

## 01 ORIGINALES

- Respuesta a la azatioprina en pacientes con colitis ulcerosa corticodependiente, ¿cuánto tiempo tenemos que esperar?

M.P. Soto-Escribano, V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, J.M. Benítez-Cantero, Á. González-Galilea, J.M. Gallardo-Valverde, F. Gómez-Camacho **9**

- Fibromialgia y enfermedades digestivas.

C. Castro-Márquez, V. Méndez-Rufián, P. Cordero-Ruiz, J. Rebollo-Bernárdez, P. Hergueta-Delgado, J.M. Herrerías-Gutiérrez **19**

## 02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Hemorragia digestiva de origen oscuro. Orientación diagnóstica y terapéutica.

Á. González-Galilea, C. Gálvez-Calderón, V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, J.F. de Dios-Vega **23**

- Manejo de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

D. Díaz-Gómez, P. Parra-Membrives, D. Martínez-Baena **30**

- Prevención de las descompensaciones de la cirrosis.

C.J. Llamaza-Torres, M. De la Mata-García **39**

## 03 SESIÓN CLÍNICA

- Mujer de 64 años con melenas y lesión gástrica.

J.M. Rosales-Zábal, T. Pereda-Salguero, A. Moreno-García, J.I. Cid-Mañás, J.M. Navarro-Jarabo. **44**

## 04 CASOS CLÍNICOS

- Aneurisma de la arteria esplenica con fistulización arteriovenosa.

C. González-López **49**

- Neoplasia anal en paciente con tenesmo.

A. Bejarano-García, C. Núñez-Sousa, V. Aviñó-Tarazona, R. González-Gutiérrez **52**

- Tratamiento conservador de perforación rectal transmural por enema opaco.

F. López-Bernal, C.P. Ramírez-Plaza, M. Flores-Cortés, A.M. García-Cabrera, E.J. Prendes-Sillero, F. Pareja-Ciuró **54**

## 05 IMAGEN DEL MES

- Dolor abdominal en relación con tromboembolismo pulmonar (TEP) de evolución crónica.

A. Cerezo-Ruiz, A. Lozano Rodríguez-Mancheño, S. Bosa, J.L. Domínguez-Jiménez **56**

- Síndrome de Rapuntzel de repetición en mujer joven.

M.A. Rodríguez-Manrique, M. Lázaro-Sáez, J.F. Suárez-Crespo **58**





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. Mascarenhas (Oporto. Portugal)  
E. Monteiro (Lisboa. Portugal)  
J. R. Nogueira de Rojas (Irapuato. Méjico)  
S. Peña (Amsterdam. Holanda)

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

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

PRESIDENTE  
A. Galindo Galindo (Sevilla)

VICESECRETARIO  
B. Benítez Rodríguez (Sevilla)

VICEPRESIDENTE  
M. Romero Gómez (Sevilla)

TESORERO  
F. Argüelles Arias (Sevilla)

Vicepresidente Andalucía Oriental  
A. Sánchez Yagüe (Málaga)

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

Andalucía Occidental  
F. Pellicer Bautista (Sevilla)

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

SECRETARIO  
J. Romero Vázquez (Sevilla)

VOCALES A LA PRESIDENCIA  
R. Andrade Bellido (Málaga)  
J.M. Rodríguez Laiz (Almería)

# Vol. 34

## Número 1

### Enero - Febrero 2011

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](mailto: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.

*Stamatakis 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  $\pm$  SE." Para expresar la mediana, los valores del rango intercuartil (IQR) deben ser usados.

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

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

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

**Otros documentos y normas éticas:**

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

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

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

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

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

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



www.infogastro.es

**Servicio Bibliográfico**

Solicitud y envío gratuito de artículos

**Formación Médica Continuada**

Proyecto Yamada (acreditado)

GH Continuada

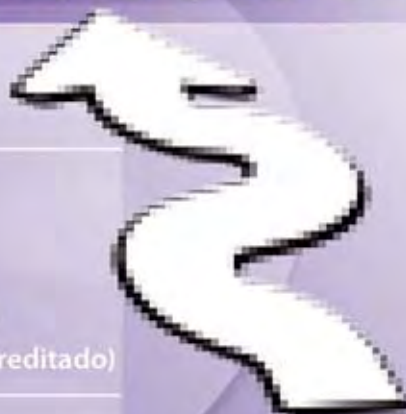
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

Lesiones por AINE y medidas de prevención (acreditado)

**Calculadora de Digestivo**

**Banco de imágenes**

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



NEX-00-0000-A

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

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

# RESPUESTA A LA AZATIOPRINA EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CORTICODEPENDIENTE, ¿CUÁNTO TIEMPO TENEMOS QUE ESPERAR?

M.P. Soto-Escribano, V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, J.M. Benítez-Cantero, Á. González-Galilea, J.M. Gallardo-Valverde, F. Gómez-Camacho

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

## Resumen

**Introducción:** La azatioprina (AZA) está indicada en el tratamiento de la colitis ulcerosa corticodependiente (CUC). Sin embargo, existen pocos datos sobre su eficacia y el tiempo de respuesta en esta situación.

**Objetivos:** Describir el tiempo de respuesta y la eficacia de la AZA para retirar corticoides en pacientes con CUC e identificar factores predictores de la misma.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo que incluye a 82 pacientes con CUC que iniciaron tratamiento con AZA desde Julio-98 a Mayo-09. Se consideró respuesta terapéutica cuando se consiguió retirar los corticoides en un plazo de 6 meses y respuesta precoz antes de las 8 primeras semanas. En los pacientes respondedores se evaluó también su eficacia a largo plazo.

**Resultados:** La AZA consiguió retirar corticoides en el 63% de los pacientes con una media de  $10 \pm 6$  semanas (95% CI 8.6-11), lográndose una respuesta precoz en el 57% de ellos. Los pacientes con manifestaciones extraintestinales presentaron una menor respuesta a la AZA (87% vs 44%,  $p=0.009$ ). No se encontraron diferencias en las características clínicas de los pacientes ni en la dosis de corticoides entre aquéllos que alcanzaron una respuesta precoz o tardía. Ocho

de los pacientes respondedores (14%) tuvieron una recidiva clínica significativa con una media de 3 años tras el inicio del tratamiento.

**Conclusiones:** La AZA puede considerarse un fármaco eficaz para retirar los corticoides en pacientes con CUC. Más de la mitad de los pacientes pueden conseguir una respuesta antes de las 8 primeras semanas. En este estudio, no se han identificado factores predictores de respuesta precoz.

## Introducción y objetivos

Los corticoides representan el principal agente terapéutico en los brotes moderados y graves de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, aunque la mayoría de los pacientes responden inicialmente a los corticoides, en torno a un 25% desarrollan corticodependencia tras un año de seguimiento<sup>1</sup>.

En estos pacientes, una de las alternativas terapéuticas es el empleo de inmunomoduladores. Hoy día, la azatioprina (AZA) es el inmunosupresor más empleado en esta situación. Además, los datos procedentes de ensayos clínicos y un meta-análisis confirman su eficacia en la enfermedad de Crohn (EC)<sup>2,6</sup>, considerándose de primera elección en el tratamiento de la EC corticodependiente y corticorretractaria. En el caso de la colitis ulcerosa (CU) hay menos estudios sobre su eficacia<sup>7,8</sup> y algunos de ellos muestran resultados contradictorios o se han basado en metodologías cuestionables. Tampoco se ha evaluado adecuadamente la eficacia a largo plazo de este fármaco en la CU, dado que la mayoría de ensayos clínicos que analizan este aspecto tienen periodos de seguimiento muy cortos e incluyen pacientes con EC.

### CORRESPONDENCIA

M<sup>o</sup> Pilar Soto Escribano  
Calle Blas Infante, 130  
CP: 14280, Belalcázar. Córdoba. España.  
Teléfono: 667239254. Fax: 957012818.

sotoescriba17@hotmail.com

Por otro lado, la AZA presenta un lento mecanismo de acción, por lo que se ha considerado que hay que esperar -al menos 6 meses desde el inicio del tratamiento- para asegurar una falta de respuesta. Sin embargo, tampoco hay estudios que hayan evaluado el tiempo de respuesta a este fármaco. Es posible que en pacientes que no van a conseguir una respuesta terapéutica final, se aumente la exposición a los corticoides de forma innecesaria y se mantenga la actividad de la enfermedad más tiempo en espera de alcanzar el efecto terapéutico de la AZA. Este hecho puede aumentar el riesgo de sufrir efectos secundarios de los corticoides así como empeorar el pronóstico de la enfermedad y/o comprometer el resultado de tratamientos posteriores. Hoy día existen otras alternativas terapéuticas como la infusión con infliximab<sup>9,14</sup> y/o la granulocitoaféresis<sup>15,17</sup>, que también han demostrado su eficacia para inducir y retirar el uso de corticoides. Por todo ello, sería interesante identificar de forma precoz al grupo de pacientes que no responderán a la AZA o lo harán de una forma tardía con el fin de emplear otras opciones terapéuticas y no prolongar el empleo de corticoides.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la eficacia de la AZA para conseguir la retirada de los corticoides en una muestra de pacientes con CU corticodependiente de nuestra población y describir el tiempo de respuesta. Como objetivos secundarios se han planteado identificar factores predictores de respuesta precoz, valorar la eficacia del tratamiento a largo plazo y describir los efectos secundarios derivados del tratamiento.

## Material y método

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el que se incluyeron un total de 82 pacientes diagnosticados de CU procedentes de la consulta monográfica de EII durante el periodo de Julio de 1998 a Mayo de 2009. Todos ellos cumplían criterios de corticodependencia considerados como tales la aparición de recidiva dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento con corticoides o durante la fase de reducción de dosis de los mismos, o la necesidad de tratamiento con esteroides sistémicos en dos ocasiones durante un periodo de 6 meses o en tres ocasiones en el periodo de 1 año.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con AZA a dosis plenas de 2,5 mg/Kg peso/día. En todos ellos se mantuvo una dosis estable del tratamiento previo con mesalazina oral y/o tópica. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo corticoides o comenzaron en el momento de iniciar la AZA reduciéndose la dosis de forma progresiva según práctica habitual. Se recogieron datos clínicos y analíticos en el momento de iniciar el tratamiento para evaluar la actividad de la enfermedad y la situación general del paciente.

La actividad se midió mediante el índice de Truelove-Witts (TW) modificado<sup>18</sup>. De la suma de sus nueve parámetros se obtiene una puntuación que estratifica la gravedad de la enfermedad en: remisión (puntuación inferior a 11), brote leve

(puntuación entre 11 y 15), brote moderado (puntuación entre 16 y 21) y brote grave (puntuación entre 22 y 27).

La extensión de la colitis ulcerosa se definió según la clasificación de Montreal como proctitis (E1) cuando la afectación está limitada al recto, colitis izquierda o distal (E2) si no sobrepasa el ángulo esplénico, y pancolitis o colitis extensa (E3) si se extiende más allá de este ángulo<sup>19</sup>.

Una vez iniciado el tratamiento, todos los pacientes fueron revisados en consulta a la segunda y cuarta semanas, y posteriormente cada tres meses o si presentaban alguna incidencia. En todas las visitas se realizó una valoración clínica y un control analítico, registrando la posible aparición de efectos secundarios al tratamiento. La dosis de AZA se fue ajustando a lo largo del seguimiento en función de las determinaciones analíticas (recuento leucocitario, plaquetas, enzimas hepáticas) y la valoración clínica del paciente (efectos secundarios). Para el ajuste de dosis de AZA no se realizó determinación de TMPT durante el seguimiento.

Se consideró respuesta terapéutica o eficacia de la AZA cuando se consiguió retirar los corticoides de forma completa dentro de los seis primeros meses de tratamiento. Se definió respuesta precoz cuando se alcanzó la eficacia en las ocho primeras semanas, y respuesta tardía si se consiguió posteriormente.

También se evaluó la eficacia de la AZA a largo plazo. Para ello se hizo un seguimiento de los pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento hasta el nuevo desarrollo de corticodependencia y/o la aparición de una recidiva clínica grave, según el índice de TW modificado, con la necesidad de otras opciones terapéuticas.

## Variables

Se recogieron variables epidemiológicas, clínicas y analíticas.

- Variables epidemiológicas: edad, sexo, consumo de tabaco ("fumador" si  $\geq 7$  cigarrillos/día, "no fumador" si  $< 7$  cigarrillos/día, "ex fumador" si  $\geq 6$  meses), antecedentes familiares de EII, antecedente personal de apendicectomía.

- Variables clínicas: extensión de la CU, presencia de manifestaciones extraintestinales y tipo. Duración de la enfermedad (meses desde el diagnóstico). Al inicio del tratamiento con AZA: actividad de la enfermedad, tratamiento concomitante con mesalazina (oral y/o tópica) y dosis de corticoides orales (mg/día). Eficacia terapéutica y tiempo de respuesta (expresado en semanas). Aparición de efectos secundarios derivados de la AZA, el tipo así como si obligaron a la interrupción del tratamiento.

En los pacientes en los que se alcanzó la eficacia terapéutica, se registró la reaparición de corticodependencia y/o el desarrollo de una recidiva clínica grave, así como el tiempo transcurrido (en meses) desde el inicio del tratamiento con AZA. También se registró la estrategia terapéutica en estos

**Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes.**

n=82		
<b>Sexo</b>	Hombre	56.1% (46)
	Mujer	43.9% (36)
<b>Edad Media (años) ± DE</b>	45.7 (± 15.7)	
<b>Fumador</b>	13.4% (11)	
<b>AF de EII</b>	12.2% (10)	
<b>Apendicectomía</b>	1.2% (1)	
<b>Localización CU (Montreal)</b>	E1	7.3% (6)
	E2	41.5% (34)
	E3	51.2% (42)
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	13.4% (11)	
<b>DM enfermedad (meses) ± DE</b>	108.4 (± 67,5)	
<b>Actividad (TW modificado)</b>	Leve	64.3% (45)
	Moderada	37.5% (25)
<b>Tratamiento con mesalazina</b>	97.6% (80)	
	Oral	(14)
	Tópica	(1)
	Oral y tópica	(65)
<b>Valor medio de TPMT *</b>	20.3 (± 6.1)	
<b>Actividad de TPMT</b>	Alta	87.1% (27)
	Intermedia	9.7% (3)
	Baja	3.2% (1)

Entre paréntesis se expresan las frecuencias absolutas y los valores de desviación estándar. Abreviaturas empleadas en la tabla: DE, desviación estándar; n, número de pacientes; AF, antecedentes familiares; CU, colitis ulcerosa; DM, duración media; TW, Truelove-Witts; Tto, tratamiento; TPMT, tiopurina metil-transferasa \*se determinó en 31 pacientes.

casos. Con estas variables, se pretendió evaluar la eficacia del tratamiento a largo plazo.

- Variables analíticas: PCR (mg/dl), Hb (g/dl), valor de la TPMT (U/ml) estratificándose en actividad de la TPMT como baja (< 5 U/ml), intermedia (5-13.7 U/ml) y alta (≥ 13.8 U/ml).

### Estudio estadístico

El análisis estadístico fue realizado con el programa estadístico SPSS/Windows 15.0. Se realizó un estudio descriptivo con los 82 pacientes incluidos para definir las características basales de la población, la eficacia terapéutica y el desarrollo de efectos secundarios. Para el estudio analítico se excluyeron 18 pacientes en los que no se pudo evaluar la eficacia de la AZA, por lo que éste se realizó con 64 pacientes.

Se compararon las distintas variables registradas con la eficacia terapéutica empleando el test de Chi cuadrado (con la corrección de Yates cuando fue necesario) para las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas se aplicó el test de normalidad de Shapiro y Wilk; las variables que cumplieron la condición de normalidad se compararon con la prueba t

de Student para grupos independientes, y en las que no se cumplían dicha condición se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Posteriormente, se realizó un estudio analítico para identificar factores predictores independientes de respuesta terapéutica precoz. Con el objetivo de identificar factores predictores de la eficacia terapéutica, se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Según el tamaño muestral (64 pacientes en los que se evaluó la eficacia), sólo se incluyeron 5 variables en la regresión logística múltiple en función de la regla de 10 x (k+1), siendo "k" el número de variables incluidas.

El nivel de significación se estableció para valores de p<0,05.

## Resultados

### Características basales

En la **tabla 1** se resumen las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes incluidos en el estudio. Se trata

**Tabla 2. Factores predictores de eficacia terapéutica.**

VARIABLES	EFICACIA		SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA
	SI	NO	
<b>Sexo</b>			
Hombre	81.1%	18.9%	NS
Mujer	81.5%	18.5%	
<b>DM (meses)</b>	106.2 ± 61.1	99.5 ± 44.8	NS
<b>Edad media (años)</b>	44.2 ± 14.6	52 ± 19.5	NS
<b>Tabaco</b>			
Nunca	76.5%	23.5%	NS
Fumador/ex fumador	86.7%	13.3%	
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>			
Sí	44.4%	55.6%	0.009
No	87.3%	12.7%	
<b>Dosis de corticoides (mg/día)</b>	34.5 ± 18.9	37.7 ± 20.2	NS
<b>Mesalazina</b>			
Sí	82.5%	17.5%	NS
No	0%	100%	
<b>Antecedentes familiares</b>			
Sí	71.4%	28.6%	NS
No	82.5%	17.5%	
<b>Apendicectomía</b>			
Sí	0%	100%	NS
No	82.5%	17.5%	
<b>Localización</b>			
P-Cl	85.7%	14.3%	NS
CE-PC	77.8%	22.2%	
<b>Actividad</b>			
Leve	77.4%	22.6%	NS
Moderada	79.2%	20.8%	
<b>Hb (g/dl)</b>	12.3 ± 1.4	12.1 ± 1.9	NS
<b>PCR (mg/dl)</b>	17.3 ± 21.1	19.8 ± 27.1	NS
<b>Actividad TPMT</b>			
Alta	84%	16%	NS
Baja-moderada	100%	0%	
<b>TPMT (U/ml)</b>	20.3 ± 5.1	24.2 ± 5.2	NS

Las variables cuantitativas se expresan con su media ± desviación estándar y las cualitativas con sus frecuencias absolutas en tantos por cien. Abreviaturas empleadas en la tabla: P-Cl, proctitis-colitis izquierda; CE-PC, colitis extensa-pancolitis; Hb, hemoglobina; PCR, proteína C reactiva; TPMT, tiopurina metil-transferasa; DM, duración media de la enfermedad.

de una muestra con un 56% de hombres, con una edad media de 46 años (± 15.7) y una duración media de la enfermedad de 108 meses (± 67.5). El 13.4% asociaban manifestaciones extraintestinales y la mayoría (51%) presentaban una colitis extensa.

### Eficacia terapéutica

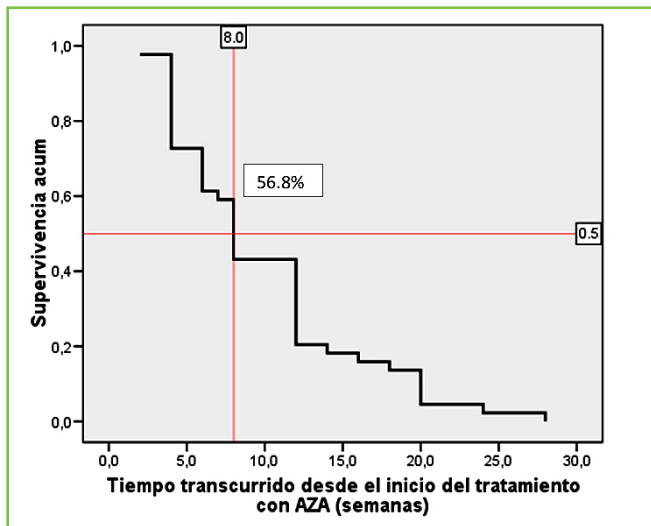
Cincuenta y dos pacientes lograron suspender los corticoides de forma completa durante los 6 primeros meses, lo que supone un 63.4% de la muestra. En el 14.6% (12 pacientes) no se logró su retirada completa y, en el 22% (18 pacientes), la eficacia de la AZA no pudo ser evaluada al suspenderse el tratamiento por efectos secundarios o porque al cierre del estudio no habían transcurrido 6 meses de tratamiento.

Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con AZA estaban es tratamiento con corticoides siendo la dosis media de 34 mg/día (± 19) y se consiguió la retirada completa en una media de 10 semana (± 6) (95% CI 8.6-11.3 semanas).

Por otro lado, los pacientes que no respondieron al tratamiento (14.6%) tenían una duración media de la enfermedad de 99 meses (± 44) e iniciaron tratamiento con AZA con una dosis media de corticoides de 37.7 mg/día (± 20).

### Factores predictores

En la **tabla 2** se resume la relación entre las variables recogidas y la eficacia terapéutica. Tan sólo los pacientes con



**Figura 1**

Retirada del tratamiento corticoide tras el inicio de AZA en pacientes respondedores. Curva de Kaplan-Meier. Más de la mitad de los pacientes en los que la AZA fue eficaz consiguieron retirar los corticoides antes de la octava semana de tratamiento.

manifestaciones extraintestinales presentaron una eficacia terapéutica significativamente menor (44% vs 87%,  $p=0.009$ ) en el análisis univariante.

Se realizó un análisis de regresión logística en el que no se identificó ninguna variable como factor predictor de respuesta terapéutica.

### Respuesta precoz

El 56.8% de los pacientes que respondieron a la AZA presentaron una respuesta precoz. En el 43.2% de los respondedores se retiraron los corticoides después de las 8 semanas de tratamiento.

En la **figura 1** se representa la curva de Kaplan-Meier de los pacientes en los que se alcanzó la eficacia terapéutica. En ella se aprecia que más de la mitad de los pacientes que respondieron a la AZA lo hicieron antes de las 8 primeras semanas de tratamiento.

La **tabla 3** sintetiza las características de los pacientes con respuesta a la AZA atendiendo a si lo hicieron de forma precoz o tardía. Así, respondieron de forma precoz el 61.1% de las mujeres, el 59% de los pacientes con manifestaciones extraintestinales y el 63.6% de los que tenían una actividad leve. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estas variables entre los pacientes que respondieron de forma precoz o tardía.

### Eficacia a largo plazo

Se siguió la evolución de los pacientes que consiguieron retirar los corticoides de forma completa (52), registrándose 5 casos en los que reapareció la corticodependencia y 3 con una recidiva clínica grave. Estos eventos sucedieron en una media de 3 años (95% CI 2.2-3.8) de tratamiento con AZA. La alternativa terapéutica en estos casos fue el empleo de infliximab, salvo en dos de ellos en los que se recurrió al tratamiento quirúrgico.

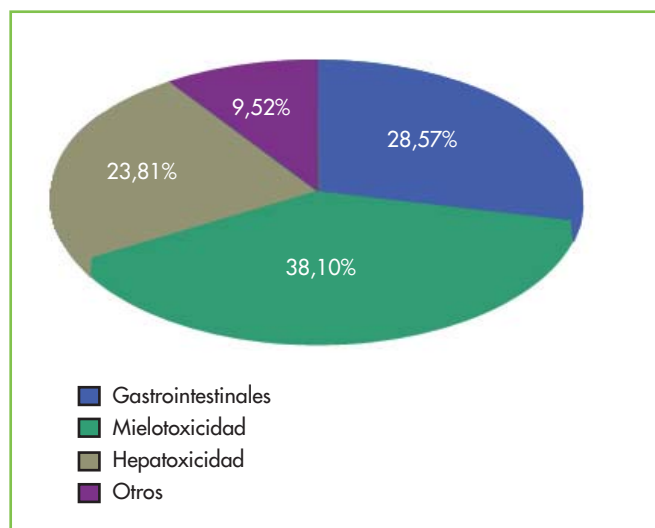
### Efectos secundarios

En el 25.6% de los pacientes (21 casos) se registraron efectos secundarios al tratamiento con AZA. Los más frecuentemente observados fueron los relacionados con la mielotoxicidad del fármaco (38.1%) seguidos de los gastrointestinales (28.6%). Como se muestra en la **figura 2**, se recogieron otros efectos secundarios (9.5%) que incluyen reacciones alérgicas (exantema, fiebre, mialgias y artralgias), pancreatitis agudas e infecciones víricas.

**Tabla 3. Características de los pacientes con respuestas precoz y tardía.**

VARIABLES		RESPUESTA PRECOZ	RESPUESTA TARDÍA
<b>Sexo</b>	Hombre	56%	44%
	Mujer	61.1%	38.9%
<b>Tabaco</b>	Nunca	54.5%	45.5%
	Fumador/ex fumador	61.9%	38.1%
<b>Manifestaciones extraintestinales</b>	Sí	50%	50%
	No	59%	41%
<b>Antecedentes familiares EII</b>	Sí	60%	40%
	No	57.9%	42.1%
<b>Extensión</b>	E1	100%	0%
	E2-E3	57.1%	42.9%
<b>Actividad</b>	Leve	63.6%	36.4%
	Moderada	53.3%	46.7%

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con respuesta precoz y tardía.



**Figura 2**

Efectos secundarios a la AZA.

Los efectos secundarios obligaron a la suspensión del tratamiento en 16 pacientes (19.5% del total de enfermos tratados). Ningún paciente lo reintrodujo de nuevo.

## Discusión

El objetivo primario del tratamiento de un brote de CU es inducir la remisión de los síntomas y mantenerla durante periodos prolongados. Para ello, los corticoides siguen siendo los fármacos más eficaces en los brotes moderados y graves de CU20. Aproximadamente, el 50-80% de los pacientes experimentan un alivio rápido de los síntomas<sup>1</sup>. Sin embargo, en un año, menos de la mitad de los pacientes tienen una respuesta sostenida, casi un tercio requieren colectomía y alrededor de un cuarto desarrollan corticodependencia<sup>1</sup>.

Actualmente, se considera corticodependencia a la necesidad de mantener tratamiento con corticoides sistémicos durante un periodo superior a 3 meses y con una dosis equivalente de prednisolona de 10 mg/día, o bien la aparición de una recidiva clínica de la enfermedad en los 3 meses siguientes a la suspensión completa de los esteroides (definición de la European Crohn's and Colitis Organisation, ECCO)<sup>21</sup>. No obstante, esta definición es arbitraria y resulta de la evolución de otras que han sido consideradas con anterioridad. En este estudio se consideró una definición anterior debido a que se incluyeron pacientes diagnosticados hace años, para así homogeneizar el criterio de inclusión.

Según las directrices actuales del consenso de la ECCO y de la American Gastroenterological Association los pacientes con CU corticodependiente pueden ser tratados con AZA para reducir, o preferiblemente, suspender el tratamiento con esteroides<sup>21, 22</sup>. Sin embargo, hasta el momento, los ensayos clínicos para evaluar su eficacia en esta situación habían sido escasos, con tamaños muestrales reducidos, diseños variables, y a veces, con resultados contradictorios<sup>7, 8, 23-26</sup>. Por otro lado,

muchos de ellos son estudios que fueron diseñados hace décadas y se emplearon dosis distintas a las actuales.

Más robustos son los datos disponibles para EC ya que se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y hay un metanálisis publicado que confirman su eficacia en esta situación<sup>26</sup>. En concreto, los datos más recientes en EC son de 1995 publicados en un meta-análisis<sup>2</sup> cuyos resultados demuestran que la AZA es eficaz tanto para la inducción (odds ratio 3.1) como para el mantenimiento de la remisión (odds ratio 2.3). En ese mismo año, se publicó un ensayo clínico controlado<sup>6</sup> en el que 63 pacientes con EC fueron aleatorizados a recibir AZA con prednisona (n=33) o prednisona sola (n=30). Se obtuvo la misma tasa de remisión a las 12 semanas en ambos grupos, pero después de 15 meses de tratamiento, el 42% de los pacientes que recibieron AZA se mantuvieron en remisión frente al 7% del grupo placebo (p=0.001). Por todo ello, la AZA es considerada el tratamiento de primera elección en la EC corticodependiente y corticorretractaria.

Sin embargo, aunque en la práctica clínica se asume que la AZA es tan eficaz en la CU como en la EC, no hay suficiente evidencia hasta el momento que apoye lo primero. Por ello, en este estudio se evaluó la eficacia de la AZA para retirar los corticoides en pacientes con CUC, encontrándose que el tratamiento fue eficaz en el 63.4% de los pacientes tratados. Este resultado es coincidente con el de un metanálisis publicado recientemente por Gisbert JP y cols<sup>27</sup> sobre la eficacia de la AZA en CU, en el que se analizaron 30 estudios no controlados (1632 pacientes), encontrándose una eficacia del 65% para la inducción de la remisión. Sin embargo, en este estudio no se analizaron exclusivamente pacientes en situación de corticodependencia.

La AZA presenta un lento mecanismo de acción, por lo que clásicamente se ha considerado que se debía esperar al menos 6 meses para asegurar una falta de respuesta al tratamiento. No obstante, la práctica clínica revela que, generalmente, la respuesta es más temprana y si no se alcanza en las primeras semanas podría ser necesario plantear otras alternativas terapéuticas más precozmente con el objeto de evitar la exposición prolongada a esteroides y reducir la actividad inflamatoria de la enfermedad. Si bien este hecho se acepta de forma global, no se dispone de datos objetivos que avalen esta práctica clínica.

En este estudio se detectó que la duración media del tratamiento con AZA para conseguir la suspensión de la corticoterapia fue de 10 semanas, (95% CI 8.6-11.3 semanas), 2.5 meses. Más de un 50% de los pacientes presentaron una respuesta precoz, es decir, retiraron corticoides antes de la octava semana de terapia tiopurínica. En un estudio publicado recientemente por Gisbert JP y cols<sup>29</sup> se analiza la eficacia de la AZA a corto y largo plazo comparativamente en CU y EC. Se incluyeron 238 pacientes con EC y 156 con CU tratados con AZA y se siguieron durante 38 meses, registrándose respuesta clínica después de 4.5 meses de tratamiento con AZA. En nuestro estudio, se encontraron respuestas aún más precoces, lo que demuestra que la AZA puede ser efectiva en un periodo de tiempo relativamente corto.

La importancia de estos datos incide en la necesidad de plantear alternativas terapéuticas para evitar el uso prolongado de corticoides y reducir precozmente la actividad inflamatoria cuando después de 8 semanas de tratamiento con tiopurinas no se ha conseguido la retirada de los esteroides. Como se ha dicho en la introducción, las alternativas que se plantean actualmente son el infliximab<sup>9,14</sup> o la aféresis leucocitaria<sup>15-17</sup>. Ya que se dispone de ellas, sería útil identificar factores que ayudaran a predecir la respuesta a la AZA para no prolongar innecesariamente este tratamiento y plantear estas opciones más precozmente. En cuanto a los factores predictores, en un estudio retrospectivo publicado por Fraser AG y cols<sup>28</sup> se analizó la eficacia global de la AZA en el tratamiento de la EII incluyendo 2205 pacientes tratados en "Oxford IBD Clinic" desde 1968 a 1999, identificándose algunos factores que predecían la remisión con AZA como el volumen corpuscular medio alto, el recuento de leucocitos y neutrófilos (cuanta más leucocitosis y neutrofilia menos tasa de remisión). Sin embargo, esto no se analizó en pacientes que respondieron precozmente, por lo que en este sentido, no hay datos publicados hasta el momento.

En el presente estudio no se encontraron factores predictores de respuesta en el análisis de regresión logística múltiple, tan sólo se evidenció que la eficacia terapéutica de la AZA fue significativamente menor en los pacientes que asociaban manifestaciones extraintestinales con respecto a los que no las tenían (44% vs 87%, p=0.009). Este hecho puede explicarse porque las formas de CU que asocian manifestaciones extraintestinales, suelen ser formas más agresivas clínicamente y, por lo general, más resistentes a los tratamientos habituales.

Por otro lado, la eficacia a largo plazo de las tiopurinas ha sido insuficientemente estudiada tanto para la EC como para la CU, ya que la mayoría de ensayos clínicos incluyen cortos periodos de seguimiento<sup>2,6, 7, 8, 23-26</sup>. A este respecto, hasta el momento el único estudio que incluye pacientes con un mayor tiempo de seguimiento es el mismo de Gisbert referenciado anteriormente<sup>29</sup>, en el que también se analiza la eficacia a medio-largo plazo de la AZA para el mantenimiento de la remisión. En este trabajo, el periodo de seguimiento fue de 38 meses, demostrándose el efecto ahorrador de esteroides de la AZA y una reducción significativa en el número de hospitalizaciones y de procedimientos quirúrgicos.

En nuestro estudio el periodo de seguimiento ha sido mayor al tratarse de una observación retrospectiva, y se ha encontrado una buena eficacia de estos fármacos a largo plazo, ya que del total de pacientes en los que se retiraron corticoides (52) sólo apareció una recidiva clínica significativa en 8 de ellos y tras una media de 3 años de tratamiento con AZA.

Por último, en cuanto a la seguridad de la AZA se apreció una incidencia de efectos secundarios del 25.6% obligando a la retirada del fármaco en el 19% del total de enfermos tratados, siendo los más frecuentes la mielotoxicidad y los gastrointestinales. Estos datos son coincidentes con los publicados por otros autores hasta el momento<sup>29,30</sup>.

No obstante, consideramos que nuestro estudio presenta como limitaciones tratarse de un estudio retrospectivo y con bajo número de pacientes lo cual puede limitar su poder estadístico, sobre todo en la detección de factores predictores de respuesta.

## Conclusiones

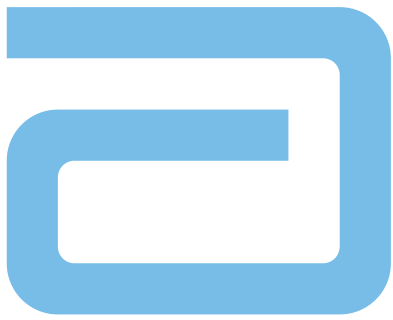
En conclusión, en nuestro grupo de pacientes la AZA se ha mostrado eficaz para retirar los corticoides en casos de CU que han desarrollado corticodependencia, presentando además una respuesta más precoz de lo que clásicamente se había considerado. También se ha demostrado su eficacia a largo plazo con escasa proporción de recidivas una vez alcanzada la remisión, así como su seguridad y tolerancia con una incidencia aceptable de efectos secundarios.

Se requieren estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral con objeto de identificar factores predictores de repuesta a estos tratamientos para plantear alternativas terapéuticas lo más precozmente posible a pacientes que previsiblemente no vayan a responder a ellos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Faubion WA Jr, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterol* 2001; 121: 255-260.
2. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Cröhn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142.
3. Lémmann M. Stratégie d'utilisation du immunosuppresseurs dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 1999; 23: B178-B188.
4. Present DM, Korelitz BI, Wisch N, et al. Treatment of Cröhn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term randomized double-blind study. *N Engl J Med* 1980; 402: 981-87.
5. O'Donoghue DP, Dawson AM, Powell-Tuck K, et al. Double-blind withdrawal trial of azathioprine in maintenance treatment for Cröhn's disease. *Lancet* 1978; II: 955-57
6. Candy S, Wright J, Gerber M, et al. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Cröhn's disease. *Gut* 1995; 37: 674-678.
7. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982; 284: 1291-92.
8. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, et al. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96-99.
9. Järnerot G, Hertvig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized placebo-controlled study. *Gastroenterol* 2005; 128:1805-11.
10. Rutgeers P, Sandborn W, Reinison W, Olson A, Johanns J, Travers S, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.

11. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Shnitler F, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8.
12. Aberra F, Lichtenstein G. Infliximab in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2006; 33: 821-36.
13. Rugeerts P, Van Assche G. Review article: infliximab therapy for inflammation bowel disease-seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-63.
14. Willert R, Lawrance I. Use of infliximab in the prevention and delay of colectomy in severe steroid dependent and refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2544-49.
15. Ricart E, Esteve M, Andreu M, Casellas F, Monfort D, Sans M, et al. Evaluation of 5 versus 10 granulocyteapheresis sessions in steroid-depend ulcerative colitis. A pilot, prospective, multicenter, randomized study. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2193-97.
16. Susuki Y, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai K, Saito Y, Saniabadi AR. A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 2031-38.
17. Takemoto K, Kato S, Kuriyama M, Nawa T, Kurome M, Okada H, et al. Predictive factors of efficacy of leukocytapheresis for steroid-resistant ulcerative colitis patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 422-29.
18. D'Haens, Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Irvine ES, Lémann M, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2007; 132:763-86.
19. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnot I, Bernstein Ch, Brandt SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A.
20. Kozuch PL, Hanauer SB. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 354-77.
21. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiere A, Feakins R, Fléjou JF, Henforth H, Hommes DW, Kupanskas L, Lakatos PL, Mantzains GJ, Schreiber S, Villanacci V, Warren BF, for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 1-23.
22. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2006; 130:940-87.
23. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *BMJ* 1982; 284: 1291-2.
24. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report of a controlled therapeutic trial. *BMJ* 1974; 4: 627-30.
25. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, et al. Randomized controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305:20-2.
26. Ginsburg PM, Dassopoulos T. Steroid dependent ulcerative colitis: azathioprine use is finally "evidence-based". *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 921-2.
27. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mafé J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:126-137.
28. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
29. Gisbert JP, Niño P, Cara C, Rodrigo L. Comparative effectiveness of azathioprine in Crohn's disease and ulcerative colitis: prospective, long-term, follow-up study of 394 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 228-38.
30. Gisbert JP, Niño P, Rodrigo L, Cara C, Guijarro LG. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2769-76.



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



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**  
adalimumab

 **Abbott**  
A Promise for Life



# FIBROMIALGIA Y ENFERMEDADES DIGESTIVAS

C. Castro-Márquez, V. Méndez-Rufián, P. Cordero-Ruiz, J. Rebollo-Bernárdez, P. Hergueta-Delgado, J.M. Herrerías-Gutiérrez

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

## Resumen

**Introducción:** La fibromialgia (FM) es un trastorno caracterizado por dolor músculo-esquelético difuso y a la exploración de los puntos gatillo. Numerosos estudios muestran una mayor prevalencia en mujeres. Trastornos psicopatológicos, como la depresión y ansiedad, parecen ser mayores en esta enfermedad, así como ciertos trastornos digestivos.

**Objetivos:** Evaluar qué enfermedades digestivas se asocian con mayor frecuencia a FM, así como tipos de síntomas digestivos más frecuentes de consulta, grupo de edad y sexo.

**Métodos:** Realizamos un estudio descriptivo donde se incluyen 123 pacientes desde Enero hasta Diciembre de 2008. De estos, cincuenta (40.65%) tenían dos o más diagnósticos de enfermedad digestiva. El tiempo medio de seguimiento fue de  $19.39 \pm 23.47$  meses.

**Resultados:** Los trastornos digestivos que se asociaron con más frecuencia a FM fueron la dispepsia funcional en 69 pacientes (56.09%), el síndrome de intestino irritable en 52 (42.28%) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico en 20 (16.26%). Se diagnosticaron otros trastornos en 28 pacientes (22.76%), tales como enfermedad celíaca, diverticulosis y poliposis intestinal. El motivo de consulta más frecuente fue el dolor abdominal en 90/123 pacientes (73.17%), seguido de estreñimiento en 63/123 (51.22%), pirosis en 45/123

(36.59%) y náuseas en 45/123 (36.59%). Tras el tratamiento, 72/123 pacientes (58.54%) mejoran, 24/123 (19.51%) permanecen igual y 27/123 (21.95%) empeoran.

**Conclusión:** En nuestra serie, el trastorno digestivo que se asoció con más frecuencia con fibromialgia fue la dispepsia funcional, siendo el síntoma más frecuente el dolor abdominal. Estos datos son concordantes con la elevada prevalencia de trastornos digestivos funcionales asociados a fibromialgia.

## Introducción

La fibromialgia es un trastorno crónico doloroso de etiología desconocida y de fisiopatología incierta. Es una de las enfermedades que con más frecuencia produce dolor crónico en la población y se caracteriza por la existencia de un estado doloroso crónico, generalizado, localizado sobre todo en el aparato locomotor, y por la hipersensibilidad en 11 de los 18 puntos predefinidos (tender points), sin encontrar alteraciones orgánicas demostrables, hallazgo que da el diagnóstico. Durante la mayor parte del siglo XX se pensó que la FM era una enfermedad muscular, sin embargo, varios estudios controlados no encontraron evidencia de anomalías musculares. La mayoría de los autores creen que la patología muscular es secundaria al dolor y la inactividad más que una causa primaria. Así, la FM fue reconocida como enfermedad por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1992<sup>1</sup>. Los principales síntomas que aparecen asociados a esta entidad son la fatiga persistente, el sueño no reparador, la rigidez generalizada y los síntomas ansiosos-depresivos. No obstante, la FM se ha descrito asociada a una gran variedad de trastornos entre los que se encuentran los digestivos, lo cual hace que muchos pacientes consulten al especialista.

### CORRESPONDENCIA

Cristina Castro Márquez  
Servicio de Aparato Digestivo (8º Planta, entre alas A y B)  
Hospital Universitario Virgen Macarena  
Avda. Dr. Fedriani s/n. 41071 Sevilla.  
Tlf: 955 008801. Fax: 955 008805.  
ccmsanz@hotmail.com

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar qué enfermedades digestivas de entre las que se atienden en consultas externas se asocian con mayor frecuencia a FM, así como los síntomas digestivos más frecuentemente relacionados, grupo de edad más prevalente y sexo.

## Material y método

Realizamos un estudio retrospectivo, donde incluimos 123 pacientes de un total de 5197 que fueron atendidos en consultas externas del Servicio de Gastroenterología del Centro de Especialidades San Jerónimo (Área hospitalaria Virgen Macarena) desde Enero a Diciembre de 2008. Los criterios de inclusión utilizados fueron la presencia de fibromialgia diagnosticada por un especialista en reumatología, según los criterios establecidos por el American Collage of Rheumatology (ACR)<sup>2</sup> y la presencia de, al menos, un síntoma relacionado con el aparato digestivo. El tiempo de evolución de la fibromialgia en todos ellos era, como mínimo, de un año. Los pacientes incluidos tenían una edad comprendida entre 31 y 72 años (media de  $53 \pm 9.38$  años) en el momento de la consulta. De ellos, 121 (98.37%) eran mujeres y 2 (1.62%) eran varones.

El diagnóstico de las enfermedades digestivas en consulta se realizó mediante una historia clínica detallada, exploración física, análisis sanguíneo (hemograma, glucemia, urea y creatinina plasmáticas, Na, K, transaminasas y enzimas de colestasis, serología de virus B y C de la hepatitis y anticuerpos IgG para *Helicobacter Pylori*, anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa y autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales). A todos los pacientes se les realizó una ecografía abdominal y un tránsito gastrointestinal baritado. Además, se realizó un estudio endoscópico o una TAC abdominal cuando los síntomas lo requerían y/o a juicio del clínico encargado del paciente. Se utilizaron los criterios diagnósticos establecidos, de Roma III para la dispepsia funcional y de Roma II para el síndrome de intestino irritable<sup>3, 4</sup>. Una vez completado este proceso, se instauró un tratamiento adecuado a la patología digestiva que presentaba cada paciente de forma individual. Los pacientes fueron seguidos durante una media de  $19.39 \pm 23.47$  meses, con un mínimo de dos meses desde el diagnóstico.

## Resultados

Se calculó la prevalencia de pacientes con fibromialgia que consultaron por molestias gastrointestinales con respecto al total de pacientes atendidos en las consultas externas, obteniéndose un resultado del 0,0237.

Teniendo en cuenta los datos extraídos de la historia clínica, al inicio del seguimiento 50/123 (40.65%) pacientes presentaban ya dos o más enfermedades digestivas previas, 58/123 (47.15%) realizaban tratamiento para un síndrome ansioso-depresivo, pautado por el psiquiatra o por el médico de atención primaria y 33/123 (26.83%) tenían

otras enfermedades reumatológicas asociadas. Del total de pacientes sólo 18 (1,46%) tenían niveles de autoanticuerpos (ANA, ASMA y AMA) positivos. De la misma forma, sólo el 1,06% presentaban un perfil celiaco (antigliadina y antitransglutaminasa) positivo. Entre las patologías digestivas que figuraban en los antecedentes personales destacaban 28/50 (56%) casos de hernia de hiato, 21/50 (42%) colecistectomías, 6/50 (12%) gastritis (confirmadas histológicamente por biopsia tomada en endoscopia previa), 5/50 (10%) hemorroides, 4/50 (8%) síndrome de intestino irritable y otras de menor frecuencia como estreñimiento, colelitiasis, hepatitis tóxica, intolerancia al gluten, fisura anal o diverticulosis sigmoidea. Los antecedentes reumatológicos de los pacientes reflejaban diversas patologías como la artrosis en 33/33 (100%) pacientes, artritis reumatoide en 4/33 (12,12%), lupus eritematoso sistémico en 1/33 (3,03%), enfermedad de Raynaud en 2/33 (6,06%) y síndrome de Sjögren en 2/33 (6,06%). Del total de pacientes incluidos en el seguimiento, 36 (29,27%) de ellos reconocían tomar AINES de forma habitual, siendo también frecuentes otros fármacos analgésicos, sedantes y antidepresivos.

Los diagnósticos más frecuentes en la consulta de gastroenterología y que por tanto se asociaron con más frecuencia a FM fueron la dispepsia funcional (DF) en 69 pacientes (56.09%), el síndrome de intestino irritable (SII) en 52 pacientes (42.28%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico en 20 (16.26%). Se diagnosticaron otros trastornos en 28 pacientes (22.76%) que incluían enfermedad celíaca, diverticulosis y poliposis intestinal. Los síntomas de consulta más prevalentes fueron dolor abdominal en 90/123 pacientes (73.17%), estreñimiento en 63/123 (51.22%), pirosis en 45/123 (36.59%) y náuseas en 45/123 (36.59%). No se encontró una mayor incidencia de síntomas y/o enfermedades del tracto digestivo en los pacientes que presentaban niveles de autoanticuerpos positivos. Tras el diagnóstico definitivo, se pautó tratamiento individualizado, de forma que 54/123 (43,90%) pacientes recibieron IBP, 79/123 (64,22%) fueron tratados con espasmolíticos y 47/123 (38,21%) tomaron fibra, entre otros fármacos minoritarios y medidas higiénico-dietéticas. Al finalizar el tratamiento pautado en consulta y revisado de forma individualizada, al término del periodo de seguimiento, 72/123 pacientes (58.54%) mejoran de su dolencia, 24/123 (19.51%) permanecen sin cambios y 27/123 (21.95%) empeoran.

## Discusión

Uno de los objetivos iniciales de este estudio es conocer la patología digestiva diagnosticada con mayor frecuencia en los pacientes que padecen FM. Según los resultados obtenidos tras realizar las diversas pruebas complementarias ya citadas, la dispepsia funcional fue el hallazgo más frecuente, seguida del síndrome de intestino irritable. Esto contrasta con la mayor parte de los estudios sobre este tema, en los cuales el SII es el más común<sup>5, 6</sup>. No obstante, podría interpretarse que la patología funcional es la más frecuente en los pacientes afectos de FM, incluyendo en este

grupo tanto a la DF como al SII. Chang L. evaluó la asociación de trastornos funcionales gastrointestinales y FM sugiriendo una etiología común en base a ciertas características clínicas como la relación del estrés y la iniciación o exacerbación de los síntomas, alteraciones del sueño, fatiga y eficacia de psicoterapia y/o bajas dosis de antidepressivos tricíclicos en el tratamiento de los síntomas<sup>5</sup>. En nuestro caso, de la muestra de pacientes que evaluamos, el 47,15% presentaba ya al inicio un síndrome ansioso-depresivo, lo que puede indicar una relación del estrés y otros factores psicológicos con las enfermedades digestivas estudiadas, tanto en el inicio como en la evolución de las mismas. En otro estudio reciente, se evaluó la prevalencia de trastornos funcionales gastrointestinales (FGID) en los pacientes con FM y la influencia de los factores psicológicos en esta relación comparada con un grupo control. Los resultados obtenidos fueron una alta prevalencia de FGID en pacientes con FM (similar a los resultados obtenidos en nuestra serie) y más amplia distribución de tales síntomas a lo largo del tracto gastrointestinal con respecto a los controles, con menor influencia de factores psicológicos en estos últimos<sup>6</sup>. Una limitación de nuestro estudio es que no conocemos si la patología digestiva diagnosticada en los pacientes no afectados de FM es similar a los pacientes con FM, como punto de referencia.

Los FGID representan un grupo heterogéneo de enfermedades gastrointestinales caracterizadas por ausencia de alteraciones estructurales o bioquímicas que puedan explicar los síntomas. Este hecho es común con la FM y en ambos casos parece que pueden influir en la etiología factores genéticos, biológicos y psicosociales<sup>7-8</sup>. Algunos autores como Chang et al sugieren que uno de los mecanismos subyacentes de esta comorbilidad es un aumento de la activación de regiones cerebrales donde se procesa y modula la información aferente de origen visceral y somático, sobre todo en regiones de la corteza anterior del cíngulo. Este área responde a la estimulación sensorial tanto en pacientes con FM+SII como en aquellos con SII, provocando un aumento de la sensibilidad somática en los primeros y visceral en los segundos, relacionada con los síntomas clínicos digestivos y extradigestivos<sup>9</sup>. Sería necesario estudiar las distintas vías de sensibilidad y su respuesta a estímulos, tales como la distensión rectal para la sensibilidad visceral o en las distintas capas corporales (piel, tejido celular subcutáneo y músculo) para la sensibilidad somática<sup>7</sup> en nuestro grupo de pacientes, a fin de poder establecer una correlación entre las diversas patologías y su etiología. La presencia de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SIBO) parece ser un hallazgo común en los sujetos con FM y SII. Pimentel et al han sugerido una posible asociación causal entre SIBO y FM<sup>10-12</sup>, de forma que la prueba de aliento con lactulosa presenta una mayor producción de hidrógeno en sujetos con FM, lo cual parece tener relación con la percepción del dolor de origen somático en el contexto de liberación de endotoxinas y citoquinas bacterianas que provocan hiperalgesia global. Sería necesario determinar si el tratamiento con antibióticos y la normalización del test de hidrógeno pueden producir una mejoría de la FM y los síntomas intestinales<sup>11</sup>.

En el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la fibromialgia ha sido descrita por algunos autores como una de las complicaciones reumatológicas que pueden asociarse a esta entidad. Buskila D. et al determinaron la prevalencia de FM y evaluaron los puntos dolorosos en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), concluyendo que era una patología frecuente en la EII, sobre todo en la EC en la que los síntomas parecen ser más severos<sup>13</sup>. Esta afirmación se contradice con otros estudios que relacionan ambas patologías sin encontrar mayor prevalencia de FM en los pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn con respecto a la población general<sup>14</sup>. De la misma forma, la FM también se ha incluido como una de las manifestaciones reumatológicas que pueden aparecer en los pacientes con infección crónica por VHC<sup>15-18</sup>, no obstante las artralgiás siguen siendo el síntoma extrahepático más frecuentemente relacionado con el tratamiento con interferón o con la aparición de crioglobulinemia. De todos los pacientes incluidos en nuestro estudio, ninguno de ellos estaba diagnosticado de enfermedad inflamatoria intestinal ni hepatitis C, pero sí aparecían otras patologías de las que las más prevalentes eran el reflujo gastroesofágico (RGE), enfermedad celiaca, diverticulosis colónica y poliposis intestinal. Otros hallazgos menos frecuentes fueron la colelitiasis, colecistectomía, hernia de hiato, estreñimiento, gastritis y úlcus duodenal. No conocemos la posible asociación de todos ellos con la FM y según lo publicado hasta ahora en la literatura, no existe un acuerdo general sobre la patogénesis de la FM. La mayoría de las hipótesis sugieren que en individuos genéticamente predispuestos, la existencia de factores estresantes induce un aumento de la sensibilidad al dolor e hipersensibilidad a numerosos estímulos.

En el presente estudio, un 98.37% de los pacientes eran mujeres, por lo que parece que la coexistencia de FM y manifestaciones propias del aparato digestivo es más frecuente en el sexo femenino, siendo este dato concordante con los conocidos hasta ahora en diversas publicaciones<sup>19-20</sup>. Parece que las hormonas gonadales influyen en los mecanismos motores y sensoriales intestinales. El grupo de edad más frecuente fue en torno a los 53 años.

En el ámbito del tratamiento médico, se usaron varias medidas utilizando en la mayoría de los casos inhibidores de la bomba de protones (IBP), espasmolíticos, fibra y medidas higiénico-dietéticas, tales como evitar el decúbito tras la ingesta, la dieta rica en grasas o especias, comidas copiosas, bebidas gaseosas o el tabaco. Además, en aquellos pacientes con *helicobacter pylori* positivo, se realizó tratamiento erradicador con triple terapia. En aquellos pacientes con dispepsia tipo ulceroso o relacionada con RGE, los IBPs obtuvieron una buena respuesta. En aquellos pacientes afectados de dispepsia tipo dismotilidad (junto con el grupo de RGE) se administraron IBPs más procinéticos. En nuestro grupo de estudio se alcanza una resolución de los síntomas en la mitad de los pacientes tras realizar una estrategia terapéutica individualizada (58.54%), por lo que parece posible obtener resultados satisfactorios con las medidas clásicas de tratamiento. Sin embargo, serían necesarios ensayos con nuevas armas terapéuticas que permitan aumentar la tasa de mejoría de estas enfermedades,

relacionadas o no con los mecanismos patogénicos de la FM, con vistas a mejorar la calidad de vida de los pacientes que acuden con este tipo de problemas<sup>21</sup>.

## Conclusiones

En resumen, el trastorno digestivo que se asocia con más frecuencia con fibromialgia fue la dispepsia funcional, seguido del síndrome de intestino irritable, siendo el síntoma más frecuente el dolor abdominal. La edad más frecuente de aparición tanto de los trastornos funcionales digestivos como de la fibromialgia es en torno a los 53 años, siendo más frecuente en el sexo femenino.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Belenguer R, Ramos-Casals M, Siso A y Rivera J. Clasificación de la fibromialgia. Revisión sistemática de la literatura. *Reumatol Clin*. 2009; 5(2):55-62.
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American Collage of Rheumatology 1990 Criteria for Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990; 33:160-72.
3. Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE (Eds). Rome II: The functional gastrointestinal disorders. Degenon Associates, Mc Lean, USA, 2000:681-683.
4. Tack J., Talley NJ, Camilleri M, Holtman G, Hu P, Malagelada JR, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterol* 2006; 130:1466-79.
5. Chang L. The association of functional gastrointestinal disorders and fibromyalgia. *Eur J Surg Suppl*. 1998 ;(583):32-6.
6. Almansa C., et al. Prevalence of Funtional Gastrointestinal Disorders in Patients With Fibromialgia and the Role of Psychologic Distress. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;Vol 7, n° 4.
7. Maria P. Caldarella, M.D., Maria A. Giamberardino, M.D., Flora Sacco, M.D., Giannapia Affaitati, M.D., Angelo Milano, M.D., Rosanna Lerza, M.D., Crysanthi Balatsinou, M.D., Francesco Laterza, M.D., Sante D. Pierdomenico, M.D., Franco Cuccurullo, M.D., and Matteo Neri, M.D. Sensitivity Disturbances in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Fibromyalgia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:2782-2789.
8. Kenji Kato, PhD; Patrick F. Sullivan, MD, FRANZCP; Birgitta Evengård, MD, PhD; Nancy L. Pedersen, PhD. Chronic Widespread Pain and Its Comorbidities. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1649-1654.
9. Lin Chang, M.D., Steve Berman, Ph.D., Emeran A. Mayer, M.D., Brandall Suyenobu, Ph.D., Stuart Derbyshire, Ph.D., Bruce Naliboff, Ph.D., Brent Vogt, Ph.D., Leah FitzGerald, R.N., and Mark A. Mandelkern, M.D., Ph.D. Brain Responses to Visceral and Somatic Stimuli in Patients With Irritable Bowel Syndrome With and Without Fibromyalgia. *Am J of Gastroenterol* 2003; 98:1354-13611.
10. Pimentel M, Chow EJ, Hallegua D, Wallace D, Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a possible association with fibromyalgia. *J Musculoskeletal Pain* 2001; 9:107-13.
11. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, Lin HC. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:450-452.
12. Mohamed Othmana, Roberto Aguero and Henry C. Lina. Alterations in intestinal microbial flora and human disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2008, 24:11-16.
13. Buskila D, Odes LR, Neumann L, Odes HS. Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. *J Rheumatol*. 1999 May; 26(5):1167-71.
14. Palm O, Moum B, Jahnsen J, Gran JT. Fibromyalgia and chronic widespread pain in patients with inflammatory bowel disease: a cross sectional population survey. *J Rheumatol*. 2001 Mar; 28(3):590-4.
15. Lormeau C, Falgarone G, Roulot D, Boissier MC. Rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C infection. *Joint Bone Spine*. 2006 Dec; 73(6):633-8.
16. Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B, Colakoglu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int*. 2003 Sep; 23(5):248-51.
17. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Curr Rheumatol Rep*. 2003 Jun; 5(3):200-4.
18. Buskila D, Shnaider A, Neumann L, Zilberman D, Hilzenrat N, Sikuler E. Fibromyalgia in hepatitis C virus infection. Another infectious disease relationship. *Arch Intern Med*. 1997 Nov 24; 157(21):2497-500.
19. Akkuş S, Senol A, Ayvacioglu NB, Tunc E, Eren I, Isler M. Is female predominance in irritable bowel syndrome related to fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2004 Mar; 24(2):106-9.
20. Ann Ouyang, M.B.B.S., and Helena F. Wrzos, M.D., Ph.D. Contribution of Gender to Pathophysiology and Clinical Presentation of IBS: Should Management Be Different in Women?. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:S602-S609.
21. Anil Minocha, MD, William D. Johnson, PhD, Thomas L. Abell, MD and William Chad Wigington, DO. Prevalence, Sociodemography, and Quality of Life of Older Versus Younger Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Population-Based Study. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 51, No. 3 (March 2006), pp. 446-453.

# HEMORRAGIA DIGESTIVA DE ORIGEN OSCURO. ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA.

Á. González-Galilea, C. Gálvez-Calderón, V. García-Sánchez, E. Iglesias-Flores, J.F. de Dios-Vega

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

## Definición

La hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) se define por consenso como aquella que persiste o recurre sin que se identifique su origen tras la realización de endoscopia digestiva alta (EDA) y colonoscopia, añadiendo algunos autores también la exploración radiológica del intestino delgado con tránsito baritado convencional o enteroclis. Este término engloba dos categorías diferenciadas según la forma de exteriorización de la hemorragia. De un lado estaría la HDOO oculta, en la que el sangrado sólo se haría evidente mediante la determinación de sangre oculta en heces, con o sin ferropenia, y de otro la HDOO manifiesta, con hemorragia clínicamente evidente en forma de hematoquecia o melenas<sup>1</sup>.

Tradicionalmente la hemorragia digestiva se ha clasificado atendiendo a la localización del origen del sangrado en alta y baja, dependiendo de si la causa estaba proximal o distal al ligamento de Treitz. Las dificultades en la evaluación diagnóstica del intestino delgado, por su longitud, disposición y peristaltismo, han mantenido esta clasificación hasta hace relativamente poco tiempo. El desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, como la cápsula endoscópica (CE) y la esteroscopia de doble balón (EDB), han obligado a revisar esta clasificación. De esta forma, actualmente se aceptan como términos más idóneos los de hemorragia digestiva alta (de origen proximal a región

papilar, accesible mediante EDA), media (desde la papila hasta la válvula ileocecal, evaluable mediante la CE y la EDB) y baja (originada en el colon y valorada fundamentalmente con la colonoscopia)<sup>2</sup>. Así, un sangrado digestivo evidente en el que la EDA y colonoscopia no identifiquen la causa, quedaría catalogado como hemorragia digestiva media, obligando siempre a descartar una lesión localizada en el intestino delgado<sup>3</sup>.

Esta revisión abordará el manejo diagnóstico y terapéutico del paciente con HDOO manifiesta, analizando el rendimiento de los procedimientos disponibles en la actualidad para, finalmente, proponer una secuencia de actuación clínica.

## Epidemiología y etiología

Tras una EDA y colonoscopia realizadas de forma satisfactoria, en apenas un 5% de los casos no se identificará la causa del sangrado, siendo el intestino delgado el origen más probable<sup>4</sup>. La hemorragia proveniente del intestino delgado presenta unas connotaciones clínicas que la diferencian de aquella originada en otros tramos digestivos. Habitualmente estos pacientes son sometidos a más procedimientos diagnósticos, tienen un mayor requerimiento transfusional, hospitalizaciones más prolongadas y consumen mayores recursos sanitarios<sup>5</sup>.

Las distintas causas de una HDOO incluyen tanto aquellas localizadas en los tramos digestivos alto y bajo que pasaron desapercibidas en exploraciones previas, como aquellas que finalmente, tras un exhaustivo estudio, se etiquetan

### CORRESPONDENCIA

Ángel González Galilea  
Unidad de Aparato Digestivo  
Hospital Reina Sofía. Córdoba.

angelgonzalezgalilea@gmail.com

de hemorragia digestiva media<sup>6</sup>. La entidad responsable de la hemorragia de intestino delgado depende básicamente de la edad del paciente, de tal manera que en los menores de 40 años predominan los tumores como linfomas, carcinoides y tumores estromales, mientras que en los de edad más avanzada son más frecuentes las lesiones vasculares como las angiodisplasias, que pueden llegar a suponer hasta el 40% de los casos<sup>7</sup>. En la **tabla 1** se recogen las principales causas implicadas en la HDOO<sup>6</sup>.

## Procedimientos diagnósticos y terapéuticos en el paciente con HDOO manifiesta

Para la evaluación del paciente con HDOO manifiesta disponemos en la práctica clínica de distintos procedimientos, algunos puramente diagnósticos y otros que permiten la aplicación de tratamientos hemostáticos. La utilización de unos u otros dependerá de distintos factores, como la situación clínica del paciente, la gravedad del sangrado y la disponibilidad y experiencia en cada medio.

### Repetición de la EDA y colonoscopia

En todo paciente con hematoquecia o rectorragia en el que exista duda de que el origen del sangrado provenga del tramo digestivo superior debe realizarse inicialmente una EDA, especialmente si presenta repercusión hemodinámica

y persistencia o recurrencia del sangrado<sup>8</sup>. Hasta en más de la mitad de las ocasiones la repetición de la EDA tras una exploración inicialmente considerada como normal permite el diagnóstico de lesiones responsables del sangrado, obviando la realización de otros procedimientos<sup>9, 10</sup>. Grandes hernias hiatales con las denominadas úlceras de Cameron en la impronta diafragmática, ectasias vasculares y úlceras pépticas constituyen las causas más frecuentes de hemorragia que pasan inicialmente inadvertidas<sup>9,11</sup>. Algunos autores recomiendan que la segunda exploración se realice con un enteroscopia de pulsión (EP). Si la exploración exhaustiva del fundus gástrico y la región ampular no evidencia lesiones potencialmente sangrantes, permitiría en el mismo procedimiento un estudio más extenso del tracto digestivo que la anterior<sup>10, 11</sup>.

La colonoscopia precoz, realizada en las primeras 24 horas del ingreso previa preparación del colon con una solución de polietilenglicol, se ha mostrado útil y segura en el paciente con hemorragia digestiva considerada inicialmente como baja aguda grave<sup>12, 13</sup>. La repetición de una colonoscopia previa considerada como negativa ofrece menos rentabilidad que la repetición de la EDA, demostrándose lesiones que pasaron inicialmente desapercibidas en el 6%<sup>14</sup>. No obstante, en casos de duda por preparación intestinal deficiente o abundante contenido hemático debe considerarse su realización<sup>15</sup>.

La negatividad de los estudios endoscópicos iniciales (EDA y colonoscopia precoces), implica la necesidad de avanzar en el proceso diagnóstico del paciente con HDOO. Esto supone por un lado comprometer en caso de error el pronóstico del paciente y someterlo a exploraciones innecesarias, y por otro el consumo de recursos de las unidades de endoscopia. En el momento actual, con la elevada calidad técnica de los videoendoscopios, es inexcusable la realización de exploraciones detenidas y exhaustivas por endoscopistas experimentados, que permitan descartar con el máximo de garantía lesiones potencialmente tratables desde el inicio del cuadro<sup>16</sup>.

### Estudios radiológicos baritados

Si ya de por sí la rentabilidad del tránsito intestinal baritado en los pacientes con HDOO ha sido muy cuestionada, con apenas un 5 % de rendimiento diagnóstico<sup>17</sup>, el desarrollo de la CE y la EDB ha supuesto que definitivamente su indicación haya quedado muy limitada. Tampoco la enteroclasia, con la instilación de una solución de doble contraste directamente en el duodeno distal mediante un catéter, logra superar una tasa de diagnóstico del 21%<sup>18</sup>. Pero además de su escasa capacidad diagnóstica, la realización de exploraciones con contraste en estos pacientes puede suponer la interferencia con otros procedimientos que en el curso del sangrado puedan ser necesarios con carácter urgente, como estudios endoscópicos (CE o EDB) y angiográficos, de contrastada superioridad diagnóstica. Es por todo ello que hoy día los estudios radiológicos baritados prácticamente no tienen cabida en el algoritmo diagnóstico de la HDOO manifiesta en curso. Sólo en caso de cese del sangrado podría contemplarse su indicación ante la sospecha de estenosis de intestino delgado por neoplasias, enfermedad de Crohn no diagnosticada o

**Tabla 1. Etiología de la hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO)<sup>6</sup>.**

Causas inicialmente inadvertidas en tramos Hemorragia digestiva media digestivos alto y bajo	
<b>Tramo digestivo superior</b>	<b>Edad &lt; 40 años</b>
Úlceras de Cameron Varices fúndicas Úlcera péptica Ectasias vasculares Lesión de Dieulafoy Ectasia vascular gástrica antral	Tumores Divertículo de Meckel Lesión de Dieulafoy Enfermedad de Crohn Enfermedad celíaca
<b>Tramo digestivo inferior</b>	<b>Edad &gt; 40 años</b>
Ectasias vasculares Neoplasias	Ectasias vasculares Lesiones por AINE Enfermedad celíaca
	<b>Poco comunes</b>
	Hemobilia Hemosucus pancreático Fístula aortoentérica

consumo previo crónico de antiinflamatorios<sup>6</sup>, especialmente si se prevé la realización de forma programada de la CE para evitar su impactación<sup>19</sup> o de la EDB, en la que se puede aumentar su rendimiento diagnóstico<sup>20</sup>. En estos casos la enterografía con tomografía computarizada puede ofrecer una mayor precisión en el estudio del intestino delgado<sup>21</sup>.

## Estudio gammagráfico

Los estudios isotópicos solo son útiles en el caso de que la hemorragia se encuentre activa en el momento de su realización, constituyendo un método diagnóstico sensible pero poco específico. La gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc sulfuro coloidal tiene la ventaja de que puede ser realizada sin demora al no necesitar preparación previa, pero debido a que el marcador rápidamente se aclara del espacio intravascular, su rendimiento es menor<sup>22</sup>. Es por ello que se prefiere la basada en el marcado de hematíes con <sup>99m</sup>Tc, que permanece hasta 24 horas en el torrente sanguíneo y requiere un débito bajo de sangrado (0.1-0.2 ml/min)<sup>23</sup>. Su sensibilidad con sangrados de bajo flujo y su prolongada vida media hacen a esta exploración adecuada para detectar hemorragias activas y recurrentes. De hecho su realización se ha utilizado para optimizar la arteriografía posterior, pues un resultado gammagráfico negativo rara vez se seguirá de una exploración vascular positiva, mientras que aquellos con un resultado positivo precoz se beneficiarán de la exploración angiográfica<sup>24</sup>. El promedio de resultados positivos en diferentes series de hemorragias digestivas bajas fue del 45% (26%-78%)<sup>25</sup>, pudiéndose mejorar su rendimiento asociando un test de provocación con heparina<sup>26</sup>, aunque su uso es controvertido por el riesgo de hemorragia incontrolada. Los isótopos tienen como inconvenientes carecer de posibilidades terapéuticas y presentar alrededor de un 25% de fallos para localizar adecuadamente el origen de la hemorragia<sup>27</sup>. Esta limitación y su elevada tasa de falsos positivos y negativos, especialmente cuando la extravasación es tardía, aconsejan no realizar un tratamiento definitivo como la cirugía urgente basándose exclusivamente en la información aportada por esta técnica<sup>3, 22, 27, 28</sup>.

## Angiografía

La angiografía puede ser un procedimiento diagnóstico y, lo que le confiere mayor importancia, terapéutico útil en pacientes con HDOO manifiesta activa grave. A diferencia de la gammagrafía requiere un mayor débito para que su resultado sea positivo (1-1.5 ml/min)<sup>29</sup>. Esta menor sensibilidad junto con su carácter invasivo hace que se considere un procedimiento de segunda línea. En un amplio estudio retrospectivo la tasa de complicaciones significativas asociadas al estudio angiográfico alcanzó el 9.3%<sup>30</sup>. La angiografía tiene una tasa de aciertos diagnósticos en la hemorragia digestiva baja activa del 47% (27%-77%)<sup>31</sup>, aumentando su rentabilidad como se ha comentado si se seleccionan aquellos pacientes en los que un estudio isotópico previo haya resultado positivo. Mientras que su especificidad se mantiene cercana al 100%, su sensibilidad se ve influenciada por el patrón de sangrado. Un estudio que comparó la sensibilidad de la angiografía en pacientes con sangrado activo, recurrente agudo o crónico oculto, obtuvo sensibilidades del 47%, 30% y 40%

respectivamente<sup>32</sup>. En aquellos casos inactivos durante el procedimiento se ha propuesto la administración de sustancias anticoagulantes, vasodilatadoras y fibrinolíticas, para provocar el sangrado y aumentar así la probabilidad de encontrar el origen de la hemorragia. Su empleo no está exento de graves complicaciones y su uso no ha demostrado que aumente el rendimiento diagnóstico<sup>33</sup>.

La angiografía permite identificar con exactitud la localización anatómica de la lesión responsable del sangrado y ofrece la posibilidad de actuación terapéutica con fármacos vasoactivos como la vasopresina, o más frecuentemente mediante embolización del vaso sangrante con diferentes sustancias o materiales. La embolización logra cohibir el sangrado inicialmente en un 70%-100%, aunque presenta tasas de recidiva hemorrágica del 10%-50% según las series<sup>34</sup>. Las complicaciones derivadas de la angiografía y la embolización pueden ser sistémicas como la nefropatía por contraste, locales en relación al acceso vascular e isquemia intestinal entre otras, siendo en global menos del 10% en las series más recientes<sup>35</sup>.

Recientemente la angiografía TC helicoidal está siendo utilizada en la HDOO, mostrando una aceptable sensibilidad y especificidad<sup>36</sup>. Aunque su rapidez y carácter no invasivo hacen de ella una exploración atractiva, su papel en el algoritmo diagnóstico de estos pacientes no está del todo establecido.

## Cápsula endoscópica

La CE ocupa un papel indiscutible en la secuencia diagnóstica del paciente con HDOO, especialmente en aquellos con un episodio agudo, en los que su realización precoz permite obtener un mayor rendimiento diagnóstico, evitar procedimientos innecesarios y aplicar un tratamiento definitivo<sup>37</sup>. En un estudio el rendimiento de la CE realizada dentro de las dos primeras semanas del episodio de sangrado fue del 91% frente al 34% de las exploraciones realizadas con posterioridad<sup>38</sup>. La rentabilidad de la CE la sitúa en una posición preeminente en la secuencia diagnóstica de la HDOO. El análisis de diversos estudios comparativos demuestra la superioridad de la CE frente a los estudios radiológicos convencionales y la enteroscopia de pulsión<sup>39, 40</sup>. Frente a la TC angiografía y el estudio angiográfico estándar los datos son más escasos, pero también parece obtener mejores resultados, lo que supondría la posibilidad de evitar procedimientos más invasivos<sup>41</sup>. Por otra parte el rendimiento diagnóstico de la CE es similar al de la EDB<sup>42</sup>, aunque parece que la CE permite la exploración completa del intestino delgado con mayor frecuencia que la EDB<sup>43</sup>. Finalmente, tomando la enteroscopia intraoperatoria (EIO) como prueba de referencia, en un estudio prospectivo que incluía pacientes con HDOO manifiesta y oculta, la CE tuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 95%, 75%, 95% y 86% respectivamente<sup>44</sup>.

Una vez asegurada la negatividad de las exploraciones endoscópicas convencionales previas (EDA y colonoscopia), y siempre que la situación clínica del paciente lo permita, la CE se considera la exploración a realizar en los pacientes con

HDOO manifiesta<sup>1, 45, 46</sup>, obteniendo un mayor rendimiento diagnóstico cuanto más precozmente se lleve a cabo<sup>47</sup>. En el caso de que el resultado sea negativo y el sangrado se haya autolimitado, una actitud conservadora parece lo más razonable. Si la hemorragia recidivara, la repetición de la CE puede aportar algún beneficio<sup>48</sup>, aunque podría contemplarse la realización de procedimientos más invasivos como la EDB o la laparotomía con exploración endoscópica intraoperatoria.

La CE no permite la toma de biopsias ni la aplicación de tratamiento, lo que constituye una sus grandes limitaciones. Además en alrededor del 15% de los procedimientos la batería se agota antes de que la CE alcance el ciego, quedando la exploración incompleta<sup>49</sup>. El uso de procinéticos, simeticona o de una preparación intestinal previa para mejorar el rendimiento de la CE es controvertido, y no hay evidencia suficiente para recomendar su uso al menos de forma generalizada<sup>46</sup>. El riesgo de una exploración incompleta por enlentecimiento del vaciamiento gástrico y del tránsito intestinal se ha visto mayor en pacientes ingresados, por lo que en este grupo podría ser de utilidad la administración de algún procinético<sup>50</sup>.

### Enteroscopia de pulsión

Hasta no hace mucho la EP ha sido el procedimiento de elección en la secuencia diagnóstica de la HDOO manifiesta tras un resultado negativo de la EDA y la colonoscopia. Inicialmente se utilizaron colonoscopios convencionales o pediátricos, hasta que se desarrollaron los videoenteroscopios especialmente diseñados. Con ellos se ganaba en longitud instrumental (200 a 240 frente a 134 cm), manteniendo un diámetro externo similar (alrededor de 11.5 mm) y el canal de trabajo para toma de muestras y terapéutica (3.2 a 3.8 mm)<sup>51</sup>. No obstante, dado que no todas las unidades de endoscopia disponen de un enteroscopio, de considerar su indicación puede llevarse a cabo con un colonoscopio convencional, preferiblemente pediátrico.

La EP permite la exploración del esófago, estómago y duodeno, así como una longitud variable del yeyuno proximal que oscila entre los 30 y 160 cm distales al ligamento de Treitz<sup>45</sup>. Aunque el uso del sobretubo para evitar la formación de un bucle a nivel del estómago aumenta algo la progresión del enteroscopio (entre 10 y 25 cm), contribuye a reducir su movilidad, empeora la tolerancia a la exploración y aumenta el riesgo de complicaciones, sin que haya demostrado que mejore su capacidad diagnóstica, por lo que la mayoría de los grupos ha abandonado su utilización<sup>6, 45, 51</sup>.

A pesar de que solo permite una exploración incompleta, la HDOO constituye su indicación principal. Su rendimiento diagnóstico varía entre el 12% y el 80% según las series, obteniendo mejores resultados precisamente en los casos de HDOO manifiesta<sup>45</sup>. Durante el procedimiento debe examinarse de forma exhaustiva el tramo accesible a la EDA, ya que en una proporción significativa de casos es posible diagnosticar lesiones que pasaron inicialmente inadvertidas. La EP permite la toma de biopsias y la utilización de las distintas modalidades terapéuticas de la endoscopia convencional para el tratamiento de lesiones sangrantes.

En cualquier caso, incluso logrando la máxima introducción del enteroscopio, aún quedarían más de 250 cm de intestino delgado sin explorar, lo que constituye su gran limitación para el diagnóstico y tratamiento de la HDOO. En la actualidad se considera que la EP debe indicarse sólo si mediante exploraciones previas, como la CE o procedimientos radiológicos, se identifican lesiones en tramos proximales potencialmente accesibles al enteroscopio<sup>1, 45, 46</sup>.

### Enteroscopia de doble balón

La EDB permite la exploración completa del intestino delgado confines no sólo diagnósticos sino también terapéuticos. Un ingenioso sistema de balones acoplados al enteroscopio y a un sobretubo permite la progresión de aquel más allá de lo logrado por el enteroscopio de pulsión. Mediante el inflado y desinflado secuencial de los balones y el empuje y retirada de ambos instrumentos, se logra el avance forzando el repliegue del asa intestinal a lo largo del sobretubo, introduciendo posteriormente el enteroscopio para repetir la secuencia. De esta manera, con repetidos movimientos de pulsión y tracción y combinando generalmente la vía oral y la anal, es posible el estudio completo por vía endoscópica de todo el intestino<sup>52</sup>.

La EDB puede realizarse con sedación consciente o bajo anestesia general. Las contraindicaciones serían esencialmente las mismas que las de la EDA o colonoscopia. Por las características del procedimiento habría que valorar la relación riesgo-beneficio en pacientes que cuenten con un deterioro significativo de su situación clínica, de tal manera que no pudieran asumir la realización de un procedimiento endoscópico prolongado y laborioso. Como contraindicaciones más específicas se incluirían la presencia de anastomosis intestinales recientes y de lesiones ulceradas graves en intestino delgado. Estas situaciones, junto con el antecedente de linfoma intestinal sometido a quimioterapia, intervenciones quirúrgicas abdominales repetidas y radioterapia, provocan fijación y angulación de las asas, aumentando la resistencia a la movilidad del enteroscopio y por tanto el riesgo de perforación<sup>6</sup>.

Si bien el estudio completo del intestino delgado mediante EDB es excepcional por la vía oral, es posible combinándolo con la vía anal, aunque realmente pocas veces resulta necesario<sup>53</sup>. Apenas en el 30% de los procedimientos se logra la exploración completa, interrumpiendo el estudio una vez que se ha localizado la lesión y aplicado el tratamiento oportuno<sup>6, 45</sup>. Los hallazgos de la CE realizada previamente pueden ayudar a elegir la vía inicial de la EDB. En un estudio la visualización de una lesión en las primeras tres cuartas partes del tiempo de tránsito de la CE tenía un valor predictivo positivo del 95% de que la EDB por vía oral la alcanzara con éxito<sup>54</sup>. En caso de precisar las dos vías es preferible iniciar el estudio por la vía oral, dado que técnicamente es más fácil y son mayores las probabilidades de encontrar lesiones que justifiquen el sangrado, programando la vía anal si la primera fuera negativa en otro día diferente<sup>53</sup>.

El rendimiento diagnóstico global de la EDB en la HDOO en las series publicadas oscila entre el 43% y el 80%<sup>6</sup>,

similar al de la CE<sup>42</sup>. A ello debe sumarse que la EDB ofrece la posibilidad de tomar muestras para estudio histológico y permite el tratamiento de las lesiones responsables del sangrado<sup>55</sup>. En la actualidad la CE y la EDB deben considerarse procedimientos complementarios<sup>56</sup>. Salvo que datos clínicos o resultados de exploraciones previas aconsejen lo contrario, en la mayoría de las ocasiones la CE debería realizarse en primer lugar, por su menor coste, mayor disponibilidad y menor riesgo de complicaciones. El diagnóstico de una lesión clínicamente significativa haría recomendable la valoración de la EDB e indicaría la vía de introducción, oral o anal, más idónea. Un resultado negativo junto con la autolimitación del sangrado podría evitar la realización de la EDB u otras pruebas más invasivas, aunque en caso de elevada sospecha de patología intestinal, la EDB debería llevarse a cabo<sup>57</sup>.

### Enteroscopia intraoperatoria

La laparotomía exploradora con apoyo de la exploración endoscópica se considera el procedimiento diagnóstico de referencia para el estudio del intestino delgado<sup>3</sup>. Para su realización puede utilizarse un videoenteroscopio o en su defecto un colonoscopio pediátrico. La introducción del instrumento puede ser por vía oral, anal o a través de enterotomías realizadas durante el acto quirúrgico. Generalmente se prefiere este método ya que asegura la completa exploración del intestino delgado además de reducir la distensión de asas intestinales, que podría aumentar la morbilidad de la intervención<sup>58</sup>. De esta manera el cirujano va aislando los distintos tramos intestinales para permitir la insuflación, deslizando suavemente el asa intestinal sobre el endoscopio. Mientras que el endoscopista inspecciona

cuidadosamente la luz intestinal, el cirujano hará lo propio con la pared externa mediante palpación y transluminación. El examen de la mucosa se lleva a cabo mientras se procede a la intubación, para evitar la confusión con lesiones traumáticas endoscópicas y táctiles, que provocan artefactos que pueden ser interpretados como lesiones vasculares. Es preciso lograr una correcta visualización con la mínima insuflación posible, para lograr que el intestino permanezca lo más plegado posible durante la intervención y evitar la tracción excesiva del mesenterio<sup>51</sup>.

La rentabilidad diagnóstica de la EIO para identificar las lesiones de intestino delgado responsables de una HDOO es del 50%-100%<sup>3</sup>. La EIO permite aplicar un tratamiento endoscópico adecuado (generalmente cauterización) o bien marcar de forma exacta la zona a resear quirúrgicamente. Evidentemente su elevado rendimiento es a costa de una mayor invasividad. La tasa de complicaciones significativas oscila entre el 12%-33%<sup>58, 59</sup>, entre las que destacan la producción de desgarros serosos, desarrollo de ileo prolongado, fallo cardíaco y renal y lesiones iatrogénicas de grandes vasos<sup>59</sup>. La mortalidad postoperatoria puede alcanzar hasta el 8%-11%<sup>58, 60</sup>, especialmente en el grupo de pacientes inestables con sangrado activo durante el procedimiento<sup>60</sup>. A pesar de su eficacia, la tasa de recidiva hemorrágica postquirúrgica es alta (17%-30%)<sup>58, 61</sup>, que puede reducirse si se seleccionan adecuadamente los pacientes y se realiza una exploración detenida del estómago y del colon en los casos en los que la EIO haya sido negativa<sup>58</sup>. La multiplicidad de anomalías vasculares, situadas con frecuencia en tramos distintos del tracto gastrointestinal, y la presencia de lesiones equivocadamente consideradas como relevantes y tratadas como la causa real del sangrado son el

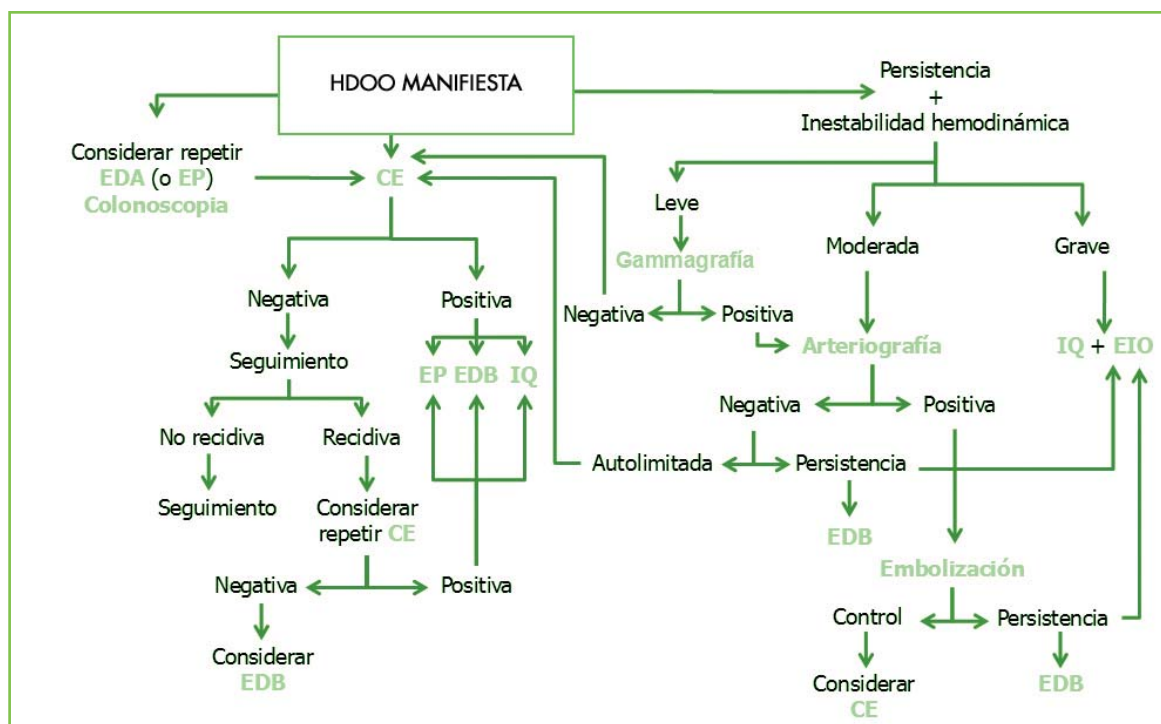


Figura 1

Secuencia diagnóstica y terapéutica en la hemorragia digestiva de origen oscuro manifiesta

motivo principal de las recidivas. Por todo ello en la actualidad la EIO debe considerarse sólo en aquellos pacientes en los que no se ha identificado el origen del sangrado tras un exhaustivo estudio, con continuo requerimiento transfusional, y cuando el riesgo de la persistencia del sangrado supere el asociado al procedimiento quirúrgico<sup>62</sup>.

## Propuesta de secuencia diagnóstica y terapéutica en la hemorragia digestiva de origen oscuro manifiesta

En la **figura 1** se propone, tras el análisis de la evidencia disponible, un algoritmo que incluye los distintos procedimientos descritos. La disponibilidad y experiencia en algunos de ellos y especialmente la situación clínica del enfermo, condicionarán en gran medida la elección de uno u otro, individualizando en cada caso.

## BIBLIOGRAFÍA

- American Gastroenterological Association (AGA) Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1694-1696.
- Ell C, May A. Mid-gastrointestinal bleeding: capsule endoscopy and push-and-pull enteroscopy give rise to a new medical term. *Endoscopy* 2006; 38: 73-75.
- Gralnek IM. Obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2005; 128: 1424-1430.
- Mowad FJ, Veerappan GR, Wong RKH. Small bowel is the primary source of obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2008; 135: 1016.
- Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 330-335.
- American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007; 133: 1697-1717.
- Mujica VR, Barkin JS. Occult gastrointestinal bleeding: general overview and approach. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1996; 6: 833-845.
- Jensen DM, Machicado GA. Diagnosis and treatment of severe hematochezia. The role of urgent colonoscopy after purge. *Gastroenterology* 1988; 95: 1569-1574.
- Zaman A, Katon RM. Push enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding yields a high incidence of proximal lesions within reach of a standard endoscope. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 372-376.
- Lin S, Branch MS, Shetzline M. The importance of indication in the diagnostic value of push enteroscopy. *Endoscopy* 2003; 35: 315-321.
- Descamps C, Schmidt A, van Gossum A. "Missed" upper gastrointestinal tract lesions may explain "occult" bleeding. *Endoscopy* 1999; 31: 452-455.
- García Sánchez M, González Galilea A, López Vallejos P, Gálvez Calderón C, Naranjo Rodríguez A, de Dios Vega J et al. Rendimiento de la colonoscopia precoz en la hemorragia digestiva baja aguda grave. *Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:327-32.
- ASGE. The role of endoscopy in the patient with lower gastrointestinal bleeding: Guidelines for clinical application. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 685-688.
- Spiller RC, Parkins RA. Recurrent gastrointestinal bleeding of obscure origin: report of 17 cases and a guide to logical management. *Br J Surg* 1983; 70: 489-493.
- Leaper M, Johnston MJ, Barclay M, Dobbs BR, Frizelle FA. Reason for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. *Endoscopy* 2004; 36: 499-503.
- Fry LC, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Monkemuller K. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper and lower endoscopes in patients undergoing double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 342-349.
- Rabe FE, Becker GJ, Besozzi MJ, Miller RE. Efficacy study of the small-bowel examination. *Radiology* 1981; 140: 47-50.
- Moch A, Herlinger H, Kochman ML, Levine MS, Rubesin SE, Laufer I. Enteroclysis in the evaluation of obscure gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentegenol* 1994; 163: 1381-1384.
- Jonnalagadda S, Prakash C. Intestinal strictures can impede wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 418-420.
- Matsumoto T, Esaki M, Yada S, Jo Y, Moriyama T, Iida M. Is small-bowel radiography necessary before double balloon endoscopy? *AJR Am J Roentegenol* 2008; 191: 175-181.
- Huprich JE, Fletcher JG, Alexander JA, Fidler JL, Burton SS, McCullough CH. Obscure gastrointestinal bleeding: Evaluation with 64-section multiphase CT enterography. Initial experience. *Radiology* 2008; 246: 562-571.
- Barnet J, Messmann H. Management of lower gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 295-312.
- Som P, Oster ZH, Atkins HL, Goldman AG, Sacker DF, Harold WH et al. Detection of gastrointestinal blood loss with 99mTc-labeled, heat-treated red blood cells. *Radiology* 1981; 138: 207-9.
- Ng DA, Opelka FG, Beck DE, Milburn JM, Witherspoon LR, Lynn R et al. Predictive value of technetium Tc 99m-labeled red blood cell scintigraphy for positive angiogram in massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 471-477.
- Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, Lewis BS. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000; 118: 201-221.
- Brünnler T, Klebl F, Mundorff S, Eilles C, Reng M, von Korn H et al. Significance of scintigraphy for the localization of obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5015-5019.
- Hunter JM, Pezim ME. Limited value of the technetium-99m-labeled red cell scintigraphy in localization of lower gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 1990; 159: 504-506.
- Lin S, Rockey DC. Obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 679-698.
- Zuckerman DA, Bocchini TP, Birnbaum EH. Massive hemorrhage in the lower gastrointestinal tract in adults: Diagnostic imaging and intervention. *AJR Am J Roentegenol* 1993; 161: 703-711.
- Eggin TK, O'More PV, Feinstein AR et al. Complications of peripheral arteriography: a new system to identify patients at increased risk. *J Vasc Surg* 1995; 22: 787-794.
- Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding. Part I: Clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 606-617.
- Fiorito JJ, Brandt LJ, Kozicky O, Grosman IM, Sprayragen S. The diagnostic yield of superior mesenteric angiography: correlation with the pattern of gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 878-881.

33. Bloomfeld RS, Smith TP, Schneider AM, Rockey DC. Provocative angiography in patients with gastrointestinal hemorrhage of obscure origin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2807-2812.
34. Miller M, Smith TP. Angiographic diagnosis and endovascular management of nonvariceal gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 735-752.
35. Busch ORC, van Delden OM, Gouma DJ. Therapeutic options for endoscopic haemostatic failures: the place of the surgeon and radiologist in gastrointestinal tract bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 341-354.
36. Yoon W, Jeong YY, Shin SS. Acute massive gastrointestinal bleeding: detection and localization with arterial phase multi-detector row helical CT. *Radiology* 2006; 239: 160-167.
37. Penazzio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004; 126: 643-653.
38. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Tumino E, Capria A. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: usefulness of early use. *J Gastroenterol* 2005; 40: 256-259.
39. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK, Heigh RI et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2407-2418.
40. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Bianco MA, Cipolleta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 595-604.
41. Saperas E, Dot J, Videla S, Alvarez-Castells A, Perez-Lafuente M, Armengol JR et al. Capsule endoscopy versus computed tomographic or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 731-737.
42. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 671-676.
43. Nakamura M, Niwa Y, Ohmiya N, Miyahara R, Ohashi A, Itoh A et al. Preliminary comparison of capsule endoscopy and double-balloon enteroscopy in patients with suspected small-bowel bleeding. *Endoscopy* 2006; 38: 59-66.
44. Hartmann D, Schmidt H, Bolz G, Schilling D, Kinzel F, Eickhoff A et al. A prospective two-center study comparing wireless capsule endoscopy with intraoperative enteroscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 826-832.
45. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008; 57: 125-136.
46. Mergener K, Ponchon T, Gralnek I, Pennazio M, Gay G, Selby W et al. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy* 2007; 39: 895-909.
47. Apostolopoulos P, Liatsos C, Gralnek IM, Kalantzis C, Giannakouloupoulou E, Alexandrakis G et al. Evaluation of capsule endoscopy in active, mild-to-moderate, overt, obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1174-81.
48. Viazis N, Papaxoinis K, Vlachogiannakos J, Efthymiou A, Theodoropoulos I, Karamanolis DG. Is there a role for second-look capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding after a nondiagnostic first test? *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 850-856.
49. Swain P, Fritscher-Ravens A. Role of video endoscopy in managing small bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1866-1875.
50. Ben-Soussan E, Savoye G, Antonietti M, Ramirez S, Lerebours E, Ducrotté P. Factors that affect gastric passage of video capsule. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 785-790.
51. Carey EJ, Fleischer DE. Investigation of the small bowel in gastrointestinal bleeding. Enteroscopy and capsule endoscopy. *Gastroenterol Clin N Am* 2005; 34: 719-734.
52. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, Higashizawa T, Miyata T, Lino S et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointestinal Endosc* 2001; 53: 216-220.
53. Gerson LB. Double-balloon enteroscopy: the new gold standard for small-bowel imaging? *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 71-75.
54. Gay G, Delvaux M, Fassler I. Outcome of capsule endoscopy in determining indication and route for push-and-pull enteroscopy. *Endoscopy* 2006; 38: 49-58.
55. May A, Nachbar L, Pohl J, Ell C. Endoscopic interventions in the small bowel using double balloon enteroscopy: feasibility and limitations. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 527-535.
56. Alexander JA, Leighton JA. Capsule endoscopy and balloon-assisted endoscopy: competing or complementary technologies in the evaluation of small bowel disease? *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 433-437.
57. Cellier C. Obscure gastrointestinal bleeding: role of videocapsule and double-balloon enteroscopy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22: 329-340.
58. Douard R, Wind P, Berger A, Maniere T, Landi B, Cellier C et al. Role of intraoperative enteroscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding at the time of video-capsule endoscopy. *Am J Surg* 2009; 198: 6-11.
59. Zaman A, Sheppard B, Katon RM. Total peroral intraoperative enteroscopy for obscure GI bleeding using a dedicated push enteroscope: diagnostic yield and patient outcome. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 506-510.
60. Lewis MPN, Khoo DE, Spencer J. Value of laparotomy in the diagnosis of obscure gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1995; 37: 187-190.
61. Douard R, Wind P, Panis Y, Bouhnik Y, Cellier C, Cugnenc P et al. Intraoperative enteroscopy for diagnosis and management of unexplained gastrointestinal bleeding. *Am J Surg* 2000; 180: 181-184.
62. Kovacs TO, Jensen DM. Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal and colonic bleeding. *Med Clin North Am* 2002; 86: 1319-1356.

# MANEJO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL

D. Díaz-Gómez, P. Parra-Membrives, D. Martínez-Baena

Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla.

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias malignas más comunes y aun responsable de una importante cuota de mortalidad. Se estima que alrededor de 140000 nuevos casos de CCR son diagnosticados en los Estados Unidos cada año y que, de ellos, unos 58000 mueren cada año por esta causa<sup>1, 2</sup>. En Andalucía, el CCR constituye la segunda causa de mortalidad por cáncer, detrás del de pulmón en hombres y del de mama en mujeres, permaneciendo este ranking estabilizado desde 1975. Este cáncer es más frecuente en la población de edad avanzada, con un pico de incidencia en la séptima década de la vida. Tan sólo el 5% de los CCR aparecen antes de los 40 años de edad y más del 70% de ellos se originan a partir de pólipos adenomatosos esporádicos<sup>3, 4</sup>.

Las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHC) se presentan en el 15-25% de los casos en el momento del diagnóstico del tumor primario, mientras que entre el 25 y el 50% de los casos aparecerán de forma metacrónica, especialmente en los siguientes 3 años tras la extirpación de la enfermedad primaria<sup>1</sup>.

Con los datos de los que hoy disponemos podemos asegurar que la única posibilidad real de supervivencia a largo plazo que tienen los pacientes con MHC pasa por conseguir la eliminación completa de las mismas mediante su exéresis. La quimioterapia o los tratamientos de destrucción local deben ser considerados complementarios a la cirugía o alternativas a esta cuando la misma no es posible, nunca como opciones

potencialmente curativas. Este protagonismo de la cirugía es un tema cerrado al debate, desde que en 1976 Wilson y Adson demostrasen la mejoría de la supervivencia en los pacientes con MHC que se resecaron frente a los que se dejaron a su evolución espontánea, tanto en aquéllos con lesiones hepáticas únicas como en los que presentaban metástasis múltiples<sup>5</sup>.

## Resecabilidad

El principal objetivo de la cirugía de las MHC es la eliminación completa de las lesiones hepáticas, pues el resultado final en cuanto a supervivencia para aquellos pacientes en los que no se logra la extirpación total es similar a la de los enfermos que no se operan<sup>6</sup>. El principal problema radica en que la mayoría de los pacientes tienen lesiones no reseables en el momento de ser diagnosticados, de manera que siguiendo los criterios actualmente en vigor, apenas un 20% de los enfermos resultan finalmente candidatos para la exéresis<sup>2</sup>. Sin embargo, el número de pacientes que se benefician finalmente de una cirugía potencialmente curativa está creciendo de forma continuada gracias a los avances logrados en las técnicas de imagen, la propia técnica quirúrgica, los tratamientos quimioterápicos de última generación o las técnicas de embolización vascular selectiva del árbol portal<sup>7</sup>.

Factores como el número y el tamaño de las lesiones, la capacidad de proporcionar unos márgenes apropiados a la resección, el periodo de tiempo libre de enfermedad tras la resección del tumor primario, los niveles de CEA o la presencia de enfermedad extrahepática tienen un impacto importante tanto en la propia reseabilidad como en la probabilidad de supervivencia tras la cirugía y, en base a estos factores, se han establecido varias escalas pronósticas (ver más adelante)<sup>8, 9</sup>. Sin embargo, nadie ha sugerido que exista una contraindicación absoluta para la cirugía en presencia de dichos factores de

### CORRESPONDENCIA

Daniel Díaz Gómez  
c/ Albaida, 9  
Sevilla- 41008

danieldiaz@aecirujanos.es

pronóstico desfavorable<sup>10</sup>. Según la clasificación propuesta por Adam<sup>2</sup>, se diferencian distintas causas por las que las lesiones hepáticas pueden ser consideradas irresecables en su primera valoración.

#### a) Irresecabilidad según los criterios clásicos.

Los criterios que se argumentaron en el pasado para rechazar a posibles candidatos a hepatectomía por MHC se basaban en el número o el tamaño de las lesiones. Es conocido que los pacientes con metástasis múltiples tienen peor pronóstico que los que tienen lesiones únicas<sup>8</sup> y, para algunos grupos, la presencia de 4 ó más lesiones ha sido considerada tradicionalmente una contraindicación para la resección<sup>11</sup>. En relación con el tamaño de las lesiones, los criterios han cambiado de forma similar, ya que las mayores de 4 ó 5 cm, que en el pasado suponían una contraindicación quirúrgica, se enmarcan hoy con el resto de factores pronósticos negativos con implicaciones en la supervivencia<sup>12, 13</sup>. Actualmente existen suficientes estudios para asegurar que ni el número, ni la bilateralidad ni el tamaño de las lesiones deben ser consideradas contraindicaciones para la cirugía por sí mismos, ya que la supervivencia es posible a largo plazo aun cuando coincidan múltiples lesiones bilaterales y de gran tamaño, siempre que pueda alcanzarse su eliminación completa<sup>2</sup>.

**b) Irresecabilidad tumoral.** Hace referencia a la presencia de enfermedad extrahepática o a la imposibilidad de respetar los márgenes libres de enfermedad tras la resección. Tradicionalmente se ha considerado la necesidad de asegurar un margen mínimo de 1 cm. de tejido sano en las lesiones hepáticas extirpadas como uno de los factores más determinantes de la supervivencia tras la resección. Sin embargo, varios trabajos han demostrado recientemente que el principal factor pronóstico para obtener sobrevida tras la cirugía es la obtención de un margen libre de enfermedad, independientemente de su espesor<sup>2, 8</sup>. Además, en los casos en que las lesiones queden muy próximas a estructuras vasculares mayores o sean múltiples, el margen libre superior a 1 cm se hace difícil de mantener, no por ello siendo desaconsejable el tratamiento quirúrgico<sup>14</sup>. Parece que incluso la necesidad de conseguir un resección RO está dejando de ser una máxima gracias a la mejora en los resultados del tratamiento quimioterápico. En un estudio sobre 436 pacientes del Hospital Paul Brousse de París, compararon los resultados entre resecciones RO y R1, y obtuvieron unos datos de supervivencia similares en ambos grupos, si bien la recurrencia fue más alta en el grupo de R1<sup>15</sup>.

La presencia de enfermedad metastásica extrahepática también se asocia con un pronóstico desfavorable, aunque han sido publicadas supervivencias a largo plazo en pacientes a los que se consiguió extirpar su enfermedad extrahepática por completo, en especial cuando estaba confinada al pulmón<sup>16</sup>. Elias y cols. plantearon la posibilidad de que el factor más determinante de la supervivencia de los pacientes a los que se consiguió reseccionar tanto las MHC como las lesiones extrahepáticas fuese el número total de éstas, independientemente de su localización en el hígado o fuera del mismo, incluyendo la carcinomatosis peritoneal o las

metástasis viscerales en pulmón, adrenales, ovario o bazo<sup>17</sup>.

También se ha considerado un criterio de mal pronóstico la presencia de ganglios linfáticos regionales invadidos. Sin embargo, cuando la enfermedad metastásica ganglionar queda limitada al hilio hepático y esta ha sido controlada mediante quimioterapia preoperatoria, la hepatectomía con linfadenectomía hilar puede ser una opción válida, con cifras de supervivencia a largo plazo aceptables y no constituye una contraindicación para la cirugía en la actualidad<sup>18</sup>. No ocurre así con las adenopatías del tronco celiaco, cuya invasión prácticamente impide una supervivencia a largo plazo y representa una contraindicación formal para la resección de las MHC para la mayoría de los grupos aun cuando sean técnicamente resecables<sup>19</sup>.

**c) Irresecabilidad técnica.** Actualmente es la causa más frecuente de irresecabilidad y, generalmente, está relacionada con la cantidad de tejido hepático que es preciso eliminar para conseguir una cirugía radical. Con frecuencia se debe a un número elevado de lesiones y/o a su localización. En otras ocasiones se relaciona con la afectación de estructuras vasculares mayores tales como las venas suprahepáticas de forma simultánea, la vena cava retrohepática o el tronco común de la porta o la arteria hepática a nivel del hilio. En la práctica cotidiana constituye el único límite real a la hepatectomía por MHC, al existir una imposibilidad de extirpar la totalidad de la enfermedad, manteniendo un margen sano y dejando una cantidad de tejido hepático sano suficiente como para evitar la insuficiencia hepática en el postoperatorio. Esta cantidad de tejido hepático se ha estimado de al menos el 26,5-30% del volumen hepático total en hígado sano o del 31-40% en los que tengan una función hepática mermada<sup>20</sup>. La volumetría hepática mediante reconstrucción por tomografía computerizada permite predecir con fiabilidad este porcentaje tras la realización de "hepatectomías virtuales"<sup>21</sup>.

## Métodos para incrementar la resecabilidad

A pesar de que los criterios de resecabilidad se han ampliado, solo una cuarta parte de los pacientes diagnosticados de MHC son susceptibles de resección de entrada<sup>22, 23</sup>. Por ello, se han desarrollado diferentes estrategias, detalladas a continuación, con las que entre un 13% y un 19% de los pacientes considerados previamente como no candidatos a cirugía logran finalmente ser rescatados para la eliminación quirúrgica de sus lesiones hepáticas<sup>22, 24</sup>.

**a) Quimioterapia:** La revolución que la cirugía de las MHC ha experimentado en los últimos años no sería posible sin la aparición de los nuevos agentes quimioterápicos. Las tasas de respuesta de hasta el 70%<sup>24</sup> han hecho que sea posible el rescate de pacientes considerados previamente como irresecables. Los esquemas quimioterápicos habituales incluyen el 5-fluoruracilo (5-FU) (o su forma oral, la capecitabina) y el ácido folínico o leucovorin, a los que se une el oxaliplatino (formando el esquema FOLFOX)<sup>22, 25-28</sup> o el irinotecan

(FOLFIRI)<sup>29, 30</sup>. Los buenos resultados obtenidos con estos fármacos, con una tasa de resección quirúrgica tras la neoadyuvancia de entre un 13 y un 33%, animaron a la utilización conjunta de oxaliplatino e irinotecan en el esquema FOLFOXIRI. Aunque la adición de los dos quimioterápicos aumenta la toxicidad, también se ha logrado aumentar la tasa de respuesta entre un 64-72%, con un porcentaje de rescate quirúrgico tras la neoadyuvancia de un 43-56% en dos estudios prospectivos en fase II<sup>10</sup>.

En los últimos años, el arsenal terapéutico se ha visto ampliado con la llegada de los agentes biológicos, el cetuximab y el bevacizumab. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal con especificidad para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya tasa de respuesta a tratamiento está entre un 41 y 72% cuando se emplea en combinación con oxaliplatino o irinotecan, con una tasa de resecabilidad del 19 al 30%. El estudio CRYSTAL (ensayo clínico que empleó FOLFIRI + cetuximab) mostró un menor riesgo de progresión, una mayor respuesta y un mayor número de pacientes rescatados para cirugía que con irinotecán solo, mientras que el grupo de Paul Brousse logró un rescate adicional del 7% añadiendo cetuximab a un esquema inicial de FOLFOX<sup>10, 22</sup>.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Su tasa de respuesta en estudios preliminares, cuando se añadió al esquema FOLFIRI, fue de un 45 a 70%, si bien hay que resaltar que su empleo tiene el problema añadido de precisar que la cirugía se difiera entre 5 y 8 semanas tras la finalización del tratamiento, dado su efecto retardante sobre la regeneración hepática<sup>10, 31</sup>.

El tiempo y los resultados de ensayos clínicos más amplios revelarán el esquema quimioterápico óptimo, aunque la tendencia actual parece apuntar, cada vez más, hacia el uso de tres fármacos (5-FU, irinotecan y oxaliplatino) o de dos fármacos y un agente biológico (FOLFOX o FOLFIRI con bevacizumab o cetuximab); incluso existen estudios en marcha sobre el uso de los dos agentes biológicos empleados de forma conjunta.

Algunos estudios han mostrado una supervivencia del grupo de pacientes rescatados similar a la publicada para aquellos que de entrada fueron candidatos a cirugía (supervivencia global a 5 años de un 42% y libre de enfermedad del 29%)<sup>24</sup>.

No existe un protocolo consensuado respecto al tiempo que debe mantenerse la quimioterapia. Parece claro que el número de ciclos debe ser el suficiente para hacer las metástasis resecables, pero debe suspenderse antes de que estas desaparezcan y se hagan ilocalizables durante la exploración quirúrgica. Aunque la desaparición tumoral histológica tras la quimioterapia permite una supervivencia a 5 años del 76%<sup>32</sup>, la desaparición radiológica de las lesiones no presupone una desaparición histológica, por lo que es imposible predecir cuando se ha alcanzado ésta. De hecho, la respuesta completa radiológica oculta enfermedad histológica residual hasta en un 83% de los casos<sup>33</sup>. Por ello, la neoadyuvancia no debe

mantenerse tanto tiempo como para impedir la resección de las MHC ya que, como ya se ha mencionado, el tratamiento exclusivo con quimioterapia comporta un peor pronóstico y una menor supervivencia a largo plazo que la cirugía<sup>22</sup>. La pauta habitual consiste en administrar entre 3 y 4 ciclos y evaluar la respuesta mediante una prueba de imagen. Si la respuesta pone en peligro la identificación de las metástasis debe interrumpirse el tratamiento e indicarse la cirugía. Si la regresión tumoral es adecuada pero insuficiente se continuara hasta completar los 6 ciclos antes de evaluarse para resección. Si la enfermedad no regresa pasados 8 ciclos, no debe esperarse ya el rescate para cirugía. Por último, en aquellos pacientes cuya enfermedad progresa o permanece estable durante la administración de la neoadyuvancia se opta por modificar la pauta de la misma, empleando sucesivamente regímenes más agresivos con 4 ó 5 drogas. Si se mantiene la progresión de la enfermedad metastásica una vez agotadas todas las líneas de quimioterapia, el pronóstico vital es desalentador, aun cuando la resección de las metástasis sea posible, con una supervivencia a 5 años libre de enfermedad del 3%, por lo que hoy por hoy se acepta que implica una contraindicación para la cirugía<sup>34</sup>. Aun así, incluso este dogma aceptado de forma general por todos, ha sido puesto en duda por algunos autores en fecha reciente, habiendo obtenido resultados aceptables tras la cirugía practicada pese a la progresión.

**b) Embolización portal:** La principal causa de mortalidad operatoria y el límite más importante para la resección de lesiones en el hígado es la posibilidad de aparición de una insuficiencia hepática en el postoperatorio, por dejar un remanente menor de un 30% de hígado sano o un 40% de hígado dañado (por quimioterapia, hepatopatía o esteatosis). Una estrategia muy empleada para lograr un hígado residual de mayor volumen consiste en la embolización del aporte vascular portal del tejido hepático que va a ser resecado, dejando el arterial íntegro. De esta forma se induce la hipertrofia del lado no embolicado en un 8 a 16%<sup>35</sup>. Este procedimiento puede realizarse de forma percutánea transhepática con control radiológico<sup>36</sup> o bien mediante una pequeña laparotomía, a través de las venas ileocólicas. De modo alternativo, cuando la oclusión portal se realiza durante una laparotomía, por ejemplo durante la resección del tumor primario, también puede llevarse a cabo una ligadura portal<sup>37</sup>. Algunos cirujanos prefieren realizar además una sección portal, ya que la ligadura simple parece tener un mayor grado de repermeabilización, alcoholizando también la porta seccionada para evitar una neovascularización distal que dificulte una futura transección. Entre 4 y 6 semanas tras el procedimiento se debe realizar un control TAC y una volumetría que documente el crecimiento de la porción hepática que teóricamente va a respetarse. Mientras tanto, a las 2-3 semanas de la embolización puede reiniciarse un tratamiento quimioterápico de mantenimiento en espera del momento de la cirugía, puesto que la embolización portal parece inducir el crecimiento de las metástasis<sup>38</sup>. Debido a ello, si la embolización se realiza en pacientes con metástasis múltiples y bilaterales, se hace necesario algún procedimiento resectivo o de ablación local complementario en el futuro hígado remanente, que debe llevarse a cabo a la vez tiempo que la embolización portal, para evitar así la aceleración del crecimiento tumoral en el futuro hígado remanente. Las series

publicadas de resecciones con esta técnica demuestran que la supervivencia a largo plazo no es diferente de aquellos pacientes resecados de entrada, permitiendo incluso la reducción de las tasas de recurrencia intrahepática<sup>36, 39</sup>.

**c) Resección en dos etapas:** Cuando la enfermedad metastásica, a pesar de haber sido tratada con quimioterapia, afecta de forma extensa a ambos lóbulos, aun puede lograrse, en ocasiones, una resección completa de las metástasis con una estrategia en dos etapas. Se realizan, de forma consecutiva, dos hepatectomías, permitiendo una regeneración hepática y una hipertrofia hepática parcial entre una y otra hepatectomía, de forma que ninguna de ellas suponga una resección masiva de más del 70% del hígado. En la primera hepatectomía debe abordarse el lóbulo menos afectado eliminando por completo las lesiones que lo afectan. Este será considerado el hígado remanente. Cuando se logre su hipertrofia, se realizará la segunda hepatectomía, eliminando por completo el lóbulo con mayor número de lesiones o de mayor tamaño. Para evitar que las metástasis residuales progresen entre una y otra hepatectomía, puede iniciarse los ciclos de quimioterapia tras 3 semanas de la primera resección<sup>40, 41</sup>.

Como quiera que el periodo de espera entre una y otra hepatectomía pretende generar una hipertrofia hepática, frecuentemente se añade a este procedimiento la embolización (o sección portal), en el transcurso de la primera resección<sup>42-44</sup>. La supervivencia a largo plazo esperable tras esta estrategia es en general algo menor que la que se obtiene en pacientes resecables de entrada (entre un 35% y un 54.4% a 3 años<sup>31, 42, 43</sup> y un 27% a 42% a 5 años<sup>41, 45</sup>, aunque estos datos quizás únicamente son reflejo de que corresponden a pacientes tratados durante un estadio más avanzado de la enfermedad. En contraposición, hasta un 20% de los pacientes a los que se les realizó una hepatectomía como primer paso de un tratamiento por etapas, no pueden finalmente completar el procedimiento por progresión de la enfermedad durante este tiempo de espera. Para los que pueden ser sometidos a una segunda hepatectomía, la morbilidad esperable es mayor que tras el primer procedimiento.

#### **d) Radiofrecuencia y otras terapias ablativas:**

Las técnicas de ablación tumoral consisten en la aplicación en el interior de las lesiones de medios físicos o químicos, mediante control, generalmente, de técnicas de imagen. Pueden ser realizadas por vía percutánea o directamente sobre el hígado en el transcurso de una laparotomía o una laparoscopia y consiguen la destrucción de la lesión preservando el tejido circundante, permitiendo tratar a pacientes que de otra manera no serían candidatos a la resección quirúrgica.

Se han descrito numerosas de estas técnicas: inyección percutánea de etanol, crioblación, destrucción mediante ondas microondas, etc., pero ha sido la ablación por radiofrecuencia (RF) la técnica que finalmente se ha impuesto al resto al conseguir una mayor tasa de efecto terapéutico completo en un menor número de sesiones, así como una mayor supervivencia total y libre de enfermedad<sup>46, 47</sup>. La RF se basa en la creación de un circuito cerrado del que forma parte

el paciente, produciéndose una corriente oscilante de alta frecuencia dentro de los tejidos que induce agitación iónica y fricción, calentamiento de los tejidos y, finalmente, necrosis coagulativa. Ha aportado un tratamiento mínimamente invasivo, con escasa morbi-mortalidad asociada<sup>48</sup> y preservando más cantidad de parénquima hepático sano que la exéresis. Se ha constatado que los resultados en supervivencia son similares entre la RF y la cirugía en carcinoma hepatocelular (CHC) solitario menor o igual a 5 cm de diámetro<sup>49</sup>.

En el caso de las MHC, la resección quirúrgica sigue considerándose el único tratamiento con potencial curativo. El papel de la RF fue inicialmente paliativo, para el tratamiento de los pacientes con enfermedad irreseccable o comorbilidad asociada que contraindicaban la resección quirúrgica. A medida que se fueron ampliando los criterios de resecabilidad de las MHC, la RF ha ganado protagonismo como adyuvante a la resección quirúrgica y en el planteamiento de hepatectomías en 2 etapas, con excelentes resultados<sup>2</sup>. Hasta el momento no se ha podido determinar el posible papel de la RF en el caso de metástasis resecables, al no haberse realizado ningún estudio prospectivo y aleatorio que la compare con la resección quirúrgica. Se han intentado llevar a cabo 2 estudios de estas características que tuvieron que suspenderse de forma precoz por bajo reclutamiento de pacientes<sup>50, 51</sup>. Aunque existen grupos que comienzan a plantear la necesidad de un estudio que compare ambas técnicas<sup>52</sup>, la resección quirúrgica sigue aceptándose como la primera opción en la enfermedad resecable y la RF debe usarse en el tratamiento de la enfermedad no resecable o como adyuvante a la resección quirúrgica.

**e) Cirugía hepática extrema:** La afectación de la vena cava o de la confluencia de las venas suprahepáticas se ha considerado tradicionalmente una contraindicación para la cirugía. No obstante, la experiencia ganada en el trasplante hepático ha hecho que sea posible, hoy día, la resección y reconstrucción vascular sin una pérdida masiva sanguínea y sin una morbilidad y mortalidad excesiva. El procedimiento incluye la oclusión temporal de la triada portal, de la vena cava inferior a la entrada y a la salida del hígado y de los vasos suprahepáticos. La resección del hígado tumoral finaliza siempre con la reconstrucción vascular de la vena cava o de las venas suprahepáticas que han tenido que resecarse parcialmente. Para paliar los efectos de la inestabilidad hemodinámica derivada de la oclusión de la vena cava, se lleva a cabo un bypass veno-venoso desde la vena femoral hasta la vena axilar. Cuando la reconstrucción vascular requiere de un tiempo de isquemia mayor de 60 minutos se realiza una perfusión fría del hígado isquémico con las soluciones habituales empleadas en el trasplante hepático<sup>53</sup>.

## **Tratamiento de las metástasis sincrónicas**

La aparición de metástasis hepáticas de forma sincrónica con el tumor primario representa probablemente una biología tumoral más agresiva y parece conferir peor pronóstico a la enfermedad<sup>40</sup>. La estrategia terapéutica vendrá determinada,

principalmente, por la sintomatología que ocasione el tumor primario (ya que en muchas ocasiones la primera forma de presentación del cáncer de colon es la perforación, hemorragia u obstrucción) y por la posibilidad de resección que ofrezcan las lesiones metastásicas. Además, la enfermedad afecta con frecuencia a ancianos y pacientes con patologías asociadas importantes, lo que condiciona que el tratamiento se focalice inicialmente sólo sobre la enfermedad primaria.

En los pacientes asintomáticos y con MHC sincrónicas es fundamental plantear con anterioridad la estrategia conjunta para el tratamiento de ambos tumores. Existen dudas acerca de si la enfermedad hepática simultánea debe ser eliminada junto al tumor primario en una sola intervención o en actos separados. Cuando se aboga por actos quirúrgicos separados para el primario y las MHC, aún debe decidirse cuál de las lesiones debe abordarse en primer lugar. Además, tanto el tumor primario como las metástasis podrían beneficiarse en algunas circunstancias de un tratamiento neoadyuvante quimioterápico, por lo que este aspecto también tendrá que ser tenido en cuenta la planificación de la estrategia terapéutica.

No existe consenso respecto a si la intervención simultánea se puede considerar mejor que el abordaje en dos tiempos, pero es una opción que podría ofrecer mayor calidad de vida y menores costos globales. También podría contribuir a una menor inmunosupresión en comparación con la asociada a las dos intervenciones separadas, con menores posibilidades de diseminación tumoral. Sin embargo, el abordaje simultáneo puede verse dificultado o ser contraproducente cuando se precisa de una intervención quirúrgica urgente sobre el primario, cuando éste se presenta como localmente avanzado o cuando es necesaria una hepatectomía mayor (3 ó más segmentos).

Por otra parte, el abordaje tradicional con la resección del primario y posteriormente de las metástasis podría resultar útil para mantener un período evolutivo entre una intervención y otra que ayude a seleccionar a los pacientes que realmente se beneficiarán de la hepatectomía<sup>54</sup>. Cualquier decisión sobre la forma de abordar el problema deberá tener en cuenta, además, la extensión de la hepatectomía, pues aunque se ha demostrado que la mortalidad y complicaciones son similares cuando se precisa de una resección hepática limitada (1 ó 2 segmentos) concomitante con la del CCR, hay estudios que sugieren que esto no se cumple cuando se requiere la exéresis de 3 ó más segmentos<sup>9, 55</sup>.

Frente a la inexistencia de estudios comparativos y aleatorizados, la reciente revisión sistemática de 16 estudios de Hillingsø<sup>56</sup> apreció una tendencia a intervenir en un mismo acto a los pacientes cuando estos padecían tumores del colon derecho, así como a hacerlo en actos separados en presencia de metástasis hepáticas grandes o numerosas. Sin embargo, se describe una mayor tendencia del abordaje simultáneo en las publicaciones más recientes, así como a incluir pacientes sometidos a hepatectomías cada vez mayores. Las estancias y las complicaciones parecieron ser menores en los pacientes intervenidos en un solo acto frente a los operados en actos separados, aunque la mortalidad fue claramente mayor en

los operados en un tiempo (32/499 frente a 40/1529). No se apreciaron diferencias en relación con la supervivencia a largo plazo entre ambos tipos de abordaje. En este sentido, algunos grupos han sugerido que las largas supervivencias encontradas en los pacientes que se intervienen en un solo acto se deberían al hecho de que tanto los tumores primarios como las MHC presentasen factores favorables como la localización en colon derecho, el bajo número o el pequeño tamaño de las lesiones hepáticas<sup>40</sup>.

Cuando se ha decidido un abordaje en dos actos quirúrgicos separados, ha de determinarse el orden en que los tumores serán intervenidos. La estrategia tradicional ha sido la de realizar inicialmente la resección del primario y, tras un período variable de recuperación postoperatoria, con o sin administración de quimioterapia, plantear la exéresis de las metástasis hepáticas<sup>57</sup>. Sin embargo, hoy en día existe una tendencia importante a cuestionar estos asentados principios. Cuando se opta por la resección inicial del tumor primario se pretende tanto evitar la presentación de las posibles complicaciones del mismo como limitar la posibilidad de crecimiento de metástasis adicionales que puedan influir negativamente en el pronóstico. Sin embargo, varios estudios han demostrado que el primario no resecado en pacientes con enfermedad metastásica simultánea rara vez presentará complicaciones y que la resección del mismo en estos casos tampoco mejora la supervivencia a largo plazo. Además, las posibles complicaciones tras la resección colorrectal podrían contribuir a retrasar el inicio de la quimioterapia<sup>57</sup> y, por tanto, del abordaje de las MHC. Por otra parte, el pronóstico vital queda definido, en la mayoría de las ocasiones, por la progresión de la enfermedad metastásica y no por la del primario.

Con estos principios, Mentha diseñó un estudio en 2006<sup>45</sup>, en el que un grupo de pacientes con tumores sincrónicos fueron sometidos a un abordaje inverso (primero la hepatectomía y después la resección del primario) tras quimioterapia inicial, con tasas de supervivencia a 4 años del 61% para los tumores totalmente resecados (56% para toda la serie), lo que constituyen unos resultados alentadores en comparación con el tratamiento estándar, máxime al considerar que se trataba de pacientes con criterios de mal pronóstico. Aunque puede argumentarse que existe la teórica posibilidad de progresión del tumor primario durante la quimioterapia, obligando a la interrupción del protocolo para solucionar las complicaciones con que éste se manifieste, según varios estudios retrospectivos, sólo entre el 9 y el 22% de los pacientes sometidos a este régimen terapéutico experimentaron una progresión de su enfermedad primaria que requirió de una intervención urgente o del empleo de stents<sup>58,60</sup>.

## Adyuvancia tras la resección hepática

La principal localización de las recidivas tras la resección hepática por MHC se produce a nivel intrahepático, pudiendo asociarse de forma frecuente con la localización extrahepática. Se piensa que esto es debido a la presencia

de micrometástasis en el hígado no resecado que no han podido documentarse con las técnicas actuales de imagen<sup>61</sup>. Numerosos estudios aleatorizados han establecido los beneficios en cuanto a supervivencia del uso de la adyuvancia en el CCR en estadio III<sup>61-63</sup> y parecía lógico pensar que dichos beneficios pudieran trasladarse al tratamiento de las MHC.

Actualmente, la quimioterapia adyuvante puede administrarse de 2 formas: a través de un catéter colocado en la arteria hepática durante la cirugía (quimioterapia intraarterial, QI), y por vía sistémica (QS). La lógica de la QI se basa en que la vascularización de las metástasis hepáticas proviene, de forma predominante, de la arteria hepática, frente a la doble vascularización del parénquima hepático normal. Además, el uso de quimioterápicos con un gran primer paso hepático favorece la presencia de altas concentraciones del fármaco a nivel hepático con mínima toxicidad sistémica. Como principal limitación, la QI no reduce las posibles recurrencias extrahepáticas, al contrario que la terapia sistémica, y presenta complicaciones específicas importantes como la isquemia de la vía biliar o la perforación duodenal. Además, la colocación de los catéteres intraarteriales requiere cierta experiencia para obtener buenos resultados. Los resultados de un metanálisis sobre 7 estudios aleatorizados en 592 pacientes tratados mediante QI no demostraron mejoría en la supervivencia global comparado con la quimioterapia sistémica, mientras la morbi-mortalidad asociada al tratamiento era sensiblemente mayor que ésta<sup>64</sup>. Además, los fármacos quimioterápicos utilizados en la quimioterapia intraarterial no están aprobados en Europa, por lo que existe una experiencia limitada en nuestro continente con esta variante.

En el caso de la QS, si bien se han realizado varios estudios aleatorizados, la inclusión de pacientes ha sido escasa y la potencia estadística de los resultados pobre. En el estudio EORTC, anteriormente mencionado, se observó el beneficio de la quimioterapia perioperatoria en términos de supervivencia libre de progresión<sup>65</sup>, sin embargo la aplicación simultánea de neoadyuvancia a los mismos pacientes dificulta la interpretación del efecto de la adyuvancia por sí misma.

Los resultados obtenidos en varios estudios retrospectivos, muestran un aumento de la supervivencia en el grupo que recibió adyuvancia frente al grupo que no la recibió<sup>66, 67</sup>. Por tanto, si bien no existe una gran evidencia en la actualidad que respalde su uso sistematizado, los datos preliminares apuntados parecen indicar una clara tendencia hacia unos mejores resultados tras su empleo, lo que justifica su uso de forma individualizada.

Los criterios para la selección de pacientes candidatos a adyuvancia tampoco se han podido establecer de forma clara. De lo recogido en la literatura podría plantearse que debería ofrecerse a pacientes con riesgo moderado o alto de recurrencia, mientras que los operados de metástasis solitarias o enfermedad localizada probablemente podrían verse menos beneficiados en términos de supervivencia, frente a las posibles complicaciones asociadas al tratamiento<sup>61</sup>. En las recientes recomendaciones de un panel de expertos, se incluyó el uso de la adyuvancia en todo paciente tras la resección

hepática, particularmente en aquellos que no recibieron neoadyuvancia<sup>68</sup>.

## Pronóstico tras la resección hepática y escalas predictivas

Los resultados de supervivencia tras la resección hepática por MHC que se han publicado son heterogéneos. Una revisión sistemática de la literatura publicada en 2006 que analizó todos los estudios desde 1980 que incluyesen al menos 100 pacientes con un seguimiento de al menos 30 días para valorar posibles complicaciones postoperatorias y de al menos 24 meses para valorar supervivencia mostró que de los 529 estudios valorados, sólo 30 cumplían los criterios de inclusión y de éstos, sólo 11 fueron prospectivos. De los resultados obtenidos se puede establecer que la supervivencia a 5 años fue de aproximadamente un 30%, de los cuales dos tercios estaban libres de enfermedad<sup>69</sup>.

Para determinar el pronóstico de la enfermedad hepática metastásica, el actual abordaje multidisciplinar del tratamiento de las MHC necesita de una serie de criterios estables y clínicamente aplicables que permitan seleccionar los pacientes que pueden beneficiarse de la resección hepática y de las posibles terapias adyuvantes. Se ha buscado un sistema que permita tanto comparar resultados entre centros como predecir la supervivencia a largo plazo tras la resección, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos de cada tratamiento. Esta lógica ha llevado a proponer múltiples escalas predictivas del pronóstico, cada una estableciendo diferentes factores relacionados con una mala supervivencia global, agrupando a los pacientes en distintos grupos de riesgo que se correlacionan, a su vez, con distintas cifras de supervivencia. De entre todas estas escalas, cabe destacar las 3 basadas en las mayores series de pacientes. En la **tabla 1** se comparan las distintas escalas con los factores que las componen.

**Tabla 1. Factores de riesgo incluidos en las distintas escalas predictivas.**

	Nordlinger	MSKCC	Basingstoke
Características primario	+	-	+
N1 Primario	+	+	+
Intervalo primario/M1	+	+	-
Número de metástasis	+	+	+
Tamaño máximo mtx	+	+	+
Edad	+	-	-
Margen de resección	+	+	+
Enfermedad extrahepática	-	+	+
CEA preoperatorio	-	+	+

### a) Escala de Nordlinger

Se estableció a raíz del estudio retrospectivo multicéntrico que incluía un total de 1568 pacientes<sup>9</sup>, en el que la supervivencia a los 2 años fue del 64% y a los 5 años del 28%, viéndose afectada por los siguientes factores: extensión hasta la serosa del primario, afectación ganglionar del primario, intervalo libre de enfermedad entre primario y metástasis < 24 meses, > 3 metástasis en el estudio preoperatorio, tamaño de la mayor metástasis > 5 cm en estudio preoperatorio, edad > 60 años y estimación preoperatoria de margen quirúrgico < 1 cm. A cada uno de los factores presentes se les daba un punto, dividiendo a los pacientes en tres grupos de riesgo con diferente supervivencia a los 2 años: bajo riesgo (0-2 pts/ Supervivencia de 79%), riesgo intermedio (3-4 pts / Supervivencia de 60%) y riesgo alto (5-7 pts / Supervivencia de 43%).

### b) Escala de Fong (MSKCC - Clinical Risk Score)

Se establece después del estudio prospectivo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, incluyendo 1001 pacientes consecutivos<sup>8</sup>. La supervivencia a los 5 años fue del 37% mientras que a los 10 años fue del 22%. Mediante análisis multivariable se identificaron un total de 7 factores como predictores independientes de pobre supervivencia a largo plazo: margen de resección afectado, enfermedad extrahepática, afectación ganglionar del primario, intervalo libre de enfermedad entre primario y metástasis <12 meses, número de metástasis > 1, diámetro del mayor de los tumores hepáticos >5 cm y CEA preoperatorio > 200 ng/ml. Los resultados a largo plazo pueden predecirse de forma preoperatoria mediante los últimos 5 criterios. Asignado un punto a cada criterio clínico, la supervivencia a 5 años de los pacientes con 0 puntos fue 60%, mientras en los que obtuvieron 5 pts fue del 14%. Se estratificó a los pacientes en 3 grupos según su puntuación, bajo riesgo (0-2 pts), riesgo intermedio (3-4) y alto riesgo (5 pts). Los pacientes del grupo de bajo riesgo obtuvieron buenos resultados de supervivencia, siendo buenos candidatos para la resección quirúrgica, mientras que los grupos de riesgo intermedio y alto obtienen peores resultados, siendo poco recomendable la resección sin una terapia adyuvante adicional.

### c) Escala de Basingstoke

Establecido a raíz de otro estudio prospectivo de 929 pacientes consecutivos en un único centro, entre 1987 y 2005<sup>70</sup>. Como objetivo se planteó identificar los factores de riesgo asociados con la supervivencia cáncer-específica. La supervivencia a los 5 años fue del 36% y a los 10 años del 23%. En el estudio multivariable se identificaron 7 factores como predictores independientes de pobre supervivencia: >3 metástasis, afectación ganglionar del tumor primario, tumor primario pobremente diferenciado, enfermedad extrahepática, metástasis >5 cm, CEA > 60 ng/ml en el momento de la hepatectomía y margen de resección afectado. Los 6 primeros se usaron en el score preoperatorio y los 6 últimos en el postoperatorio. En el preoperatorio, la presencia de >3 metástasis fue el factor de predicción de mala supervivencia

más importante, mientras que en el postoperatorio lo fue la presencia de margen quirúrgico afectado. Parece lógico pensar que esto es así porque a mayor número de metástasis, es más difícil conseguir un margen de resección libre de enfermedad.

El MSKCC-Clinical risk score de Fong et al. es la escala más ampliamente extendida en la clínica. En un reciente artículo, se compararon las escalas predictivas de Fong y Nordlinger junto al TNM extendido para cáncer colorrectal en 282 pacientes consecutivos sometidos a resección hepática por metástasis. Las conclusiones de este estudio fueron que la escala de Fong es fácilmente reproducible en la práctica clínica y la distribución de los pacientes en tres grupos de riesgo la dota de un alto poder predictivo, representando un índice preoperatorio pronóstico fiable para la selección de pacientes para la resección quirúrgica<sup>71</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Khatri VP, Chee KG, Petrelli NJ. Modern multimodality approach to hepatic colorectal metastases: solutions and controversies. *Surg Oncol*. 2007 Jul;16(1):71-83.
2. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):659-71.
3. Expósito-Hernández J. II Plan Integral de Oncología de Andalucía : 2007-2012 Sevilla (España): Junta de Andalucía. Consejería de Salud 2007. p. 12-44.
4. Gómez-Barbadillo JG-SJ. Proceso asistencial integrado: cáncer colorrectal. Sevilla (España): Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2004. p. 11-2.
5. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg*. 1976 Apr;111(4):330-4.
6. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990 Nov;77(11):1241-6.
7. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1271-80.
8. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309-18; discussion 18-21.
9. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996 Apr 1;77(7):1254-62.
10. Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist*. 2007 Jul;12(7):825-39.
11. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986 Sep;73(9):727-31.
12. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 21;12(39):6305-9.

13. Nagashima I, Takada T, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of a new and simple staging system of colorectal liver metastasis. *World J Gastroenterol.* 2006 Nov 21;12(43):6961-5.
14. Adam R, Vinet E. Regional treatment of metastasis: surgery of colorectal liver metastases. *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 4:iv103-6.
15. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):626-37.
16. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Gall FP. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery.* 1991 Jul;110(1):13-29.
17. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol.* 2005 Nov;12(11):900-9.
18. Wagman LD. Expanded criteria for surgery for liver metastases: thoughtful science or diamond mining? *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3663-4.
19. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008 Aug 1;26(22):3672-80.
20. Ferrero A, Vigano L, Polastri R, Muratore A, Eminefendic H, Regge D, et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World J Surg.* 2007 Aug;31(8):1643-51.
21. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KC, Garden OJ, Wigmore SJ. The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut.* 2005 Feb;54(2):289-96.
22. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 57-8.
23. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8490-9.
24. Masi G, Loupakis F, Pollina L, Vasile E, Cupini S, Ricci S, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg.* 2009 Mar;249(3):420-5.
25. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9243-9.
26. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol.* 2001 May;8(4):347-53.
27. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.* 1999 Jun;10(6):663-9.
28. Delaunoy T, Alberts SR, Sargent DJ, Green E, Goldberg RM, Krook J, et al. Chemotherapy permits resection of metastatic colorectal cancer: experience from Intergroup N9741. *Ann Oncol.* 2005 Mar;16(3):425-9.
29. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliante F, et al. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer.* 2007 Oct 22;97(8):1035-9.
30. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004 Jun;15(6):933-9.
31. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul;16(3):525-36, viii.
32. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol.* 2008 Apr 1;26(10):1635-41.
33. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3939-45.
34. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):1052-61; discussion 61-4.
35. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist.* 2008 Jan;13(1):51-64.
36. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000 Apr;231(4):480-6.
37. Capussotti L, Muratore A, Ferrero A, Anselmetti GC, Corgnier A, Regge D. Extension of right portal vein embolization to segment IV portal branches. *Arch Surg.* 2005 Nov;140(11):1100-3.
38. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2009 Feb 24;100(4):617-22.
39. Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Scurtu R, Lucescu I, Greget M, et al. Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):71-9.
40. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2007 Feb;94(2):129-31.
41. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan LA, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008 Dec;248(6):994-1005.
42. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber JC, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2003 Mar;185(3):221-9.
43. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004 Dec;240(6):1037-49; discussion 49-51.
44. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, et al. Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation-towards curing patients with extended bilobar colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2009 Apr;24(4):409-18.

45. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006 Jul;93(7):872-8.
46. Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009 Jan;249(1):20-5.
47. Lencioni RA, Cioni D et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*. 2003;228(1):235-40.
48. Kong WT, Zhang WW, Qiu YD, Zhou T, Qiu JL, Zhang W, et al. Major complications after radiofrequency ablation for liver tumors: analysis of 255 patients. *World J Gastroenterol*. 2009 Jun 7;15(21):2651-6.
49. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2006 Mar;243(3):321-8.
50. Benoist S, NB. Radiofrequency ablation in liver tumours. *Ann Oncol*. 2004;15(Suppl. 4):iv 313-7.
51. Jakobs TF, Hoffmann RT, Trumm C, Reiser MF, Helmberger TK. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*. 2006 Jan-Feb;26(1B):671-80.
52. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Michel L, Marchal G, Ruers T. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Ann Surg Oncol*. 2008 Jan;15(1):144-57.
53. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebah M, Ichai P, et al. Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study. *J Am Coll Surg*. 2006 Feb;202(2):203-11.
54. Lambert LA, Colacchio TA, Barth RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection\*. *Curr Surg*. 2000 Sep 1;57(5):504.
55. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003 Aug;197(2):233-41; discussion 41-2.
56. Hillingso JG, Wille-Jorgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer—a systematic review. *Colorectal Dis*. 2009 Jan;11(1):3-10.
57. Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management? *Ann Surg Oncol*. 2009 Sep;16(9):2395-410.
58. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 1999 Oct-Nov;6(7):651-7.
59. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1155-60.
60. O'Rourke TR, Welsh FK, John T, Rees M. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary (*Br J Surg* 2006; 93: 872-878). *Br J Surg*. 2006 Nov;93(11):1434; author reply
61. Taylor I. Adjuvant chemotherapy after resection of liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008 Jun;44(9):1198-201.
62. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004 Jun 3;350(23):2343-51.
63. Andre T, Tournigand C, Achille E, Tubiana-Mathieu N, Lledo G, Raoul Y, et al. [Adjuvant treatment of colon cancer MOSAIC study's main results]. *Bull Cancer*. 2006 Feb 1;93 Suppl 1:S5-9.
64. Nelson R, Freels S. Hepatic artery adjuvant chemotherapy for patients having resection or ablation of colorectal cancer metastatic to the liver. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003770.
65. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):1007-16.
66. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):753-61; discussion 61-3.
67. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1151-60.
68. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009 Jun;20(6):985-92.
69. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982-99.
70. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):125-35.
71. Merkel S, Bialecki D, Meyer T, Muller V, Papadopoulos T, Hohenberger W. Comparison of clinical risk scores predicting prognosis after resection of colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2009 Oct 1;100(5):349-57.

# PREVENCIÓN DE LAS DESCOMPENSACIONES DE LA CIRROSIS

C.J. Llamaza-Torres, M. De la Mata-García

Sección de Hepatología. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba. CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

## Resumen

El conocimiento de la historia natural de la cirrosis nos permite saber que la supervivencia de los pacientes depende en gran medida de si encuentran en la fase compensada o descompensada de su enfermedad. Los predictores de supervivencia adquieren diferente relevancia en las dos fases, siendo la hipertensión portal predominante en la fase compensada; y la puntuación de Child-Pugh y la disfunción renal en la fase descompensada. La estratificación de los pacientes con cirrosis hepática según el tipo de complicaciones que desarrollen, nos permite medidas de actuación preventivas para cada una de ellas, lo cual se basa en la evidencia científica disponible y que se mantiene en continuo progreso. En esta revisión se describen medidas preventivas para las principales complicaciones asociadas a la cirrosis (hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal, infecciones bacterianas, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática, estado nutricional, carcinoma hepatocelular).

seguida de una fase rápidamente progresiva en la que predomina el desarrollo de complicaciones derivadas de la aparición de hipertensión portal o insuficiencia hepatocelular. Es la fase de "cirrosis descompensada". Durante la fase compensada la presión portal puede ser normal o mantenerse por debajo del nivel crítico para el desarrollo de varices o ascitis (10 mmHg). Pero también puede superarse este nivel y aparecer varices, aún con los parámetros clínicos y analíticos de función hepática en rango normal. Con el progreso de la enfermedad la presión portal aumenta y la función hepática se deteriora, condicionando el desarrollo de ascitis, hemorragia gastrointestinal secundaria a hipertensión portal, encefalopatía e ictericia. La presencia de cualquiera de estas complicaciones marca el inicio de la fase de descompensación, que puede acelerarse por una sepsis, un nuevo episodio hemorrágico, el deterioro de la función renal o las consecuencias del síndrome hepatopulmonar que con frecuencia complica la cirrosis. El desarrollo de un carcinoma hepatocelular puede acelerar el curso de la enfermedad en cualquier estadio y es actualmente la principal causa de muerte del paciente con cirrosis<sup>1,2</sup>.

## Historial natural de la cirrosis

La historia natural de la cirrosis se caracteriza por una fase asintomática denominada de "cirrosis compensada",

En el momento del diagnóstico de cirrosis hepática, aproximadamente el 50% de los pacientes se encuentra en la fase compensada. La supervivencia al año o dos años después del diagnóstico de cirrosis compensada es del 95 y 90%, respectivamente. Dos momentos claves en la historia natural de la enfermedad son el desarrollo de varices esofágicas y el de la primera descompensación por insuficiencia hepática. Estos hitos dependen fundamentalmente de la progresión de la fibrosis y de la hipertensión portal<sup>1</sup>.

### CORRESPONDENCIA

Camilo Julio Llamaza Torres

kmilojt@hotmail.com

La fibrosis es un proceso silente, consecuencia de la actividad inflamatoria asociada con las diferentes causas de cirrosis. El diagnóstico de la fibrosis, hasta fechas recientes

basado solo en la histología, se ha ampliado mediante la introducción de pruebas serológicas y de la elastometría. La aparición de septos fibrosos y de nódulos de regeneración determina un aumento, clínicamente significativo, del gradiente de presión venosa hepática (GPVH > 10mmHg), que coloca a los pacientes en alto riesgo de desarrollo de varices esofágicas o de otras complicaciones asociadas con hipertensión portal<sup>2</sup>.

La prevalencia media de varices esofágicas en pacientes con cirrosis compensada es del 44%, llegando hasta 73% en la fase descompensada. Las varices no suelen desarrollarse por debajo de 10 mmHg de gradiente de presión portal. Pero por encima de éste, el tiempo medio en desarrollarla, en tener una hemorragia digestiva u otra complicación de la hipertensión portal es de 4 años. Una vez presentes, entre 5 y un 7% se incrementan anualmente en tamaño. La mortalidad aumenta un 0.5-1% anual en fase compensada sin varices, y hasta un 2-3,5% después de la aparición de ellas<sup>3,4</sup>.

La incidencia de descompensación anual es del 5%. La ascitis es la complicación más frecuente, seguido por la hemorragia digestiva, ictericia y encefalopatía. La supervivencia de pacientes con cirrosis descompensada al año y dos años es de 60% y 45%, respectivamente<sup>3,5</sup>.

Al analizar la historia natural de la cirrosis puede observarse que la supervivencia de los pacientes depende en gran medida de que se encuentren en la fase compensada o descompensada de su enfermedad. En función de la situación clínica y de las complicaciones que hayan desarrollado se ha propuesto una clasificación en estadios<sup>1</sup>:

**Estadio 1:** Caracterizado por la ausencia de varices esofágicas y de ascitis, una baja mortalidad anual (1%) y una tasa de progresión de la enfermedad del 11.4% (7% por el desarrollo de varices y 4,4% de ascitis).

**Estadio 2:** La presencia de varices sin ascitis ni hemorragia digestiva caracteriza este estadio, en el que la mortalidad se estima en el 3,4% anual y la progresión de la enfermedad, del 6,6% para el desarrollo de ascitis y del 4% para la hemorragia digestiva.

**Estadio 3:** Caracterizado por la presencia de ascitis con o sin varices esofágicas sin historia de hemorragia. La mortalidad alcanza el 15-20% anual. El riesgo de hemorragia digestiva es de un 7,6% anual.

**Estadio 4:** El desarrollo de hemorragia digestiva con o sin ascitis caracteriza éste estadio. Tiene una mortalidad anual del 35-57% (la mitad de las muertes ocurre durante las primeras seis semanas)<sup>1,3,5</sup>.

Los estadios 1 y 2 corresponden a la fase compensada y los estadios 3 y 4 a la descompensada. La incidencia anual de hepatocarcinoma se sitúa en el 3-5% y se asocia a un peor pronóstico en cualquier estadio en que se presente<sup>1</sup>. Los predictores de supervivencia adquieren diferente relevancia en las dos fases (la hipertensión portal predomina en la fase

compensada y la puntuación de Child-Pugh y la disfunción renal en la fase descompensada)<sup>1</sup>.

## Prevención de hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal

El riesgo de sangrado en un paciente cirrótico sin varices previas conocidas es muy bajo (1-2% anual), aumenta levemente al 5% con varices de pequeño tamaño y al 10-15% anual con varices grandes. Esta probabilidad aumenta con el grado de insuficiencia hepatocelular de tal modo que en pacientes con cirrosis y ascitis alcanza hasta un 30%<sup>6</sup>. El GPVH es el más importante predictor del desarrollo de varices esofágicas. Una reducción superior al 10% del nivel basal de GPVH puede reducir considerablemente el riesgo de que aparezcan, pero actualmente, los bloqueadores beta adrenérgicos no selectivos no son efectivos en este objetivo y tienen una tasa considerable de efectos adversos<sup>6</sup>. El valor predictivo negativo para el desarrollo de varices es del 90% cuando el GPVH es inferior a 10 mmHg. Se describe por cada aumento de 1 mmHg de GPVH un aumento de hasta un 11% en el riesgo de descompensación clínica<sup>8,9</sup>.

La profilaxis primaria incluye la prevención del crecimiento de varices pequeñas a grandes y la prevención del primer sangrado. Los estudios que evalúan la progresión del tamaño de las varices adolecen de una amplia variabilidad en la selección de pacientes y en su seguimiento endoscópico<sup>3-14</sup>. El factor más consistentemente asociado es la puntuación de Child-Pugh, pero también se ha identificado la etiología alcohólica y la presencia de signos rojos en la endoscopia<sup>5,9</sup>. En la conferencia-consenso Baveno IV, además de la utilización de los beta bloqueadores adrenérgicos no selectivos en pacientes con varices de mediano y gran tamaño, se recomendó su uso en varices pequeñas con signos rojos y con grado B/C de Child-Pugh. La efectividad de éstos fármacos se basa en disminuir el gasto cardíaco (efecto de bloqueo  $\beta_1$ ) y en producir vasoconstricción esplácnica y reducción del flujo en las colaterales a través del bloqueo de los receptores  $\beta_2$ <sup>7</sup>. La reducción de la frecuencia cardíaca no se correlaciona con la GPVH pero sí con la tolerancia del paciente al fármaco. La duración de la terapia debe ser mantenida de manera indefinida. Una vez bajo tratamiento y sin ningún cambio clínico el control endoscópico no es necesario.<sup>(8-10)</sup> Se definen como respondedores hemodinámicos a los pacientes que logran disminuir el GPVH por debajo de 12 mmHg o en > 20% de su nivel basal<sup>8,9</sup>. Los betabloqueantes reducen el riesgo de sangrado de 24% a 15% en dos años, pero no se ha comprobado una reducción significativa de la mortalidad<sup>10</sup>. La combinación con nitratos no se recomienda como terapia estándar en la profilaxis primaria<sup>13</sup>.

Una alternativa para la profilaxis primaria es el uso de carvedilol (beta bloqueador no selectivo con actividad intrínseca anti  $\alpha_1$ ), que en un estudio reciente se compara favorablemente con propranolol y con la ligadura endoscópica<sup>11,12</sup>. Actualmente los betabloqueantes constituyen la estrategia de primera línea

en la profilaxis primaria, mientras que la ligadura endoscópica con bandas quedaría reservada para los pacientes con varices medianas y/o grandes con contraindicaciones o intolerancia a los betabloqueantes<sup>9, 10</sup>.

Los pacientes que han tenido un episodio de hemorragia digestiva varicosa tienen un riesgo de hasta un 60% de resangrado dentro del primer año<sup>5</sup>. La profilaxis secundaria debe ser iniciada de manera precoz, en el día 5º o 7º después del evento hemorrágico<sup>9</sup>. Los betabloqueantes han demostrado una disminución del riesgo de recidiva hemorrágica y de la mortalidad asociada al sangrado<sup>9</sup>. Se ha comunicado un beneficio adicional cuando se administran conjuntamente con mononitrato de isosorbide, si bien la evidencia a favor de esta asociación no es tan potente como la establecida para el uso aislado de propranolol<sup>5, 9</sup>. El valor predictivo de una respuesta aguda del GPVH al propranolol endovenoso, definida como una disminución mayor del 12% de dicho gradiente, se correlacionó con una disminución del 50% en la posibilidad de resangrado y en un aumento de la supervivencia a dos años<sup>13</sup>. Dos ensayos controlados muestran que la terapia combinada con bandas endoscópicas y betabloqueantes es superior al tratamiento endoscópico único en términos de recurrencia de varices y de sangrado, pero no se logra una disminución significativa de la mortalidad<sup>14, 15</sup>. Comparada con el shunt intrahepático portosistémico percutáneo (TIPS) la combinación de propranolol y mononitrato de isosorbide es menos efectiva, pero se asocia con una menor tasa de encefalopatía, similar mortalidad y es mucho más barata. Por el riesgo incrementado de encefalopatía, sin reducción en la mortalidad, el uso de TIPS se recomienda sólo a pacientes en los que fracasa el tratamiento endoscópico y farmacológico. Se ha comparado el tratamiento mediante TIPS frente al shunt quirúrgico sin hallazgo de diferencias significativas en la tasa de resangrado, encefalopatía hepática, trasplante hepático o mortalidad<sup>16</sup>. Actualmente se utilizan prótesis recubiertas por su menor tasa de oclusión y resangrado, sin incremento en la incidencia de encefalopatía.

## **Prevención de las infecciones bacterianas, de la peritonitis bacteriana espontánea y del síndrome hepatorenal**

Las incidencias de infecciones bacterianas es más elevada en pacientes con cirrosis hepática que en la población general, sobre todo en estadios avanzados. La infección más frecuente es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), seguida de infecciones urinarias, neumonías, bacteremias tras un procedimiento terapéutico, celulitis y bacteremias espontáneas. La causa más común en el grupo de infecciones adquiridas en la comunidad son los bacilos gram negativos (*E. coli* en un 60%), seguido de gram positivos en un 30-35% y mixtos en un 5-10%. De origen intrahospitalario, los gram positivos representan el 60%, los gram negativos el 30-35%, y son el resultado de procedimientos terapéuticos o antibioterapia previa. Se ha progresado extraordinariamente en la prevención y tratamiento de esta complicación de la

cirrosis, descrita en 1964 con una mortalidad del 100%, que en series recientes ha descendido al 10%<sup>17, 18, 20</sup>.

La base patogénica de la mayoría de los episodios de PBE radica en la translocación bacteriana de bacilos gram negativos de origen intestinal. De ahí que la prevención se base en la descontaminación intestinal selectiva con quinolonas, en concreto con norfloxacino<sup>20</sup>. La prevención de la PBE está indicada en cirróticos con hemorragia gastrointestinal. La mortalidad en este grupo de pacientes disminuye si se previenen las infecciones bacterianas con quinolonas. En un estudio reciente se ha descrito una mayor efectividad de ceftriaxona en comparación con norfloxacino en la prevención de infecciones bacterianas graves en enfermos con cirrosis avanzada y hemorragia varicosa<sup>19</sup>.

Otro grupo de pacientes en los que se ha recomendado la profilaxis primaria por su mayor riesgo de PBE es el de los cirróticos con ascitis y bajo nivel de proteínas en líquido ascítico, en particular en el subgrupo con niveles elevados de bilirrubina o deterioro de la función renal. Esta estrategia disminuye el riesgo de PBE, de aparición de síndrome hepatorenal y reduce la mortalidad a corto plazo<sup>17, 20</sup>. Después de una PBE la probabilidad de que se produzca un nuevo episodio alcanza al 70% en el primer año. El uso de norfloxacino para reducir este riesgo es obligado (profilaxis secundaria) ya que logra disminuir esta nueva complicación hasta el 20%<sup>20</sup>.

En pacientes tratados a largo plazo con quinolonas pueden producirse infecciones bacterianas por gérmenes resistentes a norfloxacino, pero su respuesta al tratamiento antibiótico habitual con cefalosporinas y el riesgo de mortalidad son similares a las causadas por gérmenes sensibles<sup>21</sup>.

El síndrome hepatorenal es una complicación muy grave de los pacientes cirróticos con ascitis. Su mortalidad a corto plazo es muy elevada<sup>22</sup>. Entre las estrategias de prevención debe incluirse la prevención de las infecciones bacterianas antes referida, la reposición de albúmina tras la realización de paracentesis evacuadoras (8 grs/litro de ascitis), al objeto de evitar el síndrome de disfunción circulatoria post-paracentesis, que con frecuencia lo precede, y la administración de albúmina junto al tratamiento antibiótico de la PBE<sup>20</sup>.

## **Prevención de encefalopatía hepática**

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neurológico caracterizado por un amplio espectro de cambios neuropsiquiátricos y alteraciones en la función neuromuscular, que ocurre como consecuencia de una severa insuficiencia hepática. Puede aparecer en pacientes con insuficiencia hepática aguda (Tipo A) o en pacientes con cirrosis hepática (Tipo C). En algunos de los pacientes cirróticos la encefalopatía puede ser subclínica (encefalopatía mínima), detectada sólo por técnicas psicométricas o electrofisiológicas. Clínicamente, la EH asociada a cirrosis puede ser episódica o persistente. Tienen

alto riesgo de EH los pacientes cirróticos expuestos a un factor precipitante conocido (hemorragia digestiva, infecciones), aquellos con una insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C), y los portadores de grandes shunts porto-sistémicos, ya sean espontáneos, porto-sistémicos angiográficos (TIPS) o quirúrgicos<sup>22</sup>.

La prevención de la EH implica necesariamente evitar que ocurran los factores precipitantes o tratarlos adecuadamente en el caso de que ya se hayan producido. La profilaxis de las infecciones, de la hemorragia digestiva, evitará también que se produzca una EH. Pero también lograremos este objetivo utilizando correctamente los diuréticos, evitando el estreñimiento o la administración de benzodiazepinas, infecciones, hábito defecatorio (estreñimiento).

Con independencia de los factores precipitantes mencionados, se deben recomendar medidas preventivas de tipo general. Durante mucho tiempo se ha defendido la utilidad de la restricción de proteínas en la dieta, pero actualmente se ha desestimado esta recomendación debido a que es responsable de un agravamiento de la frecuente malnutrición que les afecta. Es por ello que la ingesta proteica de estos pacientes debe ser de 1-1.5 g proteínas por kilo de peso<sup>22</sup>. La lactulosa se ha utilizado durante décadas, pero la revisión sistemática Cochrane no logró demostrar ventajas concluyentes a favor de esta medicación<sup>23</sup>. En cambio, la rifaximina es un antibiótico no absorbible que se puede administrar en dosis de hasta 1200 mg diarios con buenos resultados, superiores a los obtenidos con lactulosa<sup>24</sup>.

## Estado nutricional en la cirrosis hepática

La desnutrición calórico-proteica es una complicación frecuente en la cirrosis hepática, con claras implicaciones en el pronóstico de este grupo de pacientes. La intervención dirigida a prevenir o tratar esta complicación tiene repercusiones favorables sobre la evolución postoperatoria, la reserva funcional hepática y la supervivencia del paciente<sup>25</sup>.

## Despistaje de carcinoma hepatocelular

La incidencia de carcinoma hepatocelular (CHC) está aumentando y se espera que se duplique en las próximas dos décadas. El CHC cumple los criterios para un programa de vigilancia. Los pacientes con cirrosis, independiente de la causa, se encuentran en alto riesgo para su desarrollo y constituyen la población diana para este cribado. El procedimiento básico en estos programas de vigilancia es la ultrasonografía, en intervalos semestrales, tras la que en caso de hallazgos anormales, se ponen en marcha otras exploraciones más sensibles y específicas, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética. La determinación de alfa-fetoproteína sérica ha quedado relegada como prueba de cribado debido a su baja sensibilidad y especificidad. Los programas de vigilancia del CHC en pacientes cirróticos han contribuido a

incrementar el porcentaje de pacientes con CHC en estadios iniciales, susceptibles de recibir tratamiento curativo<sup>26</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G, García-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44:217-31.
2. Nagula S, Jain D, Groszman RJ, García-Tsao G. Histological-hemodynamic correlation in cirrhosis – a histological classification of the severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2006; 44:111-17.
3. Groszman R, García-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, et al. Beta blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2254-61.
4. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, Attili FA, Raggio O. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003; 38:266-72.
5. Zoli M, Merkel C, Magalotti D, Gueli C, Grimaldi M, Gata A, Bernardi M. Natural history of cirrhotic patients with small esophageal varices: A prospective study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:503-8
6. NIEC. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *N Engl J Med* 1988; 319:983-989.
7. García-Tsao G, Bosch J, Groszmann RJ. Portal hypertension and variceal bleeding-unresolved issues. Summary of an American Association for the study of liver diseases and European Association for the study of the liver single-topic conference. *Hepatology* 2008; 47:1764-1772.
8. Bosch J, Garcia-Pagan JC, Berzigotti A, Abralde JG. Measurement of portal pressure and its role in the management of chronic liver disease. *Semin Liver Dis* 2006; 26:348-62.
9. Bosch J, Abralde JG, Berzigotti A, Garcia-Pagan JC. Portal hypertension and gastrointestinal bleeding. *Semin Liver Dis* 2008; 28:3-25.
10. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999; 19:475-505.
11. Banares R, Moitinho E, Matilla A, Garcia-Pagan JC, Lampreave JL, Piera C, Abralde JG, de Diego A, Albillos A, Bosch J. Randomized comparison of long-term carvedilol and propranolol administration in the treatment of portal hypertension in cirrhosis. *Hepatology* 2002; 36:1367-73.
12. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, Stanley AJ, Forrest EH, Hislop WS, Mills PR, Hayes PC. Multicenter randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2007; 46:269A.
13. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: A systematic review. *Gastroenterol* 2006; 131:1611-24.
14. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Link CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:461-65.
15. De la PJ, Brullet E, Sánchez-Hernández E, Rivero M, Vergara M, Martín-Lorente JL, García SC. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005; 41:572-78.

16. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkens LF, Jeffers LJ, Abu-Elmagd K, Connor J. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterol* 2006; 130:1643-51.
17. Runnyon BA. A pill a day can improve survival in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007; 133(3):1029-31.
18. Chavez-Tapia NC, Soares-Weiser K, Brezis M, Leibovici L. Antibiotics for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21 ;(1):CD002232.
19. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed AA. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1042-9.
20. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, Planas R, Arroyo V, Navasa M. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006; 131:1049-56.
21. Ortiz J, Vila MC, Soriano G, Miñana J, Gana J, Mirelis B, Novella MT, Coll S, Sábat M, Andreu M, Prats G, Solá R, Guarner C. Infections caused by *Escherichia coli* resistant to norfloxacin in hospitalized cirrhotic patients. *Hepatology* 1999; 29:1064-9.
22. Arroyo V, Fernandez J, Ginès P. Pathogenesis and treatment of hepatorenal syndrome. *Semin Liver Dis*. 2008; 28:81-95.
23. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy: definition, nomenclature, diagnosis and quantification. *Hepatology* 2002; 35:716-21.
24. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004; 41:38-43.
25. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomized trials. *BMJ* 2004; 328:1046.
26. Bass N, Mullen K, Sigal S, et al. Rifaximin is effective in maintaining remission in hepatic encephalopathy: results of large, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2009; 50 (Suppl1):539.
27. McCullough AJ. Nutrition related issues in cirrhosis. En: Keeping the patient with end-stage cirrhosis alive. Post-graduate Course. American Association for the Study of Liver Diseases 2009,p.204-5.
28. Marrero JA. Screening and initial management for hepatocellular carcinoma. En: Keeping the patient with end-stage cirrhosis alive. Post-graduate Course. American Association for the Study of Liver Diseases 2009,p.169-70.

# MUJER DE 64 AÑOS CON MELENAS Y LESIÓN GÁSTRICA

J.M. Rosales-Zábal<sup>1</sup>, T. Pereda-Salguero<sup>2</sup>, A. Moreno-García<sup>1</sup>, J.I. Cid-Mañas<sup>2</sup>, J.M. Navarro-Jarabo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo. <sup>2</sup>Unidad de Anatomía Patológica. Agencia Pública Empresarial Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

## Exposición del caso clínico (Dr. J.M. Rosales Zábal)

Se presenta el caso de una mujer de 64 años con antecedentes de dispepsia tratada recientemente por su médico de familia con OCA-10 (omeprazol-claritromicina-amoxicilina) siguiendo la estrategia "test and treat" y comprobándose la erradicación mediante la determinación de antígenos de *Helicobacter* en heces. Cinco años antes había sido valorada en consulta de Digestivo tras ser remitida por su médico al presentar en una analítica de rutina elevación de la gammaglutamiltransferasa (GGT) con cifras que oscilaban entre 55-92 U/L y de GPT entre 60 y 84 U/L, así como LDL-colesterol entre 230 y 272 mg/dL. No había antecedentes de consumo de alcohol, fármacos ni otros tóxicos. El estudio serológico para virus hepatotropos fue negativo, así como la determinación de autoanticuerpos (ANA, ANCA, AMA, anti-SMA, anti-LKM), los niveles de inmunoglobulinas, ferritina, cobre plasmático y el perfil tiroideo eran normales. La ecografía abdominal mostró la presencia de una esteatosis hepática grado I. Se propuso tratamiento dietético que normalizó los parámetros analíticos.

Entre sus antecedentes familiares destaca la presencia de cáncer gástrico en dos de sus hermanos.

Acude al Servicio de Urgencias al presentar deposiciones de características melénicas de unos 4 días de evolución, que en las últimas 48 horas se acompañan de sensación de mareo inespecífico. Destaca el consumo

reciente de un preparado antigripal compuesto de AAS. En la exploración física presentaba un buen estado general, estando normotensa y con frecuencia cardíaca normal. La exploración por órganos y aparatos no revelaba datos de especial interés. La inspección anal no mostraba alteraciones y en el tacto rectal se objetivaba un esfínter normal, sin masas y con restos de heces de características melénicas.

En la analítica extraída en Urgencias se objetivaba una hemoglobina de 9,5 g/L, 3.450.000 hematíes y un hematocrito del 30,3%. El volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media eran normales, así como la glucosa, urea, creatinina, electrolitos, plaquetas y los parámetros de coagulación. Se decidió la realización de una endoscopia digestiva alta (**Figuras 1 y 2**) donde no se apreciaron alteraciones significativas en el esófago, bulbo y duodeno hasta segunda porción. En retroflexión se identificó en fundus gástrico, sobre curvatura mayor, una tumoración redondeada de al menos 4 cm de diámetro, de aspecto submucoso, con una úlcera fibrinada de unos 6-7 mm que impresionaba de tumor estromal, por lo que se decidió ingreso para completar estudio.

Durante el ingreso hospitalario se realizó una ecoendoscopia digestiva alta en la que se visualiza en el fondo gástrico subcardial, cara anterior, una lesión submucosa, redondeada, de unos 33 por 32 mm, con dos zonas de necrosis central, hipoeoica, que desplaza la submucosa y mucosa y parece originarse en la muscular propia, lo que sugería el posible diagnóstico de leiomioma. No se visualizan adenopatías vecinas. El estudio se completó con la realización de una tomografía computerizada toraco-abdominopélvica en la que se observa una masa redondeada intragástrica, sin aparente crecimiento extraluminal, polipoidea, sesil, que depende de la pared del fundus, de contornos lisos y

### CORRESPONDENCIA

J.M. Navarro Jarabo  
Unidad de Aparato Digestivo  
Agencia Pública Empresarial Sanitaria Costa del Sol.  
Marbella. Málaga.

jmnjarabo@gmail.com



**Figuras 1 y 2**

Tumor estromal en fundus gástrico en visión endoscópica.

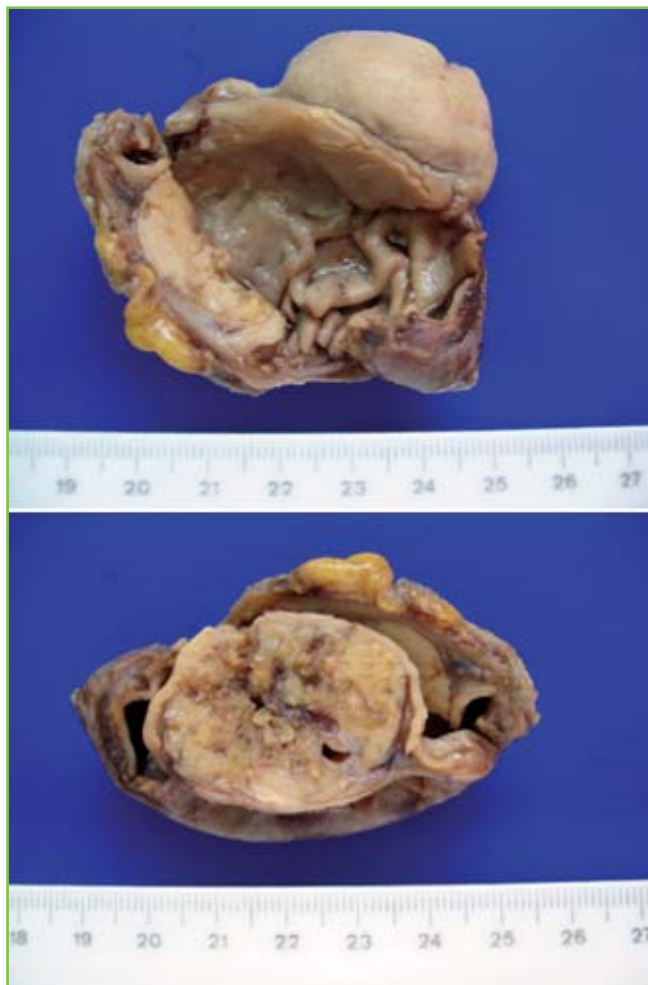
heterogénea (necrosis interna) sin calcificaciones. No se identifican adenopatías ni alteraciones a otros niveles.

Con el diagnóstico de tumor gástrico estromal, se presentó en Comité Oncológico decidiéndose su extirpación quirúrgica, procediéndose a realizar gastrectomía parcial.

### Descripción anatomopatológica (Dra. T. Pereda Salguero)

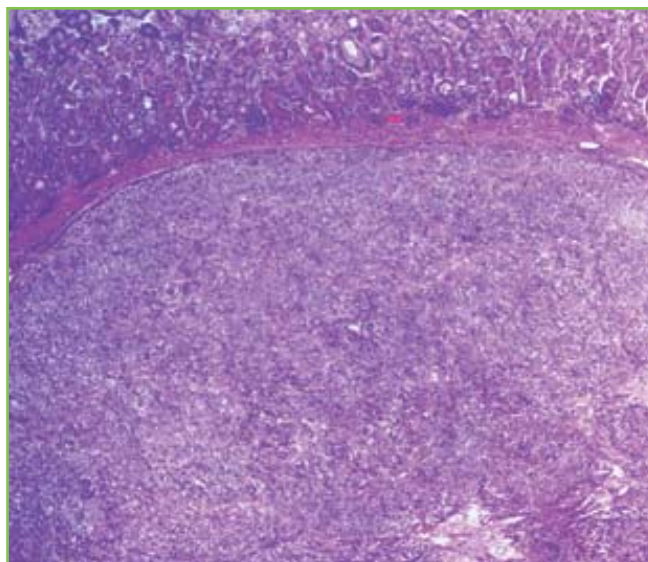
#### Descripción macroscópica (Figuras 3 y 4)

Se recibe para su estudio anatomopatológico una pieza de gastrectomía parcial de unos 7,5 x 4 cm de dimensiones totales sin signos externos de lesión macroscópica, que muestra a su apertura una tumoración intraparietal bien delimitada de unos 4 cm de diámetro máximo con crecimiento intraluminal y que ulcera la mucosa con presencia de necrosis central que no alcanza los bordes de resección.



**Figuras 3 y 4**

Cortes macroscópicos del tumor estromal.

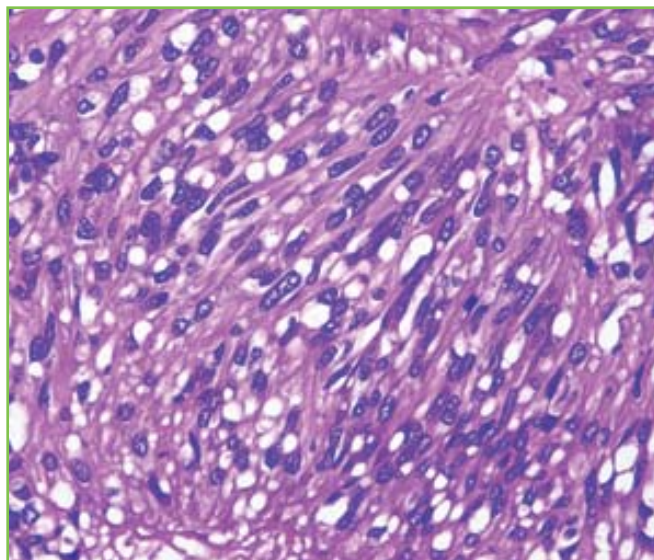


**Figura 5**

GIST con bajo aumento.

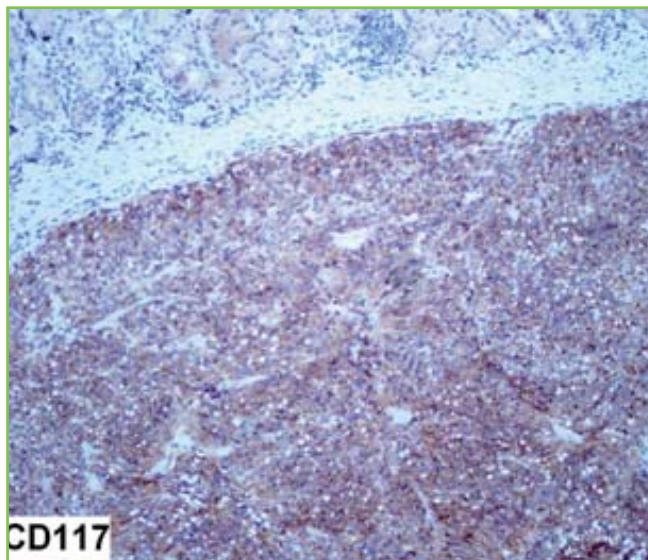
#### Descripción microscópica

El estudio microscópico muestra una mucosa gástrica normal llamando la atención la presencia de una proliferación



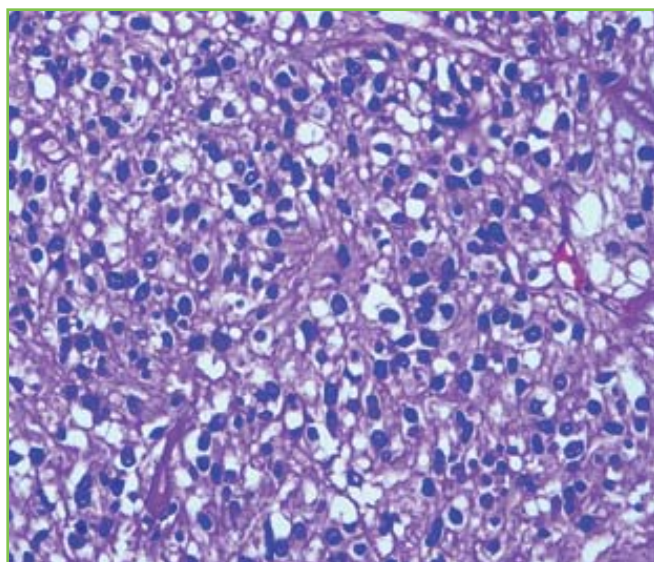
**Figura 6**

Patrón celular fusiforme.



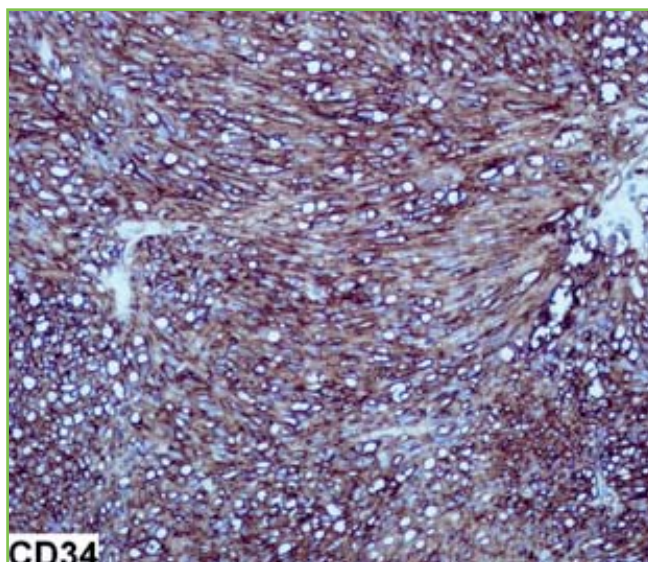
**Figura 8**

Positividad para CD117.



**Figura 7**

Patrón celular epitelioido.



**Figura 9**

Positividad para CD34.

celular en el tejido conectivo de la submucosa y muscular propia (**Figura 5**), con presencia de un patrón celular mixto fusocelular y epitelioido (**Figuras 6 y 7**). El recuento mitótico era de 5 por 50 campos de gran aumento (CGA). Las técnicas inmunohistoquímicas muestran positividad intensa y difusa para el receptor de la tirosin-quinasa (c-Kit o CD117) (**Figura 8**) y para el antígeno CD34 (**Figura 9**), así como positividad focal para desmina, siendo negativa para la actina, para la proteína S100 y para la citoqueratina CK AE1/AE3.

## Discusión final

El diagnóstico diferencial de un tumor submucoso gástrico debe incluir los GIST, leiomiomas, leiomiosarcomas,

schwannomas, melanomas, fibromatosis, tumores miofibroblásticos inflamatorios, carcinomas, y otros. El estudio histológico con tinción de hematoxilina-eosina es muchas veces insuficiente para distinguir entre unos y otros tumores, por lo que la diferenciación se basa en la determinación de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares<sup>1</sup>.

Clásicamente y debido a esa similitud en el estudio histológico, los GIST fueron clasificados en otros tumores (leiomiomas, leiomiosarcomas...), siendo los avances en las técnicas inmunohistoquímicas y biología molecular las que han permitido dar a los GIST una entidad clínica e histopatológica propia<sup>2</sup>. Los GIST parecen ser originarios de las células de Cajal (o sus precursoras) de los plexos mioentéricos del tracto gastrointestinal caracterizados por la expresión de un receptor de membrana mutante con actividad tirosin quinasa anormal

(c-kit) lo que da lugar a una proliferación celular no regulada. En los GIST, el receptor c-kit es anormal como consecuencia de mutaciones del gen KIT que se encuentra en el cromosoma 4, lo que genera la expresión de proteínas con nuevas funciones<sup>2,3</sup>. El antígeno CD117 es parte de ese receptor de membrana.

Puesto que histológicamente el diagnóstico diferencial de los GIST es muy amplio, la confirmación se basa en estudios inmunohistoquímicos. Así el 95% de los GIST son c-kit positivos (presencia de antígeno CD117), entre un 60-70% son positivos para el antígeno CD34 y un 30-40% son positivos para actina. Hasta un 5% pueden ser positivos para la proteína S-100 y 1-2% son positivos para desmina o queratina<sup>2</sup>. Los GIST pueden presentar un patrón histológico con predominio de células fusiformes (70%), de células epitelioides (20%) o mixtos (10%)<sup>4</sup>.

Hasta en un 2-10% de los GIST no se expresa el c-kit o lo hacen de forma muy débil, aunque cumplen el resto de criterios clínicos, anatómicos e histológicos. En un tercio de estos tumores se ha detectado la implicación del receptor del factor alfa de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA), otro receptor tirosín quinasa de la misma familia que el c-kit<sup>5</sup>.

En cuanto a la presentación clínica de los GIST, la forma más frecuente es el sangrado gastrointestinal<sup>1,4</sup>. Pueden presentarse también con síntomas inespecíficos, como saciedad precoz, originar cuadros oclusivos o ser totalmente asintomáticos e identificarse de forma incidental en alguna prueba radiológica o endoscópica.

Pueden encontrarse a cualquier nivel del tracto gastrointestinal, siendo la localización más frecuente el

estómago (50%), seguido del intestino delgado (25%). La localización en colon (10%), mesenterio (7%) y esófago (5%) son más raras<sup>2</sup>. Muestran tendencia a la recidiva local que puede venir acompañada de diseminación peritoneal o metástasis hepáticas.

Un punto importante en estos tumores ha sido la valoración de la agresividad y el riesgo de recidiva. Los criterios anatomopatológicos más utilizados para establecer grupos de riesgo, se basan en la combinación del tamaño tumoral y de la actividad mitótica por 50 campos de gran aumento<sup>4,6,7</sup>. La localización del GIST también se ha propuesto como factor pronóstico, siendo mejor en los de localización gástrica<sup>8</sup>, por lo que se han propuesto también otros sistemas de clasificación que incluyen ambos parámetros, como las de Miettinen en 2005<sup>9</sup>, o la de Joensuu en 2008<sup>10</sup> (**tabla 1**), que añade además el factor de ruptura del tumor de forma espontánea o durante el acto quirúrgico.

De esta forma y en nuestro caso concreto, una vez realizado el análisis inmunohistoquímico de la lesión se concluye que se trata de un GIST de 4 cm de localización gástrica, con un índice mitótico de 5 por 50 campos de gran aumento, lo que según la estratificación de Joensuu le confiere un bajo riesgo de tener una evolución agresiva.

El tratamiento en las formas localizadas se basa en la resección quirúrgica completa para evitar la recidiva local, con buen pronóstico. En formas avanzadas el tratamiento con imatinib, un inhibidor de la tirosin quinasa, ha conseguido tasas de respuesta muy favorables que ha mejorado notablemente el pronóstico de estos pacientes<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Estratificación de riesgo de evolución agresiva en los GIST. (Adaptado de Joensuu, Hum Pathol 2008). CGA: campo de gran aumento (40x sin inmersión).**

	Tamaño (mm)	Índice mitótico por 50 CGA	Localización del tumor primario
<b>Muy bajo riesgo</b>	< 20	≤ 5	Cualquiera
<b>Bajo riesgo</b>	21 – 50	≤ 5	Cualquiera
<b>Riesgo intermedio</b>	21 – 50	> 5	Gástrico
	< 50	6 – 10	Cualquiera
	51 – 10	≤ 5	Gástrico
<b>Alto riesgo</b>	Cualquier tamaño	Cualquiera	Ruptura tumoral
	> 10	Cualquiera	Cualquiera
	Cualquier tamaño	> 10	Cualquiera
	> 50	> 5	Cualquiera
	21 – 50	> 5	No gástrico
		≤ 5	No gástrico

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 . Demetri G, Morgan J, Raut C. Epidemiology, classification, clinical presentation, and diagnostic work-up of gastrointestinal mesenchymal neoplasm including GIST. In: UpToDate, Rose, BD (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2009.
- 2 . Muñoz C, Sabah S, Navarro A, Planzer M, Silva C, Santander R. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST): Revisión de la literatura. *Gastr Latinoam* 2006; 17:43-51.
- 3 . Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80.
- 4 . Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1466-78.
- 5 . Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, Blanke CD, von Mehren M, Joensuu H, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor, *J Clin Oncol* 2003;21:4342-9.
- 6 . Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33:459-65.
- 7 . Rubin BP. Gastrointestinal stromal tumours: an update. *Histopathology* 2006; 48:83-96.
- 8 . Demetri G, Benjamin R, Blanke C, Blay JY, Casali P, Choi H et al. NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-Expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Comprehensive Cancer Network* 2004; 2(1 suppl): S-1.
- 9 . Miettinen M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(1):52-68.
10. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*. 2008; 39:1411-19.

# ANEURISMA DE LA ARTERIA ESPLÉNICA CON FISTULIZACIÓN ARTERIOVENOSA

**C. González-López**

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de la Linea de la Concepción. Cádiz.

## Introducción

En la enfermedad vascular abdominal, los aneurismas viscerales representan una fracción menor. Sin embargo, es importante conocerlos por la posibilidad de ruptura y hemorragia y el consiguiente riesgo para la vida.

Los aneurismas de la arteria esplénica son raros. Se consideran factores etiopatogénicos de su aparición el sexo femenino, la hipertensión arterial con esplenomegalia, la arteriosclerosis, el embarazo, los procesos infecciosos y los traumatismos.

Se ha comunicado la existencia de aneurismas de la arteria esplénica en asociación con embarazo, trasplante hepático, lupus eritematoso sistémico y coagulopatías. A menudo la ruptura es el primer y único síntoma.

Se describe que su tamaño tiene un promedio de 3 cm y tienen mayor riesgo de ruptura cuando sobrepasan los 2 cm. Entre las complicaciones pueden ocurrir sangrado digestivo y hemoperitoneo.

Son difíciles de diagnosticar por la clínica por lo que se requieren diferentes estudios de imagen. El tratamiento siempre es quirúrgico.

## Resumen

A continuación se describe el caso de una paciente de 24 años con trombopenia, que fue remitida a consultas de Digestivo por la existencia de estructuras vasculares serpiginosas y dilatadas a nivel del hilio esplénico así como datos de hipertensión portal intrahepática.

Se le diagnosticó un aneurisma de la arteria esplénica con signos de fistulización arteriovenosa y como tratamiento de elección se le realizó una esplenectomía subcostal con ligadura de arteria esplénica preaneurismática.

## Descripción del caso clínico

Mujer de 24 años sin antecedentes personales de interés, en seguimiento por hematológica debido a trombopenia leve, siendo remitida para estudio a digestivo por los siguientes hallazgos en ecografía de abdomen: la existencia de estructuras vasculares serpiginosas y dilatadas en el hilio esplénico. El bazo era de tamaño normal y ecoestructura homogénea. El hilio portal era bien visualizado, sin alteraciones valorables. La porta presentaba pequeña variación de calibre con maniobra de Valsalva. El hígado era de ecoestructura homogénea sin lesión ocupante de espacio.

Se realizó analítica, incluyendo serología viral, autoinmunidad, Alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina y estudio de hipercoagulabilidad, siendo normal.

En la fibrogastroduodenoscopia no había varices esofágicas. El estomago tenía buena distensibilidad, pero en cuerpo gástrico, sobre curvatura mayor existía un llamativo engrosamiento de pliegues, de varios centímetros de longitud

### CORRESPONDENCIA

Cristina González-López  
Urbanización El Bosque Edificio Veracruz 6° C  
Jerez de La Frontera. Cádiz 11405.  
Teléfono: 609552934

logocris@hotmail.com

y aspecto cerebriforme, sin eritema en su superficie, lo que hace pensar en varices gástricas dados los antecedentes, mas que en un engrosamiento de pliegues, ya que el resto de pliegues eran más bien atróficos. No existían varices fúndicas. Píloro, bulbo y segunda porción duodenal normales.

Tras dichos hallazgos se decidió hacer una ecoendoscopia apreciando circulación colateral abundante en hilio esplénico sin trombosis. Shunts intrahepáticos en lóbulo hepático izquierdo con colaterales que indicaban hipertensión portal intrahepática. Se apreciaba lesión ecogénica de 1 cm que sugería angioma e imagen de quiste simple de 15 mm ambas en el parénquima hepático. No se identificó con dicha técnica la presencia de varices gástricas.

En la Colangiografía resonancia magnética no se observa dilatación del árbol biliar intrahepático, siendo de calibre normal los conductos hepáticos derecho e izquierdo, así como el hepático común y colédoco. Vesícula biliar con cálculo en fundus.

En Angiografía resonancia de abdomen existen dos aneurismas de la arteria esplénica, uno que media 25 x 28 mm de diámetro, y otro en situación inferior de 35.8 x 31.8 mm, habiendo signos de fistulización arteriovenosa, con dilatación de estructuras venosas del hilio esplénico, hallazgos que conformaban esplenomegalia (Figuras 1 y 2). No se observaron alteraciones del calibre de la aorta abdominal, siendo normal la bifurcación iliaca y las iliacas comunes. Las arterias renales eran normales. La arteria mesentérica superior y la raíz del tronco celiaco normales.

La paciente fue remitida a servicio de Cirugía Cardiovascular, siendo sometida a esplenectomía subcostal con ligadura de arteria esplénica preaneurismática.

## Discusión

En la enfermedad vascular abdominal, los aneurismas viscerales representan una fracción menor. Sin embargo, es importante conocerlos por la posibilidad de ruptura y hemorragia y el consiguiente riesgo para la vida<sup>1</sup>.

Dentro de estos los más habituales son los de la arteria esplénica, que representan alrededor del 60%. Los factores etiológicos más importantes son: fibrodisplasia de la arteria esplénica, hipertensión portal con esplenomegalia, embarazo y arteriosclerosis<sup>2</sup>. Hoy se consideran de mayor riesgo los aneurismas mayores de 2 cm, los pacientes sintomáticos y los trasplantados, los asociados a procesos inflamatorios y las mujeres embarazadas. Generalmente son asintomáticos, en ocasiones los pacientes refieren un dolor en el epigastrio o retroesternal, y solo se llega al diagnóstico por estudios de imagen. En el caso que nos ocupa la paciente estaba asintomática en todo momento, de hecho, la trombopenia y los hallazgos ecográficos fueron un hallazgo casual, pero debido al tamaño de los aneurismas (mayor a 2 cm) se optó

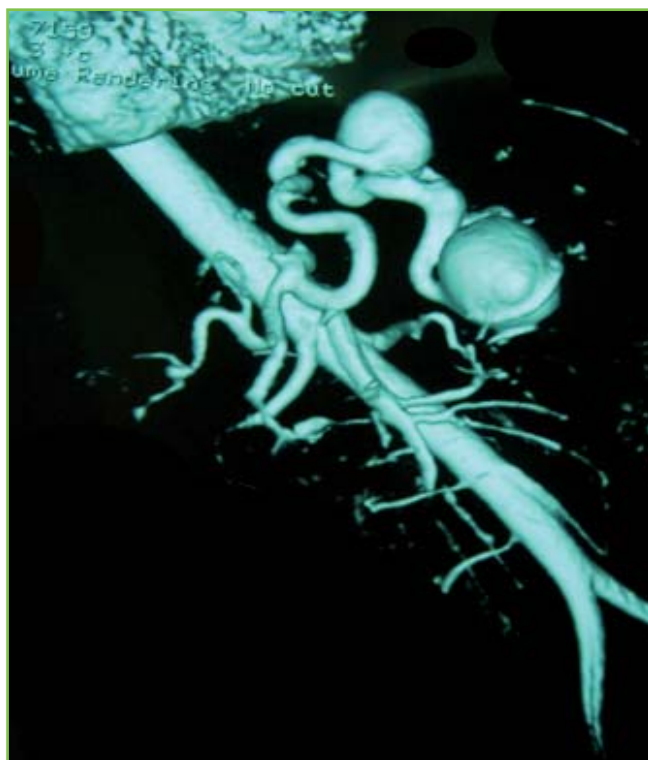


Figura 1

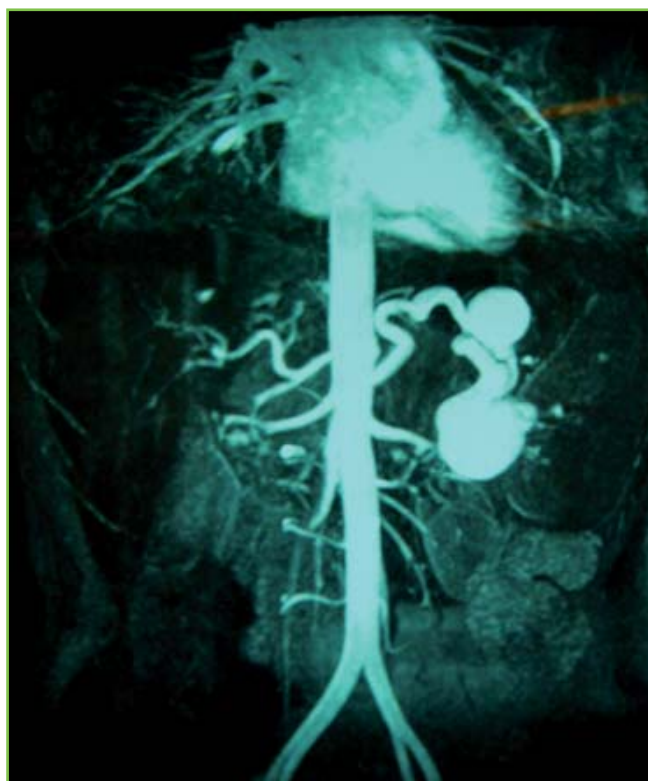


Figura 2

por el tratamiento quirúrgico. Pueden aparecer manifestaciones agudas cuando ocurre una ruptura del aneurisma. Dicha rotura puede ser a: a) Peritoneo libre con hemoperitoneo y shock hemorrágico o bien rotura con hemorragia localizada inicialmente en la transcavidad de los epiplones. b) Estómago

con hematemesis y melenas. c) Colon con melenas y cuadro de hemorragia digestiva baja. d) Vena esplénica con fístula arteriovenosa<sup>3</sup>, complicación que en este caso desarrolló nuestra paciente.

Dada la posibilidad de rotura y la alta mortalidad de esta complicación con o sin tratamiento, los aneurismas esplénicos deben tratarse. Los aneurismas rotos y sintomáticos, se tratan de forma urgente y preferente respectivamente. Los aneurismas asintomáticos o silentes también deben intervenirse. La mayor parte de estos aneurismas tiene un diámetro de 2 cm y a partir de esta cifra consideramos indicada la intervención<sup>4</sup> por lo que la esplenectomía subcostal con ligadura de arteria esplénica preaneurismática fue el tratamiento de elección en nuestra paciente.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Suso Ki, Shimura T, Asao T, Nomoto K. Laparoscopic resection of splenic artery aneurysm: a case report. *Hepatogastroenterology*. 2002; 49.1520-2.
2. Abad C, Montesdeoca-Cabrera D, Sáez-Guzman T. Aneurisma de la arteria esplénica. Revisión de dos casos intervenidos quirúrgicamente. *Anales de Medicina Interna*. 2006; Vol 23.130-132.
3. Abad C, Botey A, López-Pedret J, Mulet J. Aneurysm of the gastroduodenal artery. Surgical treatment in an asymptomatic case. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1985; 33.188-90.
4. Zelenock GB, Stanley JC. Splachnic artery aneurysms. *Vascular Surgery*. 2000; 1369-82.

# NEOPLASIA ANAL EN PACIENTE CON TENESMO

A. Bejarano-García<sup>1</sup>, C. Núñez-Sousa<sup>2</sup>, V. Aviñó-Tarazona<sup>3</sup>, R. González-Gutiérrez<sup>4</sup>

<sup>1</sup>FEA Aparato Digestivo. Hospital Infanta Elena. Huelva.

<sup>2</sup>Residente Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

<sup>3</sup>Residente Oncología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

<sup>4</sup>FEA Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

## Introducción

Presentamos el caso de un varón diagnosticado de melanoma ano-rectal primario.

## Resumen

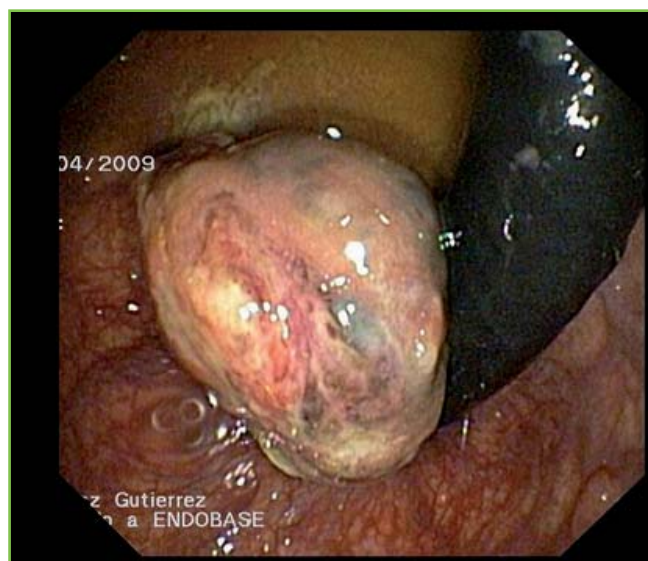
El melanoma anal es una neoplasia maligna originada de los melanocitos existentes en el epitelio pavimentoso rectal, y supone la tercera localización de los melanomas, tras los cutáneos y los retinianos. Es una neoplasia infrecuente, con un comportamiento extremadamente agresivo, lo cual condiciona que independientemente del tratamiento instaurado la supervivencia a 5 años no sea mayor de un 5-10% en las series publicadas.

## Descripción del caso clínico

Hombre de 68 años, ex fumador de 20 cigarrillos al día y bebedor de 40gr etanol/día. Intervenido en Marzo de 2009 de leucoplasia en cuerda vocal derecha.

Es derivado a la unidad de Endoscopia Digestiva, desde consulta de coloproctología, para la realización de colonoscopia por tenesmo rectal.

Previo a la exploración endoscópica se realizó tacto rectal, palpándose a 2-3 cms del canal anal y situado a las 6 horarias, una nodulación de consistencia dura y móvil. Al introducir el colonoscopio se visualiza en retroversión, al borde del canal anal una tumoración ovalada, de unos 3 cm, superficie nodular y erosionada, con zonas fibrinadas y otras de coloración negruzca, de consistencia dura y elástica a la toma de muestras (**Figura 1**). Adyacente a esta lesión, en el mismo recto, se aprecia un pólipo sesil de unos 6 mm. Se completa



**Figura 1**

Colonoscopia. En retroversión se visualiza neoformación ovalada de unos 3 cm al borde del canal anal.

### CORRESPONDENCIA

Ana Bejarano García  
FEA Aparato Digestivo  
Av de Alemania, 17, 1°. 21002 Huelva.  
Teléfono: 659 21 95 80

anabejarano80@hotmail.com



**Figura 2**

TAC. Imagen en recto de defecto de repleción sólido, redondeado, aproximadamente 3 cm de diámetro.

la exploración hasta ciego sin objetivar otras alteraciones. El análisis anatomopatológico informó de una neoplasia ulcerada, constituida por células fusiformes y epitelioides, algunas de ellas con pseudo inclusiones nucleares y con pigmento. El perfil inmunohistoquímico mostró negatividad para citoqueratinas de amplio espectro y CEA, así como positividad para Vimentina, proteína S-100 y antimelanoma (HMB-45), tratándose por tanto de un melanoma ano-rectal.

Tres días antes de la exploración endoscópica se había realizado una TAC de abdomen con contraste vía rectal e intravenoso, que objetivó en el margen anterolateral izquierdo del recto un defecto de repleción sólido, redondeado, de 3 cm de diámetro máximo, deformado y desplazado por el globo de la sonda, compatible con tumoración polipoidea rectal, sin apreciar signos de afectación transmural, adenopatías locorregionales ni metástasis a distancia (**Figura 2**).

## Discusión

El melanoma ano-rectal primario es una entidad rara, constituyendo menos del 4% de los tumores ano-rectales y menos del 1% de los melanomas. Es, asimismo, una enfermedad agresiva. La ausencia de manifestaciones clínicas en estadios iniciales y la falta de sospecha clínica contribuye a que un 60% de los pacientes presenten metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Los síntomas más frecuentes son tenesmo rectal y rectorragia. Para su diagnóstico se requiere estudio anatomo-patológico con confirmación inmunohistoquímica. Habitualmente se observa un pleomorfismo celular con escaso y muy vascularizado estroma. A nivel citoplasmático se encuentra pigmento melánico, aunque un 20 % pueden ser lesiones amelánicas. Dada esta sospecha microscópica, la positividad a S-100 avala su diagnóstico. El tratamiento

quirúrgico óptimo es controvertido, ya que son pocas las series y con un pequeño número de pacientes. La amputación abdominoperineal (AAP) parece tener una menor tasa de recurrencia local que la escisión de la lesión, no obstante, la incidencia de metástasis a distancia sigue siendo igual, así como la supervivencia global. La resección local parece de elección en caso de tumores pequeños, junto con radioterapia adyuvante, que parece beneficiosa en el control locorregional de la enfermedad. En el caso de tumores grandes o que causen obstrucción se optará por la opción más radical.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Primary ano-rectal malignants melanomas within a population-based national patient series in Sweden during 40 years. Ragnarsson-Olding BK, Nilsson PJ, Olding LB, Nilsson BR. *Acta Oncol.* 2009; 48 (1): 125-31.
2. Primary ano-rectal melanoma: considerations on a clinical case and review of the literatura. Roviello F, Cioppa T, Marrelli D, Natri G, De Stefano A, Hako L, Pinto E. *Chir Ital* 2003 Jul-Aug; 55 (4): 575-80.
3. Primary ano-rectal melanoma. Report of 9 cases. De Pinieux G, Spatx A, Avril MF, Lasser P, Ducreux M, Boruthis J, Duvillard P. *Ann Pathol.* 1996 Dec; 16 (6): 463-6.
4. Melanoma of the rectum: a rare entity. Van Schaik PM, Ernest MF, Meijer HA, Bosscha K. *World J Gastroenterol.* 2008 Mar 14; 14 (10): 1633-5.

# TRATAMIENTO CONSERVADOR DE PERFORACIÓN RECTAL TRANSMURAL POR ENEMA OPACO

F. López-Bernal, C.P. Ramírez-Plaza, M. Flores-Cortés, A.M. García-Cabrera, E.J. Prendes-Sillero, F. Pareja-Ciuró

Unidad de Cirugía de Urgencias. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.

## Caso clínico

Mujer de 82 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento y artrosis a la que se realiza, en el estudio diagnóstico de un cuadro de hematoquecia, enema opaco de forma programada. Durante el estudio la paciente desarrolla un cuadro de intenso dolor perineal y abdominal acompañado de síntomas vegetativos y náuseas, por lo que es llevada a la sala de observación quirúrgica. A su llegada, se encuentra estable hemodinámicamente y sin sensación de enfermedad, con una exploración que muestra dolor selectivo en fosa ilíaca izquierda sin peritonismo y un tacto rectal que es doloroso a punta de dedo con crepitación a la presión mucosa en toda la circunferencia accesible.

Revisado en radiología el enema opaco, se observó una imagen de gas en todo el espacio mesorrectal secundaria a una perforación rectal derecha y un segmento de colon sigmoide estenótico de unos 3 cm, alcanzando el bario el ángulo esplénico del colon (**Figura 1**). Seguidamente se realizó una tomografía computerizada (TC) en la que se apreciaron signos de diverticulitis no complicada y gas extramural que rodeaba a toda la ampolla rectal con proyección ascendente hasta la grasa retroperitoneal sigmoidea sin abscesos ni líquido libre (**Figura 2**). La situación clínica de la paciente fue mandatoria y optamos por un tratamiento conservador con Amoxicilina-

Clavulánico intravenoso y dieta líquida. Con buena evolución, fue alta en el 4º día de ingreso por mejoría clínica y radiológica, habiendo desaparecido la mayor parte del aire extraluminal en la TC de control.

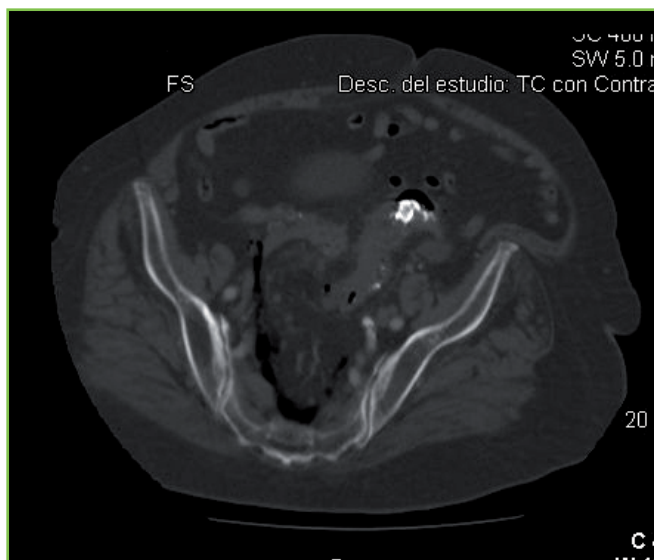


Figura 1

### CORRESPONDENCIA

Francisco López Bernal  
c/Benidorm nº 8 ,2º,5  
41001 Sevilla  
Telf: 954 22 50 13

fralober121074@ hotmail.com



**Figura 2**

## Discusión

La primera perforación rectal yatrógena tras la realización de una enema opaco fue publicada por Himmelman en 1932<sup>1</sup>; posteriormente, en 1936, Thomas describió los cambios micro y macroscópicos de peritonitis asociada a la extravasación de bario a la cavidad abdominal<sup>2</sup>. Aunque su incidencia es muy baja, del 0.02-0.23%, es una complicación potencialmente grave y asocia una mortalidad estimada en torno al 50%. El mecanismo de producción conjuga el efecto mecánico-traumático de la sonda con punta rígida y balón hinchable con el sustrato de una pared rectal anómala, ya sea por degeneración asociada a la edad o por patología subyacente (enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad fistulosa, colitis isquémica, diverticulitis...). La cara anterior del recto por encima de la línea dentada es la localización más frecuentemente lacerada y perforada<sup>3</sup>.

El diagnóstico de perforación rectal es normalmente sugerido por el radiólogo y el espectro clínico manifestado por el paciente puede ser muy amplio, desde dolor pélvico o sangrado poco llamativos a un cuadro diferido de sepsis fulminante; los síntomas son más evidentes en aquellos casos en los que la perforación es transmural completa que en aquellos en los que el daño es intramural limitado. Peterson clasificó, con interés diagnóstico, pronóstico y terapéutico, las perforaciones rectales tras enema opaca en 5 grupos: I) localizadas en el canal anal por debajo del plano de los elevadores; II) perforaciones incompletas; III) perforaciones al retroperitoneo; IV) perforaciones transmurales a una víscera adyacente; y, V) perforaciones a cavidad libre. En nuestro caso se trató de una perforación tipo III de Peterson con extravasación de contraste limitada al espacio perirrectal, aunque por el mecanismo de insuflación del balón se produjo una disección por retroneumoperitoneo ascendente izquierdo<sup>4</sup>.

La cirugía urgente sólo se indica en las perforaciones tipo IV y V de Peterson (aunque se han descrito casos de tipo

V con colon bien preparado que se solucionaron sin cirugía) y suele consistir, según el estado general del paciente, en una resección anterior del recto-sigma y una colostomía terminal tipo Hartmann o bien, en ocasiones, un simple drenaje y una colostomía de diversión. La mayoría de los casos tipo I y II, por el contrario, se solucionan de forma exitosa con tratamiento conservador (antibiótoterapia de amplio espectro, medidas de soporte y reposo digestivo) y la mayor variabilidad se centra en los pacientes tipo III; solamente en los casos con gran extravasación de bario, asociación de colecciones retroperitoneales no drenables o afectación del estado general se indica la cirugía urgente<sup>5,6</sup>. En casos como el nuestro, con mínima extravasación y buen estado general de la paciente, se debe optar por apurar las opciones del manejo no quirúrgico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Himmelmann W. Ueber die Perforation im Bereich des Magen-Darmtraktes bei und nach der Röntgenbreipassage. *Munc Med Wochenschr* 1932; 79: 1567-1571.
2. Thomas JC. The disposal of barium sulphate in the abdominal cavity. *J Pathol Bacteriol* 1936; 43: 285-298.
3. De Feiter PW, Soeters PB, Dejong CH. Rectal perforations after barium enema: a review. *Dis Colon Rectum*. 2006 Feb; 49(2):261-71.
4. Peterson N, Rohmann CA Jr, Lennard ES. Diagnosis and treatment of retroperitoneal perforation complicating the double-contrast barium-enema examination. *Radiology* 1982; 144: 249-52.
5. Hakim NS, Sarr MG, Bender CE, Nivatvongs S. Management of barium enema-induced colorectal perforation. *Am Surg*. 1992; 58(11): 673-6.
6. Madhala O, Greif F, Cohen M, Lelcuk S. Major rectal perforations caused by enema: is surgery mandatory? *Dig Surg* 1998; 15: 270-2.

# DOLOR ABDOMINAL EN RELACIÓN CON TROMBOEMBOLISMO PULMONAR (TEP) DE EVOLUCIÓN CRÓNICA

A. Cerezo-Ruiz<sup>1</sup>, A. Lozano Rodríguez-Mancheño<sup>2</sup>, S. Bosy<sup>3</sup>, J.L. Domínguez-Jiménez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna. <sup>3</sup>Servicio de Radiología. Empresa Pública Hospital Alto Guadalquivir. Jaén. España.

## Caso clínico

Se trata de un paciente de 82 años de edad que consultó en Urgencias por epigastralgia continua e intensa de tipo urente con referencia al hipocondrio derecho de dos meses de evolución, sin la existencia de vómitos, fiebre ni ictericia concomitantes. No existió síndrome constitucional. Además refirió haber notado dolor torácico con sensación disneica acompañante en alguna ocasión en este periodo.

Como antecedentes personales de interés destacan: Hipertensión arterial (HTA), accidente cerebrovascular agudo (ACVA) de tipo isquémico acaecido tres años antes y trombosis venosa profunda (TVP) en el miembro inferior derecho quince años antes del episodio actual, que requirió tratamiento con acenocumarol por un periodo de un año. Por otro lado, se trata de un paciente con vida activa, ex-fumador de larga data y con consumo leve de alcohol. En el periodo del episodio, tan solo tomaba nimodipino a dosis de 30 mg cada 8 h de modo habitual.

A la exploración física presenta buen estado general, eupneico, con una tensión arterial (TA) de 182/97 mm Hg y una frecuencia cardiaca (FC) de 63 lpm. No se hallaron

adenopatías periféricas. La auscultación cardiorrespiratoria es normal, y en la palpación abdominal presentó molestia en epigastrio, sin defensa. No se palparon masas ni vísceromegalias. En cuanto a las extremidades inferiores, no se apreciaron datos inflamatorios.

El paciente fue remitido a la consulta de Aparato Digestivo para valoración por posible cólico biliar.

En dicha consulta, aportó analítica sanguínea con hemograma, coagulación y bioquímica con glucosa, función renal, bilirrubina total, amilasa, enzimas de colestasis y transaminasas normales, y además se le practicó una ecografía abdominal. Esta técnica fue invaluable por la existencia de meteorismo considerable y nula colaboración para la apnea necesaria. Así pues, se solicitó la realización de tomografía axial computarizada (TAC) abdominal superior, con el hallazgo en los cortes inferiores pulmonares de trombo periférico en la arteria pulmonar derecha y del lóbulo inferior derecho, compatible con tromboembolismo pulmonar (TEP) crónico (**Figura 1**). Por lo demás la exploración no mostró ningún hallazgo de interés patológico en la región abdominal.

El paciente se remitió a Hematología para comenzar tratamiento con acenocumarol, y a Medicina Interna para estudio completo de posible coagulopatía subyacente. En este sentido se completó el estudio analítico sanguíneo con la realización de: Dímero-D 638 Ng/l (normalidad  $\leq 500$ ), con normalidad en el resto de los parámetros estudiados (factor reumatoide, inmunoglobulinas, hormonas tiroideas, enzima convertidora de angiotensina, metabolismo férrico, creatina-fosfocinasa, anticuerpo antinuclear, anticuerpo coagulante

### CORRESPONDENCIA

Antonio Cerezo Ruiz  
Hospital de Alta Resolución Sierra de Segura  
Crta. Puente Génave- La Puerta de Segura, km. 0.300  
La Puerta de Segura-Puente de Génave (Jaén)

dracerez@gmail.com



**Figura 1**

Imagen de corte torácico de TAC donde se aprecia trombo periférico en la arteria pulmonar derecha.

lúpico, anticuerpo anticardiolipina, complemento, proteína C antigénica, proteína S libre activada, factor VIIIc, proteína S antigénica, antitrombina III y homocisteína), y negatividad en el gen de protrombina y factor V de Leyden. Se realizó ecografía-Doppler de miembros inferiores y TAC craneal sin datos relevantes, y radiografía de tórax posteroanterior y lateral con únicamente cardiomegalia.

En la evolución el paciente mostró mejoría clínica desde el comienzo del tratamiento con acenocumarol, y continúa en la actualidad seguimiento en nuestras consultas de Medicina Interna.

El TEP es un proceso grave que lleva asociada una mortalidad considerable por episodio, de hasta un 30%, y con una aparente morbilidad elevada además entre los supervivientes que no recibieron tratamiento. Esta circunstancia se podría reducir con un diagnóstico y un tratamiento precoces, pero desafortunadamente la presentación clínica es inespecífica y variable, lo que aumenta la dificultad en su diagnóstico.

En esta enfermedad se produce una obstrucción de la arteria pulmonar o una de sus ramas por material de diversa naturaleza (como por ejemplo trombo, tumor, aire o grasa) que se ha originado en otro lugar del cuerpo. En general se puede clasificar, en función del tiempo de evolución, en agudo y crónico. Los pacientes con cronicidad tienden a desarrollar disnea lentamente progresiva durante un periodo de años incluso, debido a hipertensión pulmonar<sup>1</sup>. En este caso el paciente presenta una evolución atípica, con desarrollo de dolor abdominal en región epigástrica y disnea acompañante episódica con patocronia subaguda. Existen escasas descripciones en la literatura médica de pacientes con TEP y dolor abdominal en adultos<sup>2</sup>, y los casos informados se presentan como una situación urgente<sup>2-6</sup>.

Por otro lado, la identificación de los factores de riesgo<sup>2</sup>, y una elevada sospecha clínica, son cruciales para un diagnóstico rápido y certero en circunstancias que suelen ser de carácter urgente por lo general. El TEP es una

complicación común de una TVP. Otros factores de riesgo a destacar son la inmovilización, cirugía en los últimos tres meses, ACVA, historia anterior de TEP, existencia de neoplasia maligna, instrumentación venosa central en los últimos 3 meses y cardiopatía. Otros riesgos identificados en mujeres son la obesidad, tabaquismo (más de 25 cigarrillos al día) e HTA<sup>1</sup>. En nuestro paciente encontramos como factores de riesgo relacionados historia de ACVA y TVP previos, además de HTA. Por otro lado, se descartaron la existencia de proceso neoplásico maligno convenientemente con radiografía torácica y TAC craneal, y coagulopatía subyacente.

Por último, la anticoagulación es el tratamiento de elección en este proceso. En este sentido, se disminuye ostensiblemente la mortalidad de un 30% a un 2-8%<sup>1</sup>. El paciente, tras comenzar tratamiento con acenocumarol, desarrolló mejoría sintomática, sin nuevos episodios de dolor abdominal ni disnea, lo que nos hace pensar en una relación etiológica clara.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson BT, Hales CA. Overview of acute pulmonary embolism. En: UpToDate® online 18.3 (<http://www.uptodate.com>)
2. Sethuraman U, Siadat M, Lepak-Hitch CA, Haritos D. Pulmonary embolism presenting as acute abdomen in a child and adult. *Am J Emerg Med* 2009; 27(4):514.e1-5.
3. Vavuranakis M, Lazaros G, Patialiakas A, Maragiannis D, Papaioannout et al. A young woman with syncope, dyspnea and abdominal pain. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50(3):218-20.
4. Babu RV, Romero A, Sharma G. A 39-year-old with epigastric pain, intermittent chest pain, and progressive dyspnea. *Chest* 2007; 132(6):2012-5.
5. Unlüer EE, Denizbasi A. A pulmonary embolism case presenting with upper abdominal and flank pain. *Eur J Emerg Med* 2003; 10(2):135-8.
6. Wang PW, Kuo PH, Chang YC, Yang PC. A patient with right upper quadrant abdominal pain, hypotension and dyspnoea. *Eur Respir J* 2002; 20(1):238-41.

# SÍNDROME DE RAPUNTZEL DE REPETICIÓN EN MUJER JOVEN

M.A. Rodríguez-Manrique, M. Lázaro-Sáez, J.F. Suárez-Crespo

Departamento de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

## Caso clínico

Mujer de 17 años con antecedentes de tricotilomanía y tricofagia, con episodio previo de tricobezóar gástrico que precisó exéresis quirúrgica por gastrostomía amplia, a la edad de 9 años. Posteriormente no siguió revisiones por Salud Mental.

Ingresó actualmente por cuadro de náuseas y vómitos de contenido alimentario asociado a saciedad precoz, molestias epigástricas y pérdida de peso. No refirió otra sintomatología y negó tricofagia.

A la exploración buen estado general, estable hemodinámicamente, con normocoloración cutáneo mucosa. Existían áreas focales de alopecia en la cabeza. Abdomen: cicatriz de laparotomía en mesogastrio. A la palpación existía masa de consistencia dura en epigastrio, no dolorosa, sin signos de irritación peritoneal. El resto de la exploración fue anodina.

En las pruebas complementarias hallamos una analítica rigurosamente normal. La radiografía de abdomen en bipedestación mostró dilatación de la cámara gástrica que estaba ocupada en su práctica totalidad por una imagen radio opaca de forma cilíndrica compatible con cuerpo extraño. En la endoscopia digestiva alta se identificó un cuerpo extraño

de gran tamaño y consistencia pétreo, recubierto de pelo, que ocupa la cavidad gástrica sin permitir su fragmentación ni tan siquiera el paso del endoscopio al duodeno.

Se diagnosticó de Síndrome de Rapunzel: Tricobezóar que ocupa desde cardias hasta segunda porción duodenal.

La paciente recibió tratamiento psiquiátrico para el trastorno de la tricotilomanía, y se remitió la paciente a Cirugía que, mediante laparotomía media y ulterior gastrostomía, extrajo finalmente un tricobezóar de 25 x 8 cm que se extendía hasta la segunda porción duodenal. El postoperatorio fue favorable. Sigue actualmente revisiones por parte de los Servicios de Salud Mental y Digestivo.

## Comentario de la imagen

El tricobezóar es una rara causa de obstrucción del tubo digestivo más frecuente en mujeres jóvenes y asociado a alteraciones psicológicas<sup>1</sup>. Es muy extraña la recurrencia, habiéndose documentado en tan sólo un 14 % de estos pacientes. Cuando el tricobezóar se extiende hasta intestino delgado el cuadro recibe el nombre de Síndrome de Rapunzel, remediando la popular fábula.

Con este caso ponemos de manifiesto la necesidad, tras un primer episodio de tricobezóar, de un estricto seguimiento por parte de Salud Mental (con el fin de controlar la tricofagia) y de Digestivo para evolución y tratamiento endoscópico si fuese preciso (extracción de tricobezóares de pequeño tamaño), evitando así nuevas recurrencias con las complicaciones potenciales que de ellas se pueden derivar.

### CORRESPONDENCIA

Marco Antonio Rodríguez-Manrique  
C/ Sagunto N8 Piso 3 Pta 5  
04004 Almería

Alatriste83@hotmail.com



**Figura 1**



**Figura 2**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hassab, A: (2008) Rapunzel Syndrome An Uncommon Problem In Children in The Internat. Journal of Health Vol. 7 Number 2.

Otras referencias bibliográficas:

- Hoover K, Piotrowski J, St. Pierre K, et.al. Simultaneous gastric and small intestinal trichobezoars-a hairy problem; JPS 2006; 41: 1495-1497.
- Zent RM, Cothren CC, Moore EE, et.al. Gastric Trichobezoar and Rapunzel Syndrome; the American College of Surgeons 2004; 990.
- Deevaguntla CR, Prabhakar B and Prasad GR. Rapunzel Syndrome-A Case Report; JIAPS 2004; 9: 33-34.
- Ventura DE, Herbella FAM, Schettini ST, et.al. Rapunzel syndrome with a fatal outcome in a neglected child; JPS 2005; 40: 1665-1667.
- Jensen AR, Trankiem CT, Steve Lebovitch S, et.al. Gastric outlet obstruction secondary to a large trichobezoar; JPS 2005; 40, 8.
- Hassan MAG, Grover VK and Sameer H. Trichobezoar with Gastric Ulcer Perforation - A Case Report; Kuwait Medical Journal 2003.