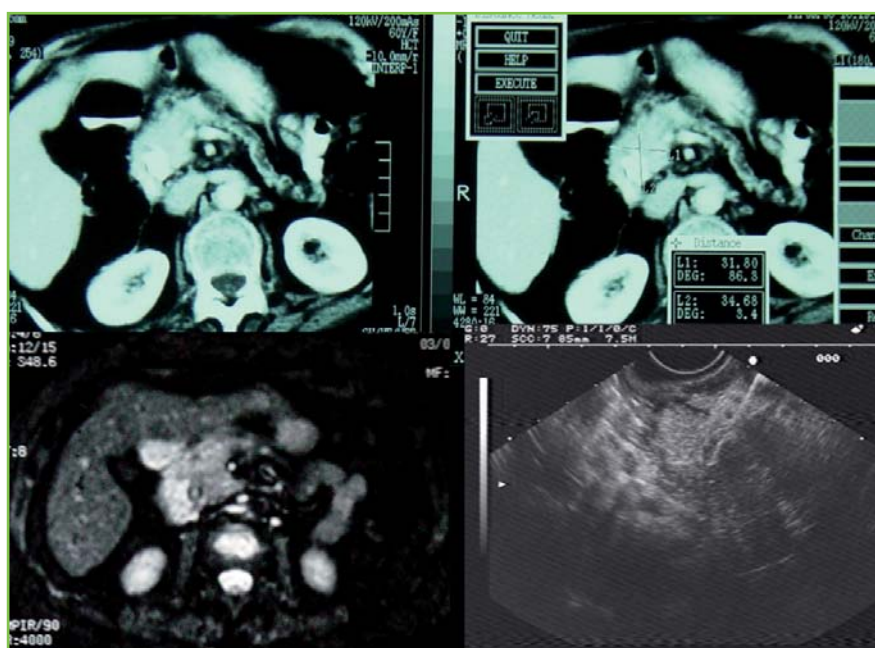


**Figura 11**

En la ecografía realizada en Junio de 2003 se veía dilatación de las vías biliares extrahepáticas y una masa a nivel de la cabeza pancreática (A), igualmente se confirmaba la dilatación de las vías biliares intrahepáticas (B).

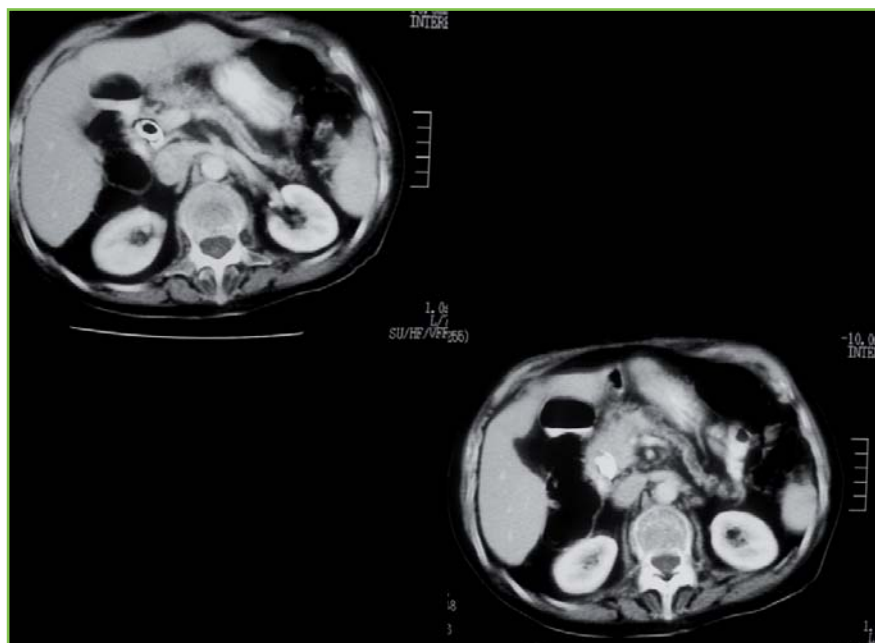
Así pues tenemos que considerar dos aspectos finales: la presencia de una patología pulmonar bilateral, de tipo intersticial y de relevancia clínica creciente a lo largo de la evolución y la presencia de una ictericia obstructiva.

La frecuencia de manifestaciones pleuropulmonares en la CBP no está muy documentada en la literatura médica. Un estudio reciente<sup>35</sup> demuestra que 15.7% de los pacientes con CBP tienen una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y el 53% de ellos tienen síntomas respiratorios como disnea y tos y el 88% de los casos tienen deterioro de la difusión o cambios restrictivos ventilatorios. Por otra parte, otro estudio<sup>36</sup> demuestra claramente que la tasa de EPI es significativamente



**Figura 12**

La TAC (A) y la resonancia magnética (B,C) confirmaban la existencia de una masa a nivel de la cabeza pancreática, igualmente se confirmaba la dilatación de las vías biliares intrahepáticas (B).



**Figura 13**

En estas imágenes de TAC se observa la correcta colocación de la prótesis en colédoco, atravesando la masa pancreática y la desaparición de la dilatación biliar.

mayor en los pacientes en los que la CBP se asocia a síndrome de Sjögren (21.7%), que en los que no existe esa asociación (1.6%). Por ello podemos afirmar que en nuestra paciente con síndrome de Sjögren la enfermedad hepática se asociaba a una EPI. En la literatura no hay tampoco mucha información sobre la naturaleza de las lesiones pulmonares, pero en los casos clínicos publicados se han descrito casos de neumonías linfocitarias intersticiales, granulomatosis necrotizantes sarcoideas, alveolitis fibrosante difusa, fibrosis pulmonar, síndrome de hipertensión pulmonar y otras formas intersticiales de neumopatías<sup>37-41</sup>. No podemos olvidar el papel que en los últimos años se le está asignando al RGE en el desarrollo de EPI y si esta circunstancia jugó un papel en el desarrollo de la enfermedad pulmonar y la muerte en nuestra paciente<sup>42-43</sup>.

La paciente siguió un curso caracterizado por un deterioro progresivo, desnutrición, infecciones bacterianas y fúngicas y falleció en Febrero de 2004 con un cuadro sistémico, fiebre, alteraciones del sensorio, e insuficiencia respiratoria severa. En el último año se desarrolló un proceso oncológico en la cabeza de páncreas. No hay, hasta ahora, estudios que refrenden de modo incontrovertible una mayor prevalencia de neoplasias extrabiliares en la CBP, por tanto el diagnóstico debería incluir, la pancreatitis autoinmune y los tumores linfoides y no linfoides del páncreas. El desarrollo de diabetes y la elevación del CA 19.9 nos induce a pensar que se trata de un adenocarcinoma pancreático, aunque la citología obtenida durante le ecoendoscopia no lo confirmó.

### Diagnóstico Anatomopatológico (Dr. García Escudero)

Se trataba de una paciente de la que constaban en nuestro Departamento varios estudios previos al éxitus. Los primeros correspondían a biopsias ganglionares con cambios reactivos inespecíficos, que aunque no permitían un diagnóstico etiológico concreto, descartaban algunas de las posibilidades diagnósticas barajadas clínicamente en su momento (neoplasia primaria, secundaria, TBC, otras granulomatosis). En una de ellas se sugirió la posibilidad de que se tratara de una toxoplasmosis, que quedó descartada clínicamente.

Posteriormente, en 1998, se realizó una biopsia hepática (**Figura 8**) que mostró un cuadro inflamatorio con infiltrado portal mononuclear con escasos eosinófilos y tendencia focal a rebasar la lámina limitante. Dicho infiltrado con frecuencia afectaba al epitelio biliar induciendo en el mismo cambios regenerativos. No se observaron granulomas. Este cuadro histológico es el propio de los estadios iniciales de la cirrosis biliar primaria (lesión ductal florida) y en conjunción con datos clínicos y serológicos permitió la realización de este diagnóstico.

El planteamiento del que partíamos antes de realizar la autopsia (**Figura 14**) fue el siguiente: mujer con cuadro autoinmune diagnosticado, que además presentaba un cuadro pulmonar crónico, agudizado en su último ingreso, y con patología biliopancreática no bien caracterizada (sin diagnóstico anatomopatológico) que precisó de prótesis biliar.

## PLANTEAMIENTO INICIAL DE AUTOPSIA

Cuadro Autoinmune: Cirrosis Biliar Primaria  
Síndrome de Sjögren.

Cuadro Pulmonar +/- crónico agudizado. (Exitus)

Cuadro biliopancreático (prótesis).

**Figura 14**

Diagrama que representa el planteamiento del que partíamos al hacer la necropsia, en una mujer con cuadro autoinmune diagnosticado, que además presentaba un cuadro pulmonar crónico, agudizado en su último ingreso, y con patología biliopancreática no bien caracterizada (sin diagnóstico anatomopatológico) que precisó de prótesis biliar.

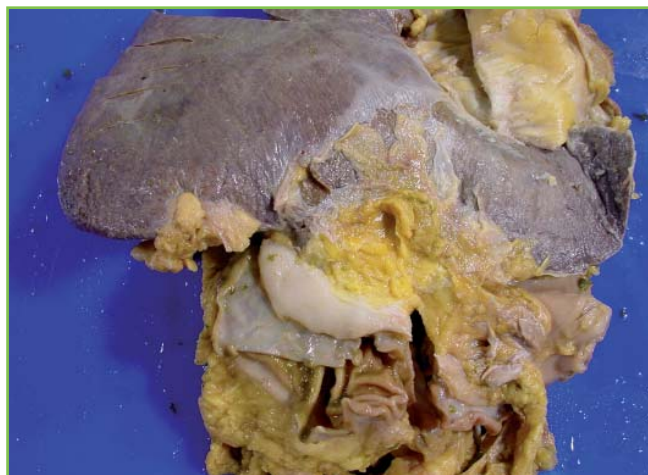
A la apertura del abdomen se evidenció un hígado con múltiples adherencias a epiplón y estómago (**Figura 15**), con predilección por el lecho biliar, en parte debido al antecedente quirúrgico (colecistectomía) y en parte al cuadro pancreático que comentaremos posteriormente. Macroscópicamente se advertían tractos fibrosos capsulares y borde discretamente abollonado con mínima tendencia a la nodularidad (**Figura 16**). Al corte, sin embargo, no se observa la nodulación difusa característica de la cirrosis.

Histológicamente, se observaba (de forma más evidente con el tricómico) (**Figura 17**) que existía una expansión fibrosa portal con puentes y septos fibrosos incompletos que en la mayoría de las veces no llegaban a delimitar nódulos



**Figura 16**

Macroscópicamente se advertían tractos fibrosos capsulares y borde hepático discretamente abollonado, sin formar la nodulación completa difusa característica de la cirrosis.

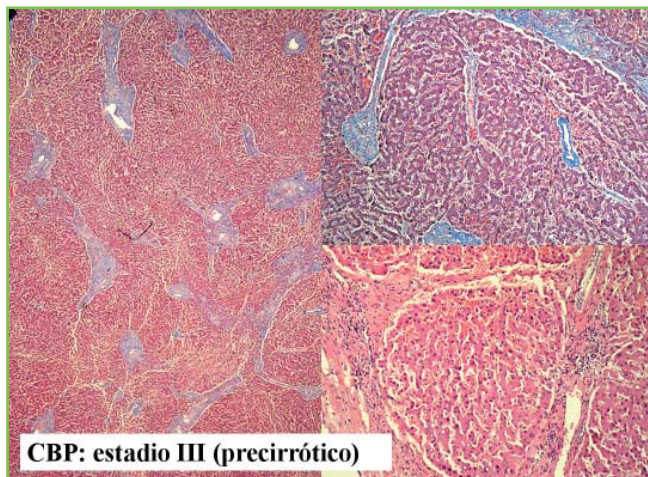


**Figura 15**

A la apertura del abdomen se evidenció un hígado con múltiples adherencias a epiplón y estómago y especialmente al lecho biliar, por el antecedente quirúrgico (colecistectomía) y por el cuadro pancreático que desarrolló el paciente.

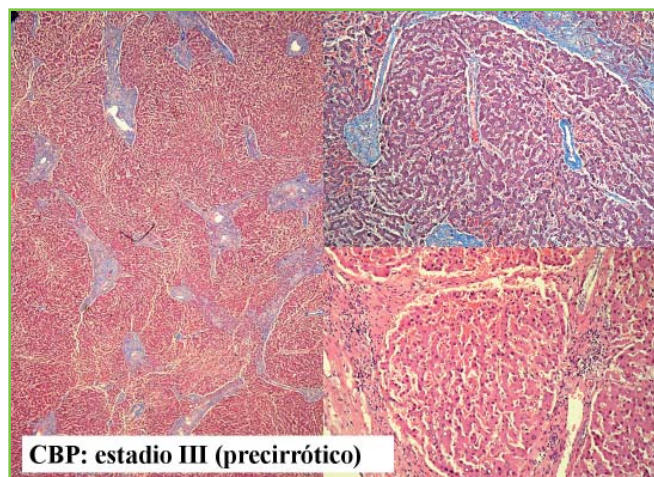
regenerativos completos. Sólo muy focalmente se apreciaba la existencia de nódulos parenquimatosos completos. En los espacios porta se observaba fibrosis con infiltrado inflamatorio crónico discreto, con escasa tendencia a rebasar la lámina limitante y con ocasionales imágenes de "daño" al epitelio biliar de conductos de mediano calibre. En suma, tenemos un cuadro histológico característico de CBP estadio III (precirrótico) con escasos signos de actividad actual.

Un segundo cuadro histológico identificable en el hígado es de tipo obstructivo (**Figura 18**) y se manifestaba por conductos dilatados de grueso calibre con contenido biliar y presencia de escasos trombos biliares intracanaliculares. Adicionalmente se apreciaba una congestión pasiva pericentral



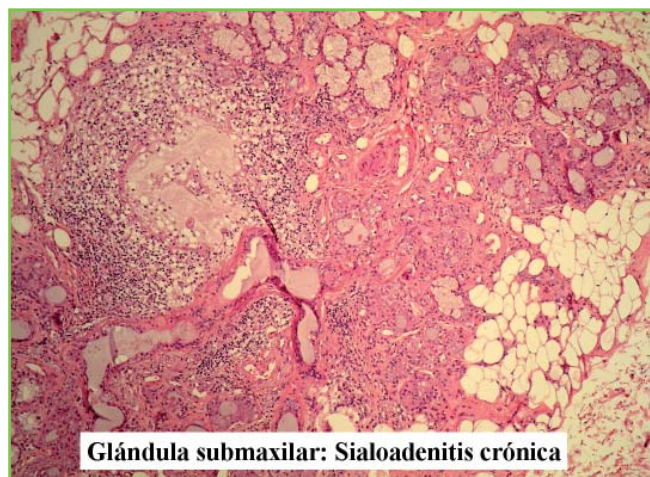
**Figura 17**

En el hígado se observaba una expansión fibrosa portal con puentes y septos fibrosos incompletos que sólo muy focalmente formaban nódulos parenquimatosos completos. En los espacios porta se observaba fibrosis con infiltrado inflamatorio crónico discreto, con escasa tendencia a rebasar la lámina limitante y con ocasionales imágenes de "daño" al epitelio biliar de conductos de mediano calibre. En suma, tenemos un cuadro histológico característico de CBP estadio III (precirrótico) con escasos signos de actividad actual.



**Figura 18**

En el hígado se observaban cambios de tipo obstructivo, con conductos dilatados de grueso calibre con contenido biliar y presencia de escasos trombos biliares intracanaliculares. Además se apreciaba una congestión pasiva pericentral en relación, probablemente, con un cuadro séptico.



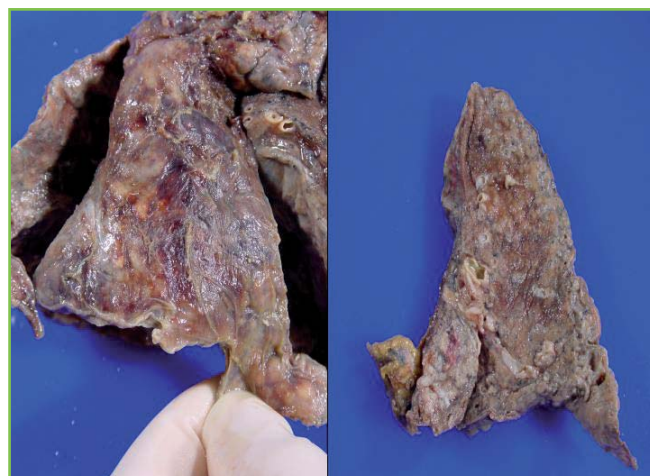
**Figura 19**

En la glándula submaxilar se observaba una sialoadenitis crónica con pérdida de acinos y atrofia, como expresión del Síndrome de Sjögren.



**Figura 20**

Los pulmones eran de pequeño tamaño y mostraban cierto aspecto retraído.



**Figura 21**

En ambos lóbulos inferiores, se apreciaba una hepatización franca rojiza con punteado blanquecino, que corresponde a focos de neumonía intraalveolar convencional.

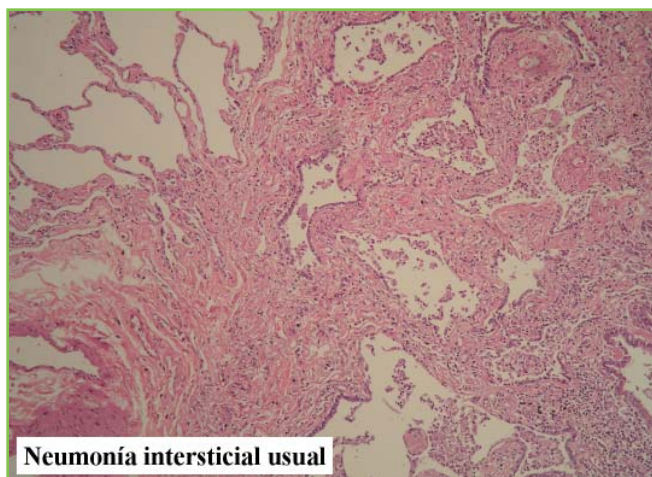
en relación, probablemente, con un cuadro séptico.

Dentro del cuadro autoinmune, y como expresión del Síndrome de Sjögren, se observaba una sialoadenitis crónica en glándula submaxilar con pérdida de acinos y atrofia (imagen de la glándula submaxilar, **Figura 19**).

Los Pulmones (**Figura 20**) eran de pequeño tamaño y mostraban cierto aspecto retraído (imagen del izquierdo y derecho.) En ambos lóbulos inferiores (**Figura 21**), se apreciaba una hepatización franca rojiza con punteado blanquecino, que corresponde a focos de neumonía intraalveolar convencional. Histológicamente se observa una fibrosis pulmonar intersticial de predominio subpleural, parcheada y de intensidad variable, oscilando entre un engrosamiento simple de tabiques, hasta zonas con afectación severa con desestructuración completa del parénquima, fibrosis

intensa, pérdida de espacios aéreos y bronquiolización de espacios aéreos terminales, acompañado de cierto infiltrado inflamatorio crónico (**Figura 22**) conformando el cuadro histológico de una neumonía intersticial usual. Adicionalmente (**Figura 23**) se comprobó el cuadro inflamatorio agudo con alveolos repletos de neutrófilos y material fibrinoso. Asimismo se apreciaron ocasionales bronquiectasias abscesificadas. En relación con el proceso inflamatorio agudo y probablemente con el crónico también, se observaron signos de aspiración de contenido alimentario (material extraño de tipo vegetal y presencia de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño) (**Figura 23**).

El esófago (**Figura 24**) mostraba una dilatación de su tercio distal en relación con la cirugía previa y llamaba la atención una denudación mucosa muy extensa con tinción biliar y ocasionales islotes blanquecinos de epitelio escamoso



Neumonía intersticial usual

Figura 22

Histológicamente se observaba una fibrosis pulmonar intersticial de predominio subpleural, parcheada y de intensidad variable, oscilando entre un engrosamiento simple de tabiques, hasta zonas con afectación severa con desestructuración completa del parénquima, fibrosis intensa, pérdida de espacios aéreos y bronquiolización de espacios aéreos terminales, acompañado de cierto infiltrado inflamatorio crónico conformando el cuadro histológico de una neumonía intersticial usual.

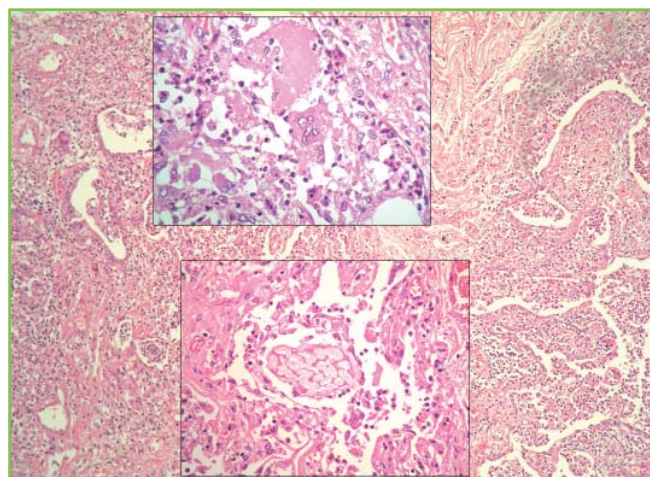


Figura 23

Adicionalmente existía un cuadro inflamatorio agudo con alvéolos repletos de neutrófilos y material fibrinoso y ocasionales bronquiectasias abscesificadas. En relación con el proceso inflamatorio agudo y probablemente con el crónico también, se observaron signos de aspiración de contenido alimentario (material extraño de tipo vegetal y presencia de células gigantes multinucleadas tipo cuerpo extraño).



Figura 24

El esófago mostraba una dilatación de su tercio distal en relación con la cirugía previa y llamaba la atención una denudación mucosa muy extensa con tinción biliar y ocasionales islotes blanquecinos de epitelio escamoso preservado.

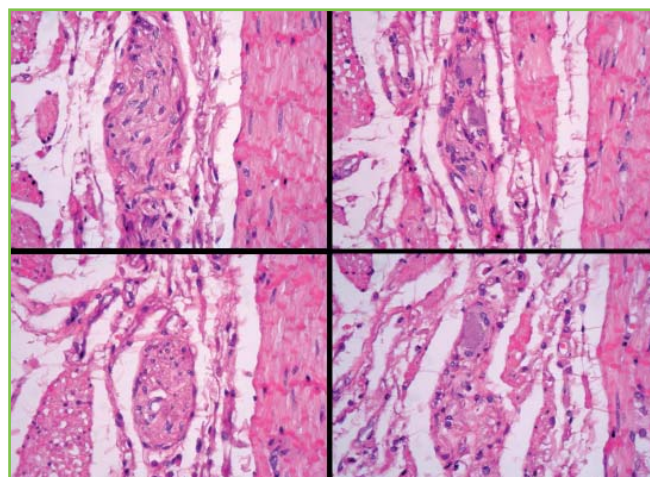


Figura 25

También se evidenció una disminución o ausencia (según territorios) de células ganglionares en los plexos mientéricos.

preservado. Se evidenció una disminución o ausencia (según territorios) de células ganglionares en los plexos mientéricos (Figura 25). Ello podría estar en concordancia con el diagnóstico de achalasia, pero no podemos afirmar este diagnóstico basándonos en un estudio de manometría in vivo.

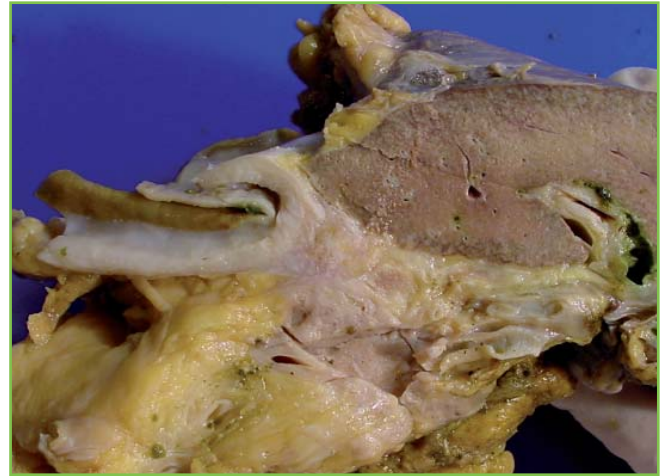
Al examen macroscópico del páncreas se observó que la cabeza mostraba un llamativo aumento de su consistencia con pérdida de su patrón lobulillar y sustitución a expensas de un tejido tumoral con tendencia a infiltrar por contigüidad tejidos blandos adyacentes (Figura 26), pared gástrica y duodenal e hígado (Figura 27). Existía una PRÓTESIS BILIAR implantada en el colédoco desde la luz duodenal hasta los conductos hepáticos (Figura 28). Aproximándonos a la zona

de la papila (Figura 29), comprobamos la permeabilidad de la prótesis, manifestada por la tinción biliar de la mucosa (duodenal, gástrica, esofágica), la cual no obstante, se encuentra englobada en su extremo distal por un tejido de aspecto tumoral procedente del páncreas que no la obstruye pero la fija firmemente en su ubicación. Histológicamente el tumor corresponde a un adenocarcinoma ductal convencional (Figura 30), con áreas intraductales y áreas invasivas en el seno de un estroma desmoplásico, con desaparición de acinos pancreáticos. El tumor invade vasos sanguíneos, linfáticos y espacios perineurales, y metastatiza en escasos ganglios linfáticos peripancreáticos. El bazo, de aspecto congestivo, mostraba periesplenitis fibrosa y adherencias a diafragma.



**Figura 26**

En la cabeza del páncreas se observó un aumento de su consistencia un tejido tumoral con tendencia a infiltrar por contigüidad tejidos blandos adyacentes.



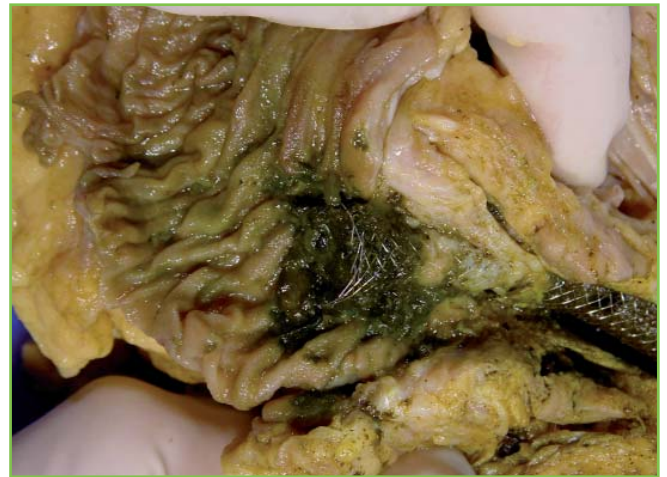
**Figura 27**

El tumor pancreático infiltraba la pared gástrica y duodenal e hígado.



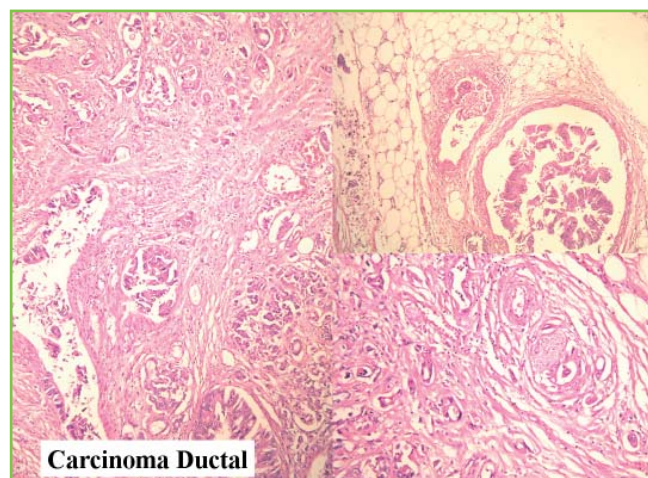
**Figura 28**

Existía una prótesis biliar en el colédoco desde la luz duodenal hasta los conductos hepáticos.



**Figura 29**

Aproximándonos a la zona de la papila, comprobamos la permeabilidad de la prótesis, aunque se encontraba englobada en su extremo distal por un tejido de aspecto tumoral procedente del páncreas que no la obstruía.



**Figura 30**

Histológicamente el tumor corresponde a un adenocarcinoma ductal convencional, con áreas intraductales y áreas invasivas en el seno de un estroma desmoplásico, con desaparición de acinos pancreáticos.

**Tabla 2. Diagnóstico final.**

**NECROPSIA**

- \* Cirrosis biliar primaria en estadio III. Sialoadenitis crónica (Síndrome de Sjögren)
- \* Carcinoma ductal de cabeza de páncreas en estadio III que infiltra colédoco (prótesis biliar permeable), estómago, duodeno e hígado, y metastatiza en ganglios peripancreáticos
- \* Esofagitis péptica grave.
- \* Fibrosis pulmonar (NIU) y signos de aspiración
- \* Neumonía basal bilateral. Bronconeumonía

**CLÍNICOS**

- \* Trastorno esofágico motor no tipificado
- \* Eosinofilia periférica. Trombopenia severa.

Los principales diagnósticos anatomopatológicos y clínicos quedan resumidos en la **Tabla 2**.

Existe una clara evidencia en la literatura médica acerca de la naturaleza inflamatoria y posiblemente autoinmune de la acalasia y, de algún modo, pudiera hallarse en relación con cierta "diátesis autoinmune" de nuestra paciente<sup>44-46</sup>.

De las principales series de casos que estudian la asociación entre CBP y cáncer se desprende un cierto incremento de la incidencia de tumores en estos pacientes. No obstante, éstos se restringen básicamente al área hepatobiliar por lo que en este caso no podemos afirmar una relación causal entre estas dos enfermedades (CBP y carcinoma de páncreas).

Finalmente, la fibrosis pulmonar puede hallarse en relación con la enfermedad autoinmune. Sin embargo, la CBP se describe raramente en asociación a fibrosis pulmonar. Por el contrario, la presencia de reflujo gastroesofágico intenso y signos aspirativos, puede hallarse en el origen tanto de la fibrosis pulmonar como de la neumonía basal y de hecho existen cada vez más artículos que relacionan la ERGE con cuadros fibrosantes pulmonares.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Muratori P, Muratori L, Gershwin ME, Czaja AJ, Pappas G, Maccariello S, et al. 'True' antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? *Clin Exp Immunol* 2004; 135:154-8.
2. Romero-Gómez M, Wichmann I, Crespo J, Parés A, Rodrigo L, Alvarez A, et al. Serum immunological profile in patients with chronic autoimmune cholestasis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2150-7.

3. Hughes P, McGavin CR. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis with co-existing myositis. *Thorax*. 1997; 52:201-2.
4. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:554-8.
5. Toyoda M, Yokomori H, Kaneko F, Yoshida H, Hoshi K, Takeuchi H, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome concomitant with systemic sclerosis, immune thrombocytopenic purpura. *Intern Med* 2009; 48:2019-23.
6. Toshikuni N, Yamato R, Kobashi H, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, et al. Association of primary biliary cirrhosis with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Gastroenterol* 2008; 14:2451-3.
7. Azad A, Berera V, Jayarajan J, Lim K. Evans syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Lab Hematol* 2007; 29:145-8.
8. Arakawa Y, Amaki S, Miyakawa H, Sakai T, Gotou I, Tanaka N, et al. PBC-AIH overlap syndrome with concomitant ITP and Hashimoto's disease with positivity for anti-centromere antibody. *J Gastroenterol* 2004; 39:490-5.
9. Takahashi T, Saitoh T, Imai K. Idiopathic thrombocytopenic purpura complicated with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2001; 36:214-5.
10. Leleu X, Chevalier J, Mahieu M, Rose C. Primary biliary cirrhosis revealed by autoimmune thrombopenic purpura. *Presse Med* 1998; 27:1897-8.
11. Fickert P, Trauner M, Sill H, Hinterleitner TA, Stauber RE. Successful steroid treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura after orthotopic liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:1985-6.
12. Shishido S, Irisawa A, Saito A. Primary biliary cirrhosis (PBC) associated with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Acta Hepatol Jpn* 1998; 39:551-5.
13. Yoshida EM, Mandl LA, Erb SR, Buckley AB, Scudamore CH, Buskard NA. Idiopathic thrombocytopenic purpura in a liver transplant recipient with previous primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24:274-5.
14. Mizukami Y, Ohhira M, Matsumoto A, Murazumi Y, Murazumi K, Ohta H, et al. Primary biliary cirrhosis associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol* 1996; 31:284-8.
15. Wallerstedt S, Westin J, Hansson G. Primary biliary cirrhosis presenting as idiopathic thrombocytopenic purpura with deterioration after splenectomy. *J Intern Med* 1989; 225:279-83.
16. Chazot C, Vital Durand D, Sibille M, Levrat R. Primary biliary cirrhosis and idiopathic thrombopenic purpura. A new association. *Rev Med Interne* 1983; 4:173-5.
17. Bassendine MF, Collins JD, Stephenson J, Saunders P, James OF. Platelet associated immunoglobulins in primary biliary cirrhosis: a cause of thrombocytopenia?. *Gut* 1985; 26:1074-9.
18. Terasaki S, Nakanuma Y, Yamazaki M, Unoura M. Eosinophilic infiltration of the liver in primary biliary cirrhosis: a morphological study. *Hepatology* 1993; 17:206-12.
19. Nakamura A, Yamazaki K, Suzuki K, Sato S. Increased portal tract infiltration of mast cells and eosinophils in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2245-9.
20. Yamazaki K, Suzuki K, Nakamura A, Sato S, Lindor KD, Batts KP, et al. Ursodeoxycholic acid inhibits eosinophil degranulation in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30:71-78.
21. Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K, Sato S, Masuda T. Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1996 Mar; 91(3):516-22.

22. Wirth HP, Heer P, Bertschinger P, Meyenberger C, Ammann R, Altorfer J. Transient eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Schweiz Med Wochenschr.* 1993 Dec 4; 123(48):2278-83.
23. Tsemlis NE, Savopoulos CG, Kaiafa GD, Giannoulis KE, Vretou EE, Hatzitolios AI, et al. Primary biliary cirrhosis presenting with isolated eosinophilia. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:334-5.
24. Iñarreta A, Fernández J, Castiella A. Primary biliary cirrhosis and eosinophilia: regression after treatment with ursodeoxycholic acid. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29:60-1.
25. Zachou K, Rigopoulou E, Liaskos C, Patsiaoura K, Makri E, et al. Primary biliary cirrhosis presented as peripheral eosinophilia in asymptomatic women with or without elevated alkaline phosphatase. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004; 16:425-8.
26. Takahashi H, Fuse I, Abe T, Yoshino N, Aizawa Y. Acquired factor V inhibitor complicated by Hashimoto's thyroiditis, primary biliary cirrhosis and membranous nephropathy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003 Jan; 14(1):87-93.
27. Jimenez-Saenz M, Maldonado-Perez B, Romero-Vázquez J, Herrerias-Gutierrez JM. Intra-abdominal lymphadenopathy and acute hepatitis A in an adult patient: a anecdotal radiological finding. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:119-20.
28. Soresi M, Bonfissuto G, Magliarisi C, Riili A, Terranova A, Di Giovanni G, et al. Ultrasound detection of abdominal lymph nodes in chronic liver diseases. A retrospective analysis. *Clin Radiol.* 2003 May; 58(5):372-7.
29. Kara IO, Ergin M, Sahin B, Inal S, Tasova Y. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman's disease) previously misdiagnosed as Toxoplasma Lymphadenitis. *Leuk Lymphoma.* 2004; 45:1037-41.
30. Winter RJ. Primary biliary cirrhosis presenting as pyrexia of unknown origin. *J R Soc Med* 1983; 76:705-6.
31. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren Syndrome, Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients. *Medicine* 2002; 81:270-280.
32. Ramos-Casals M, Rosas J, García-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren Syndrome. Hematologic Patterns of Disease Expression. *Medicine* 2002; 81:281-92.
33. Mang FW, Michieletti P, O'Rourke K, Cauch-Dudek K, Diamant BAN, Bookman A. et al. Primary biliary cirrhosis, Sicca Complex, and Dysphagia. *Dysphagia* 1977; 12:167-70.
34. Pares A, Grande L, Bruix J, Pera C, Rodes J. Esophageal dysfunction in primary biliary cirrhosis *J Hepatol* 1988; 7:362-7.
35. Shen M, Zhang F, Zhang X. Primary biliary cirrhosis complicated with interstitial lung disease. A prospective study in 178 patients. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:676-9.
36. Liu B, Zhang FC, Zhang ZL, Zhang E, Gao LX. Interstitial lung disease and Sjögren's syndrome in primary biliary cirrhosis: a causal or casual association? *Clin Rheumatol* 2008; 27:1299-1306.
37. Hamada M, Tokumoto Y, Furukawa S, Minami H, Hiasa Y, Michitaka K, et al. Hepatopulmonary syndrome in a patient with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2004; 43:458-60.
38. Harada M, Hashimoto O, Kumemura H, Taniguchi E, Shiratsuchi M, Harada R, et al. Case report. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in a patient with primary biliary cirrhosis and rheumatoid arthritis treated with prednisolone. *Hepatol Res* (2002), 23:301-5.
39. Hiraoka A, Kojima N, Yamauchi Y, Ninomiya T, Masumoto T, Michitaka K, et al. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia. *Intern Med.* 2001; 40:1104-8.
40. Frechen D, Cornelissen C, Schreiner K, Jäkel J, Krüger S. Pulmonary necrotizing sarcoid granulomatosis in a patient with primary biliary cirrhosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135:1733-6.
41. Altımbas A, Arik G, Kalyoncu U, Akdoğan A, Karada O, Kisacik B, et al. Successful treatment of primary Sjögren's syndrome complicated with primary biliary cirrhosis and lung involvement. *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 60-2.
42. Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, Silver RM. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40:241-9.
43. Raghu G. The role of gastroesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 2003; 115 Suppl 3A:60S-64S.
44. Raymond L, Lach B, Shamji FM. Inflammatory aetiology of primary oesophageal achalasia: an immunohistochemical and ultrastructural study of Auerbach's plexus. *Histopathology* 1999; 35:445-453.
45. Clark SB, Rice TW, Tubbs RR, Richter JE, Goldblum JR. The nature of the myenteric infiltrate in achalasia. An immunohistochemical analysis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1153-8.
46. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. Apoptosis and autoimmunity as proposed pathogenic links between helicobacter pylori infection and idiopathic achalasia. *Medical Hypotheses* 2004; 63:624-629.

## Casos clínicos

# SÍNDROME DE BUDD-CHIARI PRECIPITADO POR UNA MUTACIÓN DE METILENTETRAHIDROFOLATO- REDUCTASA QUE DEBUTÓ COMO DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA SOBRE UNA CIRROSIS

E. Martínez-Amate., J.F. Suárez-Crespo, M. Casado-Martín, G. Peláez-Díaz, M. González-Sánchez, J.L. Vega-Sáenz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## Resumen

El síndrome de Budd-Chiari es una entidad poco frecuente que se define como el conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel donde ocurra este, pudiéndose localizar desde las vénulas hepáticas hasta la entrada a la aurícula derecha. En nuestro medio, la causa más frecuente es un trastorno trombofílico subyacente, siendo los síndromes mieloproliferativos y los trastornos trombofílicos primarios los más involucrados. Entre estos últimos la hiperhomocisteinemia (congénita o adquirida) es una causa muy conocida pero poco habitual de trombofilia.

A continuación, presentamos un caso de una paciente de 34 años que ingresó en nuestro servicio por síndrome constitucional, anemia y ascitis de novo, siendo finalmente diagnosticada de cirrosis hepática causada por síndrome de Budd-Chiari precipitado por una mutación en la enzima metilentetrahidrofolato-reductasa.

### CORRESPONDENCIA

Eva Martínez Amate  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Torrecárdenas  
Paraje Torrecárdenas s/n.  
04009 Almería  
evamartinezamate@hotmail.com

## Observación clínica

Mujer de 34 años que consultó por aumento del perímetro abdominal y dolor leve en hipocondrio derecho de 24 horas de evolución. Además, refería que desde hacía 4 meses astenia, pérdida de más de 10 kg de peso e hiporexia, así como una anemia no filiada para la que estaba en tratamiento con Sulfato ferroso.

Como antecedentes personales destacaban una intervención quirúrgica por embarazo ectópico y otra por ligadura de trompas, siendo además fumadora de 1 paquete/día desde hacía unos 12 años. Negaba consumo de alcohol y realizar tratamiento médico habitual (no había usado anticonceptivos orales). Entre sus antecedentes familiares destacaba el fallecimiento de su padre a los 42 años por cirrosis hepática de etiología enólica.

En la exploración física llamaba la atención la presencia de palidez cutáneo-mucosa y arañas vasculares en zona preesternal (refería la paciente que de reciente instauración) sin que se apreciaran más estigmas de hepatopatía crónica ni de alcoholismo. En cuanto a la exploración abdominal, presentaba semiología ascítica compatible con ascitis grado II y hepatomegalia de 4 o 5 cm bajo reborde costal derecho, dura, homogénea y dolorosa a la palpación.

En las pruebas complementarias destacaba una hemoglobina (Hb) al ingreso de 6,3 g/dl; VCM: 79 fL, GGT:

↑ 66 U/L; FA: ↑168 U/L, siendo el resto del hemograma y coagulación normales. Todo el estudio etiológico de hepatopatía (serología de virus B, virus C, VIH, inmunoglobulinas, ceruloplasmina, alfa 1-antitripsina, autoanticuerpos, etc.) fue negativo. También fueron solicitados marcadores tumorales en los que sólo se objetivó una mínima elevación del Ca 125: ↑ 90,04 U/ml.

Asimismo se le realizó una ecografía-doppler abdominal donde se evidenció un hígado de estructura ecográfica tosca y heterogénea, con irregularidad de contornos y aumento del lóbulo caudado, líquido libre en cantidad moderada y vena porta, vena cava inferior y arteria hepática permeables con velocidades dentro del rango de la normalidad. Las venas suprahepáticas eran también permeables aunque con un trayecto anómalo del que partían dos estructuras vasculares que se unían distalmente sugiriendo dos vasos equivalentes a suprahepáticas media e izquierda. Asimismo, se observaba un bazo de 13 cm.

Ante estos hallazgos que sugerían un hígado cirrótico con signos de hipertensión portal, se decidió realizar gastroscopia, observándose varices esofágicas (2 pequeñas y una grande sin puntos rojos predictivos de sangrado en su superficie), gastropatía hipertensiva leve y bulboduodenitis erosiva.

Debido a la anemia microcítica y el síndrome constitucional que presentaba la paciente, se continuó con el estudio en busca de la existencia de una neoplasia aún no detectada, realizándosele colonoscopia que fue normal. Con tales fines fue también valorada por Ginecología que descartó neoplasia de mama, útero y ovario. El líquido ascítico mostró la presencia de 3780 hematíes, 330 leucocitos (10 PMN), unas proteínas totales: 1,60 g/dl y una citología con células inflamatorias, no existiendo células tumorales en el mismo. El estudio hematológico de la anemia mostró los siguientes datos: Hierro: ↓(18), Transferrina ↑(410), Ferritina (normal), índice de saturación ↓ (3,5), Receptor soluble transferrina ↑(2,49); Test de Coombs directo: negativo; Haptoglobina: normal; Vit B12: normal; Ácido fólico ↓(2,2 mg/dl). Existía anisocitosis y discreta policromasia, siendo el juicio clínico hematológico de: anemia ferropénica carencial.

Por último, se realizó TAC de abdomen con contraste intravenoso donde se confirmó la presencia de un hígado heterogéneo, parcheado, aumentado de tamaño con hipertrofia del lóbulo caudado, hallándose en esta técnica, la existencia de un trastorno obvio de la perfusión. Así se apreciaba una porta permeable pero no se visualizaban las venas suprahepáticas y la vena cava intrahepática se mostraba comprimida por la hipertrofia del lóbulo caudado. Tras estos datos, la paciente, fue diagnosticada de síndrome de Budd-chiari de presentación crónica, con cirrosis e hipertensión portal, quedando pendiente filiar la causa de la trombosis de las venas suprahepáticas.

Tras comenzar con tratamiento anticoagulante con heparina de bajo peso molecular y de forma sintomática: diuréticos y trasfusión de dos concentrados de hematíes, la paciente mejoró notablemente de la clínica que motivo su

ingreso (ascitis y síndrome constitucional o probable síndrome anémico sobreañadido), siendo dada de alta asintomática y derivándola a la consulta de Hematología para estudio de probable trombofilia subyacente, así como revisión en consulta de Hepatología.

En su próximo control ambulatorio en consulta de Hepatología, la paciente no presentaba ascitis, habiendo respondido adecuadamente al tratamiento diurético. Aportaba informe de Hematología en el que se ponía de manifiesto como causa de hipercoagulabilidad: Hiperhomocisteinemia secundaria a homocigosis para la variante termolábil de metilentetrahidrofolato-reductasa exacerbada por un déficit carencial de folatos.

Actualmente, la paciente sigue controles semestrales para despistaje de lesiones ocupantes de espacio hepáticas (LOES) y evaluación de la función hepática, según protocolo para pacientes cirróticos, manteniendo una buena función hepática y sin episodios de complicaciones. Asimismo, recibe tratamiento anticoagulante de forma indefinida y suplementos vitamínicos bajo supervisión por el Servicio de Hematología.

## Discusión

El Síndrome de Budd-Chiari (SBC) es una entidad infrecuente, con predominio en mujeres entre 20 y 39 años (edad media de 35 años)<sup>1</sup>.

Existen múltiples definiciones de este síndrome debido en parte, a la dificultad de interpretar los escasos datos publicados como consecuencia de la infrecuencia de su diagnóstico. El concepto más aceptado actualmente es que se trata del conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel de la obstrucción que puede localizarse (desde las vénulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada a la aurícula derecha). La definición anterior excluye dos entidades que comparten muchas características clínicas y fisiopatológicas con el SBC: las enfermedades cardiológicas que dificultan el drenaje venoso y el síndrome de obstrucción sinusoidal o enfermedad veno-oclusiva<sup>2</sup>.

La causa más frecuente en Asia y África es la obstrucción membranosa de la vena Cava inferior, sin embargo, en los países occidentales, son las alteraciones de la coagulabilidad (mutación del factor V de Leiden, Hiperhomocisteinemia, déficit de proteína C y S, etc.) además de otras, sobre las que actúan factores precipitantes como el consumo de tabaco, el embarazo o el uso de anticonceptivos orales<sup>3</sup>.

En un estudio publicado en 2004, en Nueva Delhi, de 57 pacientes con síndrome de Budd-Chiari, en los que se estudiaron déficit genéticos en 29 de ellos, encontraron defectos protrombóticos innatos en 16 (28%). De los defectos encontrados, el más frecuente fue la mutación del Factor V de Leiden (17%), seguido de la deficiencia de la proteína C (12%)

y la deficiencia de la proteína S (4%). La heterocigosis para la mutación de la enzima MTHFR C677T fue detectada en 7 (24%). La deficiencia de Antitrombina III, la homocigosis para la mutación de la enzima MTHFR C677T y la mutación para la enzima G20210A no fue detectada en ningún paciente<sup>4</sup>.

En nuestro medio, los trastornos hematológicos son la causa más frecuente de trombosis de las venas hepáticas, en particular, la Policitemia rubra vera que puede explicar hasta el 50% de los casos. Además se detectan síndromes mieloproliferativos latentes cuando se utilizan técnicas de cultivo celular y genéticas. De hecho, los análisis cada vez más sofisticados que se utilizan para detectar estados de hipercoagulabilidad han disminuido los casos idiopáticos a < 10%.

La Hiperhomocisteinemia es una causa rara de hipercoagulabilidad. Es una patología que se define por el acúmulo de homocisteína (producido en el metabolismo de la metionina, un aminoácido esencial que es aportado por las proteínas de la dieta). Existen dos formas de hiperhomocisteinemia: congénita y adquirida<sup>5</sup>.

La causa más frecuente de homocisteinemia congénita es el defecto de la enzima cistationina beta-sintetasa cuyo gen se halla codificado en el cromosoma 213. Se han descrito varias mutaciones que se transmiten de forma autonómica recesiva. La incidencia del defecto homocigoto es mayor y oscila entre 1/70 y 1/2000. Se han descrito también defectos congénitos de las enzimas que intervienen en la remetilación de la homocisteína. Uno de ellos, la variante termolábil de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, ha sido hallado por algunos autores en pacientes con hiperhomocisteinemia moderada con relativa frecuencia. Los sujetos homocigotos de esta variante tienen un requerimiento mayor de folatos para poder mantener los niveles de homocisteína dentro del rango normal. El caso que nos ocupa, presentaba esta variante genética asociada a un déficit de folatos carencial<sup>6</sup>.

Por otra parte, la causa más común de hiperhomocisteinemia adquirida es la carencia de folatos, vitamina B6 y/o B12.

Existen diferentes formas de presentación del Síndrome de Budd-Chiari: Asintomática (5%); Fulminante (5%); Aguda: (20 al 30 %); y, Subaguda o Crónica (40%)<sup>1</sup>. Esta última es la más frecuente, y evoluciona a lo largo de 3 a 6 meses. En esta forma de presentación, muchos de los pacientes ya tienen una cirrosis en el momento del diagnóstico y debutan con una complicación, como ocurrió con nuestra paciente. En los casos más avanzados puede existir un síndrome constitucional asociado<sup>4</sup>. Los datos clínicos y analíticos suelen ser inespecíficos, por lo que en la mayoría de los casos se llega al diagnóstico a partir de las pruebas de imagen. La ecografía Doppler constituye el gold estándar<sup>7</sup>.

El tratamiento consiste en tratar la causa subyacente, las complicaciones y la obstrucción al flujo (sólo en pacientes sintomáticos) con: TIPS; derivaciones portosistémicas quirúrgicas; o trasplante hepático<sup>8,9,10</sup>.

Antes de los años ochenta, la mortalidad de los casos no tratados alcanzaba el 90% a los 3,5 años. Con la introducción de las nuevas herramientas radiológicas y la mejora de los tratamientos médicos quirúrgicos y radiológicos, la supervivencia del síndrome ha mejorado significativamente.

El síndrome de Budd-Chiari, suele ser un diagnóstico infrecuente y difícil sospechar debido a la inespecificidad de su presentación. Dada su baja prevalencia, tampoco existen estudios prospectivos con evidencia científica suficiente que validen los algoritmos terapéuticos vigentes en la actualidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Murad, SD, Valla DC, De Groen, PC, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004; 39:500-508.
2. Janssen HL, Garcia-Pagan JC, Elias E, Mentha G, Hadengue A, Valla DC. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol* 2003; 38:364-371.
3. Mateo J, Santamaria A, Borrel M, Souto JC, Fontcuberta J. Trombosis e hipercoagulabilidad. En: Sans-Sabrafen J, Besses Raebel C, Vives Corrans JL, editores. *Hematología clínica*. 4.a ed. Madrid: Ediciones Harcourt, 2001; p. xxx-xxx.
4. Bhattacharyya M, Makharia G, Kannan M, Ahmed RP, Gupta PK, Saxena R. Inherited prothrombotic defects in Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: a study from North India. *Am J Clin Pathol*. 2004; 121:844-847.
5. Metabolic derangement of methionine and folate metabolism in mice deficient in methionine synthase reductase. *Mol Genet Metab*. 2007 May; 91 (1):85-97. Epub 2007 Mar 21.
6. Genetic polymorphisms involved in folate metabolism and concentrations of methylmalonic acid and folate on plasma homocysteine and risk of coronary artery disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2010; 29:32-40. Epub 2009 Mar 13.
7. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004; 350: 578-85.
8. Guías clínicas en el tratamiento del síndrome de Budd-Chiari. European Network for the Study of Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). En [http://www.aeeh.org/Budd\\_Chiari2.asp](http://www.aeeh.org/Budd_Chiari2.asp).
9. Plessier A, Sibert A, Consigny Y, et al. Aiming at minimal invasiveness as a therapeutic strategy for Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2006; 44:1308-1316.
10. Klein, AS. Management of Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl* 2006; 12 (Suppl 2):S23-8.

# HEPATITIS AUTOINMUNE Y COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA EN UN PACIENTE DIAGNOSTICADO DE COLITIS ULCEROSA: UN DIAGNÓSTICO INFRECUENTE.

E. Martínez-Amate, L. Miras-Lucas, G. Peláez-Díaz, M. Casado-Martín, J.L. Vega-Sáenz

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## Resumen

El diagnóstico de las enfermedades hepáticas autoinmunes (Hepatitis autoinmune (HAI), Colangitis esclerosante primaria (CEP) y Cirrosis biliar primaria (CBP) se basa en la combinación de criterios clínicos, bioquímicos e histológicos. Existen una serie de variantes de estas enfermedades autoinmunitarias hepáticas que comparten características de dos o más entidades. Hay autores que incluyen a todas estas patologías bajo el concepto de síndromes de overlap, otros, sin embargo, diferencian entre síndromes de overlap, síndromes de outlier, de entrecruzamiento o secuenciales, representando éstas, variantes de las enfermedades hepáticas autoinmunes. Dada la escasa prevalencia de estas entidades, no existen criterios actualmente que nos lleven a un diagnóstico inequívoco de las mismas. En este artículo, presentamos un caso de HAI aguda en un paciente diagnosticado previamente de CEP y colitis ulcerosa, un síndrome de overlap poco habitual.

## Introducción

El diagnóstico de enfermedades hepáticas autoinmunes clásicas: hepatitis autoinmune (HAI), Cirrosis Biliar Primaria (CBP) y Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), se basa en criterios clínicos, inmunológicos, histológicos y, en ocasiones, colangiográficos plasmados cuantitativamente en el score utilizado para el diagnóstico de HAI<sup>1, 2, 3, 4</sup>.

Existen múltiples variantes de estas hepatopatías autoinmunes clásicas que comparten características de dos o más entidades y ofrecen cierta controversia a la hora de ser clasificadas como variantes de HAI o como entidades independientes. Son patologías mal definidas que se presentan con características histológicas, clínicas y bioquímicas de HAI, CBP y/o CEP. Hoy en día, no existe consenso para su clasificación ni disponemos de scores diagnósticos para las mismas, aunque lo más aceptado es que dichas hepatopatías se clasifiquen en estos 4 grupos: síndromes de overlap (sobreposición), síndromes de outlier (colangitis autoinmune: CBP y AMA negativos), síndromes de entrecruzamiento (si el paciente presenta criterios de una hepatopatía autoinmunitaria y algunos criterios de otra hepatopatía autoinmune) y síndromes secuenciales (cuando una hepatopatía autoinmunitaria cambia a otra en su evolución)<sup>4</sup>.

El término de síndrome de overlap se usa para describir la asociación de dos hepatopatías autoinmunitarias clásicas que cumplen completamente los criterios diagnósticos

### CORRESPONDENCIA

Eva Martínez Amate  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Torrecárdenas  
Paraje Torrecárdenas s/n.  
04009 Almería  
evamartinezamate@hotmail.com

**Tabla 1. Sistema de puntuación para realizar diagnóstico de Hepatitis autoinmunes atípicas en adultos.**

Categoría	Factor	Score
Sexo	Femenino	+2
Relación FAL/GOT (o GPT)	>3	-2
	<1,5	+2
Glammaglobulina o IgG (veces sobre el límite superior normal)	>2	+3
	1,5 - 2,0	+2
	1,0 - 1,5	+1
	<1,0	0
Títulos de ANA, SMA o anti-LKM1	>1,80	+3
	1,80	+2
	1,40	+1
	<1,40	0
AMA	Positivo	-4
Marcadores virales de infección activa	Positivo	-3
	Negativo	+3
Drogas hepatotóxicas	Si	-4
	No	+1
Alcohol	<25 g/d	+2
	>60 g/d	-2
Enfermedad autoinmune concurrente	Cualquier enfermedad no hepática de origen inmune	+2
Otros autoanticuerpos	Anti-SLA/LP, actina, LC1, pANCA	+2
Características histológicas	Interfase de hepatitis	+3
	Células plasmáticas	+1
	Rosetas	+1
	Ninguna de las de arriba	+5
	Cambios biliares	-3
	Características atípicas	-3

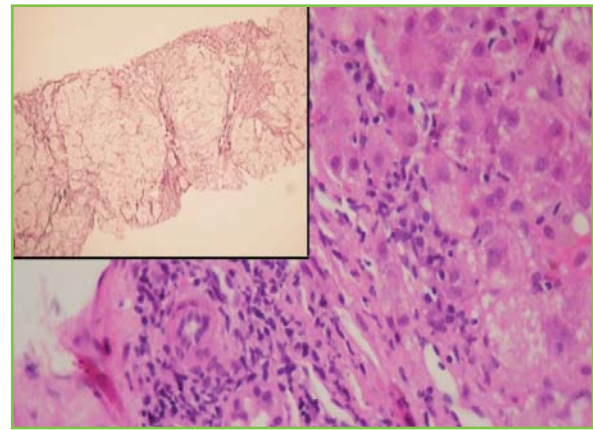
para ambas entidades. En la actualidad los dos síndromes de overlap reconocidos son la asociación de HAI/CBP (8-9%) y la asociación HAI/CEP (6%)<sup>5,6,7,8</sup>

Dada la escasa prevalencia de estas entidades, no existen criterios actualmente que nos lleven a un diagnóstico inequívoco de las mismas.

A continuación, presentamos un caso de HAI aguda en un paciente diagnosticado previamente de CEP y colitis ulcerosa, la forma menos frecuente de estas asociaciones en población adulta, con tan sólo 43 casos publicados en la literatura<sup>9</sup>.

## Observación clínica

Varón de 35 años que consultó por ictericia y coluria de un mes de evolución acompañado de dolor abdominal desde hacia 24 horas. Analíticamente, destacaba

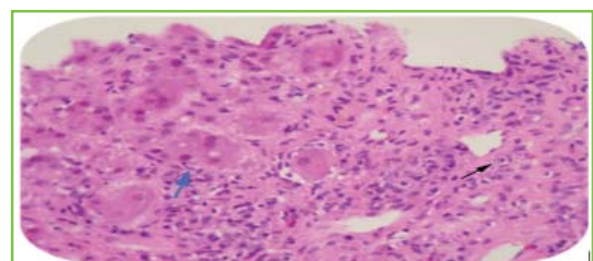
**Figura 1**

Fibrosis periductal (imágenes originales).

una hipertransaminasemia en rango de hepatitis aguda con parámetros de función hepática dentro de la normalidad.

El paciente refería los siguientes antecedentes personales: Colitis ulcerosa y realización de colectomía subtotal con reservorio intestinal 26 años antes; Colangitis Esclerosante Primaria diagnosticada mediante ColangioRMN y biopsia hepática, a raíz de un estudio por hipertransaminasemia de bajo rango y colestasis (con estudio etiológico de hepatopatía negativo); y 2 episodios de Pancreatitis aguda biliar.

Tras ser ingresado en nuestro Servicio, se descartaron otras causas de hepatitis aguda (secundaria a fármacos, virus, toxinas...), observándose en el estudio etiológico hipergammaglobulinemia (Ig G:3203) con anticuerpos antimusculo liso positivos (1/40), ANCA positivos (patrón perinuclear, 1/320) y HLA DRB\*03 Y 04 positivos. Durante su ingreso el paciente presentó un aumento paulatino de las transaminasas que llegaron a un nivel máximo de GOT: 2200 y GPT: 1700 y cifras de Bilirrubina Total de hasta 20 g/dl (a expensas de BD 16 g/dl). Ante dichos hallazgos y con la alta sospecha de probable asociación entre HAI aguda y CEP conocida (síndrome de overlap), se realizó biopsia hepática. El resultado de la biopsia fue, efectivamente, compatible con hepatitis autoinmune, presentando hepatitis de interfase, células plasmáticas, acúmulos linfoides, formación de rosetas y fibrosis que iniciaban puentes periportales, así como afectación de los ductos biliares y fibrosis periductular (características

**Figura 2**

Flecha azul: Roseta. Flecha negra: célula plasmática. (Imágenes originales).

histológicas de HAI y CEP). Con estos datos, sometimos el caso al score diagnóstico de HAI resultando un puntaje total de 16 puntos, lo cual nos aportaba un diagnóstico definitivo de HAI (>15) por lo que se inició tratamiento empírico con Corticoides a dosis de 60 mg/día. Tras el inicio del tratamiento, el paciente evolucionó de forma favorable con descenso notorio de las transaminasas y la bilirrubina total (GPT 500, GOT 446 y de BT 11.54 (BD 9), lo cual confirmó el diagnóstico aumentando el valor del score a 19 puntos. Tras su diagnóstico y tratamiento preciso y ante la clara mejoría del paciente, fue derivado al alta para seguimiento ambulatorio con Ácido ursodexosólico y pauta descendente de corticoides. A los tres meses tras su alta el paciente fue revisado ambulatoriamente encontrándose asintomático, con BT 2.20 g/dl (BD 1.39 g/dl) GOT 188 U/l, GPT 217, FA 156 U/l y GGT 109 U/l. Actualmente permanece en remisión, con controles periódicos ambulatoriamente y en tratamiento de mantenimiento con Azatioprina y Ácido úrsodesoxicólico.

## Discusión

La superposición de HAI y CEP es una entidad poco frecuente (6-8%), que se ha descrito fundamentalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes. La forma de presentación más habitual es la presentación simultánea de HAI Y CEP que, en el caso de la presentación secuencial es más habitual que el diagnóstico de HAI preceda al de CEP. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un mayor riesgo de presentar enfermedad hepática autoinmune y sobre todo aquellos con p-ANCA positivos en suero.

En el presente artículo presentamos un caso de CEP que a los 5 años de su diagnóstico presentó un brote de hepatitis aguda de origen autoinmune.

En un estudio retrospectivo publicado en el año 2000, se evaluó la asociación HAI/CEP en pacientes diagnosticados de CEP previamente, basándose en el score diagnóstico aportado por el grupo internacional de HAI. En dicho estudio se observó esta asociación en un 8% de los casos. Por otra parte, sólo un 1,4% de 211 pacientes con CEP, cumplieron los criterios de síndrome de overlap HAI-CEP en otra cohorte diferente. La variabilidad entre los dos resultados publicados, se cree que puede deberse a las diferencias en edades de los grupos estudiados, la diferencia de anticuerpos determinados y de la variabilidad de los criterios diagnósticos utilizados<sup>10, 11, 12</sup>.

En nuestro caso merece especial atención el momento de la aparición de la asociación, ya que se presenta en un adulto de 35 años y el diagnóstico de CEP precede al de hepatitis autoinmune en cinco años. En los pacientes diagnosticados de CEP debemos sospechar la asociación con HAI o síndrome de overlap si presentan niveles de Ig G por encima de dos veces su valor normal, elevación de enzimas hepáticas más de tres veces el valor normal y globulinas séricas al doble de la normalidad de forma persistente. En estos pacientes está indicada la realización de biopsia hepática, confirmándose

dicha asociación si en ésta se observa hepatitis de interfase (necrosis en sacabocados de los hepatocitos), acumulación de células plasmáticas formando rosetas y hepatitis lobulillar (no respeta los espacios periportales). En un 25% de los casos se puede presentar una afectación de los canalículos biliares, manifestación característica en CEP/HAI<sup>11</sup>. El caso que nos ocupa presentaba cada una de estas características histológicas, aunque desconocemos si en el momento del diagnóstico de CEP, el paciente ya presentaba afectación histológica compatible con hepatitis autoinmune, ya que no se le realizó biopsia hepática.

Merece especial atención la forma de presentación de la hepatitis autoinmune siendo esta de forma aguda cuando el debut habitual de esta patología suele ser crónica. Ello puede dificultar el diagnóstico ya que sus manifestaciones clínicas y analíticas se asemejan a una posible complicación de la CEP por obstrucción de la vía biliar, siendo necesario, por lo tanto sospechar esta asociación (CEP/HAI) a pesar de su baja frecuencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cazja AJ. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1996; 125:588-598
2. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006; 354:54-6.
3. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33:994-1002.
4. Colombato IA, Alvarez F, Cote J, Huet PM. Autoimmune cholangiopathy: the result of consecutive primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis? *Gastroenterology*.
5. *Journal of Hepatology* 42 (2005) s93-s99.
6. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatology* 1995;22:1415-1422.
7. Van Buuren HR, van Hoogstraten HJE, Terkivatan T, et al. High prevalence of autoimmune hepatitis among patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatology* 2000; 33:543-548.
8. Wilschanski M, Chait P, Wade JA, et al. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22:1415-1422.
9. Dr. Ignacio Guerrero-Hernández, Dr. Aldo Montaña-Loza, Dr. Juan Fernando Gallegos-Orozco, Dra Mariana Wimersheimer-Sandoval. Hepatitis autoinmune y colangitis esclerosante primaria: ¿asociación dependiente o independiente? *Revista de Gastroenterología Mexicana*, Vol. 72, Núm. 3, 2007.
10. Kaya M, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis: an evaluation of a modified scoring system. *J Hepatology* 2000; 33:537-542.
11. Chazouilleres O. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: to score or not to score? *J. Hepatology* 2000; 33:661-663.
12. Gregorio GV, PortmannB, Karani J, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16 year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-53.
13. Wiegand C, Scharamm C, Lohse AW. Scoring systems for the diagnosis of autoimmune hepatitis: past, present, and future. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 254-261.

14. Czaja AJ. Performance parameters of the diagnostic scoring systems for autoimmune ; 48: 1540-1548. Hepatology 2008.

15. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Velsoni A, Karacosta EG, Kypri L, et al. The revised international autoimmune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. J Autoimmune Dis 2007; 4: 3.

## Casos clínicos

# ENFERMEDAD DE CROHN ASOCIADA A NEUTROPENIA CRÓNICA IDIOPÁTICA EN PACIENTE QUE PRECISA TERAPIA INMUNOSUPRESORA

C. Núñez-Sousa, L. Castro-Laria, M. Jiménez-Sáenz, B. Maldonado-Pérez

Servicio Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un trastorno inflamatorio crónico del tracto digestivo de etiología todavía desconocida que parece desencadenarse por la interacción de factores genéticos y ambientales. Se distinguen varios patrones con claras connotaciones relacionados con la necesidad de cirugía y agresividad de la enfermedad como son la forma obstructiva y la fistulizante. En estos casos, cuando la evolución es tórpida, además del tratamiento quirúrgico existen fármacos inmunosupresores y/o inmunomoduladores utilizados con el fin de inducir a la remisión de la EC refractaria grave.

En nuestro caso clínico se presenta una paciente diagnosticada de Enfermedad de Crohn con patrón obstructivo y fistulizante de tórpida evolución así como una Neutropenia crónica idiopática que limita el tratamiento con fármacos potencialmente inmunosupresores por el riesgo de infecciones oportunistas secundarias.

## Caso clínico

Paciente de 25 años de edad, con antecedentes de infecciones de repetición en la infancia siendo diagnosticada a los 9 años de Neutropenia Crónica Idiopática (NCI) tras estudio de Médula Ósea, manteniendo cifras de neutrófilos que oscilan entre 200-400 neutrófilos/mm<sup>3</sup>. Un año más tarde comienza con dolor abdominal, artralgias, fiebre y reactantes de fase aguda (PCR,  $\alpha$ 1-antitripsina, VSG y Orosomucoide) elevados. Tras realizar distintas pruebas complementarias (RX abdominal, tránsito gastrointestinal y colonoscopia con toma de biopsias) se diagnostica de enfermedad de Crohn con afectación ileocólica. Desde entonces la evolución de la enfermedad ha sido tórpida, presentando numerosos brotes y manifestaciones articulares que han requerido el uso de corticoides de forma prolongada desarrollando una corticodependencia y un retraso pondero-estatural precisando aportes de nutrición enteral para su desarrollo.

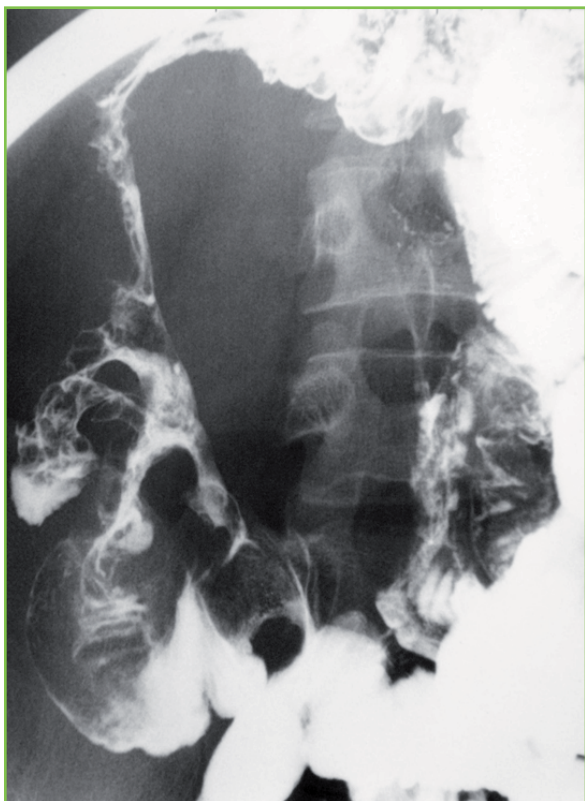
En 2005 tras un brote grave que cursó con estenosis ileal inflamatoria (**Figura 1**), y previamente administrando Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (F-ECG), se interviene quirúrgicamente realizándose hemicolectomía derecha y anastomosis ileocólica.

En 2006 de nuevo se interviene por presentar fístula enterocutánea (**Figura 2**) que no responde a antibioterapia y reposo digestivo, realizándose nueva resección ileal y anastomosis ileocólica. En Octubre del 2009 la fístula periumbilical persiste presentando débito importante por lo

### CORRESPONDENCIA

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

cinuso@hotmail.com



**Figura 1**

Estenosis ileal, se aprecia el "signo de la cuerda".



**Figura 2**

Fístula entero-cutánea que se aprecia tras administrar contraste.

que se cursa ingreso con el fin de iniciar nutrición parenteral y administrar terapia biológica bajo control estricto del número de neutrófilos ya que se desestima nueva cirugía por la alta probabilidad de recidiva de la fístula y evitar un Síndrome de Intestino Corto secundario. En este momento se decide iniciar tratamiento con Adalimumab, que alcanza concentraciones mayores desde las primeras dosis y existen estudios que describen su efecto en la enfermedad fistulizante<sup>6,7</sup> todo ello promovido por la negativa de la paciente a ponerse tratamiento hospitalario.

Hasta el momento y previo a la administración de F-ECG, la paciente ha recibido 6 dosis de Adalimumab. No se prosiguió con tratamiento de mantenimiento por ausentarse la paciente de España durante 2 meses. Durante el tratamiento, los leucocitos oscilaron entre 3000-4000 mm<sup>3</sup> y la fístula permaneció cerrada sin presentar incidencias ni complicaciones hasta 1 mes después de recibir la última dosis de Adalimumab, momento en el cual se vuelve a abrir la fístula pero sin repercusión sobre el estado general de la paciente. Actualmente se encuentra clínicamente bien, persiste la fístula enterocutánea abierta con muy poco débito, y los controles analíticos permanecen estables, con reactantes de fase aguda normales y con cifras de leucocitos de 2900 mm<sup>3</sup>.

Al regresar del extranjero no se ha reintroducido el tratamiento de mantenimiento con Adalimumab por negativa de la paciente a volver a medicarse a pesar de la mejoría descrita.

Antes de iniciar el tratamiento, sufrió una crisis convulsiva diagnosticándose de Lipoma cerebral. Se ha empezado a tratar con Carbamacepina sin presentar nuevas crisis.

## Discusión

La enfermedad de Crohn es un proceso inflamatorio crónico de carácter sistémico y expresión predominante en el tracto gastrointestinal de etiología desconocida. La localización preferente es en íleon terminal, colon y región perianal y se caracteriza por una de afectación parcheada y transmural. Clínicamente se caracteriza por crisis recurrentes alternando con periodos de inactividad o remisión. Un gran estudio danés demostró que un año después del diagnóstico de enfermedad de Crohn, 55% estaban en remisión, 15% tenían enfermedad leve y un 30% tenían enfermedad moderada-severa<sup>3</sup>. La naturaleza transmural de la enfermedad puede provocar la aparición de complicaciones graves como formación de abscesos, perforaciones, estenosis con obstrucción, fístulas y notable compromiso de la calidad de vida y se ha estimado que más del 80% de los pacientes con afectación ileal requieren cirugía a lo largo de su vida<sup>1,4</sup>. Cuando el tratamiento con antibióticos, corticoides e inmunosupresores no es suficiente para el control de la enfermedad es preciso comenzar con fármacos biológicos que han demostrado mediante numerosos estudios conseguir un adecuado control de los síntomas. En nuestro caso, al problema de la Neutropenia Crónica Idiopática

se le asocia la necesidad, debido a la tórpida evolución de su enfermedad y a la presencia de enfermedad fistulizante recidivante, de iniciar tratamiento con fármacos biológicos para el control de síntomas. Se inició por tanto y bajo estricto control médico del recuento de neutrófilos, tratamiento con Adalimumab con adecuada respuesta hasta el momento. En el estudio CHARM de 56 semanas de duración<sup>5</sup> se demuestra que con este fármaco se consiguen cifras de cierre completo fistuloso superiores a placebo tanto en la semana 26 como en la semana 56 así como que un 90% de los casos en remisión fistulosa al finalizar el CHARM la mantienen al finalizar el estudio ADHERE<sup>6</sup>.

Con respecto a la Neutropenia Crónica Idiopática u otro proceso neutropénico, existen numerosos estudios que describen el uso de F-ECG como tratamiento estándar en los pacientes que padecen esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sonia Friedman, Richard S. Blumberg. Enfermedad inflamatoria intestinal. En: Harrison Principios de Medicina Interna. Volumen 2. Madrid: McGraw-Hill; 2005. p. 1957-1971.
2. Travis SPL, Stage EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al for the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO). Gut 2006; 55(Supl.1): 16-135.
3. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Disease activity courses in a regional cohort of Crohn's disease patients. Scand J Gastroenterol 1995; 30: 699-706.
4. Goldberg PA, Wright JP, Gerber M, Claassen R. Incidence of surgical resection for Crohn's disease. Dis Colon Rectum 1993; 36:736-9.
5. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology 2007; 132: 52-65.
6. Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. Gut 2009; 58: 940-8.

# DISFAGIA COMO FORMA INFRECUENTE DE PRESENTACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO LARÍNGEO. DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO.

M.R. Gallego-Gallegos<sup>1</sup>, E. Sánchez-Legaza<sup>2</sup>, J.L. Prieto-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicios de Medicina Interna, <sup>2</sup>Sección Digestivo y ORL. Hospital Punta de Europa. Algeciras. Cádiz.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 50 años, que acude al Servicio de Urgencias por disfagia alta y odinofagia, sin tos ni disnea, que atribuye a la ingestión accidental de su prótesis dental.

Se realiza una radiografía lateral del cuello, que resultó sin hallazgos y una laringoscopia indirecta, que fue informada como normal. Pero ante la persistencia de los síntomas, se realizó una endoscopia digestiva alta, durante la cual se introdujo el endoscopio bajo visión directa sin apreciar alteraciones en el espacio faringo-esofágico, y sin evidencia de cuerpo extraño en esófago, estómago ni duodeno. Sin embargo, durante la maniobra de retirada se pudo observar, que la prótesis dental, se encontraba enclavada en la vallécula izquierda, además de presentar un evidente edema de ambos cartílagos aritenoides (**Figuras 1-4**). Por lo cual se indicó su extracción en quirófano por el otorrinolaringólogo de guardia, bajo anestesia general y previa intubación oro traqueal.

## Discusión

La ingestión de cuerpos extraños faringo-esofágicos

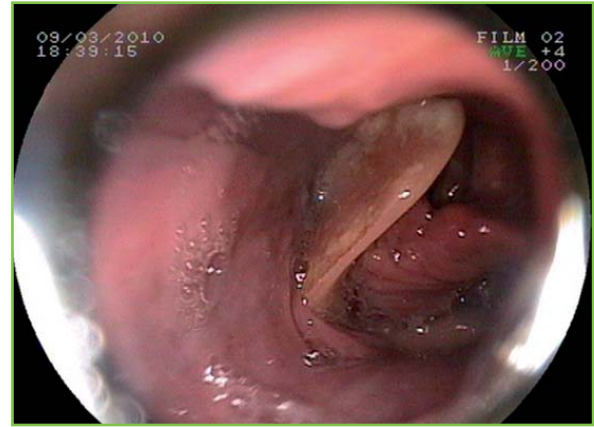
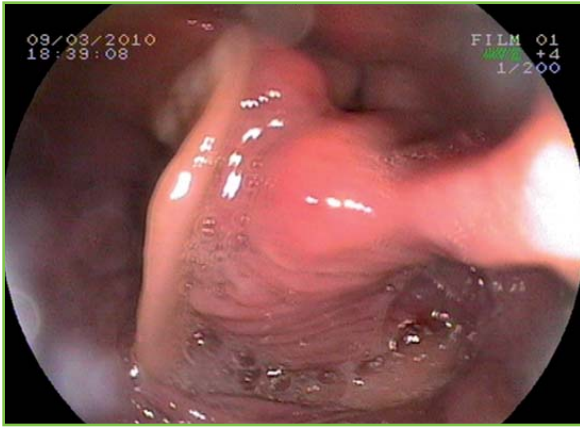
es un problema frecuente en urgencias, sobre todo por espinas de pescado y huesos pequeños de animales. La naturaleza del cuerpo extraño determinará el cuadro clínico subsiguiente, no siendo raros los fenómenos de obstrucción de la vía aérea, migración a los espacios profundos del cuello, abscesificación y/o perforación a nivel de la vía aérea digestiva superior, pudiendo ocasionar graves complicaciones como hemorragia, perforación, aspiración, neumomediastino y mediastinitis. Los movimientos peristálticos esofágicos pueden contribuir a su enclavamiento profundo a través de la pared esofágica.

Su diagnóstico puede resultar difícil, en casos en los que el paciente no es consciente de la ingestión, como niños pequeños, deficientes mentales o ancianos con prótesis dentales, en los que el TAC es la prueba de elección. Suele asociar una notable morbilidad, y en ocasiones, mortalidad, por lo que su extracción requiere una actuación urgente y cualificada.

Presentamos este caso, por lo atípico de su forma de presentación, ya que se trata de un cuerpo extraño laríngeo (**Figuras 1-4**), que se manifiesta como disfagia alta, sin disnea, estridor, tos ni disfonía. Y, porque, el diagnóstico fue realizado por un médico digestivo, durante la retirada del endoscopio. Destacamos la importancia de la introducción bajo visión directa, ya que de este modo, se puede explorar sin dificultad el espacio faringo esofágico. Es igualmente importante, la exploración cuidadosa de todas las zonas recorridas durante la maniobra de retirada. Ya que, en este caso, permitió ver un cuerpo extraño laríngeo, no visualizado durante la introducción del endoscopio, probablemente porque se encontraba enclavado en espacios profundos del cuello, y durante la retirada del endoscopio, se "arrastró" a la

### CORRESPONDENCIA

María Regla Gallego Gallegos  
Sección de Aparato Digestivo. Hospital Punta de Europa.  
Carretera de Getares s/n.  
11205 Algeciras. Cádiz.  
Teléfonos: 956025253, 956025253, 666235024.  
gliglita@yahoo.es



**Figuras 1 y 2**

Prótesis dental alojada en vallécula izquierda.



**Figuras 3 y 4**

Tamaño de la prótesis dental..

superficie, pudiendo visualizarse en vallécula izquierda antes de finalizar la endoscopia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lam HC, Woo JK, and Van Hasselt CA. Management of ingested foreign bodies: a retrospective review of 5240 patients. *J Laryngol Otol* 2001; 115:954-7.
2. Loh KS, Tan LK, Smith JD, Dong F. Complications of foreign bodies in the esophagus. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 2000; 123:613-6
3. Llopart A, Reyes J, Ginard D, Barranco L, Riera J, Gaya J. Abordaje endoscópico de los cuerpos extraños esofágicos. Resultado de una serie retrospectiva de 501 casos. *Gastroenterol hepatol* 2002; 25(7):448-51.
4. MJ Bosque López, A Llopart-Rigo, P de-Miguel-Sebastián. A foreign body in the esophagus. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102(1):51-52.

# LESIÓN TUMORAL EN RECTO SUGESTIVA DE ADENOCARCINOMA

J.M. Vázquez-Morón, M. Rojas-Feria, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 63 años que acudió a la consulta de digestivo por presentar alteración del hábito intestinal. Se realizaron técnicas de imagen como TAC y enema opaco además de colonoscopia hasta en 2 ocasiones en la que se observó una tumoración mamelonada, ulcerada, de unos 4 cm y que ocupaba el 50% de la circunferencia cólica muy sugestiva de adenocarcinoma rectal. La anatomía patológica informó la presencia de material fibrinoleucocitario y de glándulas colónicas con discreta displasia. Se realizó una resección anterior baja con reconstrucción posterior. El diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica fue de pólipos hiperplásicos con ganglios linfáticos sin alteraciones. Los pólipos hiperplásicos son lesiones que tienen un potencial maligno escaso, salvo aquéllos de mayor tamaño (> 1 cm) o con mayor distorsión arquitectural y atipia, denominados adenomas serrados. Las pruebas diagnósticas iniciales sugerían presencia de neoplasia rectal pero el análisis de anatomía patológica evidenció el diagnóstico de pólipos hiperplásicos.

## Descripción

Mujer de 63 años, con antecedentes de AVC isquémico hace 19 años, que acude a consulta de digestivo por alteración del hábito intestinal de varios meses de evolución, con deposiciones diarreicas con moco y tenesmo. Se realizó



**Figura 1**

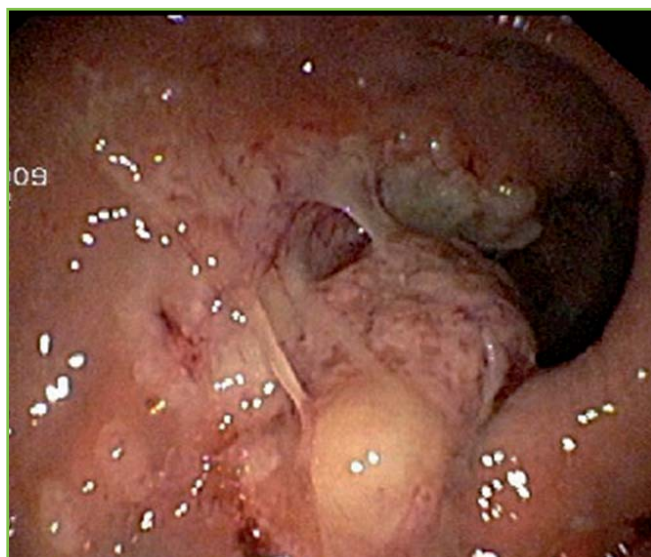
Imagen mamelonada rectal en enema opaco.

estudio analítico, con hemograma, coagulación, proteínas totales y perfil hepático normales. La velocidad de sedimentación globular (VSG) fue de 15 mm/h. Se realizó un enema opaco (**figura 1**), en el que se observó un defecto de repleción de aspecto mamelonado en la superficie anterior izquierda de la ampolla rectal proximal. Tras los hallazgos, se solicitó una

### CORRESPONDENCIA

María Rojas Feria  
Avda Pablo Iglesias 7, BQ2, 4º B  
41008 Sevilla  
Teléfono: 625 053 053

mrojasferia@yahoo.es



**Figura 2**

Lesión tumoral, mamelonada y ulcerada en recto.

colonoscopia (**figura 2**), en la que se aprecia una tumoración mamelonada, ulcerada, dura al tacto, friable, de unos 4 cm, que ocupa aproximadamente el 50% de la circunferencia cólica, y de la que se toman muestras. El TAC de abdomen con contraste (**figura 3**) mostró un engrosamiento de las paredes del recto con adenopatías en región pararrectal izquierda. El análisis histológico fue informado como material fibrinoleucocitario y escasos elementos glandulares con displasia. Se decidió repetir la biopsia endoscópica, obteniéndose el mismo resultado histológico (restos fibrinonecróticos. Glándulas colónicas, algunas con discreta displasia).

Ante la clínica y los hallazgos endoscópicos, se decidió intervenir a la paciente, realizándose una resección anterior baja asistida por videolaparoscopia, con posterior reconstrucción del tránsito intestinal. El diagnóstico anatomopatológico de la pieza quirúrgica fue de pólipo hiperplásico, borde de resección con mucosa hiperplásica y ganglios linfáticos sin alteraciones.

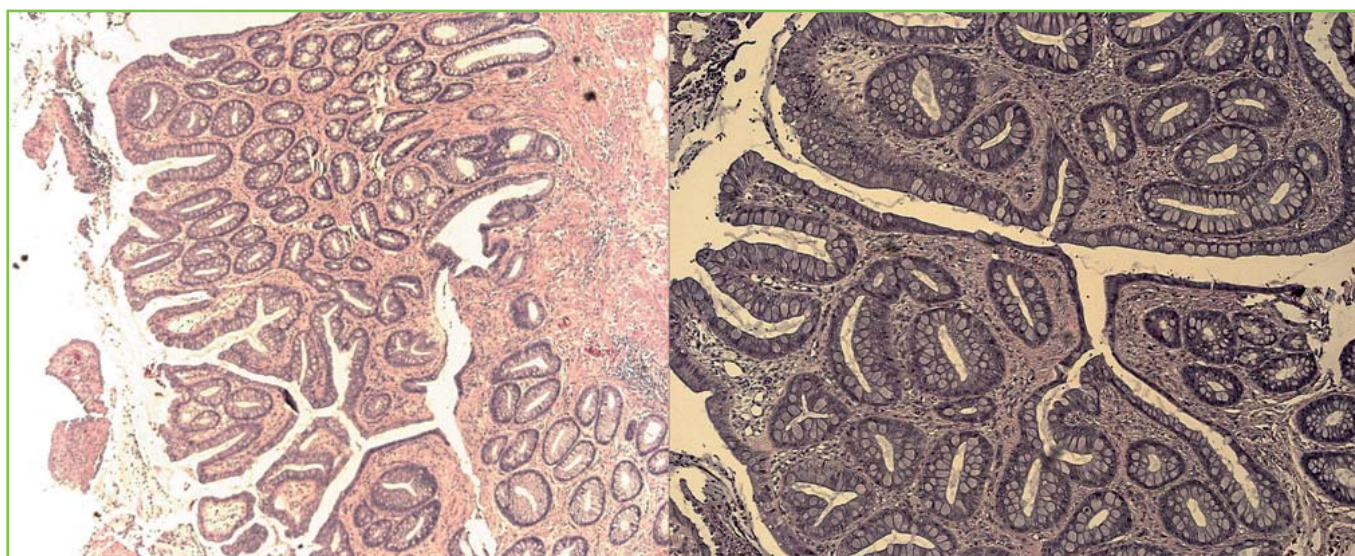


**Figura 3**

TAC: Engrosamiento de paredes del recto.

### Comentarios

Los pólipos hiperplásicos son los pólipos no neoplásicos más frecuentes del colon. Su tamaño habitual no sobrepasa los 10 mm, caracterizándose, microscópicamente, por criptas colónicas elongadas, donde las células epiteliales adquieren una disposición papilar característica. Las mitosis se limitan a la base de las criptas y, a diferencia de los pólipos adenomatosos, no se observa atipia celular<sup>1</sup>. Se considera que los pólipos hiperplásicos tienen un potencial maligno escaso, salvo aquéllos de mayor tamaño (> 1 cm) o con mayor distorsión arquitectural y atipia, denominados adenomas serrados<sup>2, 3, 4</sup>. Presentamos la imagen endoscópica de un pólipo hiperplásico rectal de gran tamaño (4 cm) (**figura 4**), cuyo diagnóstico diferencial hay que realizarlo con el adenocarcinoma rectal, entidad que sugerían todas las pruebas diagnósticas iniciales y que el estudio histológico de la pieza quirúrgica no confirmó.



**Figura 4**

Imagen histológica de pólipos hiperplásicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. East JE, Saunders BP, Jass JR. Sporadic and syndromic hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colon: classification, molecular genetics, natural history, and clinical management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2008 Mar; 37(1):25-46.
2. Groff RJ, Nash R, Ahnen DJ. Significance of serrated polyps of the colon. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Oct; 10(5):490-8.
3. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jan; 2(1):1-8.
4. Hawkins NJ, Bariol C, Ward RL. The serrated neoplasia pathway. *Pathology.* 2002 Dec; 34(6):548-55.

# POLIPOSIS HIPERPLÁSICA GÁSTRICA ASOCIADA A LA TOMA DE INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

M. Marín-Moreno, J.J. Puente-Gutiérrez, J.L. Domínguez-Jiménez, E. Bernal-Blanco

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar, Jaén.

## Caso clínico

Paciente de 52 años de edad remitida a consultas externas por dispepsia de larga evolución con mejoría parcial con omeprazol. Entre sus antecedentes personales destacan ser alérgica a la estreptomocina, hipertensión arterial, tiroiditis subaguda, síndrome de intestino irritable (con colonoscopia y analítica normales hacía un año), dispepsia funcional (se realizó hasta dos endoscopias digestivas altas que fueron normales, la última hacía 5 años, con ureasa rápida negativa), estando en tratamiento con Omeprazol 20 mg diarios, enalapril/hidroclorotiazida y AAS 100 mg diarios (por cefalea vascular). Se le realiza una nueva endoscopia digestiva alta, objetivándose múltiples (más de 30) pólipos en curvatura mayor de cuerpo gástrico, de tamaño y morfología variables, los menores (en torno a 5 mm) sesiles y los de mayor tamaño (16-18 mm) semipedunculados, con mucosa de superficie algo irregular y discrómica (**Figuras 1 y 2**), tomándose múltiples biopsias. La motilidad y distensibilidad de la zona está conservada. Resto de estómago, píloro, bulbo y segunda porción duodenal normales. Se toma igualmente test de la ureasa, que es negativa. La biopsia determina que son pólipos hiperplásicos, por lo que ante el antecedente de toma crónica de inhibidores de la bomba de protones (IBP) se decide suspender el omeprazol, sustituyéndose por ranitidina. Se confirma además la ausencia de *H. Pylori* con la realización del test del aliento. Se realiza endoscopia de control a los 5 meses, objetivándose una notable mejoría tanto en el número de

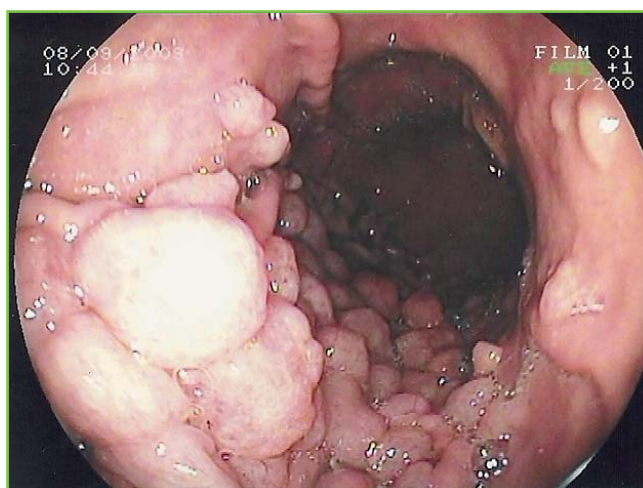


Figura 1

Existen numerosos pólipos en cuerpo gástrico, sobre todo en curvatura mayor, de diferentes tamaños.

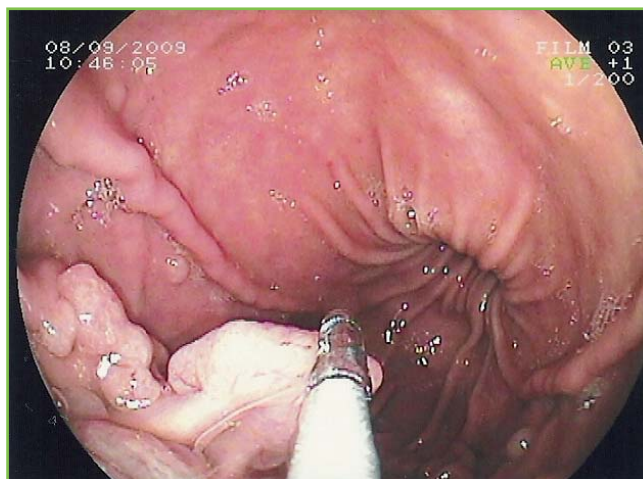


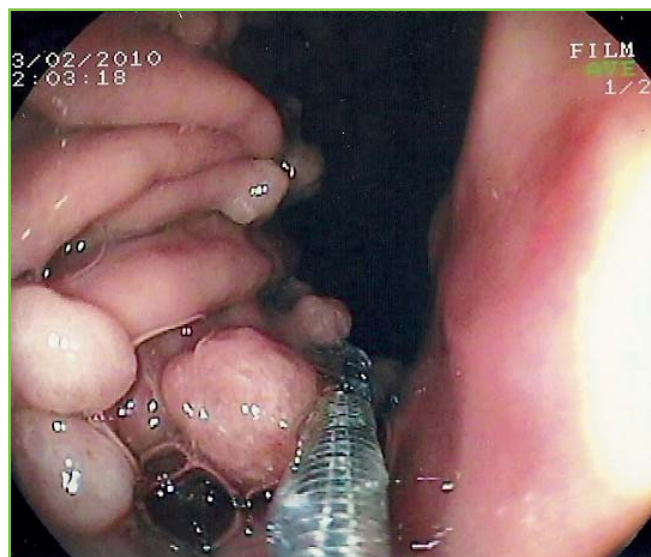
Figura 2

Al coger un pólipo con pinza se aprecia que es semipedunculado.

## CORRESPONDENCIA

Miguel Marín Moreno  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Alto Guadalquivir.  
Avenida Blas Infante s/n. CP: 23740. Andújar. Jaén.  
Tfno: 953 02 16 04 FAX: 953 02 14 06

mmarin@ephag.es



**Figuras 3 y 4**

Mejoría significativa en esta segunda endoscopia, con disminución tanto en el número como en el tamaño de los pólipos, apreciándose zonas respetadas de mucosa entre los pólipos.

pólipos como en su tamaño (**Figuras 3 y 4**), biopsiándose de nuevo, confirmándose que se trata de pólipos hiperplásicos

## Discusión

En la mayoría de los casos los pólipos gástricos son encontrados de manera casual al realizar una endoscopia digestiva alta por cualquier motivo, siendo en general asintomáticos<sup>1</sup>. Los pólipos hiperplásicos constituyen el 75% de los pólipos gástricos<sup>2</sup>, y generalmente son únicos y de pequeño tamaño, aumentando su prevalencia en gastritis crónicas: gastritis asociada a H. Pylori, anemia perniciosa, gastritis reactivas o químicas y gastritis postgastrectomía. El potencial de malignización es pequeño pero presente (0.5-7.1%)<sup>3</sup>, sobre todo en los mayores de 2 cm y en los pedunculados. El tratamiento es la extirpación, objetivándose mejoría en algunos pacientes al erradicar el H. Pylori; la gastrectomía subtotal se debe considerar cuando existe displasia o carcinoma. Nuestra paciente es una tomadora crónica de IBP, estando más relacionado con ello los pólipos de glándulas fúndicas que los hiperplásicos<sup>4</sup>. En nuestro caso se objetivó una gran mejoría al suspender el omeprazol, lo que indica la relación directa con la toma del IBP, además de que se comprobó en varias ocasiones la ausencia de H. Pylori. Debido a los hallazgos, ante el riesgo de malignización por el tamaño de los pólipos observados y por el número, le realizamos seguimiento endoscópico periódico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, Walker MM, Warren B. The management of gastric polyps. *Gut* 2010; 59(9):1270-1276.
2. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency,

location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy* 1994; 26(8):659-665.

3. Zea-Iriarte WL, Sekine I, Itsuno M, Makiyama K, Naito S, Nakayama T et al. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. A phenotypic study. *Dig Dis Sci* 1996; 41(2):377-386.

4. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010; 16(19): 2323-2330.