

01 ORIGINALES

211 Utilidad de la cápsula endoscópica en estudio del intestino delgado.

Usefulness of capsule endoscopy in small bowel studies.

F. Valverde-López, R. Jiménez-Rosales, M.J. Rodríguez-Sicilia, M.M. Martín-Rodríguez, D. Sánchez-Capilla, M.J. Cabello-Tapia, M. Ruiz-Cabello Jiménez, E. Redondo-Cerezo, J.G. Martínez-Cara

02 REVISIONES TEMÁTICAS

216 Neurofisiología gastroduodenal y técnicas diagnósticas.

Gastrointestinal neurophysiology and diagnostic techniques.

J. Serra-Pueyo

219 Manifestaciones hepatobiliares en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Hepatobiliary manifestations in Inflammatory bowel disease.

M. Rojas-Feria, M. Castro-Fernández, E. Suárez, L. Grande-Santamaría, J. Ampuero, M. Romero-Gómez

233 Disfunción del esfínter de Oddi y trastornos biliares funcionales.

Oddi sphincter dysfunction and functional biliary disorders.

L. Vida-Pérez

243 Hepatocarcinoma avanzado: ¿qué hay más allá del sorafenib?

Advanced hepatocellular carcinoma: what is there beyond sorafenib?

M.J. Blanco-Rodríguez, C. Cepero-León, I. Pavón-Guerrero, J.C. Aguilar-Martínez, N. Navarrete-Vega, A. Ruiz-Guinaldo, J. López-Cepero Andrada

03 CASOS CLÍNICOS

248 Tuberculosis extrapulmonar como causa inusual de LOE pancreática en nuestro medio.

Extrapulmonary tuberculosis as an unusual cause of pancreatic tuberculosis in our region.

R. Jiménez-Rosales, F. Valverde-López, M.J. Rodríguez-Sicilia, M.J. Cabello-Tapia

251 Gangrena de Fournier en un paciente con colitis ulcerosa.

Fournier's gangrene in a patient with ulcerative colitis.

A. Martín-Lagos Maldonado, J. Guilarte López-Mañas, S. Pérez-Moyano, M.D. Vinuesa-Guerrero

254 Íleo biliar, causa poco frecuente de obstrucción intestinal.

Gallstone ileus, an uncommon cause of bowel disease.

C. San Juan-López, A. Barrientos-Delgado, M. Lázaro-Sáez, S. Hallouch-Toutouh, E. Práxedes-González, I. Moreno, J.L. Vega-Sáenz

04 IMAGEN DEL MES

256 Herniación gástrica gigante: importancia del manejo precoz.

Giant gastric herniation: importance of early management.

A. Martín-Lagos Maldonado, J. Guilarte López-Mañas, S. Pérez-Moyano, M.D. Guerrero-Vinuesa

258 Metástasis a distancia de un tumor gástrico oculto.

Occult gastric cancer with distant metastasis.

M.M. Díaz-Alcázar, A. Martín-Lagos Maldonado, A. Benavente-Fernández, S. Pérez-Moyano, C. Diéguez-Castillo, A. Roa-Colomo



Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 40 • Número 5
SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2017

Depósito Legal: M-26347-1978

**Registro de comunicación de
soporte válido: 07/2**

ISSN: 1988-317X

Edición

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

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTOR
F.J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO
Á. Pérez Aísa

SUBDIRECTORES
J.G. Martínez Cara
J.F. Suárez Crespo

COMITÉ DE DIRECCIÓN

G. Alcaín Martínez
M. Casado Martín
Á. González Galilea
H. Pallarés Manrique

J.M. Pérez Pozo
J.J. Puente Gutiérrez
P. Rendón Unceta
D. Sánchez Capilla

COMITÉ DE REDACCIÓN

V.M. Aguilar Urbano
J. Ampuero Herrojo
E. Baeyens Cabrera
J.M. Benítez Cantero
E. Domínguez-Adame Lanuza
J.L. Domínguez Jiménez
M. Estévez Escobar
E. Fraga Rivas
V. García Sánchez
I. Grilo Bensusan
E.M. Iglesias Flores
E. Leo Carnerero

M. Macías Rodríguez
S. Morales Conde
J.M. Navarro Jarabo
C. Ortiz Moyano
F. Padilla Ávila
M. Ramos Lora
E. Redondo Cerezo
J.P. Roldán Aviña
M.J. Soria de la Cruz
M. Tercero Lozano
J.M. Vázquez Morón

>> Junta Directiva de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

PRESIDENTE
M. Romero Gómez

VICEPRESIDENTE
Á. Pérez Aísa

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA
ORIENTAL
M. Casado Martín

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA
OCCIDENTAL
M. Rodríguez Téllez

SECRETARIO
J.G. Martínez Cara

TESORERO
F. Argüelles Arias

DIRECTOR REVISTA RAPD ONLINE
F.J. Romero Vázquez

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
F.J. García Fernández

DIRECTOR GENERAL
M. Ortega Ortega

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
- Novedades y Puesta al día en Gastroenterología y Hepatología
- Casos Clínicos
- Imágenes del mes
- 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

Descarga de documentación

- Normas para autores de la RAPD Online 2017
- Carta de presentación
- Modelo de transferencia de Derechos de Autor
- Modelo de declaración de conflicto de intereses
- Modelo de permisos para uso de Fotografías

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 RAPD Online. 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 RAPD Online 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 RAPD Online incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Casos clínicos.
- Imágenes del mes.
- Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología
- 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 RAPD Online en secciones diseñadas ex profeso.

3. Envío de manuscritos: la vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (<https://www.sapd.es>), ingresando en la página de la RAPD Online y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A

través de él se accederá al Centro de Manuscritos, desde el que será posible realizar el envío de los manuscritos y toda la documentación requerida. Para el uso de esta herramienta deberán estar previamente registrados, el acceso requiere usuario y contraseña. Si es miembro de la SAPD, podrá usar su usuario habitual, si no lo es, podrá solicitar un usuario para acceso al Centro de Manuscritos a través del formulario existente en la web. Podrán escribir a sulime@sulime.net o RAPDonline@sapd.es, para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

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 RAPD Online 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 (5.100 palabras), 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 RAPD Online, 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de un original, se le requerirá la siguiente información:

- **Datos generales:**

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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
- 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: los textos sobre Revisiones Temáticas pueden tener una extensión de hasta 15 páginas (6.375 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas (8.500 palabras). 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 RAPD Online, 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Revisiones y Temáticas y Puestas al día, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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.

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 (2.125 palabras), 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 RAPD Online, 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Casos Clínicos, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º 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 (425 palabras), en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas (850 palabras), 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 RAPD Online, 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Imagen del Mes, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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 de la imagen.

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.

Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología:

esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología y Hepatología.

En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad.

Los textos sobre "Novedades en Gastroenterología" pueden tener una extensión de hasta 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas añadidas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, 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 3 autores por capítulo.

A través del Centro de Manuscritos, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.

2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5º 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.

5º Pies de figuras.

6º Tablas y Figuras de texto.

Cartas al Director: esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPD Online. 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 (850 palabras), incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Carta al Director, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

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

2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5º 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, Matthaopoulou 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, Rajjman 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: *Giuli R, Siewert JR, Couturier D, Scarpignato C, eds. OESO Barrett's Esophagus. 250 Questions*. Paris: Hors Collection, 2003; 1-3.

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

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

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

- **Fotografías:** 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 (Modelo Formulario permisos Fotografías).

- **Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:** 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 autorizar a través del Centro de Manuscritos la cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPD Online. Como alternativa existe un modelo disponible para su descarga ([Modelo transferencia Derechos de Autor](#)). Esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPD Online. 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 el Centro de Manuscritos durante el proceso de

remisión artículos, 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 RAPD Online, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations (http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf). Ann Intern Med 1988; 108:266-73.

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

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

- La P se debe utilizar en mayúsculas, reflejando el valor exacto y no expresiones como menos de 0,05, o menos de 0,0001.

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

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

Otros documentos y normas éticas:

- **Investigación en seres humanos:** las publicaciones sobre investigación en humanos, deben manifestar en un sitio destacado del original que: a) se ha obtenido un consentimiento informado escrito de cada paciente, b) El protocolo de estudio esta conforme con las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 (<https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>) 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 RAPD Online. 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 RAPD Online, 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 RAPD Online pueda acceder.

UTILIDAD DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA EN ESTUDIO DEL INTESTINO DELGADO

USEFULNESS OF CAPSULE ENDOSCOPY IN SMALL BOWEL STUDIES

F. Valverde-López, R. Jiménez-Rosales, M.J. Rodríguez-Sicilia, M.M. Martín-Rodríguez, D. Sánchez-Capilla, M.J. Cabello-Tapia, M. Ruiz-Cabello Jiménez, E. Redondo-Cerezo, J.G. Martínez-Cara

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

Introducción y objetivos: La cápsula endoscópica constituye el método no invasivo de elección para la detección de sangrado de intestino delgado, estando indicada también para el estudio de enfermedad de Crohn y tumores de intestino delgado. Pretendemos evaluar la capacidad diagnóstica de la cápsula endoscópica en la práctica clínica habitual y su utilidad en el manejo del sangrado intestinal.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de los datos de todas las cápsulas endoscópicas indicadas en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves entre el 2014 y 2016. Valoramos la indicación, hallazgos con especial atención a la presencia o ausencia de sangrado activo y si la realización de la misma contribuyó a una modificación en la actitud terapéutica del paciente.

Resultados: Se incluyeron 107 pacientes. En el 26,2% no se encontraron hallazgos o la exploración fue insatisfactoria, no evidenciamos complicaciones de la técnica. En el 22,4% se evidenció sangrado de intestino delgado. La indicación más frecuente fue

el potencial sangrado digestivo de intestino delgado (71%) por sospecha de sangrado intestinal oculto (53,3%). La angiodisplasia fue el hallazgo más frecuente (50,5%) y el tratamiento endoscópico fue el tratamiento específico principal (20,6%). El sangrado intestinal fue más frecuente en los pacientes que presentaron melenas o hematoquecia que en aquellos con anemia ferropénica (57,89% vs. 21,05%, $p=0,002$) siendo también más frecuente el tratamiento endoscópico o quirúrgico (47,4% vs 24,5%, $p=0,06$).

Conclusiones: La cápsula endoscópica es un método útil para el estudio de intestino delgado especialmente en pacientes con potencial sangrado intestinal manifiesto.

Palabras clave: Cápsula Endoscópica. Sangrado intestinal.

Abstract

Introduction and aims of this study: Capsule endoscopy is the noninvasive method of choice for the detection of small bowel bleeding and is also indicated for the study of Crohn's disease and small bowel tumors. Our aim is to evaluate the diagnostic yield of capsule endoscopy in usual clinical practice and its usefulness in the management of intestinal bleeding.

Material and approaches: Retrospective analysis of the data of all capsule endoscopies carried out at the Virgen de las Nieves University Hospital between 2014 and 2016. We assessed the indication and findings paying special attention to the presence or absence of active bleeding and if the performance of the

CORRESPONDENCIA

Francisco Valverde López
Avenida Fuerzas Armadas. 2. 18014-Granada. España.
fcvalverde89@gmail.com

Fecha de envío: 04/07/2017
Fecha de aceptación: 09/07/2017

capsule endoscopy contributed to a modification in the therapeutic approach of the patient.

Results: The study included 107 patients. In 26.2% of cases there were no findings or the exploration was unsuccessful. There was no evidence of complications due to the performance of capsule endoscopy. In 22.4% of cases there was evidence of small bowel bleeding. The most frequent indication was the potential digestive bleeding of the small bowel (71%) on suspicion of hidden intestinal bleeding (53.3%). Angiodysplasia was the most frequent finding (50.5%) and the endoscopic treatment was the main specific treatment (20.6%). Intestinal bleeding was more frequent in patients with melena or hematochezia than in patients with iron deficiency anemia (57.89% vs 21.05%, $p = 0.002$). Endoscopic or surgical treatment was also more frequent (47.4% vs 24.5%, $p = 0.06$).

Conclusions: Capsule endoscopy is a useful method for the study of the small bowel especially in patients with potential intestinal bleeding.

Keywords: Capsule endoscopy. Intestinal bleeding.

Introducción

La cápsula endoscópica (CE) constituye una herramienta no invasiva diseñada en primera instancia para la visualización del intestino delgado, consiguiéndose imágenes de excelente resolución, avanzando a través del tracto digestivo y constituyendo el método no invasivo de elección para el estudio de la mucosa intestinal en términos de detección de sangrado de intestino delgado, antes llamado hemorragia digestiva de origen oscuro¹. Actualmente disponemos en el mercado de 3 cápsulas para el estudio del intestino delgado (PillCam SB, EndoCapsule y MiRo capsule). EndoCapsule constituye la segunda cápsula endoscópica tras PillCam SB, ambas con características y eficacia similares con la principal diferencia de que la primera presenta un dispositivo de carga acoplada y la segunda un óxido metálico semiconductor complementario. MiroCam es más reciente y utiliza comunicación a través del cuerpo humano (basada en el uso de corriente eléctrica de baja frecuencia para transmitir los datos a una unidad de telemetría) en lugar de radiofrecuencia para la transmisión de imágenes. Los resultados de eficacia sobre MiroCam también son similares a PillCamSB, con mayor detección de casos positivos en la primera probablemente por el mayor tiempo de tránsito y de número de imágenes, pero a costa de un mayor tiempo de lectura².

Las indicaciones para la realización de la cápsula endoscópica se encuentran en evolución³, si bien Zhuan Liao *et al.* en su revisión sistemática destacan tres indicaciones principales: sangrado digestivo de intestino delgado, antes conocido como hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), pero redefinida en 2015 por la guía de práctica clínica de la AGC sobre el manejo y diagnóstico del sangrado de intestino delgado^{4,5}; estudio de enfermedad de Crohn y tumores de intestino delgado. Otras indicaciones menos comunes que indican la realización de una cápsula endoscópica son el dolor abdominal de etiología incierta, casos de síndromes polipósicos familiares y enfermedad celíaca⁵.

El objetivo del presente estudio consiste en evaluar la capacidad diagnóstica de la cápsula endoscópica en la práctica clínica habitual en un hospital de tercer nivel, así como la influencia de dicha técnica en la historia natural del paciente. Como objetivo secundario, pretendemos evaluar si la presencia de sangrado intestinal y el tratamiento endoscópico o quirúrgico es más frecuente en aquellos pacientes que presentan posible sangrado intestinal manifiesto (en forma de melenas o hematoquecia) con respecto a aquellos con posible sangrado oculto.

Material y métodos

Realizamos un análisis retrospectivo de los datos recogidos de forma prospectiva de todas las cápsulas endoscópicas indicadas en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves entre los años 2014 y 2016. Se recogieron edad, sexo y comorbilidades de todos los pacientes incluidos, así como la realización de endoscopia digestiva alta (EDA), endoscopia digestiva baja (EDB), angiografía, tránsito intestinal, TAC, ecografía o RM previa a la CE. Valoramos cuál fue la indicación de la técnica, los hallazgos de la misma, con especial atención a la presencia o ausencia de sangrado activo y si la realización de la misma contribuyó a una modificación en la actitud terapéutica del paciente. Pacientes con antecedentes recientes de obstrucción intestinal, incapacidad para la deglución o embarazadas constituyeron los criterios de exclusión. Para la valoración de intestino delgado hemos usado el modelo Endocapsule. Definimos potencial sangrado de intestino delgado como aquellos pacientes en los se sospecha fuente de sangrado en intestino delgado tras realización de EDA y EDB sin hallazgos⁴, subdividiendo estos pacientes según se presentaron como potencial sangrado intestinal manifiesto (melenas o hematoquecia) o potencial sangrado intestinal oculto (anemia ferropénica).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En análisis estadístico se realizó mediante el software PAWS Statistics 17.0 (SPSS Inc, Chicago, ILL). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el Test de Chi-cuadrado. Un valor $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

ÉTICA

Los autores declaran no presentar conflicto de interés en la realización del presente estudio.

Resultados

Se incluyeron un total de 107, la edad media fue de 58,7 años, y un 47% de los pacientes fueron hombres. En 28 pacientes (26,2%) no se encontraron hallazgos o la CE fue insatisfactoria, no se produjeron complicaciones de la técnica en ningún caso y en el 22,4% de los casos se evidenció sangrado de intestino delgado. Entre las indicaciones de realización de CE, el potencial sangrado digestivo de intestino delgado fue la principal (71%), principalmente por sospecha de sangrado intestinal oculto (53,3%). La diarrea crónica fue la segunda indicación en frecuencia (15); entre los hallazgos, la angiodisplasia fue el más frecuente (50,5%).

De los tratamientos específicos, el endoscópico fue el principal (20,6%) y el tratamiento quirúrgico se indicó en dos casos (1,9%). El resto de indicaciones y hallazgos se resumen en la [tabla 1](#). Los pacientes en los que se indicó la cápsula endoscópica por presentar melenas o hematoquecia (potencial sangrado intestinal manifiesto) presentaron sangrado intestinal en el 57,89% de los casos en comparación con los pacientes en los que se indicó por anemia ferropénica (potencial sangrado intestinal oculto) que únicamente presentaron sangrado intestinal en el 21,05% de los casos ([Tabla 2](#)), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$). En el primer grupo se indicó tratamiento endoscópico o quirúrgico en el 47,4% de los pacientes, mientras que en el segundo, dicho tratamiento se indicó en el 24,5% de los pacientes ([Tabla 3](#)), diferencias que casi alcanzan la significación estadística ($p=0,06$).

Discusión

Nuestro estudio evalúa la capacidad diagnóstica de la cápsula Endocapsule en la práctica clínica habitual de un centro

Tabla 1. Características de los pacientes.
DS: desviación estándar

N	107
Hombres (%)	51 (47,7%)
Edad, media (DS)	58.7 (20,3)
Indicación de cápsula endoscópica	
Anemia ferropénica	57 (53,3%)
Melenas/Hematoquecia	19 (17,8%)
Dolor abdominal	11 (10,3%)
Diarrea crónica	16 (15%)
Poliposis adenomatosa familiar	3 (2,8%)
Otros	1 (0,9%)
Hallazgos	
Lesión vascular	54 (50,5%)
Lesión inflamatoria	10 (9,3%)
Lesión parasitaria	2 (1,9%)
Neoplasia	7 (6,5%)
Hiperplasia folicular linfoide	3 (2,8%)
Atrofia vellositaria yeyunal	1 (0,9%)
Divertículo intestino delgado	1 (0,9%)
Normal	25 (23,4%)
Insatisfactoria	3 (2,8%)
Tratamiento	
Específico	31 (29%)
Sintomático	54 (50,2%)
Ninguno	22 (20,6%)

Tabla 2. Presencia de sangrado intestinal en función de presentación clínica.

Sospecha de sangrado	Ausencia de sangrado N = 53	Sangrado Intestinal N = 23
Oculto	45	12
Manifiesto	8	11

Tabla 3. Presencia de sangrado intestinal en función de presentación clínica.

Sospecha de sangrado	Tratamiento endoscópico o quirúrgico N = 22	Tratamiento sintomático o sin tratamiento N = 50
Oculto	13	40
Manifiesto	9	10

hospitalario de tercer nivel, con especial atención en la detección del sangrado intestinal, según las nuevas definiciones del mismo estipuladas en la guía de práctica clínica de la AGC sobre el manejo y diagnóstico del sangrado de intestino delgado. Encontramos que el potencial sangrado intestinal, bien la forma oculta (anemia ferropénica) o bien manifiesta (melenas o hematoquecia) fue la indicación principal de realización de CE constituyendo casi el 75% de las indicaciones de CE en nuestro centro, seguida a distancia de la diarrea crónica (15%). Dentro de la sospecha de sangrado intestinal, observamos que la anemia ferropénica fue la principal indicación, pero únicamente se evidenció sangrado intestinal en 21,05% de estos pacientes, mientras que en aquellos pacientes que exteriorizaron sangrado intestinal en forma de melena o hematoquecia, la tasa de detección de hemorragia intestinal llegó a ser de más del 50%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,002$) lo cual indica que los potenciales sangrados de intestino delgado suelen corroborarse en mayor proporción en aquellos pacientes que manifiestan el sangrado con respecto a los que no lo hacen y siendo por tanto más rentable la realización de la CE en los primeros. A su vez, teniendo en cuenta el modo de presentación, el tratamiento endoscópico o quirúrgico se pautó en casi el 50% de los pacientes con exteriorización de sangrado frente al 24,5% de los pacientes con anemia crónica, diferencias que se encuentran muy próximas a la significación estadística ($p=0,06$) y que probablemente se corroboraran ampliando el tamaño muestral. Globalmente, la realización de CE motivó al tratamiento específico (endoscópico, quirúrgico, antibióticos, mesalazina y dieta sin gluten) en 31 casos (29%), modificando por tanto su realización la conducta en el caso.

La CE presenta varias ventajas con respecto a otros métodos de exploración del intestino delgado, puesto que supone un método no invasivo de visualización de la mayoría de la mucosa de este mismo, lo cual no es posible con la enteroscopia de

pulsión^{6,7}. Sus principales desventajas radican en la imposibilidad de toma de muestra o intervención terapéutica, así como la presencia de un importante número de exploraciones insatisfactorias⁸. El riesgo principal de la técnica radica en la posibilidad de retención de la cápsula⁹ siendo factores predisponentes la presencia de enfermedad de Crohn, el consumo prolongado de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la radioterapia abdomino-pélvica^{5,10}, si bien raramente produce obstrucción⁹.

Dentro de sus indicaciones, la más importante consiste en la evaluación de un potencial sangrado a nivel intestinal. El intestino delgado debe ser considerado como fuente de sangrado en pacientes con sangrado digestivo tras la realización de EDA y EDB, clasificándose como sangrado de intestino delgado en caso de detectar la fuente del mismo a este nivel (distal a la papila de Vater y/o proximal a la válvula ileocecal) y reservando el término HDOO para aquellos casos en los que no se detecta fuente de sangrado mediante cápsula endoscópica, enteroscopia o técnicas de imagen. Los términos hemorragia oculta y manifiesta hacen referencia a aquellos sangrados de intestino delgado confirmados que se presentaron como anemia ferropénica o sangre oculta en heces en el primer caso, o como melena o hematoquecia en el segundo⁴. La prevalencia de lesiones sangrantes a nivel del intestino delgado se estima en un 5-10%¹¹ dependiendo el tipo de lesión responsable de la edad, de tal modo que la enfermedad inflamatoria intestinal y el divertículo de Meckel constituyen hallazgos típicos de individuos menores de 40 años y las angiodisplasias y otras lesiones vasculares o las ulceraciones por AINEs son más frecuentes en pacientes mayores de 40 años. Las lesiones neoplásicas y las lesiones de Dieulafoy pueden aparecer en ambos rangos de edad^{4, 12, 13}.

Nuestro estudio revela una mayor rentabilidad diagnóstica de la cápsula endoscópica en aquellos casos de potencial sangrado intestinal manifiesto comparado con aquellos con potencial sangrado intestinal oculto, como demuestran otros estudios previamente^{14,15} en los que se pone de manifiesto a su vez que dicha rentabilidad diagnóstica aumenta conforme más próximo al episodio de sangrado se realiza la exploración. Por otro lado, se ha puesto de manifiesto que el uso de la cápsula endoscópica conduce a una intervención endoscópica o quirúrgica hasta en el 37-87% de los pacientes según algunas series^{14,16} y más del 50% de los pacientes se mantienen libres de transfusión sanguínea tras una intervención indicada tras la CE, resultando por todo, una técnica esencial en el manejo del sangrado intestinal^{17,18}.

Si bien el potencial sangrado intestinal es la principal indicación de realización de CE, esta se ha visto útil para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Crohn, el seguimiento de la enfermedad celíaca y en síndromes polipósicos¹⁹ llegando a encontrar hallazgos relevantes hasta en el 67% de los casos según algunas series²⁰.

En conclusión, nuestro estudio pone de manifiesto la capacidad de la CE en la detección de lesiones de intestino delgado, consiguiendo detectar lesiones en casi el 75% de los casos y aportando un tratamiento específico en el 30%, siendo por tanto una herramienta de utilidad en el diagnóstico de lesiones de intestino delgado destacando aquellos pacientes que presentan potencial sangrado intestinal manifiesto.

Bibliografía

1. 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;100:2407-18.
2. Pioche M, Gaudin JL, Filoche B, Jacob P, Lamouliatte H, Lapalus MG et al. Prospective, randomized comparison of two small-bowel capsule endoscopy systems in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 2011;73(6):1181-1188
3. Zuckerman GR, Prakash C, Askin MP, et al. AGA technical review on the evaluation and management of occult and obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2000;118:201-21
4. Gerson, LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG clinical guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1265-1287.
5. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010;71(2):280-286.
6. Lewis BS, Swain P. Capsule endoscopy in the evaluation of patients with suspected small intestinal bleeding: Results of a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:349.
7. Costamagna G, Shah SK, Riccioni ME, Foschia F, Mutignani M, Perri V et al. A prospective trial comparing small bowel radiographs and video capsule endoscopy for suspected small bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 123:999.
8. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:280.
9. McAlindon ME, Ching HL, Yung D, Sidhu R, Koulaouzidis A. Capsule endoscopy of the small bowel. *Ann Transl Med*. 2016;4(19):369.
10. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut* 2008;57:125-36.
11. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:419-24.
12. Sone Y, Kumada T, Toyoda H, Hisanaga Y, Kiriya S, Tanikawa M. Endoscopic management and follow up of Dieulafoy lesion in the upper gastrointestinal tract. *Endoscopy* 2005;37:449-53.
13. Cangemi DJ, Patel MK, Gomez V, Cangemi JR, Stark ME, Lukens FJ. Small bowel tumors discovered during double-balloon enteroscopy: analysis of a large prospectively collected single-center database. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:769-72.
14. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abiatti C, Beccari C, Rossini FP et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126:643-53.

15. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, Sunada K, Miyata T, Hayashi Y, et al. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:151-8.
16. Ben Soussan E, Antonietti M, Herve S, Savoye G, Ramirez S, Leclaire S, et al. Diagnostic yield and therapeutic implications of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:1068-73.
17. Delvaux M, Fassler I, Gay G. Clinical usefulness of the endoscopic video capsule as the initial intestinal investigation in patients with obscure digestive bleeding: validation of a diagnostic strategy based on the patient outcome after 12 months. *Endoscopy* 2004;36:1067-73.
18. Estevez E, Gonzalez-Conde B, Vazquez-Iglesias JL, de los Angeles Vázquez-Millán M, Pértega S, Alonso PA et al. Diagnostic yield and clinical outcomes after capsule endoscopy in 100 consecutive patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:881-8.
19. Enns RA, Hookey L, Armstrong D, Bernstein CN, Heitman SJ, Teshima C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Use of Video Capsule Endoscopy. *Gastroenterology* 2017; 152:497.
20. Redondo-Cerezo E, Pérez-Vigara G., Pérez-Sola A., Gómez-Ruiz CJ, Chicano MV, Sánchez-Manjavacas N et al. Diagnostic yield and impact of capsule endoscopy on management of patients with gastrointestinal bleeding of obscure origin. *Digest Dis Sci* 2007;52(5):1376-1381.

NEUROFISIOLOGÍA GASTRODUODENAL Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

GASTRODUODENAL NEUROPHYSIOLOGY AND DIAGNOSTIC TECHNIQUES

J. Serra-Pueyo

Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.

Resumen

En esta revisión nos marcamos como objetivos conocer los mecanismos fisiopatológicos de la actividad motora y sensorial del estómago y encuadrar las pruebas diagnósticas más relevantes para el estudio de la patología motora del estómago.

Palabras clave: función gástrica, vaciamiento gástrico, manometría gastrointestinal.

Abstract

In this review we aim to know the pathophysiological mechanisms of the stomach motor and sensory activity and to frame the most relevant diagnostic tests for the study of the stomach motor pathology.

Keywords: gastric function, gastric emptying, gastrointestinal manometry.

Función motora del estómago

El estómago es la primera estación de llegada de los alimentos ingeridos, por ello va a tener una doble función:

- 1) permitir el almacenaje de los alimentos ingeridos para que no lleguen rápidamente al duodeno.
- 2) Iniciar una primera digestión y pulverización de los alimentos y su vaciado progresivo al duodeno.

Para realizar estas funciones diferenciadas el estómago podemos dividirlo en dos mitades funcionalmente diferenciadas¹:

El fondo gástrico: El fondo es la parte más proximal del estómago. Su función principal es el almacenaje de los alimentos rápidamente ingeridos, y su progresiva liberación al antro a lo largo del proceso de la digestión. Para realizar esta función el fondo está dotado de una actividad motora de tipo tónico, es decir, cambios en el tono del estómago van a permitir las funciones del mismo. En condiciones de ayuno, el fondo gástrico está contraído, pero al llegar los alimentos al estómago se producen unos reflejos, principalmente mediados por el sistema nervioso parasimpático (vagal), que producen una relajación del fondo aumentando su capacidad, lo que permite el almacenaje de grandes cantidades de alimento ingeridas en un corto espacio de tiempo. Posteriormente, a medida que los alimentos van siendo liberados al intestino delgado, se produce una contracción lenta y progresiva del fondo que provocará la progresiva liberación de los alimentos almacenados hacia el antro gástrico.

CORRESPONDENCIA

J. Serra-Pueyo
Servicio de Digestivo. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.
serra.jordi@terra.es

Fecha de envío: 04/06/2017
Fecha de aceptación: 12/06/2017

El área antro-pilórica. La función de la zona antro-pilórica es la trituración mecánica de los alimentos para reducirlos a partículas de 1-2 mm antes de ser expulsados hacia el duodeno. Para ello, la actividad motora del antro consiste en ondas fásicas potentes que se van a generar hacia un píloro cerrado, lo que va a producir una trituración mecánica de los alimentos. En condiciones de ayuno, la zona antro-pilórica tiene una actividad motora cíclica que va a tener tres fases diferenciadas²: fase I de quiescencia o ausencia de actividad, fase II de actividad desordenada y fase III, o complejo motor migratorio, que consistirá en un periodo de ondas peristálticas propulsivas que van a permitir la eliminación de las secreciones gástricas producidas durante los periodos de ayuno. Cuando iniciamos la ingesta, la actividad motora cambia a un patrón de ingesta postprandial, en el que potentes ondas fásicas van a iniciar la trituración de los alimentos. Cuando las partículas alimentarias tengan un tamaño de 1 mm van a ser evacuadas hacia el intestino delgado. Al final de la digestión la actividad motora postprandial retornará al patrón de ayuno.

Estudio de la función motora del estómago

Debido a su actividad diferencial, los métodos utilizados para el estudio de la actividad motora del fondo y del antro-píloro son diferentes.

Barostato electrónico³

El barostato electrónico permite el estudio de los cambios en el tono de las vísceras huecas. Por ello, es la técnica de elección para estudiar la actividad motora del fondo. Básicamente el barostato lo que hace es medir los cambios en el tono como cambios en el volumen de aire en el interior de una bolsa intragástrica mantenida a presión fija. Así, cuando se produce una relajación del fondo, la presión que las paredes del estómago ejercen sobre la bolsa baja, por lo que el barostato inyectará aire para restablecer la presión intrabalon. Por el contrario, cuando se contrae el estómago se producirá un incremento en la presión intrabalon que se corregirá inmediatamente mediante la aspiración de aire. El volumen presente en el interior del balón intragástrico se registra continuamente en un ordenador, lo que permite cuantificar los cambios en el tono del estómago de forma continua.

En la práctica clínica el barostato electrónico nos permite valorar la actividad motora basal (tono gástrico)³, las respuestas reflejas adaptativas del fondo durante la ingesta⁴, y la acción de fármacos sobre el fondo del estómago. Además, el barostato electrónico es una herramienta muy útil para el estudio de la sensibilidad del estómago. Este aspecto es relevante pues una de las características de los pacientes con trastornos funcionales digestivos es la hipersensibilidad visceral. Para ello, se aplican presiones crecientes en el balón intragástrico para que éste distienda progresivamente las paredes del estómago, mientras se pide al paciente que nos indique la intensidad de las sensaciones inducidas por la distensión en un cuestionario de percepción⁵.

Manometría gastrointestinal

La manometría gastrointestinal consiste en la medición de las presiones generadas en el antro e intestino delgado mediante sondas de manometría similares a las utilizadas para

realizar manometría de otros segmentos del tubo digestivo como el esófago. Para ello se utiliza una sonda que incorpora varios puntos de registro, de forma convencional 8 puntos de registro, que abarcan desde el antro del estómago hasta el yeyuno⁶. El registro de las presiones inducidas por las contracciones fásicas del tubo digestivo se realiza generalmente durante cinco horas. Primero se realiza un registro de la actividad motora en ayunas durante 3 horas, y posteriormente se le da al paciente una comida estandarizada y se registra la actividad motora postprandial durante un periodo adicional de dos horas. La manometría gastrointestinal nos permitirá diferenciar tres tipos fundamentales de alteraciones motoras: Alteraciones de origen neuropático, que se caracterizan básicamente por una actividad motora desordenada, alteraciones de origen miopático, que se caracteriza por una actividad motora ordenada pero débil, y patrones motores de lucha característicos de la obstrucción intestinal⁷.

Vaciamiento gástrico

La finalidad de toda la actividad motora del tubo digestivo es favorecer un vaciamiento gástrico ordenado y apropiado que permita la llegada de los alimentos al intestino delgado de forma adecuada para permitir su correcta absorción y nutrición del individuo. Por ello, el estudio del vaciamiento gástrico es relevante, tanto desde el punto de vista fisiológico, como en el estudio de patología digestiva en la que se sospeche una alteración del vaciamiento, como es el caso de pacientes con digestiones subjetivamente lentas y pesadas o con náuseas y vómitos. El estudio del vaciamiento gástrico puede realizarse mediante diversas metodologías, pero la técnica oro es la gammagrafía⁶. Esta técnica tiene la ventaja de que es incruenta, no requiere intubación, y es completamente fisiológica ya que valora el tránsito de alimentos normales mientras el paciente está deambulando libremente. Para ello se da al paciente una comida estandarizada, marcada con una sustancia radioactiva, generalmente ⁹⁹Tecnecio para sólidos y ¹¹¹Indio para líquidos, y se registra mediante una gammacámara la distribución de la radioactividad en el tubo digestivo durante un periodo postprandial de 4 horas. Mediante esta técnica se generan curvas de vaciamiento gástrico para sólidos y para líquidos que nos van a permitir diagnosticar alteraciones en el vaciamiento gástrico⁸.

Conclusión

Desde el punto de vista funcional el estómago puede dividirse en dos compartimentos diferenciados, el fondo gástrico, que tiene como función el almacenamiento de los alimentos y su liberación controlada al antro, y el antro-píloro que tiene la función de triturar y mezclar los alimentos en partículas pequeñas que van a liberarse progresivamente al intestino delgado.

El estudio de la función motora del estómago se realiza mediante técnicas específicas que valoran los cambios en el tono del estómago, mediante el barostato electrónico, y la actividad motora fásica del antro-píloro, mediante manometría gastrointestinal. La sensibilidad del estómago puede estudiarse mediante distensiones aplicadas con el barostato electrónico. Por último, el vaciamiento gástrico se puede cuantificar mediante técnicas como la gammagrafía. El uso de estas tecnologías es importante en el diagnóstico diferencial de pacientes con síntomas epigástricos

graves e invalidantes, ya que permite identificar trastornos motores del estómago, y diferenciarlos de trastornos funcionales digestivos.

Bibliografía

1. Serra-Pueyo J, Camello-Almaraz PJ. Función motora gástrica. In: Lacima G, Serra J, Minguez M, Accarino A, eds. Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2015: 123-129.
2. Houghton LA, Read NW, Hedde R, Maddern GJ, Downton J, Toouli J, et al. Motor activity of the gastric antrum, pylorus, and duodenum under fasted conditions and after a liquid meal. *Gastroenterology* 1988; 94: 1276-1284.
3. Azpiroz F, Malagelada JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. *Gastroenterology* 1987; 92: 934-943.
4. Notivol R, Coffin B, Azpiroz F, Mearin F, Serra J, Malagelada JR. Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distention. *Gastroenterology* 1995; 108: 330-336.
5. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, Malagelada JR. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991; 101: 999-1006.
6. Camilleri M, Hasler WL, Parkman HP, Quigley EM, Soffer E. Measurement of gastrointestinal motility in the GI laboratory. *Gastroenterology* 1998; 115: 747-762.
7. Camilleri M, Bharucha AE, di Lorenzo C, Hasler WL, Prather CM, Rao SS, et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20: 1269-1282.
8. Accarino A, Aguade-Bruix S. Vaciamiento gástrico. In: Lacima G, Serra J, Minguez M, Accarino A, eds. Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2015: 551-560

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

HEPATOBIILIARY MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

M. Rojas-Feria¹, M. Castro-Fernández¹, E. Suárez¹, L. Grande-Santamaría¹, J. Ampuero², M. Romero-Gómez²

¹UGC Enfermedades Digestivas. Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

²UGC Enfermedades Digestivas IC V Macarena-V Rocío. Instituto de Biomedicina (IBIS). Sevilla.

Resumen

Hasta un 30% de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) pueden presentar alteración del perfil hepático, lo que supone un reto diagnóstico para el gastroenterólogo, requiriéndose habitualmente la participación del hepatólogo en su diagnóstico. La alteración de la bioquímica hepática puede deberse, entre otras, a una manifestación extraintestinal de la enfermedad, a una reactivación viral durante el tratamiento inmunosupresor o a hepatotoxicidad.

Las manifestaciones extraintestinales son frecuentes en la EII, apareciendo en un 15-40% de los pacientes. Entre ellas, las articulares son las más prevalentes, seguidas por las cutáneas, oculares y hepatobiliares. Las manifestaciones hepatobiliares aparecen tanto en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) como con colitis ulcerosa (CU) y típicamente no se correlacionan con la actividad de la enfermedad. La manifestación con relevancia clínica, más frecuente en la EII, es la colangitis esclerosante primaria (CEP), más prevalente en la CU. Aproximadamente, un 5% de los pacientes con CU desarrollan CEP, estando en ellos aumentado el riesgo de cáncer de colon y de colangiocarcinoma. Otras manifestaciones

descritas en la EII son la hepatitis autoinmune (HAI), la colangiopatía asociada a IgG4, la colangitis biliar primaria, la amiloidosis hepática, la hepatitis granulomatosa, la colelitiasis, la trombosis venosa portal, el absceso hepático y la enfermedad grasa hepática no alcohólica.

La reactivación de la hepatitis B durante el tratamiento inmunosupresor de la EII, constituye una preocupación, recomendándose el cribado de la misma y la vacunación a todos los pacientes con EII y serología negativa. La profilaxis de la reactivación con entecavir o tenofovir durante 6-12 meses tras la supresión de los inmunosupresores es obligatoria en aquéllos con HBsAg positivo, independientemente de la carga viral. Aquéllos con HBsAg negativo y antiHBc positivo, con o sin antiHBs, deberían ser monitorizados estrechamente, con determinación del perfil hepático y carga viral hasta 12 meses después de la supresión de la inmunosupresión, y deberían ser tratados si la carga viral aumenta. Por otro lado, la terapia inmunosupresora no promueve reactivación de la hepatitis C.

La mayoría de los fármacos empleados en la EII puede inducir hepatotoxicidad, aunque la incidencia de efectos adversos serios es baja. La hepatotoxicidad inducida por salicilatos es infrecuente y generalmente con escasa relevancia clínica. Hasta en el 14% de los pacientes con EII se describe hepatotoxicidad inducida por metotrexate, dosis dependiente. Se han descrito casos de hepatotoxicidad en relación con los biológicos, más frecuentemente con infliximab. Las tiopurinas se han asociado a enfermedad venoclusiva hepática, hiperplasia nodular regenerativa

CORRESPONDENCIA

María Rojas Feria
UGC Enfermedades Digestivas. Hospital de Valme.
Avda Bellavista S/N. 41014. Sevilla.
mrojasferia@gmail.com

Fecha de envío: 05/06/2017

Fecha de aceptación: 16/07/2017

y peliosis hepática. La determinación del perfil hepático rutinario se recomienda durante al menos el primer mes de tratamiento con estos fármacos.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, manifestaciones hepatobiliares, manifestaciones extraintestinales, colangitis esclerosante primaria, hepatotoxicidad, hepatitis B, hepatitis C.

Abstract

Abnormal liver biochemical tests are present in up to 30 percent of patients with inflammatory bowel disease (IBD), a diagnostic challenge for gastroenterologists, usually requiring the participation of hepatologists to make a diagnosis. The alteration of the liver biochemical testing can be due, among other reasons, to an extraintestinal manifestation of the disease, to a viral reactivation during the immunosuppressive therapy or to hepatotoxicity.

Extraintestinal manifestations are frequent in IBD, being present in 15-40% of patients. The most prevalent manifestations are the articular ones followed by cutaneous, ocular and hepatobiliary manifestations. Hepatobiliary manifestations occur in both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) patients and they do not typically correlate with disease activity. Primary sclerosing cholangitis (PSC) is the most common hepatobiliary manifestation of IBD, and is more prevalent in UC. It is estimated that approximately 5% of patients with UC develop PSC and that the prevalence of UC in PSC is up to 90%. Cholangiocarcinoma and colon cancer risk increases in these patients. Less common disorders include autoimmune hepatitis (AIH), IgG4-associated cholangiopathy, primary biliary cirrhosis, hepatic amyloidosis, granulomatous hepatitis, cholelithiasis, portal vein thrombosis, liver abscess, and non-alcoholic fatty liver disease.

Hepatitis B reactivation during immunosuppressive therapy of IBD is a major concern, being screening and vaccination recommended in all patients with IBD and negative serology. Prevention of reactivation with entecavir or tenofovir is mandatory for 6-12 months after suppression of immunosuppressants in cases with HBsAg positive, regardless of viral load. HBsAg negative and antiHBc positive patients, with or without antiHBs, should be closely monitored, measuring ALT and HBVDNA up to 12 months after the end of immunosuppression, and treated if viral load increase. On the other hand, immunosuppressive therapy does not seem to favor the reactivation of hepatitis C.

Most drugs used in IBD treatment may induce hepatotoxicity, although the incidence of serious adverse events is low. Abnormalities in liver biochemical tests associated to aminosalicylates are uncommon and usually have no clinical significance. Methotrexate hepatotoxicity has been described in 14% of patients with IBD and it is dose-dependent. Biologics-related hepatotoxicity is rare, being most frequently present in patients treated with infliximab. Thiopurines have been associated with hepatic veno-occlusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatic peliosis. Routinely liver biochemical tests are recommended, especially during the first months of treatment.

Keywords: inflammatory bowel disease, hepatobiliary manifestations, extraintestinal manifestations, primary sclerosing cholangitis, hepatotoxicity, hepatitis B, hepatitis C.

Enfermedades hepáticas asociadas a la EII

Las enfermedades hepatobiliares constituyen una manifestación extraintestinal de la EII y típicamente siguen un curso independiente a la actividad de la enfermedad, presentándose tanto en la CU como en la EC (Tabla 1).

Manifestaciones extraintestinales propias de la EII

1. CEP

La CEP es un proceso fibroesclerosante crónico del árbol biliar intra y extrahepático, y es la manifestación hepatobiliar con relevancia clínica, más frecuente de la EII.

Epidemiología

Aproximadamente, el 70-80% de los pacientes con CEP tienen concomitantemente una EII y entre el 1,4-7,5% de los pacientes con EII desarrollan una CEP¹. Es más prevalente en varones, en la CU y en pacientes jóvenes. La prevalencia de CU en los sujetos con CEP se estima entre un 25 y 90%, dependiendo de los estudios². En un estudio multicéntrico español³, basado en una

Tabla 1. Manifestaciones hepatobiliares asociadas a la EII.

Manifestaciones extraintestinales propias de la EII	Colangitis esclerosante primaria CEP de pequeño conducto Sd overlap HAI/CEP Colangiopatía asociada a IgG4 Colangiopatía biliar primaria
Otras manifestaciones hepatobiliares	Amiloidosis hepática Hepatitis granulomatosa Colelithiasis Trombosis venosa portal Abscesos hepáticos EGHNA
Reactivación del VHB o VHC	
Hepatotoxicidad por fármacos	

encuesta, la prevalencia de CU fue del 44%. No obstante, cuando se toman biopsias rectales y sigmoideas de forma rutinaria, la prevalencia de CU se acerca al 90%⁴.

La CEP se caracteriza por una inflamación progresiva, con fibrosis obliterante y destrucción de los conductos biliares intra y extrahepáticos, que ocasiona una enfermedad hepática progresiva e hipertensión portal⁵. Además, los pacientes con CEP pueden desarrollar complicaciones asociadas a la colestasis, estenosis biliares, colangitis, colelitiasis, colangiocarcinoma y cáncer de colon. El diagnóstico de la CEP suele ser más precoz que el de EII, aunque se ha llegado a diagnosticar incluso años después de la realización de una proctocolectomía en pacientes con CU⁶.

Etiología

La etiología permanece sin aclarar. Se han invocado factores genéticos, inmunológicos y ambientales que contribuyen a su patogénesis. Los familiares de primer grado de pacientes con CEP muestran mayor riesgo de CEP y CU, apoyando la predisposición genética asociada a estas condiciones⁷. Se han descrito varios genes de susceptibilidad, como el HLA-B8, HLA-DRB1*0301 (DR3), HLADRB3*0101 (DRw52a) y HLA-DRB1*0401 (DR4)⁸.

Se ha sugerido un mecanismo autoinmune, al ser ambas patologías inmunomediadas y asociarse a otros trastornos autoinmunes. De hecho, pueden estar presentes varios autoanticuerpos, como ANA en el 24-53% de los casos, ASMA en el 13-20% y pANCA en el 65-88% de los pacientes⁹. En un estudio¹⁰, el 97% de los casos con CEP eran positivos al menos para un autoanticuerpo, y el 81% eran positivos para 3 o más. Otras teorías que se han postulado son la respuesta inflamatoria a infecciones bacterianas crónicas o recurrentes, o la isquemia de los conductos biliares¹¹. La teoría más plausible actualmente es que la exposición a un agente ambiental en sujetos predispuestos genéticamente, provoca una respuesta inmunológica anómala, desarrollando la enfermedad.

La EII en pacientes con CEP presenta un comportamiento diferente, mostrando una mayor incidencia de preservación rectal, ileítis por reflujo, colitis extensa, reservoritis tras anastomosis ileoanales, displasia de colon, cáncer de colon y peor pronóstico¹²⁻¹⁵. Los pacientes con CU y CEP generalmente presentan menor grado de inflamación colónica y un curso más leve, comparado con los pacientes sin CEP. Además, los pacientes con CEP que requieren trasplante hepático, presentan menor actividad histológica y menor necesidad de colectomía¹⁶.

Diagnóstico

La mayoría de los pacientes con CEP están asintomáticos al diagnóstico. El diagnóstico debe considerarse ante la alteración del perfil hepático en pacientes con EII, generalmente ante una elevación de la fosfatasa alcalina¹⁷. En pacientes sintomáticos, la astenia y el prurito son frecuentes. Otros síntomas menos frecuentes son el dolor abdominal, la ictericia y la pérdida de peso. La colangitis acontece en el 10-15% de los pacientes durante el curso de la enfermedad. La bioquímica hepática suele mostrar un patrón colestásico, asociado generalmente a una hipergammaglobulinemia (30% de los casos), a una elevación de los niveles séricos de IgM

(40-50%) y a p-ANCA (30-80%). Los niveles de transaminasas no suelen sobrepasar las 300 UI/l. Los niveles de albúmina suelen disminuir en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que la hipoalbuminemia precoz suele indicar actividad de la EII.

El diagnóstico se establece con la demostración de estenosis y dilataciones difusas de la vía biliar intra y extrahepática. En el 41% de los casos, la vesícula biliar y el conducto cístico se afectan. En estadios precoces, la única manifestación que puede encontrarse es la ulceración superficial de los conductos biliares. La colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) se considera la técnica gold-standard para el diagnóstico, siendo diagnóstica y terapéutica, ante la presencia de estenosis. La colangiografía RM presenta una alta sensibilidad y especificidad, sin los riesgos de la CPRE¹⁸. La biopsia hepática sólo se recomienda en casos de sospecha de CEP de pequeño conducto¹⁹. El hallazgo histológico más específico es la fibrosis obliterante de los pequeños conductos, con fibrosis concéntrica periductal en capas de cebolla. Otras anomalías son inespecíficas y similares a las encontradas en la colangitis biliar primaria. La biopsia hepática es útil para la estratificación de la enfermedad y para determinar el pronóstico. Ludwig describió 4 estadios de la CEP basados en las características morfológicas²⁰.

Pronóstico

La CEP es una enfermedad progresiva, que en estadios avanzados progresa a cirrosis, hipertensión portal y fallo hepático. La supervivencia media sin trasplante hepático es de unos 12 años, siendo menor en los pacientes sintomáticos en el momento del diagnóstico²¹. La coexistencia de una EII empeora el pronóstico, al asociarse a menor edad al diagnóstico, al desarrollo de complicaciones malignas, displasia y/o cáncer de colon^{22, 23}. Los pacientes con CEP generalmente desarrollan complicaciones derivadas de la enfermedad hepática avanzada con hipertensión portal, como varices, ascitis y encefalopatía hepática. Como clasificación de progresión y pronóstico se utiliza el Score de Mayo, basado en la edad, bilirrubina sérica, albúmina, aspartato aminotransferasa y la presencia de sangrado por varices²⁴. Otras complicaciones incluyen la esteatorrea y la deficiencia en vitaminas liposolubles, secundaria a la colestasis crónica, amiloidosis por depósito de amiloide A en los tejidos, debido al proceso inflamatorio crónico, estenosis biliares, colangiocarcinoma y cáncer de colon. El riesgo de colangiocarcinoma está significativamente incrementado en los pacientes con CEP, con una incidencia anual de 1.5%²⁵. Entre los factores de riesgo para su desarrollo, están la presencia de EII, cirrosis hepática, sangrado por varices, estenosis dominante en el árbol biliar e ingesta de alcohol²⁶. Los síntomas de sospecha son la ictericia progresiva, la pérdida de peso y el dolor abdominal. El diagnóstico es difícil porque las técnicas de imagen y la citología presentan una baja sensibilidad para el diagnóstico precoz. No obstante, tanto la CPRE como la citología de las estenosis son muy específicas. El pronóstico es devastador, con una tasa de supervivencia del 10% a los 2 años del diagnóstico, y con una tasa de recurrencia tras el trasplante hepático del 20-25%. Los pacientes con CEP tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de vesícula, cáncer de páncreas, y en caso de cirrosis, hepatocarcinoma. En los pacientes con CU también se ha descrito mayor riesgo de displasia/cáncer colorrectal, incluso después del trasplante hepático. La severidad y la duración de la CEP no se asocia significativamente con el riesgo de cáncer de colon. En los

pacientes con reservorios ileoanales, el riesgo de displasia persiste tras la colectomía²⁷. Por tanto, el cribado del cáncer se recomienda en los pacientes con CEP y CU.

Tratamiento

El tratamiento de la CEP asociada a la EII no difiere de la que no se asocia a ella. Ninguna terapia ha demostrado ser efectiva, por lo que el objetivo del tratamiento es el control de los síntomas y el manejo de las complicaciones. El ácido ursodeoxicólico (AUDC) es eficaz en mejorar la bioquímica hepática, pero no tiene eficacia en mejorar la histología, la supervivencia libre de trasplante, los requerimientos para el trasplante, el desarrollo de colangiocarcinoma ni la incidencia de muerte^{28, 29}. En un metaanálisis, el AUDC no disminuyó el riesgo de adenomas ni de cáncer de colon³⁰. Los inmunosupresores, los quelantes y los esteroides se han usado sin éxito.

El trasplante hepático es la única terapia que puede cambiar el desenlace de la enfermedad. El momento apropiado para el trasplante puede ser difícil de determinar, ya que la mayoría de los pacientes con enfermedad avanzada no muestran signos de fallo hepático. Las tasas de supervivencia tras el trasplante hepático a los 5 y 10 años son del 85% y 70%, respectivamente³¹. No obstante, la CEP recurre en el trasplante en el 20-25% de los casos.

El manejo endoscópico de la CEP está indicado en caso de colangitis, ictericia o sospecha de colangiocarcinoma. La dilatación endoscópica de estenosis dominantes, con o sin la colocación de prótesis biliares, ha demostrado aliviar la colestasis y mejorar la analítica hepática, aunque no previene la progresión de la enfermedad³².

2. Colangitis esclerosante de pequeño conducto (CEPC)

La CEPC se caracteriza por hallazgos de laboratorio e histológicos similares a la CEP, pero con un colangiograma normal. La presencia de EII se requiere para el diagnóstico de esta entidad³³. En un estudio multicéntrico, el 80% de los pacientes con CEPC presentaron concomitantemente una EII (78% CU y 21% EC)³⁴. Se ha observado progresión de esta enfermedad a CEP en el 12-23% de los casos. La CEPC se asocia a mejor pronóstico, al no haberse descritos casos de colangiocarcinoma. Algunos pacientes pueden requerir trasplante hepático en caso de enfermedad hepática avanzada, pudiendo recurrir la enfermedad en el injerto. En pacientes con EII con función hepática alterada y colangiografía normal, se recomienda la biopsia hepática para descartar esta enfermedad.

3. Síndrome de overlap Hepatitis autoinmune/CEP

Esta entidad se ha descrito en pacientes con EII, especialmente con CU³⁵. El diagnóstico se sospecha en pacientes que presentan características de ambas entidades, requiriendo un diagnóstico definitivo de HAI basado en los criterios del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune, que incluyen criterios demográficos, histológicos y de laboratorio³⁶. El diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico es controvertido. En estudios previos se han descrito casos que inicialmente se presentaban con

alteraciones de laboratorio tanto de HAI como de ambas entidades, con colangiografía normal, que sólo desarrollaban características de CEP durante la evolución de la enfermedad^{36, 37}. Puede afectar a los conductos biliares intra y extrahepáticos. La terapia convencional con corticoides, solos o en asociación con AUDC (13-15 mg/Kg/día) es efectiva de forma variable. La ciclosporina, el mofetil micofenolato y la budesonida, han sido beneficiosas en pacientes seleccionados. Las características colestásicas influyen en el pronóstico de la HAI³⁸.

4. Colangiopatía asociada a IgG4 (CAI)

La colangiopatía asociada a IgG4 es una enfermedad biliar de patogénesis desconocida, descrita en la CU³⁹. Es indistinguible de la CEP en el patrón colangiográfico, aunque muestra distintas características histológicas. El diagnóstico requiere que exista afectación sistémica, elevación de IgG4 en suero (> 135 mg/dL) y criterios histológicos⁴⁰. Los niveles de IgG4 se han observado hasta en el 9-36% de los pacientes con CEP, aunque suelen ser significativamente menores a los que presentan CAI⁴¹. La identificación de células plasmáticas IgG4 que infiltran los conductos biliares y otros órganos, es decisivo para alcanzar el diagnóstico^{39, 40}. Clínicamente, los pacientes con CAI son de edad más avanzada que aquéllos con CEP. La ictericia obstructiva puede ser el primer síntoma de la enfermedad, síntoma infrecuente en la CEP⁴². Los esteroides constituyen el tratamiento de elección, resolviendo la ictericia y mejorando los parámetros de laboratorio, reduciendo los niveles séricos de IgG4 y revirtiendo las estenosis⁴³. La azatioprina deberá considerarse junto con la dilatación de estenosis intrahepáticas, en aquéllos con recidiva tras el tratamiento esteroideo⁴⁴.

5. Colangiopatía biliar primaria (CBP)

La CBP se asocia frecuentemente a varias enfermedades autoinmunes, incluyendo el síndrome de Sjögren, la tiroiditis crónica y la artritis reumatoide, aunque su asociación con la EII es infrecuente⁴⁵. Se han descrito algunos casos en la literatura, afectando con más frecuencia a varones, con enfermedad hepática poco avanzada^{46, 47}.

Otras manifestaciones hepatobiliares

1. Amiloidosis hepática

La amiloidosis secundaria es una complicación inusual de la EII, más frecuente en la EC que en la CU (0,9% vs 0,07%)⁴⁸. La actividad inflamatoria en el colon contribuye al depósito de amiloide en los vasos y sinusoides de los órganos, incluido el hígado. Puede presentarse como una hepatomegalia asintomática, siendo más frecuente en varones con enfermedad colónica. El tratamiento se basa en controlar la inflamación intestinal, disminuyendo así la liberación de amiloide A⁴⁹. En algunos casos, la colchicina puede ser efectiva.

2. Hepatitis granulomatosa

La hepatitis granulomatosa es una complicación rara de la EC, caracterizada por la presencia de granulomas en el tejido hepático. La principal manifestación es el aumento de enzimas de colestasis, como la fosfatasa alcalina. Generalmente se debe al

empleo de determinados fármacos, como la sulfasalazina⁵⁰. Otras causas, incluyen las neoplasias, infecciones o la EC metastásica⁵¹. Se han usado los corticoides y los inmunosupresores en su tratamiento.

3. Colelitiasis

El riesgo de colelitiasis en la EC es el doble que en los controles sanos, mientras que en la CU es similar al de la población general⁵². La incidencia en la EC aumenta en caso de afectación ileal o resección de este segmento, variando entre un 13 y un 34%⁵³. Los factores de riesgo que se asocian a su desarrollo son la localización ileal, la cirugía y la extensión de la resección ileal. Otros factores son la edad del paciente, la frecuencia de brotes, la duración de la estancia hospitalaria y el uso de nutrición parenteral total. La fisiopatología de la colelitiasis no está bien definida. El mecanismo más plausible es la interferencia en la circulación enterohepática por malabsorción de ácidos biliares, aunque en la EC también se ha descrito la disminución de la motilidad de la vesícula. En los pacientes con anastomosis ileoanal, se ha observado aumento en la concentración de colesterol en la bilis⁵⁴.

4. Trombosis venosa portal

La EII se asocia a un mayor riesgo de complicaciones vasculares, como tromboembolismos arteriales y venosos, que se consideran manifestaciones extraintestinales de la enfermedad. La trombosis venosa portal es un proceso infrecuente, pero grave, con una incidencia aumentada respecto a la población general. En un estudio realizado en la Clínica Mayo⁵⁵, la trombosis venosa portal/mesentérica fue descrita en el 1.3% de los casos con EII, con una mortalidad del 50%. Entre los factores asociados a esta complicación, se describen la cirugía abdominal reciente, el sexo femenino y la edad joven⁵⁶. Los factores relacionados con su patogénesis son diversos, implicándose factores protrombóticos adquiridos en la inflamación, la inmovilización, la extensión de la afectación colónica, la cirugía, el uso de corticoides, de catéteres centrales y el tabaco^{57, 58}. Además, los pacientes con EII suelen presentar recuentos elevados de plaquetas, factor V, factor VIII y fibrinógeno, así como disminución de los niveles de antitrombina III. El tratamiento de elección lo constituyen los anticoagulantes, tanto heparina de bajo peso molecular como anticoagulantes orales, incluso durante los episodios de hemorragia digestiva. En la presencia de estados de hipercoagulabilidad genéticos, se recomienda valorar anticoagulación mantenida⁵⁹.

5. Abscesos hepáticos

La asociación entre la EII y los abscesos hepáticos es infrecuente^{60, 61}, aunque éstos pueden constituir la primera manifestación de una EC⁶². Su desarrollo puede deberse a extensión directa desde abscesos intrabdominales o a propagación bacteriana por la porta, por aumento de la permeabilidad de la pared intestinal. Entre los factores de riesgo se han descrito los abscesos intrabdominales, la EC fistulizante, la malnutrición, el tratamiento con esteroides y con metronidazol.

6. Enfermedad grasa hepática no alcohólica (EGHNA)

La EGHNA es un síndrome que abarca desde la esteatosis hepática simple a la esteatohepatitis y a las formas terminales de

enfermedad hepática⁶³. La esteatosis se ha descrito en cerca del 50% de las biopsias patológicas de los pacientes con EII y se ha descrito con la CU severa. Se ha relacionado con la severidad de la enfermedad, con la malnutrición, hipoproteinemia y el uso de corticoides⁶⁴. En USA, la EGHNA es mucho menos frecuente en la población con EII que en la población general (8,2% vs. 33,6%)⁶⁵. No obstante, en la EII se requieren menos factores de riesgo para el desarrollo de EGHNA que en la población general. En un análisis multivariante, la hipertensión arterial (OR=3,5), la obesidad (OR=2,1), la cirugía del intestino delgado (OR=3,7) y el uso de esteroides (OR=3,7) fueron factores independientes asociados a la EGHNA. La EGHNA es también menos frecuente en aquéllos que reciben terapia antiTNF-alfa.

EII y virus de hepatitis B y C

1. Conceptos generales

La hepatitis viral es una enfermedad frecuente. Se estima que en el mundo unos 350 millones de personas tienen infección crónica por el virus de hepatitis B (VHB) y unos 250 millones de personas infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC)^{66, 67}. Aproximadamente un 20% de los pacientes con infección crónica por VHB o VHC desarrollarán cirrosis y un 5% carcinoma hepatocelular.

La infección crónica VHB es un proceso dinámico, que resulta de la interacción entre la replicación del virus y la respuesta inmunológica del huésped. En su historia natural se pueden diferenciar cinco fases, no necesariamente secuenciales⁶⁸: tolerancia inmune, actividad inmune, portador inactivo, hepatitis crónica HBeAg negativo e infección resuelta.

Por el contrario, la infección crónica VHC no presenta fases diferentes y la lesión hepática progresa de forma más o menos rápida.

En pacientes con hepatitis crónica VHB HBeAg positivo o HBeAg negativo con ADN VHB superior a 2.000 UI/mL y lesión hepática significativa (actividad inflamatoria o fibrosis al menos moderada) se indica tratamiento antiviral con Peginterferón α -2a o preferentemente tenofovir o entecavir.

En pacientes con hepatitis crónica VHC y lesión hepática significativa (fibrosis al menos moderada) el tratamiento óptimo actual consiste en antivirales de acción directa (AAD), en combinaciones diferentes según el genotipo, habitualmente coformuladas y en algunos casos asociados a ribavirina. No está indicado el uso de Peginterferón.

En pacientes con infección VHB o VHC en tratamiento con fármacos inmunosupresores o con quimioterapia, la reactivación viral constituye un problema importante. La reactivación viral se define como un aumento de la carga viral superior a 1 log o su reaparición si era negativa. Esta reactivación puede ir acompañada de un aumento de transaminasas, que si alcanza 3 veces el valor basal se define como hepatitis, con o sin síntomas, y que en algunos casos origina fallo hepático fulminante y muerte.

La frecuencia de reactivación VHB depende del tipo de inmunosupresor utilizado y del estado de la infección VHB al inicio del tratamiento. En un metaanálisis de 14 estudios, en 485 pacientes HBsAg positivo en régimen de quimioterapia, el riesgo medio de reactivación y de hepatitis fue del 33%, con 7% de mortalidad. Entre los factores de riesgo destacaba ser HBeAg positivo y tener carga viral detectable, así como el uso de corticoides o rituximab en el contexto de neoplasias hematológicas⁶⁹.

En pacientes con infección resuelta VHB, el riesgo de reactivación es menor, del 3-10% y de nuevo se asocia a la combinación de corticoides y rituximab en neoplasias hematológicas⁷⁰.

La profilaxis con análogos de nucleótidos desde el inicio del tratamiento hasta al menos 12 meses (18 meses en pacientes tratados con rituximab) después de la suspensión del mismo es más eficaz que el tratamiento una vez desarrollada la reactivación. Un metaanálisis de 21 estudios mostró que la profilaxis con lamivudina redujo la mortalidad⁷¹. La lamivudina se asocia con una tasa de resistencias de 14%-32% en el primer año y de 60%-70% a los 5 años de tratamiento. Como estudios recientes sugieren que entecavir o tenofovir pueden ser utilizados en estos pacientes, se recomienda la profilaxis con estos fármacos⁷².

La frecuencia de reactivación VHC es peor conocida. En un estudio ocurrió hepatitis en 11% de los pacientes en quimioterapia, con reactivación en 36% de los escasos pacientes que tenían carga viral antes y después del tratamiento. El desarrollo de hepatitis se asoció con neoplasias hematológicas y el uso de rituximab⁷³.

No es posible realizar profilaxis para evitar la reactivación VHC.

En los últimos años el tratamiento de la EII ha cambiado sustancialmente por el uso de inmunosupresores (sobre todo azatioprina/mercaptopurina y metotrexate) y terapias biológicas. Hay una tendencia a utilizar estos fármacos de forma más precoz y durante un tiempo más prolongado. Por ello, la preocupación sobre el riesgo de reactivación de la infección VHB o VHC ha aumentado entre los profesionales sanitarios que se dedican a la atención de estas enfermedades. Por otra parte, se debe considerar la posible influencia del tratamiento de la EII en la hepatitis crónica C.

2. Hepatitis B y EII

Los primeros estudios publicados al inicio de la década del 2000 mostraron una prevalencia de infección VHB en pacientes con EII superior a la de la población general, en relación con transfusiones sanguíneas y procedimientos quirúrgicos^{74, 75}. Por el contrario dos estudios recientes, realizados en España y en Francia a partir del año 2005, muestran una prevalencia similar a la de la población general y no diferente en CU y EC, debido a la implantación de medidas preventivas eficaces en el ámbito sanitario (antiHBc en 7,1% de EC y 8% de CU en España y en 2,78% de EC y 1,59% de CU en Francia)^{76, 77}.

La reactivación VHB es un problema en pacientes con EII e infección crónica VHB tratados con inmunosupresores. Se ha descrito un caso aislado de reactivación tras tratamiento con

azatioprina y prednisona con evolución a fallo hepático fulminante que requirió trasplante hepático⁷⁸. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es importante en regular la replicación del VHB⁷⁹. Se han descrito 7 casos de reactivación VHB tras el uso de infliximab en combinación con prednisona y/o azatioprina⁸⁰⁻⁸⁴. Se ha descrito reactivación en pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept o adalimumab, pero no con EII ni en los tratados con certolizumab pegol. No obstante, se espera que el riesgo de reactivación VHB sea similar, ya que se trata de un efecto de clase, cuando estos nuevos antagonistas de TNF- α se utilicen más en práctica clínica. En pacientes con infección resuelta VHB el riesgo es menor, pero se ha descrito un caso de reactivación tras infliximab⁸⁵. Un estudio cooperativo retrospectivo español (REPENTINA) mostró que en pacientes HBsAg positivo tratados con prednisona, azatioprina y/o infliximab el riesgo de reactivación fue del 36% (9/25); 6 de 9 pacientes desarrollaron insuficiencia hepática, de los que 3 requirieron trasplante hepático y 1 falleció. Ningún paciente de los 79 HBsAg negativo con antiHBc positivo desarrolló reactivación. El uso de al menos 2 inmunosupresores fue un factor predictivo independiente de reactivación, pero no el tipo de inmunosupresor. La mayoría de los pacientes sin reactivación recibieron un solo inmunosupresor durante un periodo corto de tiempo⁸⁶.

Las guías de práctica clínica de la AEEH, de la EASL y de la ECCO han revisado en los últimos años las indicaciones de profilaxis de reactivación VHB en pacientes con EII^{88, 87, 88}.

Se recomienda el cribado de hepatitis B con HBsAg, antiHBc y antiHBs en todos los pacientes con EII en el momento del diagnóstico. Esta recomendación se basa en las posibles consecuencias fatales de la reactivación VHB y en la disponibilidad de fármacos antivirales para evitar dicha reactivación.

a) En los pacientes con todos los marcadores negativos se recomienda la vacunación VHB. Las tasas de vacunación en los pacientes con EII son muy variables. En el estudio cooperativo español, el 56% de los menores de 27 años mostraban antiHBs positivos⁷⁶. La respuesta a la vacuna es baja en los pacientes con EII, sobre todo en los tratados con anti-TNF α , incluso utilizando dosis doble (46%). Sin embargo el tratamiento con azatioprina no influye en la respuesta. Se recomienda utilizar un segundo ciclo de vacunación completa con 3 dosis en los no respondedores. Por todo ello se debe iniciar la vacunación lo antes posible en el curso de la enfermedad⁸⁹.

b) En los pacientes HBsAg positivo con ADN VHB superior a 2.000 UI/mL se recomienda iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir, con la misma duración que en pacientes con hepatitis crónica VHB sin EII. Estos pacientes deben ser enviados al hepatólogo para seguimiento posterior.

c) En los pacientes HBsAg positivo con ADN VHB inferior a 2.000 UI/mL o no detectable, y en los pacientes HBsAg negativo con ADN VHB positivo, se recomienda iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir, que se debe mantener hasta 6 o 12 meses después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor. Durante el tratamiento se deben determinar ALT y ADN VHB cada 3 meses para comprobar la eficacia de la profilaxis.

c) En los pacientes HBsAg negativo con antiHBc positivo, con o sin antiHBs, se recomienda seguimiento con ALT y ADN VHB cada 1-3 meses, hasta 6 o 12 meses después de la suspensión del tratamiento. Si se produce aumento de la carga viral, se debe iniciar tratamiento con entecavir o tenofovir, antes de que se desarrolle hepatitis.

3. Hepatitis C y EII

Igual que en la hepatitis B, los estudios publicados en la década del 2000 mostraron una prevalencia de infección por VHC (definida como antiVHC positivo) superior a la población general, sobre todo en pacientes con EC de edad inferior a 50 años⁷⁴. Sin embargo, los dos estudios más recientes muestran una prevalencia similar a la de la población general (2,3% de EC y 1,3% de CU en España y 0,79% de EC y 1,59% de CU en Francia)^{76, 77}.

Existen dudas teóricas sobre la influencia del tratamiento inmunosupresor de la EII en pacientes con infección VHC. Los corticoides pueden aumentar la replicación viral, como se observa en el postrasplante hepático. Ningún estudio ha valorado directamente el efecto de los corticoides en los pacientes con VHC y EII. Un paciente con EC tuvo un brote agudo de infección VHC al suspender los corticoides⁹⁰. Dado que existen alternativas terapéuticas para evitar el uso de corticoides, esta estrategia se debe recomendar en pacientes con infección VHC.

No hay datos sobre la seguridad de los inmunomoduladores en pacientes con EII y hepatitis C. Azatioprina, ciclosporina y micofenolato mofetil se han utilizado en el postrasplante hepático en pacientes con infección VHC mostrando potencial actividad frente a VHC^{91, 93}. Un estudio de una pequeña serie de pacientes con artropatía y hepatitis C no mostró efecto nocivo del tratamiento con metotrexate⁹⁴. Por tanto el uso de inmunomoduladores parece seguro, aunque se necesitan estudios a largo plazo.

El TNF-α puede estar implicado en la patogénesis de la hepatitis C. Los niveles elevados de TNF-α son un factor predictivo negativo en la respuesta al tratamiento del VHC, por lo que la inhibición del TNF-α puede ser potencialmente beneficiosa en la infección VHC⁹⁵. El etanercept mejoró la respuesta viral al tratamiento con interferón-α y ribavirina en pacientes VHC⁹⁶. En pacientes con hepatitis C tratados con infliximab o etanercept por artritis reumatoide, no se encontraron diferencias en la carga viral ni en los niveles de transaminasas durante dicho tratamiento⁹⁷. El etanercept no se utiliza en la EII, pero el efecto de clase sugiere que el uso de otros antagonistas de TNF-α tenga escaso riesgo en pacientes con hepatitis C.

El estudio español mostró disfunción hepática en el 16% (8/51) de los pacientes con infección VHC, muy leve en la mayoría de los casos. Siete estaban tratados sólo con corticoides y uno con azatioprina⁸⁶.

Dado que en pacientes con EII en tratamiento inmunosupresor el riesgo de reactivación VHC es bajo, no es posible realizar profilaxis antiviral y no existe vacuna de hepatitis C, no se puede recomendar el cribado de hepatitis C en esta población.

Hepatotoxicidad por fármacos en la EII

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento la EII pueden ser causa de hepatotoxicidad (98), si bien, en la mayoría de ocasiones, la alteración no suele ser grave (Tabla 2).

Tabla 2. Manifestaciones hepáticas inducidas por fármacos.

Manifestación	Fármacos
Hepatitis	Azatioprina 6-mercaptopurina Metotrexate Ciclosporina Infliximab
Reactivación de hepatitis B	Anti-TNF Corticoides Azatioprina 6-mercaptopurina Metotrexate
Linfoma hepatoesplénico de células T	Combinación de antiTNF e inmunosupresores

1. AMINOSALICILATOS: sulfasalazina y mesalazina

La sulfasalazina, asociación de sulfapiridina y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), fue el primer aminosalicilato empleado en el tratamiento de la EII. Este fármaco ha sido sustituido, en las últimas dos décadas, por la mesalazina o 5-ASA, al considerarse que tiene menos efectos adversos. La mesalazina está indicada en el tratamiento de la inducción y del mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con CU con actividad leve a moderada. La eficacia de este fármaco en la EC es menos evidente.

El mecanismo de la actividad antiinflamatoria de los aminosalicilatos no está bien aclarado. Se conoce que inhiben la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y que tienen actividad antioxidante e inmunomoduladora. Los aminosalicilatos son fármacos seguros, siendo excepcional que originen efectos adversos graves como aplasia medular, pancreatitis, nefropatía o hepatotoxicidad. Durante el tratamiento con sulfasalazina o mesalazina, se pueden detectar alteraciones leves de la bioquímica hepática, bien citolisis o colestasis, sin trascendencia clínica, siendo excepcional la comunicación de casos de hepatotoxicidad por reacciones agudas de hipersensibilidad, de hepatitis granulomatosa y de hepatitis fulminante. En ensayos clínicos sobre el tratamiento de la CU con mesalazina se observan alteraciones de la bioquímica hepática en el 2% de los pacientes⁹⁹. El Comité de Vigilancia de Medicamentos del Reino Unido comunica que durante 1991-

1998 la incidencia de hepatitis tóxica era de 3,2 casos y 6 casos por millón de prescripciones para la mesalazina y sulfasalazina respectivamente, y que la hepatotoxicidad por estos fármacos era más frecuente en pacientes con artritis reumatoidea que con EII¹⁰⁰. Se considera que, dado el bajo riesgo de hepatotoxicidad, no es necesaria la monitorización de la bioquímica hepática durante el tratamiento con aminosalicilatos.

2. TIOPURINAS: azatioprina y 6-mercaptopurina

Azatioprina (AZA) y su metabolito, 6-mercaptopurina (MP), son los fármacos inmunosupresores más utilizados en el tratamiento de la EII. Son análogos de las purinas, interfieren en la síntesis de ácidos nucleicos e inhiben la proliferación de linfocitos B y T, si bien su mecanismo de acción más importante probablemente sea la apoptosis de los linfocitos T. La principal indicación de estos fármacos en la EII es el mantenimiento de la remisión clínica, y el ahorro de corticoides.

Los metabolitos activos de la AZA y MP son los 6-tioguanin-nucleótidos. La AZA se transforma en el hígado en MP que, a su vez, puede ser metabolizada por las enzimas xantina oxidasa y tiopurina-metiltransferasa (TPMT), que transforman la MP en 6-ácido tioúrico y en 6-metilmercaptopurina, y por la hipoxantinafosforibosiltransferasa que interviene en el paso inicial de la transformación de MP en 6-tioguanin-nucleótidos. La TPMT también participa en el último estadio del metabolismo de la MP. En casos de déficit de TPMT, se facilita el incremento en los niveles de 6-tioguanin-nucleótidos, mientras que en la situación inversa se incrementan los niveles de 6-metilmercaptopurina y disminuyen los niveles de 6-tioguanin-nucleótidos. La eficacia de AZA y MP está limitada por sus efectos adversos, que motivan la retirada del tratamiento en al menos un 15% de los casos. Los efectos adversos pueden ser dosis independientes, por mecanismos de idiosincrasia o hipersensibilidad, que aparecen en las primeras 2-3 semanas de tratamiento, o dosis dependientes. Los efectos adversos dosis-independientes más habituales son las reacciones alérgicas con fiebre, exantema, mialgias o artralgias, y la pancreatitis aguda. Entre los efectos adversos dosis-dependientes destacan la intolerancia gastrointestinal y la mielotoxicidad, presente en el 2-5% de los pacientes. La hepatotoxicidad se puede producir por ambos mecanismos. Se han comunicado desde alteraciones leves de la bioquímica hepática hasta cuadros graves de hepatitis aguda, con predominio de colostasis, de lesión hepatocelular o mixtas, que suelen detectarse en los primeros meses del tratamiento. En estudios retrospectivos, la hepatotoxicidad afecta al 3% de los pacientes, con una incidencia anual del 1.4%, mientras que en estudios prospectivos la incidencia es superior al 10%¹⁰¹. AZA y MP también pueden lesionar el endotelio vascular a nivel de los sinusoides y vénulas terminales, siendo origen de enfermedad veno-oclusiva, hiperplasia nodular regenerativa y peliosis hepática. Estas complicaciones pueden detectarse entre 3 meses y 3 años de iniciarse el tratamiento y ser causa de hipertensión portal^{102, 103}. El mecanismo por el cual las tiopurinas producen hepatotoxicidad no es bien conocido. Se considera que el acúmulo intracelular de 6-tioguanin-nucleótidos por déficit de TPMT es el responsable de la citotoxicidad de estos fármacos. La hepatotoxicidad, como sucede con la mielodepresión, se podría producir por este mecanismo, aunque ambos efectos adversos no suelen producirse simultáneamente. Es probable que, en algunos casos, los niveles

altos de 6-metilmercaptopurina, por incremento de actividad de la TPMT, originen hepatotoxicidad.

Por tanto, es recomendable determinar los niveles de TPMT antes de iniciar un tratamiento con AZA o MP y realizar controles periódicos analíticos, especialmente en los primeros meses de tratamiento, para la detección de mielotoxicidad y/o hepatotoxicidad. En el caso de detectarse alteraciones de la bioquímica hepática, sin repercusión clínica, se puede mantener el tratamiento o reducir la dosis del fármaco, realizando frecuentes controles analíticos. En el caso de ictericia o persistencia de las alteraciones analíticas, a pesar de la reducción del fármaco, se debe suspender el tratamiento¹⁰⁴.

3. METOTREXATE

El metotrexate (MTX) es un fármaco con actividad antiproliferativa celular, por inhibir la enzima dihidrofolato reductasa, interfiriendo en la síntesis del DNA, y con actividad inmunosupresora por disminuir la producción de citoquinas pro-inflamatorias e inducir la apoptosis linfocitaria.

La principal indicación de este fármaco, en el tratamiento de la EII, es mantener la remisión clínica en pacientes con EC corticodependientes, no controlables con tiopurinas por efectos adversos o falta de eficacia. La eficacia en pacientes con CU es menos evidente. MTX está contraindicado durante el embarazo y, entre otros efectos adversos, destacan la mielodepresión y la hepatotoxicidad, con posibilidad de desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática. Estas hepatopatías son dosis-dependientes y se describieron inicialmente, con una frecuencia de hasta un 10-25%, en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica en tratamiento prolongado con MTX, siendo factores de riesgo la asociación de obesidad, alcoholismo, diabetes, alteración hepática previa y, sobre todo, una dosis acumulada del fármaco superior a 15 gramos. La frecuencia de fibrosis y cirrosis hepática es menos evidente actualmente, especialmente en pacientes con EII, posiblemente por la monitorización de la bioquímica hepática durante el tratamiento, mejor selección de pacientes y por el tratamiento concomitante con ácido fólico, que disminuye los efectos adversos del MTX.

Saibeni *et al.*, en Italia, detectan hepatotoxicidad en el 14,3% de los pacientes con EII tratados con MTX durante un seguimiento medio de 26 meses¹⁰⁵. Te *et al.*¹⁰⁶, en EE.UU., practican biopsia hepática a 20 pacientes con EII y tratamiento prolongado con MTX, con un seguimiento medio de 131 meses y una dosis acumulada media de 2,6 g. Se detectó fibrosis hepática en sólo un paciente, presentando el resto, leves alteraciones histológicas. No se observó relación entre las alteraciones de la bioquímica hepática presentes en 6 pacientes (30%) y la histología hepática. La posibilidad de hepatotoxicidad durante el tratamiento con MTX es evidente y los pacientes deben ser monitorizados con controles analíticos, periódicamente, dependiendo del riesgo individual¹⁰⁷. Actualmente, no se recomienda la práctica rutinaria de biopsias hepáticas durante el tratamiento con este fármaco¹⁰⁸. La biopsia hepática debería realizarse en casos de alteración persistente de transaminasas, especialmente si no remite tras disminución de la dosis del fármaco y, probablemente, en pacientes con una dosis acumulada elevada y factores de riesgo. El diagnóstico de

fibrosis hepática por métodos no invasivos, como la elastografía (fibroscan®) está en fase de evaluación¹⁰⁹. La presencia de fibrosis o cirrosis obliga a suspender el tratamiento con MTX.

4. ANTAGONISTAS DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL (TNF)- α : infliximab, adalimumab y golimumab

Infliximab, adalimumab y golimumab son anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF- α . Se incluyen en el concepto actual de fármacos biológicos, y están indicados en el tratamiento de determinadas enfermedades reumatológicas, dermatológicas y gastrointestinales. En concreto, infliximab y adalimumab están indicados en el tratamiento de la inducción y del mantenimiento de la remisión clínica de la EC y de la CU, en pacientes corticorrefractarios o corticodependientes sin respuesta o con intolerancia a inmunosupresores. Se recomienda su introducción precoz en pacientes con EC y datos clínicos de mal pronóstico, o con afectación perianal grave. Golimumab está indicado en la inducción y en el mantenimiento de la remisión clínica de la CU, en los mismos supuestos anteriores. Mediante la inhibición del TNF- α se bloquea la inducción de varias citoquinas inflamatorias, la migración leucocitaria, la expresión endotelial de moléculas de adhesión leucocitaria, la proliferación de fibroblastos y la síntesis de prostaglandinas.

Los efectos adversos con mayor repercusión clínica son las reacciones de hipersensibilidad, en concreto con infliximab, las infecciones oportunistas, la reactivación de la infección por el virus de la hepatitis B, los trastornos linfoproliferativos, las enfermedades neurológicas y procesos autoinmunes, como el síndrome lupus-like. La hepatotoxicidad con repercusión clínica es un efecto adverso muy poco frecuente de los fármacos biológicos, habiéndose comunicado con mucha más frecuencia en relación con infliximab que con adalimumab o golimumab. En ocasiones, es complejo establecer una relación causal del daño hepático con estos fármacos, por la existencia de factores de confusión: otros fármacos, enfermedades asociadas o presencia de infecciones. La ficha técnica de infliximab (Remicade®) muestra que, en ensayos clínicos en EC y en CU, se detectó aumento de los niveles de ALT, superior a tres veces el valor normal, en el 4,9% y 2,5% de los pacientes respectivamente, sin repercusión clínica. El aumento de la ALT fue menos frecuente en los grupos placebo. En la ficha técnica de adalimumab (Humira®) se comunica que en ensayos clínicos en EC y en CU el aumento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o con placebo. En los ensayos clínicos previos a la comercialización de golimumab, se observó elevación leve-moderada de ALT en cerca del 8% de los pacientes, generalmente sin ictericia y autolimitada. Durante la experiencia post-comercialización de infliximab, incluyéndose todas sus indicaciones, se han observado casos muy raros de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune y se han producido casos aislados de insuficiencia hepática que finalizaron en trasplante hepático o muerte¹¹⁰. La US Food and Drug Administration (FDA), en base a la información disponible, considera que infliximab es un fármaco hepatotóxico¹¹¹. En una reciente publicación se revisan los casos de hepatotoxicidad por antagonistas del TNF- α (infliximab, adalimumab y etanercept), en sus distintas indicaciones, detectados en EE.UU. (2003-2011). Se aportan sólo 34 casos, confirmando la infrecuencia de este efecto adverso. La mayoría de los casos (76%) se relacionaban con

infliximab, presentaban un patrón hepatocelular y/o colostático con datos de autoinmunidad y mejoraban con la suspensión del fármaco¹¹².

Aunque la información disponible es escasa, no parece existir hepatotoxicidad cruzada entre los distintos antagonistas TNF- α . En el caso de hepatotoxicidad, por ejemplo por infliximab, parece seguro indicar tratamiento con adalimumab con monitorización periódica de la bioquímica hepática¹¹³.

5. VEDOLIZUMAB

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la integrina α 4B7, una molécula presente en la superficie linfocitaria, que participa en la migración de los linfocitos desde el torrente sanguíneo al tejido intestinal. Está indicado en EC y CU con actividad moderada-severa, sin respuesta a corticoides, inmunosupresores o antiTNFs.

En los ensayos clínicos previos a la comercialización, no se reportaron casos de alteración del perfil hepático, aunque se ha descrito elevación de ALT, en menos del 2% de los pacientes tratados^{114, 115}.

6. USTEKIMUMAB

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano, que actúa frente al polipéptido p40 presente en la interleukina-12 (IL-12) y en la interleukina-23 (IL-23), citoquinas que actúan como mediadores en enfermedades autoinmunes. Su uso está aprobado en EEUU para la psoriasis desde el año 2010. Ustekinumab ha sido evaluado en la EC, estando prevista su aprobación oficial para esta enfermedad en España en los próximos meses.

Se han descrito elevaciones de transaminasas entre el 0,5% y el 1,4% de los pacientes tratados con este fármaco, generalmente autolimitadas y con resolución espontánea a pesar de continuarse el tratamiento^{116,117}. No se han descrito casos de fallo hepático agudo ni de ictericia, aunque la experiencia es limitada.

Conclusiones

La alteración del perfil hepático está presente hasta en un 30% de los pacientes con EII en algún momento de la evolución de la enfermedad, constituyendo un reto diagnóstico para el gastroenterólogo. Como primera opción, se debe descartar hepatotoxicidad, ya que la mayoría de los tratamientos empleados en la EII se asocian a toxicidad hepática, aunque la incidencia de complicaciones graves es baja. Otra causa a considerar, son las manifestaciones extraintestinales propias de la EII, siendo la CEP la patología con relevancia clínica más frecuente. El cribado de hepatitis B y la vacunación en los seronegativos se recomienda en todos los pacientes con EII, si es posible en el momento del diagnóstico de la enfermedad. La profilaxis de la reactivación con entecavir o tenofovir es obligada en aquéllos con HBsAg positivo, independientemente de la carga viral, y en los HBsAg negativo con ADNHB positivo. Los pacientes HBsAg negativo y anti-HBc positivo, con o sin anti-HBs, deben ser monitorizados y tratados en

caso de elevación de la carga viral. El estudio de la alteración del perfil hepático en este grupo de pacientes requiere, en la mayoría de los casos, la intervención de un hepatólogo, dada la complejidad diagnóstica que presenta.

Bibliografía

1. Broomé U, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin Liver Dis* 2006; 26:31-40.
2. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003;125(5):1364.
3. Escorsell A, Parés A, Rodés J, Solís-Herruzo JA, Miras M, de la Morena E. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 1994; 21(5):787.
4. Tung, BY, Brentnall, T, Kowdley, KV, et al. Diagnosis and prevalence of ulcerative colitis in patients with sclerosing cholangitis (abstract). *Hepatology*. 1996; 24:169A.
5. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *New England Journal of Medicine* 1995; 332(14): 924-933.
6. Joo M, Abreu-e-Lima P, Farraye F et al. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 854-62.
7. Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, et al. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008; 6(8):939.
8. Olerup O, Olsson R, Hultcrantz R, et al. HLA-DR and HLA-DQ are not markers for rapid disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 108: 870-878.
9. Bansi DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre and IgG subclass. *Gut* 1996; 38:384-9.
10. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, et al. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2000; 32:182.
11. Aoki CA, Bowlus CL, Gershwin ME. The immunobiology of primary sclerosing cholangitis. *Autoimmun Rev* 2005; 4:137-143.
12. Loftus EV, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-6.
13. Heuschen U, Hinz U, Allemeyer E et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120:841-7.
14. Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 234-9.
15. Soetikno R, Lin O, Heidenreich P. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48-54.
16. Navaneethan U, Venkatesh PG, Mukewar S, Lashner BA, Remzi FH, McCullough AJ, et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(5):540-6.
17. Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7327-7340.
18. Moff SL, Kamel IR, Eustace J, et al. Diagnosis of primary sclerosing cholangitis: a blinded comparative study using magnetic resonance cholangiography and endoscopic retrograde cholangiography. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:219-223.
19. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51:660.
20. Ludwig J, Barham SS, LaRusso NF et al. Morphologic features for chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *Hepatology* 1981; 1(6):632-40.
21. Broomé U, Olsson R, Lööf L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38:610.
22. Ngu JH, Gearry RB, Wright AJ, Stedman CA. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:1092.
23. Navaneethan U, Venkatesh PG, Lashner BA et al. The impact of ulcerative colitis on the long-term outcome of patients with primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 Mar 19. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05063
24. Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, et al. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis obviates the need for liver histology. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75:688-694.
25. Bergquist A, Ekbohm A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36:321.
26. Burak K, Angulo P, Pasha TM et al. Incidence and risk factors for cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:523.
27. Navaneethan U, Kochhar G, Venkatesh PG, Lewis B, Lashner BA, Remzi FH, et al. Duration and severity of primary sclerosing cholangitis is not associated with risk of neoplastic changes in the colon in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2012; 75(5):1045-54.
28. Chaparro M, Trapero-Marugán M, Guijarro M, López C, Moreno-Otero R, Gisbert JP. Dysplasia and colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: A case report and a short review

- of the literature. *J Crohns Colitis* 2013 Mar;7(2):e61-5. doi: 10.1016/j.crohns.2012.04.005. Epub 2012 Apr 30.
29. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, MvCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50(3):808-14.
30. Ashraf I, Choudhary A, Arif M, Matteson ML, Hammad HT, Puli SR, et al. Ursodeoxycholic acid in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis for prevention of colon cancer: a meta-analysis. *Indian J Gastroenterol* 2012; 31(2):69-74.
31. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 1121-1127 [PMID: 10534330]
32. Baluyut AR, Sherman S, Lehman GA, Hoen H, Chalasani N. Impact of endoscopic therapy on the survival of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 308-312 [PMID: 11231388]
33. Angulo P, Maor-Kendler Y, Lindor KD. Small-duct primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study. *Hepatology* 2002; 35: 1494-1500 [PMID: 12029635 DOI: 10.1053/jhep.2002.33202]
34. Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 975-980 [PMID: 18395078 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.01.042]
35. Woodward J, Neuberger J. Autoimmune overlap syndromes. *Hepatology* 2001; 33: 994-1002 [PMID: 11283866 DOI: 10.1053/jhep.2001.23316]
36. Gregorio GV, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, et al. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544-553 [PMID: 11230733 DOI: 10.1053/jhep.2001.22131]
37. Santos OM, Muñoz Ortiz E, Pérez C, Restrepo JC. Autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome in adults: report of three cases. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 254-258 [PMID: 22284044 DOI: 10.1016/j.gastrohep.2011.12.003]
38. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 326-343 [PMID: 22918690 DOI: 10.1007/s10620-012-2367-1]
39. Dastis SN, Latinne D, Sempoux C, Geubel AP. Ulcerative colitis associated with IgG4 cholangitis: similar features in two HLA identical siblings. *J Hepatol* 2009; 51: 601-605 [PMID: 19615774 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.05.032]
40. Okazaki K, Uchida K, Koyabu M, Miyoshi H, Takaoka M. Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 277-288 [PMID: 21452084 DOI: 10.1007/s00535-011-0386-x]
41. Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, et al. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2070-2075 [PMID: 16879434 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00772.x]
42. Novotný I, Dítě P, Trna J, Lata J, Husová L, Geryk E. Immunoglobulin G4-related cholangitis: a variant of IgG4-related systemic disease. *Dig Dis* 2012; 30: 216-219 [PMID: 22722442 DOI: 10.1159/000336706]
43. Culver EL, Chapman RW. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1273-1291 [PMID: 21501198 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04658.x]
44. Silveira MG. IgG4-associated cholangitis. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 255-268 [PMID: 23540501 DOI: 10.1016/j.cld.2012.11.007]
45. Tada F, Abe M, Nunoi H, Azemoto N, Mashiba T, Furukawa S, et al. Ulcerative colitis complicated with primary biliary cirrhosis. *Intern Med* 2011; 50: 2323-2327 [PMID: 22001458 DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5919]
46. Xiao WB, Liu YL. Primary biliary cirrhosis and ulcerative colitis: a case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 878-880 [PMID: 12679954]
47. Ohge H, Takesue Y, Yokoyama T, Hiyama E, Murakami Y, Imamura Y, et al. Progression of primary biliary cirrhosis after proctocolectomy for ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 870-872 [PMID: 11085498 DOI: 10.1007/s005350070026]
48. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. A 50-year experience with 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992; 71: 261-270 [PMID: 1522802 DOI: 10.1097/00005792-199209000-00001]
49. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: a study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 295-300 [PMID: 11720318 DOI: 10.1097/00054725-200111000-00003]
50. Braun M, Fraser GM, Kunin M, Salamon F, Tur-Kaspa R. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1973-1974 [PMID: 10406274 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01245.x]
51. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis* 2011; 12: 245-256 [PMID: 21791019 DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00511.x]
52. Parente F, Pastore L, Bargiggia S, Cucino C, Greco S, Molteni M, et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007; 45: 1267-1274 [PMID: 17464998 DOI: 10.1002/hep.21537]
53. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1598-1619 [PMID: 20198712 DOI: 10.1002/ibd.21219]
54. Mibu R, Makino I, Chijiwa K. Gallstones and their composition in patients with ileoanal anastomosis. *J Gastroenterol* 1995; 30: 413-415 [PMID: 7647911 DOI: 10.1007/BF02347521]
55. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-145 [PMID: 3080643 DOI: 10.1016/S0025-6196(12)65200-8]

56. Sridhar AR, Parasa S, Navaneethan U, Crowell MD, Olden K. Comprehensive study of cardiovascular morbidity in hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2011; 5: 287-294 [PMID: 21683298 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.01.011]
57. Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: The clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 174-186 [PMID: 17100967 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00943.x]
58. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 97-101 [PMID: 14687149 DOI: 10.1046/j.1572-0241.2003.04026.x]
59. Sinagra E, Aragona E, Romano C, Maisano S, Orlando A, Virdone R, et al. The role of portal vein thrombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: report on three cases and review of the literature. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 916428 [PMID: 23093957 DOI: 10.1155/2012/916428]
60. Molina Infante J, Bañares Cañizares R, Gómez Camarero J, Pérez Calle JL. [Liver abscess and Crohn's disease. Report of 3 cases]. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 317-319 [PMID: 15117612]
61. Bernabeu JL, Leo E, Trigo C, Herrera JM, Sousa JM, Marquez JL. Crohn's disease and liver abscess due to *Pedococcus* sp. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2207-2208 [PMID: 21287670 DOI: 10.1002/ibd.21622]
62. Aguas M, Bastida G, Nos P, Beltrán B, Grueso JL, Grueso J. Septic thrombophlebitis of the superior mesenteric vein and multiple liver abscesses in a patient with Crohn's disease at onset. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 22 [PMID: 17565671 DOI: 10.1186/1471-230X-7-22]
63. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-438 [PMID: 7382552]
64. McGowan CE, Jones P, Long MD, Barritt AS. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease—a case series and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 49-54 [PMID: 21351214 DOI: 10.1002/ibd.21669]
65. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e279-e285 [PMID: 23158500 DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.015]
66. World Health Organization. Immunization, vaccines and biologicals, hepatitis B. Available at: http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis_b/en/index.html Accessed November 11, 2008.
67. [No authors listed.] NIH Consensus Statement on Management of Hepatitis C. *NIH Consens State Sci Statements*. 2002;19:1-46.
68. Buti M, García-Samaniego J, Prieto M, et al. Consensus document of the Spanish association for the study of the liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(7):512-28
69. Loomba R, Rowley A, Wesley R, et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med* 2008;148:519-28.
70. Hui CK, Cheung WWW, Zhang HY, et al. Kinetics and risk of de novo hepatitis B infection in HBsAg-negative patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *Gastroenterology* 2006;131:59-68
71. Katz LH, Fraser A, Gafter-Gvili A, et al. Lamivudine prevents reactivation of hepatitis B and reduces mortality in immunosuppressed patients: systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat* 2008; 15:89-102
72. Huang H, Li X, Zhu J, et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy. *JAMA* 2014;312:2521-30.
73. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol* 2012;57:1177-85
74. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G, et al. Italian Group for the Study of the Colon and Rectum (GISC). Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001;7:287-94.
75. Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
76. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: a nationwide, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:57-63.
77. Chevaux JB, Bigard MA, Bensenane M, et al. Inflammatory bowel disease and hepatitis B and C. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010;16:916-24
78. Zeitz J, Mullhaupt B, Fruehauf H, et al. Hepatic failure due to hepatitis B reactivation in a patient with ulcerative colitis treated with prednisone. *Hepatology*. 2009;50:653-4.
79. Kim YJ, Lee HS, Yoon JH, et al. Association of TNF-alpha promoter polymorphisms with the clearance of hepatitis B virus infection. *Hum Mol Genet*. 2003;12:2541-6.
80. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O, et al. Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV-screening? *World J Gastroenterol*. 2006;12:974-6.
81. Colbert C, Chavarria A, Berkelhammer C. Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1453-4.
82. Esteve M, Saro C, González-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut*. 2004;53:1363-5.
83. Ojiri K, Naganuma M, Ebinuma H, et al. Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol*. 2008;43:397-401.

84. Ueno Y, Tanaka S, Shimamoto M, et al. Infliximab therapy for Crohn's disease in a patient with chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci.* 2005;50:163-6.
85. Madonia S, Orlando A, Scimeca D, et al. Occult hepatitis B and infliximab-induced HBV reactivation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:508-9.
86. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al for the REPENTINA study, GETECCU (Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa) Group. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010;59:1340-6
87. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
88. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2009;3:47-91.
89. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodríguez-Nogueiras A, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1460-6
90. Biancone L, Del Vecchio Blanco G, Pallone F, et al. Immunomodulatory drugs in Crohn's disease patients with hepatitis B or C virus infection. *Gastroenterology* 2002;122:593-4.
91. Schiavon LL, Carvalho-Filho RJ, Narciso-Schiavon JL, et al. Impact of cyclosporine-based immunosuppressive therapy on liver histology of hepatitis C virus-infected renal transplant patients. *Hepatology.* 2008;48:348-9.
92. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, et al. Immunosuppression and donor age with respect to severity of HCV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005;11:386-95.
93. Zekry A, Gleeson M, Guney S, et al. A prospective cross-over study comparing the effect of mycophenolate versus azathioprine on allograft function and viral load in liver transplant recipients with recurrent chronic HCV infection. *Liver Transpl.* 2004;10:52-7.
94. Nissen MJ, Fontanges E, Allam Y, et al. Rheumatological manifestations of hepatitis C: incidence in a rheumatology and non-rheumatology setting and the effect of methotrexate and interferon. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1016-20.
95. Fukuda R, Ishimura N, Ishihara S, et al. Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis C. *Liver.* 1996;16:390-9.
96. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
97. Peterson JR, Hsu FC, Simkin PA, et al. Effect of tumour necrosis factor alpha antagonists on serum transaminases and viraemia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1078-82.
98. Gisbert JP, Luna M, González-Lama Y, Pousa ID, Velasco M, Moreno-Otero R, et al. Liver injury in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 786 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1106-1114 [PMID: 17455203 DOI: 10.1002/ibd.20160]
99. Loftus EV, Kane SV, Bjorkman D. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 179-189 [PMID: 14723609 DOI: 10.1111/j.0269-2813.2004.01827.x]
100. Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut* 2002; 51: 536-539 [PMID: 12235076 DOI: 10.1136/gut.51.4.536]
101. Bastida G, Nos P, Aguas M, Beltrán B, Rubín A, Dasí F, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 775-782 [PMID: 16225485 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2005.02636.x]
102. Russmann S, Zimmermann A, Krähenbühl S, Kern B, Reichen J. Venooclusive disease, nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 287-290 [PMID: 11293451 DOI: 10.1097/00042737-200103000-00013]
103. Haboubi NY, Ali HH, Whitwell HL, Ackrill P. Role of endothelial cell injury in the spectrum of azathioprine-induced liver disease after renal transplant: light microscopy and ultrastructural observations. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 256-261 [PMID: 3278593]
104. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1518-1527 [PMID: 17391318 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01187.x]
105. Saibeni S, Bollani S, Losco A, Michielan A, Sostegni R, Devani M, et al. The use of methotrexate for treatment of inflammatory bowel disease in clinical practice. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 123-127 [PMID: 22051323 DOI: 10.1016/j.dld.2011.09.015]
106. Te HS, Schiano TD, Kuan SF, Hanauer SB, Conjeevaram HS, Baker AL. Hepatic effects of long-term methotrexate use in the treatment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3150-3156 [PMID: 11095334 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03287.x]
107. Chande N, Ponich T, Gregor J. A survey of Canadian gastroenterologists about the use of methotrexate in patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2005; 19: 553-558 [PMID: 16151547]
108. Chande N, Abdelgadir I, Gregor J. The safety and tolerability of methotrexate for treating patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 599-601 [PMID: 21224737 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181f593f9]
109. Barbero-Villares A, Mendoza J, Trapero-Marugan M, Gonzalez-Alvaro I, Daudén E, Gisbert JP, et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography in methotrexate treated patients. *Med Clin (Barc)* 2011; 137: 637-639 [PMID: 21719043 DOI: 10.1016/j.medcli.2010.12.024]

110. Dominique L. Liver toxicity of TNFalpha antagonists. *Joint Bone Spine* 2008; 75: 636-638 [PMID: 18952478 DOI: 10.1016/j.jbspin.2008.07.005]
111. FDA Briefing document. Arthritis Advisory Committee (15 Jun 2009) <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/act/03/transcripts/3930T1.htm>.
112. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C, Davern T, Hayashi PH, Kleiner DE, et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 558-564.e3 [PMID: 23333219 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.12.025]
113. Titos Arcos JC, Hallal H, Robles M, Andrade RJ. Recurrent hepatotoxicity associated with etanercept and adalimumab but not with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 282-284 [PMID: 22662786 DOI: 10.4321/S1130-01082012000500014].
114. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: a randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1470-9.
115. Vedolizumab (Entyvio) for inflammatory bowel disease. *Med Lett Drugs Ther* 2014;56:86-7.
116. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A, Shen YK, Li S, Guzzo C, et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009;373(9664):633-40.
117. Griffiths CE, Strober BE, Van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. ACCEPT study group. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28.

DISFUNCIÓN DEL ESFINTER DE ODDI Y TRASTORNOS BILIARES FUNCIONALES

ODDI SPHINCTER DYSFUNCTION AND FUNCTIONAL BILIARY DISORDERS

L. Vida-Pérez

UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

La disfunción del esfínter de Oddi es un trastorno funcional cada vez más reconocido. Su frecuencia es difícil de estimar por la heterogeneidad en cuanto a la definición del mismo en los estudios publicados. Es más frecuente en mujeres colecistectomizadas y puede emular otros muchos trastornos funcionales por lo que su diagnóstico es complejo. Recientemente se ha publicado la clasificación de Roma IV de los trastornos funcionales digestivos con algunos cambios con respecto a la previa clasificación de Roma III. La prueba diagnóstica de elección es la manometría del esfínter, exploración no disponible en la mayoría de centros. Hay varias modalidades de tratamiento propuestas que incluyen desde fármacos hasta cirugía con especial protagonismo de la esfinterotomía endoscópica. Las alternativas de diagnóstico invasivo (en especial la esfinterotomía) no están exentas de complicaciones por lo que deben seleccionarse muy bien a los pacientes. Es vital para un correcto manejo de los mismos tener un diagnóstico lo más acertado posible para lo cual se debe realizar una anamnesis detallada y excluir otras muchas causas que pueden

imitar la sintomatología. Se necesitan estudios a largo plazo controlados que saquen a la luz nuevos factores de riesgo de esta enfermedad, parámetros de predicción de respuesta al tratamiento y nuevas técnicas que minimicen el riesgo de complicaciones de los procedimientos invasivos.

Palabras clave: disfunción del esfínter de Oddi, Roma IV, manometría, esfinterotomía.

Abstract

Oddi sphincter dysfunction is an increasingly recognized functional disorder. Its frequency is difficult to estimate because of the heterogeneity in its definition in previous published studies. It is more common in cholecystectomized women and may emulate many other functional disorders, so its diagnosis is complex. Recently, the Rome IV classification of functional digestive disorders has been published with some changes from the previous Rome III. The gold standard diagnostic test is sphincter manometry, which is not available in most centers. There are several proposed treatment modalities including drugs and surgery being endoscopic sphincterotomy especially relevant. Alternatives to invasive diagnosis (specially sphincterotomy) are not exempt of complications so they must be applied to highly well selected patients. For an adequate management of this disorder it is of vital importance to have an accurate diagnosis for which a detailed clinical history must be performed and exclude any other causes that may mimic the symptoms. Long-term controlled studies are

CORRESPONDENCIA

Luis Vida Pérez
Hospital Universitario Reina Sofía
C/ Armas, 6, 2º 1 - 14002 Córdoba
lvp80@hotmail.com

Fecha de envío: 27/06/2017
Fecha de aceptación: 21/08/2017

required to discover new risk factors of this disease, parameters of predictive response to treatment, and new techniques that minimize the risk of complications of invasive procedures.

Keywords: Oddi sphincter dysfunction, Rome IV, manometry, sphincterotomy.

1. Introducción

El esfínter de Oddi se compone de pequeños segmentos musculares circulares y longitudinales que miden de 6 a 10 mm de longitud total y que se encuentran en su mayoría en el espesor de la pared duodenal (Figura 1). Su fisiología depende del estado de alimentación o ayuno (ver texto figura 1). El término de disfunción del esfínter de Oddi (EO) engloba a un grupo heterogéneo de pacientes con un síndrome clínico caracterizado por dolor abdominal, similar al cólico biliar o al dolor pancreático, atribuido a alteraciones motoras del EO que causarían una obstrucción del flujo de la bilis y del jugo pancreático. Incluye dos entidades: la discinesia —anomalía estrictamente funcional— y la estenosis papilar benigna —alteración estructural de naturaleza inflamatoria que pueden afectar sólo al segmento biliar del EO (disfunción biliar), sólo al pancreático (disfunción pancreática) o a ambos—¹.

La disfunción del EO se manifiesta por, episodios de dolor abdominal intenso, localizado en epigastrio e hipocondrio derecho en la disfunción de tipo biliar o en la zona media del hemiabdomen superior irradiado a la espalda en la disfunción de tipo pancreático que, de acuerdo con los criterios de Roma IV², tienen una duración de al menos 30 minutos, con intervalos libres de dolor, con un episodio o más en los últimos doce meses y en ausencia de alteraciones estructurales que puedan explicarlo. Puede acompañarse de náuseas y vómitos y coexistir una elevación sérica moderada y transitoria de bilirrubina, transaminasas, fosfatasa alcalina o amilasa/lipasa. La presencia de fiebre o escalofríos es excepcional.

2. Clínica

Criterios diagnósticos para dolor biliar

Dolor localizado en epigastrio y/o hipocondrio derecho y todos de los siguientes:

1. Es progresivo hasta un nivel constante y tiene una duración igual o superior a 30 minutos.
2. Ocurre en diferentes intervalos, no a diario.
3. Es lo suficientemente severo como para interferir con las actividades de la vida cotidiana o motivar a una consulta en urgencias.
4. No se relaciona de forma significativa (<20%) con las deposiciones.
5. No se relaciona de forma significativa (<20%) con los cambios posturales o el uso de antiácidos.

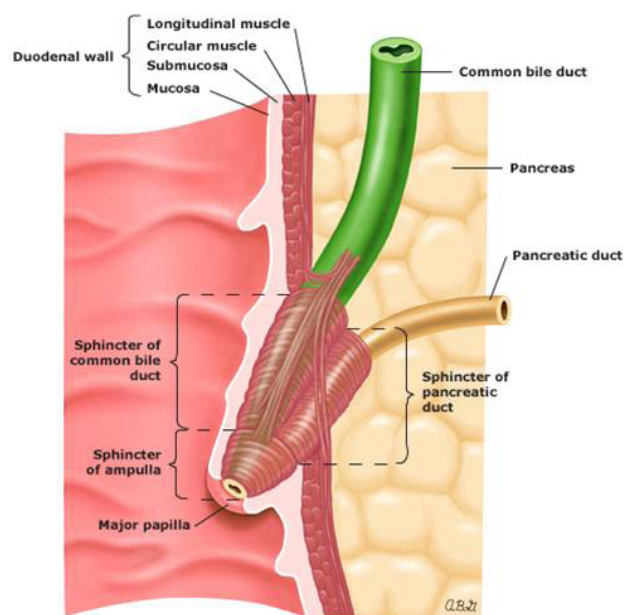


Figura 1

Anatomía del esfínter de Oddi.

El EO se compone de pequeños segmentos musculares circulares y longitudinales que miden aproximadamente 6 a 10 mm de longitud total y se contienen en su mayoría dentro de la pared del duodeno⁵.

Las fibras musculares rodean el segmento intraduodenal del conducto biliar común y la ampolla de Vater. Un agregado circular de las fibras musculares conocidos como esfínter del colédoco (o esfínter de Boyden) mantiene la resistencia al flujo de la bilis y por lo tanto permite el llenado de la vesícula biliar durante el ayuno y evita el reflujo retrógrado de contenido duodenal en el árbol biliar.

Una estructura separada, el esfínter pancreático, rodea el conducto pancreático distal. Las fibras musculares del esfínter pancreático están entrelazadas con las del esfínter del colédoco en forma de ocho.

Aunque las porciones del esfínter pancreático y biliar del esfínter de Oddi se pueden diferenciar anatómicamente, sus características manométricas son similares, y no se ha establecido una correlación directa anatómica y manométrica.

Durante el ayuno, la motilidad del esfínter de Oddi se integra con el complejo motor migratorio (MMC), permitiendo la liberación coordinada de bilis hacia el duodeno.

El MMC es el patrón de la actividad motora gastrointestinal presente durante el ayuno⁶. Se divide en tres fases: la fase I es un período de reposo y dura 45 a 60 minutos; fase II se compone de contracciones intermitentes aleatorias y dura aproximadamente 30 minutos; fase III es un periodo de ráfagas rápidas de ritmo uniforme, las llamadas contracciones peristálticas sin interrupciones y tiene una duración de 5 a 15 minutos.

Los potenciales bioeléctricos aumentan dentro del esfínter de Oddi durante la fase I del MMC, alcanzan un máximo durante la fase III, y luego disminuyen rápidamente.

Durante la ingesta los potenciales mioeléctricos dentro del esfínter de Oddi varían dependiendo del tipo y cantidad de los nutrientes ingeridos y puede estar influida por las hormonas endógenas tales como la colecistoquinina.

Criterios de apoyo

El dolor se puede asociar a:

1. Náuseas y vómitos.
2. Se puede irradiar a la espalda o región subescapular derecha.
3. Puede despertar al paciente por la noche.

El dolor no alivia con fármacos específicos para la enfermedad ácido-péptica o el síndrome de intestino irritable, y la ingesta y los narcóticos pueden desencadenarlo.

La sospecha clínica se establece por el síndrome clínico compatible, en ausencia de patología biliar orgánica que lo justifique, así como en pacientes con pancreatitis recurrente de causa desconocida³. Las características del dolor y las alteraciones analíticas, si ocurren, permiten diferenciar clínicamente entre disfunción de tipo biliar y de tipo pancreático. Clásicamente se ha distinguido tres tipos de disfunción, tanto biliar como pancreática, según la presencia o ausencia de datos objetivos asociados al dolor, alteraciones analíticas o determinados hallazgos objetivables durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Esta clasificación se ha simplificado en aras de una mejor aplicabilidad clínica, prescindiendo de valorar parámetros objetivos mediante CPRE, acorde con la limitación que se recomienda en el consenso de Roma IV sobre la realización de CPRE^{2,4,5}.

Es mucho más frecuente en mujeres de mediana edad y colecistomizadas, aunque también puede aparecer en hombres y en pacientes con árbol biliar íntegro. Su prevalencia en pacientes con sospecha clínica de disfunción del EO se estima en un 55% para la vía biliar y un 66% para la vía pancreática y se calcula que el 0,5-1% de los pacientes colecistomizados sufrirán una disfunción biliar⁶.

Diagnóstico

Clínicamente es muy difícil diferenciar la disfunción del EO de otras enfermedades biliopancreáticas, especialmente la litiasis, así como de otros trastornos digestivos funcionales. Las mayores dificultades estriban en la disfunción tipo III cuya única manifestación es el dolor, sin otros datos objetivos que apoyen su origen biliar o pancreático (por ejemplo, alteraciones del perfil hepático en las pruebas de laboratorio o dilatación de la vía biliar).

La estrategia diagnóstica se debe iniciar con un estudio analítico que incluya la determinación de bilirrubina y enzimas hepáticas, así como de amilasa/ lipasa, tanto en situación basal como en las crisis dolorosas. Igualmente debe realizarse una ecografía transabdominal. Es imprescindible demostrar la ausencia de litiasis biliar y de lesiones orgánicas biliopancreáticas y de la papila de Vater.

Para ello se aconseja exploraciones de imagen con una sensibilidad diagnóstica superior o igual a la CPRE, pero menos invasivas⁶, como la colangiopancreatografía (CP) obtenida por

resonancia magnética (CPRM) o la ultrasonografía endoscópica (USE), y en su defecto la CP por tomografía helicoidal o la tomografía axial computarizada⁷.

En ciertos casos será necesario descartar la existencia de una microlitiasis, mediante estudio microscópico de la bilis o por USE. En pacientes con pancreatitis recurrente es obligado además excluir otras causas de pancreatitis: pancreatitis crónica subclínica por abuso de alcohol, metabólicas (hipertrigliceridemia, hiperparatiroidismo), farmacológicas, anomalías anatómicas (páncreas divisum), neoplásicas u otras más infrecuentes (fibrosis quística, pancreatitis hereditaria).

Excluida la presencia de patología orgánica biliopancreática y demás causas citadas, se reafirma la sospecha diagnóstica de disfunción del EO, siendo la manometría del EO la técnica de elección para confirmarla y guiar el tratamiento. Es el único método actual que permite estudiar directamente la actividad motora del EO y detectar sus alteraciones⁸.

Aunque se pueden registrar diferentes alteraciones motoras, el criterio unánimemente aceptado para el diagnóstico de disfunción del EO es el hallazgo de una presión basal anormalmente alta (mayor de 40 mmHg). La manometría del EO está gravada por un elevado riesgo de complicaciones (25%), en especial pancreatitis aguda en los pacientes con disfunción de EO^{9,10}. Se ha probado que la inserción de una prótesis pancreática reduce significativamente el riesgo de pancreatitis y su gravedad¹¹⁻¹³.

Por este riesgo, la indicación de manometría se debe limitar a los pacientes con sospecha formal de disfunción, valorando individualmente la relación riesgo-beneficio, y siempre que exista intención terapéutica sustentada en la demostración objetiva de dismotilidad del EO.

Se han buscado métodos diagnósticos no invasivos alternativos basados en técnicas de imagen radiológicas (ultrasonografía abdominal, CPRM, USE) e isotópicas (escintigrafía hepatobiliar) en asociación con la administración de estímulos de la secreción biliar y pancreática, con resultados controvertidos.

3. Diagnóstico**Resumen y recomendaciones**

Antes de someter a los pacientes a pruebas invasivas para el esfínter de Oddi, es importante asegurarse de que han sido adecuadamente evaluados y descartar otras causas de su dolor. Además, la evaluación de pacientes con sospecha de DEO debe tener en cuenta la disponibilidad de experiencia y técnicas locales pues la precisión de las exploraciones es en gran medida explorador-dependiente.

3.1. Evaluación en la sospecha de DEO biliar

La DEO biliar puede sospecharse ante la presencia de dolor de tipo biliar, analítica hepática alterada y la dilatación del

conducto biliar común. El diagnóstico puede ser apoyado por las pruebas de provocación o gammagrafía hepatobiliar, aunque el diagnóstico de certeza lo aporta la manometría del EO (**Figura 5**).

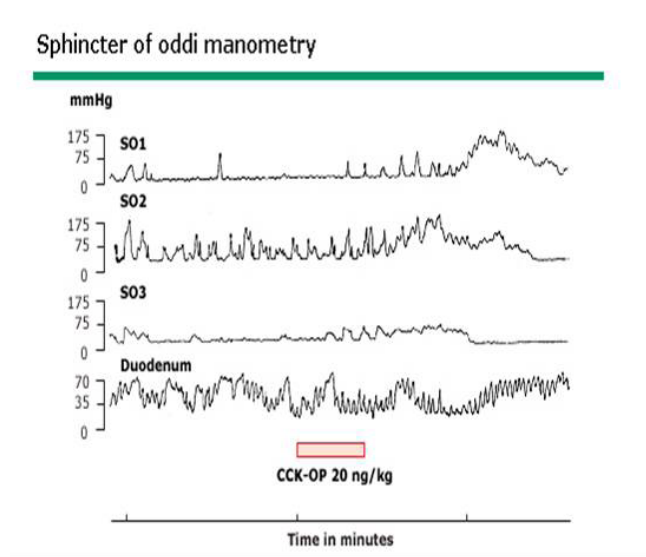


Figura 5 Manometría del esfínter de Oddi. Ejemplo de presión basal paradójica del esfínter de Oddi (EO) tras administración intravenosa de colicistquinina-octapéptido (20 ng/Kg). Normalmente la CCK reduce la presión basal del EO. Estos hallazgos sugieren la posible denervación de la zona esfinteriana.

Los pacientes que cumplen los criterios clínicos Roma IV para trastorno funcional del EO biliar son candidatos a una evaluación adicional (**Tabla 1**). Hasta la aparición de los nuevos criterios, los pacientes en los que se sospechaba DEO se catalogaban según la clasificación de Milwaukee (1989) en:

Los pacientes con DEO de tipo I (dolor de tipo biliar, pruebas hepáticas anormales, y un conducto biliar común dilatado) no requieren pruebas adicionales y deben remitirse directamente a una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía endoscópica sin manometría previa pues la inmensa mayoría muestra alteraciones en la manometría. Estos pacientes no sufren una verdadera disfunción sino una estenosis orgánica según Roma IV².

Los pacientes con SOD de tipo II (dolor de tipo biliar y, o bien pruebas hepáticas anormales o un conducto biliar común dilatado) muestran con menos frecuencia alteraciones en la manometría que los tipo I. Además, los pacientes con manometría normal rara vez responden a la esfinterotomía. Como resultado, los pacientes con DEO de tipo II deben someterse a manometría para confirmar el diagnóstico y seleccionar a aquellos pacientes con probabilidad de responder a CPRE. Según Roma IV, es en estos pacientes en los que debe sospecharse la disfunción (discinesia) del esfínter y someterse a esfinterotomía si la manometría es patológica².

Los pacientes con DEO tipo III (dolor de tipo biliar pero las pruebas hepáticas y el diámetro de la vía biliar principal son normales) muestran con aún menor frecuencia alteraciones en la manometría que los tipo II y muestran escasa correlación con la respuesta a la esfinterotomía¹⁴. Es por ello por lo que no se recomienda la manometría en estos enfermos sino tratamientos empíricos frente a la dispepsia y el síndrome del intestino irritable entre otros. Según los criterios de Roma IV estos pacientes no son candidatos a manometría y mucho menos a esfinterotomía pues sufren con gran frecuencia otros trastornos funcionales distintos a los biliares².

Tabla 1. Clasificación DEO.

Study	Sphincter treatment	n	Pain relief n (%)
EPISOD	None (sham)	73	27 (37%)
	Any sphincterotomy	141	32 (23%)
	Biliary sphincterotomy without PSH	43	8 (19%)
	Biliary sphincterotomy with PSH	51	10 (20%)
	Dual sphincterotomy with PSH	47	14 (30%)
EPISOD 2	Biliary sphincterotomy	21	5 (24%)
	Dual sphincterotomy	39	12 (31%)
	None	12	2 (17%)

3.2. Evaluación en la sospecha de DEO pancreático

Los pacientes en los que se debe sospechar DEO pancreático suelen presentar pancreatitis de repetición una vez descartadas las causas habituales. Los pacientes que cumplen los criterios de Roma IV para la sospecha DEO pancreático deben ser sometidos a manometría del EO. En particular, se deben obtener mediciones de la porción pancreática del esfínter.

Fisiopatología de la DEO

La estenosis del EO es una anomalía anatómica. Puede ser el resultado de cualquier proceso que conduce a la inflamación o cicatrización, tales como la pancreatitis, la impactación de una litiasis biliar en la papila de Vater, iatrogenia quirúrgica, infección y la adenomiosis. Ésta se caracteriza manométricamente por una motilidad anormal del EO y una presión basal elevada.

La discinesia del EO se refiere a un trastorno funcional del EO, lo que lleva a una obstrucción biliar intermitente. La patogenia de este trastorno no es bien entendida. El espasmo y la relajación del EO pueden ser inducidos farmacológicamente con agentes que afectan a la función del músculo liso (tales como la nitroglicerina), lo que sugiere que el espasmo puede tener una influencia hormonal o bien por una perturbación neurológica.

4. Epidemiología

La prevalencia de la DEO en los pacientes con dolor biliar o pancreatitis idiopática recurrente es difícil de estimar debido a varias fuentes potenciales de sesgo entre los estudios que evalúan la SOD:

- No se descartan de forma homogénea otras causas de dolor.
- La técnica *gold standard* para el diagnóstico es diferente.
- El uso de diferentes sistemas de manometría, que puede conducir a resultados variables¹⁵.
- La falta de grupos de control adecuados en muchos estudios debido a que el diagnóstico de DEO por lo general implica pruebas invasivas.
- Los estudios se realizan en hospitales de primer nivel y por tanto son potencialmente vulnerables a sesgo de referencia.

Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la DEO tanto biliar y pancreática son más frecuentes en las mujeres que en los hombres^{16,17}:

- En una encuesta de 5.430 participantes de hogares estadounidenses seleccionados al azar, las mujeres fueron significativamente más propensas a tener dolor biliar funcional que los hombres (2,3% frente a 0,6%, odds ratio 3,3)¹⁸.
- En un segundo estudio de 49 pacientes con DEO de tipo estenosis y de pancreatitis recurrente, 43 pacientes (88%) eran mujeres¹⁹. La edad media de los pacientes fue de 43 años.

4.1. Epidemiología de la DEO biliar

La DEO biliar es más comúnmente reconocido en los pacientes que han sido sometidos a colecistectomía (de ahí el sinónimo de síndrome de post-colecistectomía). Las razones para ello no son del todo conocidas pero pueden estar relacionadas con el desenmascaramiento de una DEO pre-existente debido a la extirpación de la vesícula biliar, que puede haber servido como un reservorio para acomodar el aumento de presión en el sistema biliar que ocurre durante el espasmo del EO²⁰. Otra posible explicación es que exista una alteración de la motilidad del EO debido a la ruptura de las fibras nerviosas que pasan entre la vesícula biliar y el EO a través del conducto cístico²¹. Sin embargo, la DEO también aparece en pacientes con vesícula biliar in situ, lo que sugiere que otros mecanismos fisiopatológicos están involucrados²².

A pesar de la asociación de DEO con la colecistectomía, ésta es una entidad infrecuente tras la colecistectomía²³. En una serie de 454 pacientes colecistectomizados se estimó que la prevalencia de DEO era inferior al 1%²⁴. Sin embargo, entre los pacientes con dolor biliar tras la colecistectomía, la prevalencia fue del 14%.

4.2. Epidemiología de la DEO pancreática

La DEO pancreático es uno de los diagnósticos más comunes que se encuentran en pacientes con pancreatitis aguda recurrente idiopática. Por ejemplo, la DEO se observó en 41 de 126 pacientes (33%) que se sometieron a pancreatografía retrógrada endoscópica con manometría y análisis de microcristales de bilis²⁵. Hallazgos similares se observaron en una serie de 90 pacientes con pancreatitis aguda idiopática, en el que 28 pacientes (31% ciento) habían elevado las presiones del esfínter pancreático basales (**Tabla 1**)²⁶.

5. Trastornos funcionales biliares

5.1. Trastornos funcionales de la vesícula biliar

Criterios diagnósticos

1. Dolor biliar.
2. Ausencia de litiasis biliar u otra patología estructural.

Criterios de apoyo

1. Baja fracción de eyección en la escintigrafía vesicular.
2. Enzimas hepáticas, bilirrubina directa y amilasa/lipasa normales.

Tratamiento de los trastornos funcionales de la vesícula biliar (TFVB)

Los síntomas que sugieren TFVB suelen resolverse espontáneamente²⁷ por lo que no se requiere habitualmente una intervención temprana. En la **figura 2** se expone un algoritmo de manejo de estos pacientes.

Los pacientes suelen responder a consejos médicos y fármacos como espasmolíticos, neuromoduladores o ácido ursodesoxicólico (AUDC) aunque ninguno de ellos ha sido evaluado formalmente. La colecistectomía es la opción cuando fracasan estas medidas o los síntomas son importantes. Los resultados de la colecistectomía varían enormemente²⁸⁻³⁰. La mayoría de estudios hablan de que hay claro beneficio en más del 80% de los pacientes pero la calidad de los mismos es pobre y presentan numerosos sesgos; ninguno se ha dirigido a pacientes sin alteraciones en la ultrasonografía endoscópica (USE).

Sólo hay un estudio con escaso número de pacientes, randomizado que expone el beneficio de la colecistectomía³¹.

El valor predictivo de la escintigrafía con colecistoquinina (CCK-CS) es cuestionable. Dos revisiones sistemáticas han concluido que no hay suficiente evidencia para recomendar su uso^{32,33} (**Figura 3**).

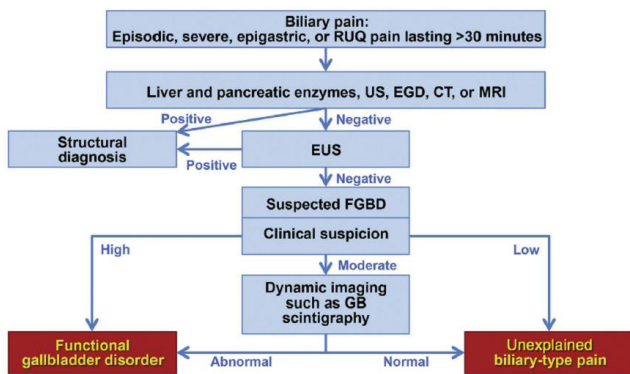


Figura 2

Dolor biliar. Manejo diagnóstico-terapéutico de los pacientes con sospecha de trastorno funcional de la vesícula biliar. En los pacientes con dolor biliar sin hallazgos en las exploraciones (incluida la USE), la decisión de remitir para colecistectomía o realizar estudios dinámicos de la vesícula dependerá del nivel de sospecha clínica. CT: tomografía computerizada. EGD: esofagogastroduodenoscopia. MRI: resonancia magnética. RUQ: hipocondrio derecho. US: ecografía. Adaptada de Cotton *et al.* Gastroenterology 2016;150:1420–1429

Quantitative HIDA scan showing a decreased gallbladder ejection fraction

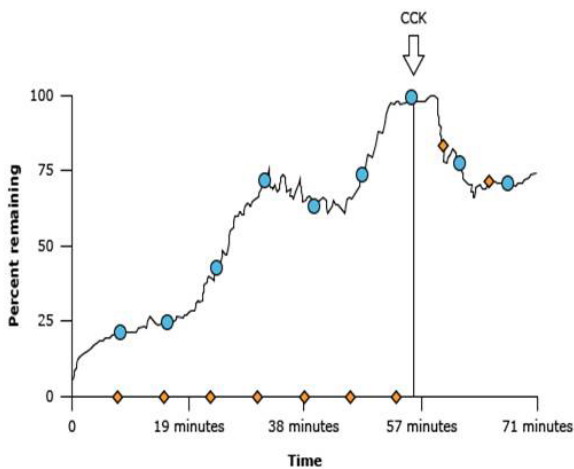


Figura 3

Escintigrafía HIDA. La escintigrafía con ácido iminodiacético (HIDA) muestra llenado temprano de la vesícula a los 25 minutos. A los 57 minutos, se comenzó la infusión de colecistoquinina (flecha gruesa blanca). Se demostró una leve reducción de la actividad de la vesícula biliar. La fracción de eyección fue de un 30% (niveles normales >40%).

La revisión de DiBaise y Oleynikov³⁴ encontró que 19 de 23 publicaciones sugerían que la CCK-CS era útil en pacientes seleccionados para la colecistectomía. Sin embargo la colecistectomía muestra beneficio en la mayoría de pacientes con dolor “biliar” lo que conlleva a la pregunta de qué utilidad real tiene esta exploración. Un estudio encontró alivio sintomático tras la colecistectomía en 94% de los pacientes con baja fracción de excreción pero también en el 85% de los pacientes con excreción normal³⁵.

El grado de disfunción no mejoró el valor predictivo positivo (VPP).

Conclusión

Las evidencias actuales indican que la colecistectomía puede mejorar los síntomas de la mayoría de pacientes con dolor biliar alitiásico y la excreción vesicular es baja en estos pacientes. Sin embargo se necesitan estudios más estrictos para determinar qué pacientes se pueden beneficiar o no y aclarar el VPP del test CCK-SC.

Investigación futura

Necesitamos saber más acerca de la etiología del TFVB, conocer mejores métodos diagnósticos, historia natural y el papel de los diferentes tratamientos.

5.2. Trastorno funcional del esfínter de Oddi biliar

Criterios diagnósticos

1. Criterios de dolor biliar.
2. Elevación de las enzimas hepáticas o vía biliar dilatada, pero no ambos.
3. Ausencia de litiasis biliar u otras anomalías estructurales.

Criterios de apoyo

1. Amilasa/lipasa normales.
2. Manometría del EO anormal.
3. Escintigrafía hepatobiliar.

Tratamiento

Las recomendaciones actuales para el manejo de los pacientes con sospecha de DEO biliar se basan en consensos de expertos con evidencia inadecuada. La mayoría de pacientes están afectados por el dolor y desesperados por tener asistencia. El efecto placebo de la intervención es sólido existiendo alrededor de un tercio de los pacientes que mejoran con tratamiento placebo a largo plazo en estudios randomizados ciegos³⁶⁻³⁹.

Tratamiento médico: debido a los riesgos e incertidumbres que conllevan los tratamientos invasivos es importante intentar antes tratamientos conservadores.

Hay fármacos que han demostrado disminuir la presión basal del esfínter en pacientes con DEO asintomáticos tales como: nifedipino, trimebutina, hyoscina butilbromuro, octreotido y el óxido nítrico^{40,41}.

Los antagonistas H₂, gabexato mesilato, ulinastatina, y agentes procinéticos también han mostrado efectos inhibitorios sobre la motilidad del esfínter. La amitriptilina, como

neuromodulador también se ha usado en combinación con analgésicos habituales.

Un ensayo con duloxetine también ha mostrado resultados prometedores⁴².

Un grupo francés fue capaz de evitar la esfinterotomía en el 77% de los pacientes con DEO empleando nitratos y trimebutina⁴³.

La estimulación eléctrica nerviosa transcutánea y la acupuntura también han mostrado reducir las presiones del EO pero su eficacia a largo plazo no ha sido evaluada⁴⁴.

Tratamiento endoscópico: esfinterotomía.

Las opiniones de expertos insisten en que los pacientes con evidencia definitiva de obstrucción del EO (antiguos DEO tipo I –estenosis orgánica en Roma IV) deben tratarse con esfinterotomía sin necesidad de manometría⁴⁵ (Figura 4).

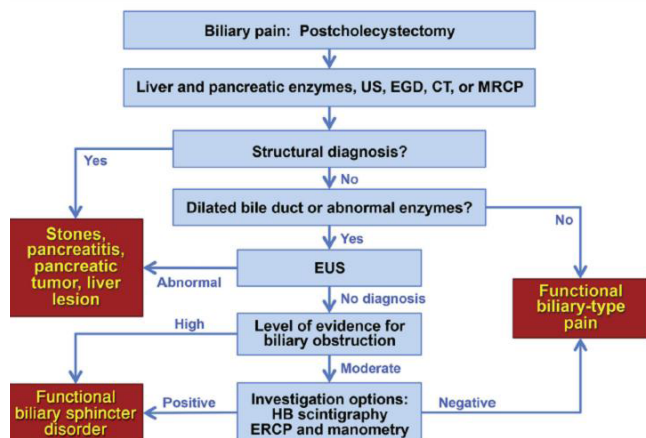


Figura 4 Dolor biliar post-colecistectomía. Los pacientes con evidencia de obstrucción biliar deben ser sometidos a esfinterotomía; si la evidencia es menor, se deben realizar más exploraciones como la manometría o la escitigrafía. TC: Tomografía computerizada. HB: hepatobiliar. US: ecografía.

La evidencia científica para la realización de esfinterotomía en los pacientes con menos evidencia clínica de disfunción (antiguos DEO tipo II- sospecha de discinesia biliar en Roma IV) es débil y se basa en muchos estudios retrospectivos, no ciegos y no controlados^{5,6}. Por ejemplo un estudio hablaba de éxito con la esfinterotomía en tres cuartas partes de los pacientes por el simple hecho de que no volvían a consultar⁴⁶.

Los datos más convincentes vienen de tres pequeños estudios randomizados de pacientes con sospecha de DEO tipo II en los que la esfinterotomía mostró ser más efectiva que el placebo en pacientes con presiones basales elevadas del esfínter³⁶⁻³⁸.

El ensayo EPISOD mostró que no había justificación para realizar manometría o esfinterotomía en pacientes sin alteraciones analíticas o de imagen (antiguos DEO tipo III-pacientes "funcionales" según Roma IV)³⁵.

La evolución fue también pobre en un estudio observacional paralelo (EPISOD 2) de 72 pacientes similares que no estaban de acuerdo con la randomización y se les realizó esfinterotomía directamente tras la manometría (Tabla 2). La CPRE en este contexto es peligrosa y puede tener consecuencias médico-legales. Se necesitan mejores predictores de respuesta al tratamiento en pacientes con sospecha de trastornos funcionales biliares (previamente DEO tipo II). Freeman y colaboradores demostraron que una manometría pancreática normal, el retraso del vaciamiento gástrico, uso diario de opioides y edad inferior a 40 años eran predictores de mal pronóstico⁴⁷. Por el contrario se han publicado estudios en los que pacientes con dolor intermitente, sobre todo si se acompañaba de náuseas y vómitos, y si había habido un intervalo de al menos un año sin dolor tras la colecistectomía había altas probabilidades de responder a la esfinterotomía⁴⁸.

Se necesitan estudios que reexaminen estos parámetros y hallen predictores de respuesta como alteraciones analíticas intermitentes, calibre de la vía biliar, severidad y patrón del dolor, presencia de otros trastornos funcionales, factores psicosociales, causa de la colecistectomía y respuesta a ésta, así como otros métodos diagnósticos.

No debemos olvidar que la CPRE en pacientes con DEO (tengan o no hecha la manometría) se asocian con un alto riesgo

Tabla 2. Clasificación de la disfunción del esfínter de Oddi y tratamiento más idóneo en cada caso. DEO: disfunción del esfínter de Oddi. CPRE colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

Tipo de paciente según criterios Roma IV	Tipo de DEO (antigua clasificación de Milwaukee)	Alteraciones analíticas hepáticas o pancreáticas	Dilatación de la vía biliar o pancreática en las pruebas de imagen	Manometría	Tratamiento
Estenosis orgánica	Tipo I		Ambas	No	CPRE
Sospecha de discinesia biliar	Tipo II		Alguna	Necesaria	Si manometría alterada: CPRE
Trastornos funcionales (SII, dispepsia)	Tipo III		Ninguna	No	Tratamiento sintomático / empírico

de pancreatitis (10-15% en manos expertas incluso usando stents pancreáticos o AINEs por vía rectal^{49,50}). Además, está el riesgo de hemorragia y de perforación retroduodenal, que ocurren en alrededor del 1% de los casos así como un riesgo significativos de restenosis tardía en especial en las esfinterotomías pancreáticas.

Tratamiento quirúrgico

La esfinteroplastia quirúrgica puede realizarse de entrada o bien tras fallo de la terapia endoscópica. Las series de casos o estudios pequeños randomizados sugieren buena respuesta en la mayoría de los pacientes^{38,51-54} pero es preferible la vía endoscópica de inicio.

5.3. Trastorno funcional del esfínter de Oddi pancreático

Criterios diagnósticos

Todos los siguientes:

1. Episodios de pancreatitis recurrentes documentadas (dolor típico con amilasa o lipasa > a 3 veces el valor normal y/o evidencia de pancreatitis aguda por pruebas de imagen).

2. Se han descartado otras causas de pancreatitis.

3. USE negativa.

4. Manometría del esfínter anormal.

Tratamiento

A los pacientes con pancreatitis aguda recurrente idiopática se les debe explicar que el episodio suele autolimitarse espontáneamente y que, si recurre, suele ser leve y rara vez pondrá en peligro su vida. Se les debe recomendar que eviten factores que pueden desencadenar un nuevo ataque (alcohol, opioides, etc.) Si bien es cierto que algunos fármacos relajan el esfínter, no hay estudios serios que avalen su uso.

Hasta hace pocos años se recomendaba la colecistectomía tras dos episodios de pancreatitis de etiología desconocida asumiendo que la microlitiasis podría ser la responsable⁵⁵. En la actualidad ese abordaje parece poco apropiado pues las pruebas de imagen modernas pueden excluir la microlitiasis. Otros autores han abordado el problema de la microlitiasis con esfinterotomía endoscópica o mediante el uso de AUDC pero los datos actuales son poco convincentes.

La esfinterotomía pancreática debería ser el tratamiento lógico si la disfunción del esfínter es la causante de la clínica. Históricamente la división de los dos esfínteres (biliar y pancreático) se hacía mediante un abordaje transduodenal. Hay series de casos de pacientes a los que se les realizó esta modalidad de tratamiento que no vuelven a tener nuevos episodios de pancreatitis^{56,57}.

Las esfinterotomías pancreáticas endoscópicas son mucho más pequeñas y los estudios en los que se repite la manometría muestran que son incompletas en la mayoría de los casos^{58,59}.

La manometría no se repite en los pacientes que no vuelven a tener síntomas por lo que no está claro si el tratamiento falla por esfinterotomía inadecuada o por diagnóstico incorrecto. La estenosis del orificio pancreático no es infrecuente tras la esfinterotomía pancreática y no suele resolverse con nueva CPRE. La esfinterotomía biliar endoscópica reduce la presión del esfínter pancreático en la mayoría de ocasiones y el reciente estudio prospectivo mostró la ausencia de beneficio que tenía realizar también la esfinterotomía pancreática⁵⁸. En la actualidad los profesionales deberían optar por esta modalidad de tratamiento con mucha precaución y explicando los riesgos a corto y largo plazo y el beneficio marginal del mismo.

Conclusiones

Nuestro conocimiento de los trastornos funcionales de la vesícula y del esfínter biliopancreático es limitado y las recomendaciones actuales de tratamiento no están fuertemente basadas en la evidencia científica. Es obvia la necesidad de nuevos estudios prospectivos más estrictos en esta materia.

Bibliografía

1. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición. Sección 5. Virginia Pertejo, Julio Ponce. Tema 46. Disfunción del esfínter de Oddi. Pp.683-687.
2. Peter B. Cotton, Grace H. Elta, C. Ross Carter, Pankaj Jay Pasricha, Enrico S. Corazziari. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1420-1429.
3. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, Hogan W, Sherman S, Toouli J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1498-509.
4. Elta GH. Sphincter of Oddi dysfunction and bile duct microlithiasis in acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1023-6.
5. Petersen BT. An evidence-based review of sphincter of Oddi dysfunction: part I, presentations with "objective" biliary findings (types I and II). *Gastrointest Endosc* 2004;59:525-34.
6. Petersen BT. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: Evidence-based review of the presentations, with "objective" pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III. *Gastrointest Endosc* 2004;59:670-87.
7. Allescher H. Clinical significance of sphincter of Oddi dyskinesia. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:164-170.
8. Sgouros SN, Pereira SP. Systematic review: sphincter of Oddi dysfunction –non-invasive diagnostic methods and long-term outcome after endoscopic sphincterotomy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:237-46.
9. Ponce J, Pertejo V. Manometría del EO. *GH Continuada* 2003;2:271-4.

10. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty B, Lee JG, Bjorkman DJ et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001;54:425-34.
11. Cheng Ch L, Sherman S, Watkins JL, Barnett J, Freeman M, Geenen J et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:139-47.
12. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RCK, Sivak MV, Agrawal D et al. Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A meta-analysis of controlled trials. *Gastrointes Endosc* 2004;60:544-50.
13. Rashdan A, Fogel EL, McHenry L, Sherman S, Thentik M, L, Lehman A. Improved stent characteristics for prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:322-9.
14. Boyden EA. The anatomy of the choledochoduodenal junction in man. *Surg Gynecol Obstet* 1957; 104:641.
15. Chan WW, Burakoff R. Disorders of gastric & small bowel motility. In: *Current diagnosis & treatment: Gastroenterology, hepatology, & endoscopy*, second edition, Greenberger NJ, Blumberg RS, Burakoff R. (Eds), McGraw-Hill, New York 2012. p.215.
16. Baillie J. Sphincter of Oddi dysfunction: overdue for an overhaul. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1217.
17. Wehrmann T, Schmitt T, Schönfeld A, et al. Endoscopic sphincter of Oddi manometry with a portable electronic microtransducer system: comparison with the perfusion manometry method and routine clinical application. *Endoscopy* 2000; 32:444.
18. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1569.
19. Toouli J. The sphincter of Oddi and acute pancreatitis--revisited. *HPB (Oxford)* 2003; 5:142.
20. Lisbona R. The scintigraphic evaluation of sphincter of Oddi dysfunction. *J Nucl Med* 1992; 33:1223.
21. Luman W, Williams AJ, Pryde A, et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility. *Gut* 1997; 41:371.
22. Choudhry U, Ruffolo T, Jamidar P, et al. Sphincter of Oddi dysfunction in patients with intact gallbladder: therapeutic response to endoscopic sphincterotomy. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:492.
23. Middelfart HV, Kristensen JU, Laursen CN, et al. Pain and dyspepsia after elective and acute cholecystectomy. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:10.
24. Bar-Meir S, Halpern Z, Bardan E, Gilat T. Frequency of papillary dysfunction among cholecystectomized patients. *Hepatology* 1984; 4:328.
25. Kaw M, Brodmerkel GJ Jr. ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:157.
26. Coyle WJ, Pineau BC, Tarnasky PR, et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2002; 34:617.
27. Bielefeldt K. The rising tide of cholecystectomy for biliary dyskinesia. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37: 98-106.
28. Bielefeldt K, Saligram S, Zickmund SL, et al. Cholecystectomy for biliary dyskinesia: how did we get there? *Dig Dis Sci* 2014;59:2850-2863.
29. Veenstra BR, Deal RA, Redondo RE, et al. Long-term efficacy of laparoscopic cholecystectomy for the treatment of biliary dyskinesia. *Am J Surg* 2014;207:366-370.
30. Yap L, Wycherley AG, Morphett AD, et al. Acalculous biliary pain: cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology* 1991;101:786-793.
31. Goussous N, Kowdley G, Sardana N, et al. Gallbladder dysfunction: how much longer will it be controversial? *Digestion* 2014;90:147-155.
32. Delgado-Aros S, Cremonini F, Bredenoord AJ, et al. Systematic review and meta-analysis: does gall-bladder ejection fraction on cholecystokin choleoscintigraphy predict outcome after cholecystectomy in suspected functional biliary pain? *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:167-174.
33. DiBaise JK, Oleynikov D. Does gallbladder ejection fraction predict outcome after cholecystectomy for suspected chronic acalculous gallbladder dysfunction? A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2605-2611.
34. Carr JA, Walls J, Bryan LJ, et al. The treatment of gallbladder dyskinesia based upon symptoms: results of a 2-year, prospective, nonrandomized, concurrent cohort study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19:222-226.
35. Cotton PB, Durkalski V, Romagnuolo J, et al. Effect of endoscopic sphincterotomy for suspected sphincter of Oddi dysfunction on pain-related disability following cholecystectomy: the EPISOD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2101-2109.
36. Toouli J, Roberts-Thomson IC, Kellow J, et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction. *Gut* 2000;46:98-102.
37. Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, et al. The efficacy of endoscopic sphincterotomy after cholecystectomy in patients with sphincter-of-Oddi dysfunction. *N Engl J Med* 1989;320:82-87.
38. Sherman S, Lehman G, Jamidar P, et al. Efficacy of endoscopic sphincterotomy and surgical sphincteroplasty for patients with sphincter of Oddi dysfunction (SOD); randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 1994;40:A125.
39. Khuroo MS, Zargar SA, Yattoo GN. Efficacy of nifedipine therapy in patients with sphincter of Oddi dysfunction: a prospective, double-blind, randomized, placebocontrolled, cross over trial. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33:477-485.

40. Cheon YK, Cho YD, Moon JH, et al. Effects of vardenafil, a phosphodiesterase type-5 inhibitor, on sphincter of Oddi motility in patients with suspected biliary sphincter of Oddi dysfunction. *Gastrointest Endosc* 2009; 69:1111–1116.
41. Wu Q, Cotton PB, Durkalski V, et al. Sa1499 duloxetine for the treatment of patients with suspected sphincter of Oddi dysfunction: an open-label pilot study. *Gastrointest Endosc* 2011;73(Suppl):AB189.
42. Vitton V, Delpy R, Gasmi M, et al. Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20:15–21.
43. Guelrud M, Rossiter A, Souney PF, et al. The effect of transcutaneous nerve stimulation on sphincter of Oddi pressure in patients with biliary dyskinesia. *Am J Gastroenterol* 1991;86:581–585.
44. Lee SK, Kim MH, Kim HJ, et al. Electroacupuncture may relax the sphincter of Oddi in humans. *Gastrointest Endosc* 2001;53:211–216.
45. Behar J, Corazziari E, Guelrud M, et al. Functional gallbladder and sphincter of oddi disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1498–1509.
46. Park SH, Watkins JL, Fogel EL, et al. Long-term outcome of endoscopic dual pancreatobiliary sphincterotomy in patients with manometry-documented sphincter of Oddi dysfunction and normal pancreatogram. *Gastrointest Endosc* 2003;57:483–491.
47. Freeman ML, Gill M, Overby C, et al. Predictors of outcomes after biliary and pancreatic sphincterotomy for sphincter of oddi dysfunction. *J Clin Gastroenterol* 2007; 41:94–102.
48. Topazian M, Hong-Curtis J, Li J, et al. Improved predictors of outcome in post-cholecystectomy pain. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:692–696.
49. Mazaki T, Mado K, Masuda H, et al. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis. *J Gastroenterol* 2014; 49:343–355.
50. Akshintala VS, Hutfless SM, Colantuoni E, et al. Systematic review with network meta-analysis: pharmacological prophylaxis against post-ERCP pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1325–1337.
51. Moody FG, Becker JM, Potts JR. Transduodenal sphincteroplasty and transampullary septectomy for postcholecystectomy pain. *Ann Surg* 1983; 197:627–636.
52. Nardi GL, Michelassi F, Zannini P. Transduodenal sphincteroplasty. 5_25 year follow-up of 89 patients. *Ann Surg* 1983;198:453–461.
53. Roberts KJ, Ismail A, Coldham C, et al. Long-term symptomatic relief following surgical sphincteroplasty for sphincter of Oddi dysfunction. *Dig Surg* 2011; 28:304–308.
54. Morgan KA, Romagnuolo J, Adams DB. Transduodenal sphincteroplasty in the management of sphincter of Oddi dysfunction and pancreas divisum in the modern era. *J Am Coll Surg* 2008;206:908–914; discussion 914-917.
55. Lee SP, Nicholls JF, Park HZ. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis. *N Engl J Med* 1992;326:589–593.
56. Glass L, Whitcomb DC, Yadav D, et al. spectrum of use and effectiveness of endoscopic and surgical therapies for chronic pancreatitis in the United States. *Pancreas* 2014;43:539–543.
57. Tarnasky PR, Hoffman B, Aabakken L, et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1125–1129.
58. Cote GA, Imperiale TF, Schmidt SE, et al. Similar efficacies of biliary, with or without pancreatic, sphincterotomy in treatment of idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2012;143:1502–1509 e1.
59. Wilcox CM. Endoscopic therapy for sphincter of Oddi dysfunction in idiopathic pancreatitis: from empiric to scientific. *Gastroenterology* 2012;143:1423–1426.

HEPATOCARCINOMA AVANZADO: ¿QUÉ HAY MÁS ALLÁ DEL SORAFENIB?

ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA: WHAT IS THERE BEYOND SORAFENIB?

M.J. Blanco-Rodríguez, C. Cepero-León, I. Pavón-Guerrero, J.C. Aguilar-Martínez, N. Navarrete-Vega,
A. Ruiz-Guinaldo, J. López-Cepero Andrada

Hospital de Jerez de la Frontera. Cádiz.

Resumen

El hepatocarcinoma (CHC) es la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la octava en España. La historia natural del CHC es muy variable, siendo su principal factor de riesgo la cirrosis hepática y el BCLC el sistema más estandarizado actualmente para su estadiaje y tratamiento. El diagnóstico de un paciente con CHC avanzado puede presentarse por recurrencias de estadios más precoces o por deficiencias en los programas de cribado. El sistema BCLC ofrece diferentes opciones de tratamiento para estadios más precoces del CHC; sin embargo, en estadios más avanzados disponemos aún de pocas opciones de tratamiento y hay cuestiones sin resolver. El sorafenib, un inhibidor multiquinasa, es el único tratamiento aceptado para el CHC avanzado siendo muchas las líneas de investigación y moléculas en estudio para el tratamiento de pacientes que no responden al mismo. En esta revisión intentaremos hacer un repaso de todas estas cuestiones.

Palabras clave: hepatocarcinoma avanzado, cribado, sorafenib.

Abstract

Hepatocarcinoma (HCC) is the second cause of cancer death worldwide and the eighth in Spain. The natural history of HCC is highly variable, with the main risk factor being cirrhosis and BCLC, the most standardized system for staging and treatment. The diagnosis of a patient with advanced HCC may be due to recurrences of earlier stages or deficiencies in screening programs. The BCLC system offers different treatment options for earlier CHC stages; however in more advanced stages we still have few treatment options and there are unresolved issues. Sorafenib, a multikinase inhibitor, is the only treatment accepted for advanced HCC with many lines of research and molecules under study for the treatment of patients who do not respond to sorafenib. In this review we will try to review all these issues.

Keywords: advanced hepatocellular carcinoma, screening, sorafenib.

Introducción

La mortalidad del hepatocarcinoma (CHC) se estima en 700.000 fallecimientos al año a nivel mundial, siendo la segunda causa de muerte por cáncer. Su incidencia es mayor en varones, no sólo influido por factores epidemiológicos sino también probablemente por un efecto trófico androgénico¹. La incidencia en España es de 17/100.000 habitantes en hombres y 6,5/100.000 para mujeres. El CHC es la octava causa de muerte por cáncer en España².

CORRESPONDENCIA

María José Blanco Rodríguez
Hospital de Jerez de la Frontera
C/ Circunvalación, s/n - 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz)
majoblaro@hotmail.com

Fecha de envío: 05/09/2017
Fecha de aceptación: 18/10/2017

La historia natural del CHC es muy variable siendo su principal factor de riesgo la cirrosis hepática; aún así, el 10% de los pacientes que tiene un hepatocarcinoma presentan una fibrosis leve. En algunos casos este tumor presenta un largo periodo de tiempo en fase de subclínica hasta que aparece como una masa solitaria detectable en ecografía y otras veces debuta como múltiples nódulos con tasas de crecimiento variables¹.

La clasificación BCLC es el sistema más estandarizado actualmente para el estadiaje y el tratamiento del hepatocarcinoma, teniendo en cuenta información acerca del tumor, de la función hepática y de las condiciones generales del paciente; con estos parámetros proporciona unas recomendaciones de tratamiento. En los estadios iniciales y más precoces ofrece recomendaciones de tratamiento estandarizadas. En los estadios más avanzados son pocas las opciones de tratamiento y aún existe incertidumbre acerca de la mejor alternativa terapéutica. El hepatocarcinoma avanzado corresponde con el estadio C del BCLC, y se caracteriza por ser un CHC con invasión vascular y/o afectación extrahepática y un performance status 1-2. El estadio D del BCLC corresponde a paciente con diagnóstico de hepatocarcinoma sobre hígado con cirrosis hepática con una función hepática C de Child-Pugh, o bien pacientes con mejor función hepática pero un performance status 3-4³.

En este punto nos preguntaríamos, ¿cómo llegamos a estadios avanzados? (Figura 1).

HEPATOCARCINOMA AVANZADO: QUÉ HAY MÁS ALLÁ DEL SORAFENIB

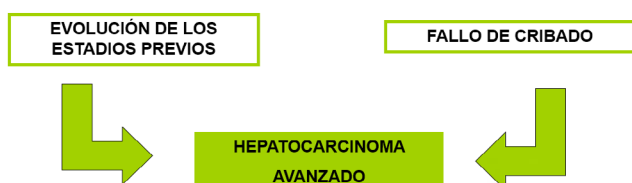


Figura 1 Esquema de los escenarios clínicos que llevan a diagnosticar a pacientes con hepatocarcinoma avanzado.

Aunque actualmente disponemos de tratamientos altamente efectivos para el control inicial del CHC, no están exentos de posibles recurrencias. En el caso de los estadios más precoces, como es el estadio 0 o A según la clasificación BCLC, los tratamientos alcanzan períodos libres de enfermedad a los cinco años hasta del 70%. Sin embargo, en el caso de la resección, se constata recurrencia entre el 40% y el 100% a los cinco años, en el caso del trasplante el 20% a los cuatro años y en el caso de la ablación hasta el 70% a los cinco años. La probabilidad de sufrir una recurrencia está influenciada por las características del tumor, los datos anatomopatológicos o la técnica a empleada⁴⁻⁵.

En el caso del estadio B del BCLC, el tratamiento alcanza una mediana supervivencia de 20 meses, consiguiendo sólo una respuesta parcial o completa en el 15-55% de los pacientes¹⁻².

El diagnóstico tardío del CHC puede deberse a la falta del cribado adecuado. El CHC es un tumor que tiene una fase prolongada subclínica y cumple las características para estar dentro de un programa de cribado; es una enfermedad altamente frecuente, con una elevada morbimortalidad, sabemos cuáles son los factores de riesgo y la población diana y tenemos unas herramientas fáciles para su detección. Sólo un 30% de los pacientes que se diagnostican fuera del programa de cribado pueden optar a tratamientos curativos¹. Actualmente las guías clínicas proponen como programa de cribado la realización de ecografías cada seis meses⁶.

Un estudio de Rodríguez de Lope pone de manifiesto las deficiencias en los programas de cribado. Se trata de un registro de pacientes diagnosticados de CHC en 73 centros españoles, entre 2014 y 2015, que incluyó un total 686 CHC, de los cuales se diagnosticaron fuera del programa de cribado el 53%. Las causas más frecuentes de diagnóstico fuera de los programas de cribados fue la ausencia de conocimiento del diagnóstico de hepatopatía y en segundo lugar la falta de adherencia al cribado.

Al comparar los pacientes incluidos en el seno de programas de cribado con los diagnosticados fuera de estos, se observó que el tamaño del nódulo principal era significativamente menor (28,6 vs. 53,3 mm, $p < 0,001$), el estadio BCLC más frecuentemente precoz (0/A/B/C/D: 16,7/54,3/18,3/6,4,5 frente a 5,8/32,6/20,5/23,9/17,3% $p < 0,001$) y la primera opción de tratamiento con más frecuencia tenía una opción radical (resección, ablación percutánea y trasplante hepático) (53,5 frente a 31,5% $p < 0,001$) respectivamente⁷.

Viendo que no es una excepción la presentación al diagnóstico del CHC en estadio avanzado, repasamos el arsenal terapéutico del que disponemos, así como las cuestiones aún no del todo consensuadas (Figura 2).

HEPATOCARCINOMA AVANZADO: QUÉ HAY MÁS ALLÁ DEL SORAFENIB

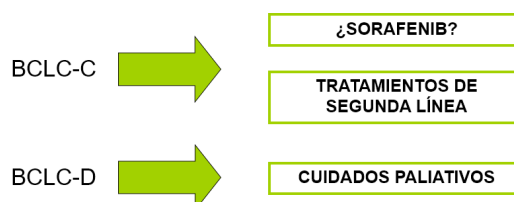


Figura 2 Esquema de tratamiento de pacientes con hepatocarcinoma avanzado.

Como decíamos previamente, el sistema BCLC ofrece unas recomendaciones de tratamiento perfectamente estandarizadas en estadios más precoces del hepatocarcinoma; sin embargo, en estadios avanzados se dispone de poco arsenal terapéutico. Para el estadio C del BCLC el fármaco autorizado y consensuado es el sorafenib, un inhibidor multiquinasa, que actúa en las vías de señalización de la hepatocarcinogénesis y fue tras el estudio SHARP, publicado en *New England Of Medicine* en 2008, donde se evidencia su eficacia y seguridad. Se trata de un estudio en fase III, controlado con placebo, randomizado, que incluyó un total de 602 pacientes y donde se objetivó como los pacientes tratados con sorafenib presentaban un aumento de la supervivencia casi de tres meses (10,7 vs. 7,9 meses, $p < 0,001$). Del mismo modo evidenció diferencias en la progresión radiológica (5,5 vs. 2,8 meses, $p < 0,001$) y no hubo diferencias en la progresión sintomática ($p < 0,77$)⁸.

Sin embargo, el empleo del sorafenib ofrece ciertas dudas, la fundamental se refiere a la actitud a seguir si se produce la progresión radiológica durante el tratamiento. Muestra de ello es un estudio de Wada *et al.*, en el que se analizaron 86 pacientes que presentaron progresión radiológica tras tratamiento con sorafenib; 47 de ellos continuaron el tratamiento a pesar de la progresión radiológica y 39 pacientes realizaron una segunda línea de tratamiento. Se pudo comprobar cómo la supervivencia libre de progresión en el grupo que continuaba sorafenib era mejor, 2,6 meses, frente a 1,4 meses en el grupo que discontinuó el tratamiento con sorafenib ($p < 0,01$)⁹. En cuanto a la supervivencia global también se comprobó cómo los pacientes que continuaban tratamiento con sorafenib presentaban una mediana de supervivencia mayor, de 12,9 meses, frente a 4,5 meses en los pacientes que discontinuaron el tratamiento ($p < 0,01$). En el análisis multivariante continuar tratamiento con sorafenib fue un factor predictor independiente de supervivencia⁹.

En contrapartida Nakano *et al.* en un estudio de diseño similar concluyen lo contrario. Estudian una cohorte de 141 pacientes, que también progresaron radiológicamente a pesar del tratamiento con sorafenib y posteriormente 58 pacientes continuaron tratamiento, 70 recibieron otro tipo de tratamiento y 13 pacientes no recibían tratamiento. Cuando se valoró la supervivencia, la cohorte que había recibido otro tratamiento presentaba una mediana de supervivencia mayor de 12,2 meses, frente a 6,1 meses de aquellos pacientes que continuaron tratamiento con sorafenib ($p < 0,001$)¹⁰.

Algunos estudios ponen de manifiesto que la supervivencia se ve influenciada por el patrón de progresión. Y en este sentido la Dra. Reig, estudia y publica en *Hepatology* en el 2013, la correlación entre la progresión tumoral y el patrón de progresión con respecto a la supervivencia global. Comprueba como aquellos hepatocarcinomas que progresan con invasión vascular o con lesiones extrahepáticas tienen una supervivencia peor que cuando la progresión se produce a nivel intrahepático¹¹. Según el esquema de progresión se propone una sub-clasificación del BCLC, de tal manera que los pacientes que progresan a partir de estadios C con nuevas lesiones extrahepáticas e invasión vascular, lo clasifica en BCLCp-C2 y aquellos pacientes que progresan con nuevas lesiones intrahepáticas los clasifica como BCLCp-C1. Cuando compara ambos subgrupos, aquellos que presentan lesiones a nivel

extrahepático o invasión vascular presentan peor supervivencia con respecto al otro subgrupo¹¹.

Otras moléculas han sido investigadas como posibles tratamientos de segunda línea, para aquellos pacientes que progresan después del tratamiento con sorafenib. Son muchas las causas que pueden contribuir en la aparición de hepatocarcinoma y también muchas las dianas terapéuticas sobre las que podemos actuar¹². Son varias las moléculas que se han estudiado, que principalmente inhiben las vías de señalización implicadas en la hepatocarcinogénesis; es el caso de brivanib, everolimus, ramucirumab sin que ninguno hubiera demostrado aumento de la supervivencia en pacientes tratados con sorafenib y que presentarían progresión radiológica¹³⁻¹⁵.

El regorafenib es un inhibidor multiquinasa, que actúa sobre dianas de la angiogénesis y la oncogénesis y es una molécula empleada también para el cáncer de colon y para los tumores GIST. Su posología es cíclica cada cuatro semanas, recibiendo el paciente tres semanas con una dosis de 160 mg/día y una semana sin él. Los efectos secundarios son similares al sorafenib; el síndrome mano-pie, diarrea, náusea, hipertensión. En 2013 se presenta un estudio en fase II sobre el empleo de regorafenib en aquellos pacientes que presentaban progresión radiológica durante el tratamiento con sorafenib. Fue una cohorte de 36 pacientes y en este estudio se comprueba una mediana de supervivencia de 13,8 meses en los pacientes que recibieron regorafenib. A partir de este estudio se valora esta molécula como una posible segunda línea de tratamiento¹⁶.

Recientemente en *The Lancet* en 2017 se ha publicado el estudio RESORCE, en el que se emplea el regorafenib para pacientes con carcinoma hepatocelular que progresan tras tratamiento con sorafenib. Es un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 567 pacientes, un grupo reciben regorafenib a las dosis mencionadas anteriormente y el otro recibe placebo. En este estudio se comprueba como hay un aumento de la supervivencia en los pacientes tratados con regorafenib (10,6 vs. 7,8 meses, $p < 0,001$). El tiempo libre de progresión también era más favorable para los pacientes que recibían regorafenib (3,1 vs. 1,5 meses)¹⁷. A partir de este estudio se recomienda y está autorizado por uso compasivo actualmente el empleo de regorafenib para aquellos que progresan radiológicamente a pesar del tratamiento con sorafenib.

Las técnicas radiológicas pueden tener un papel por definir en el tratamiento del CHC avanzado. La radioembolización es una técnica percutánea, transarterial, que consiste en la administración de microsferas tratadas con Itrio-90, utilizada para tumores no resecables a nivel hepático y en el caso del hepatocarcinoma se emplea cuando hay una afectación bilobular o una masa de gran tamaño en candidato subóptimo a quimioembolización o para aquellos casos que presentan infiltración portal. Son muchos los estudios realizados para definir el papel beneficioso o no de la radioembolización en el tratamiento del hepatocarcinoma. En una revisión reciente de la Cochrane, cuyo objetivo fue determinar los beneficios y la seguridad de la radio embolización transarterial, con microsferas de Ytrio-90, en monoterapia o en combinación con otras terapias concluye que actualmente no hay evidencias suficientes para evaluar los posibles efectos beneficiosos o

perjudiciales de la radioembolización para el tratamiento del hepatocarcinoma no resecable¹⁹. En la actualidad es una técnica que podría emplearse dentro de ensayos clínicos.

Por último y para cerrar esta revisión sobre el manejo del CHC avanzado sería interesante repasar algunos aspectos prácticos en el tratamiento de los pacientes en el estadio D del BCLC o estadio en fase terminal del hepatocarcinoma. En este estadio estaría indicado únicamente el empleo de tratamientos sintomáticos que mejoren la calidad de vida de los pacientes. Aunque nos apoyamos en las unidades de cuidados paliativos para el tratamiento de estos pacientes, con frecuencia los propios pacientes y la familia nos solicitan que sigamos asistiéndoles y atendiéndoles en esta fase terminal de la enfermedad.

Por definición, serán pacientes sintomáticos y con frecuencia va a aparecer un deterioro clínico importante en poco tiempo. Pueden aparecer síntomas asociados a enfermedad hepática descompensada, con la aparición de hemorragia digestiva, ascitis, encefalopatía, en las que los gastroenterólogos y hepatólogos debemos ser protagonistas, así como síntomas asociados a metástasis o síndromes paraneoplásicos.

La enfermedad metastásica aparece en estadios avanzados del CHC en un 14% a 36% de los pacientes. Su localización por orden de frecuencia es pulmonar, ósea, sobre todo en las vértebras, en ganglios linfáticos y otras localizaciones también son la glándula suprarrenal, peritoneo o la piel. En estadios iniciales no está indicado hacer un estudio de extensión, pero en tumores mayores de 5 cm se recomienda realizar TAC torácico y gammagrafía ósea. Los síndromes paraneoplásicos, asociados a un mal pronóstico, dado que implica una mayor carga tumoral, pueden ser sintomáticos como la hipoglucemia, hipercalcemia, eritrocitosis, diarrea acuosa y también pueden aparecer manifestaciones en la piel, como la aparición de dermatomiositis, o porfiria cutánea, pénfigo^{1,20,21}.

El tratamiento sintomático incluye las posibles descompensaciones hepáticas, el dolor, evaluar la necesidad de apoyo psicológico, apoyo nutricional, y conocer las indicaciones de la radioterapia, aunque finalmente sea el oncólogo quien plantee esta indicación con carácter paliativo.

En cuanto al control del dolor, en los pacientes cirróticos debe evitarse el tratamiento con AINEs, dado que son fármacos que favorecen la aparición de hemorragia, ascitis resistente a diuréticos, disfunción renal. En cuanto a los inhibidores de COX-2 con un perfil de seguridad mejor en cuanto a la hemorragia digestiva y en cuanto a la disfunción renal, parece que puede aumentar los eventos cardiovasculares, por lo que no estarían recomendados. Los opioides deben emplearse con precaución en concreto la meperidina debe evitarse porque casi duplica su vida media. Podríamos usar con mayor seguridad, en pacientes con cirrosis hepática con una aceptable función, el fentanilo o la metadona. El paracetamol a dosis habituales es un fármaco seguro y los corticoides se emplean sobre todo para controlar síntomas relacionados con la compresión medular por metástasis óseas.

En cuanto al papel de la radioterapia, aunque como decíamos previamente, indicará el oncólogo, más familiarizado con este tipo de tratamiento, es importante conocer sus indicaciones. Es un tratamiento efectivo para las metástasis óseas, aunque no prolonga la supervivencia. Se emplea en caso de que existan para evitar la lesión medular y para el alivio del dolor. Se consigue el control del dolor totalmente en el 50% de los pacientes y hasta en el 90% de manera parcial. La radioterapia también puede emplearse para el alivio de los síntomas en las metástasis de ganglios linfáticos y en el caso de metástasis cerebrales, sólo en casos muy seleccionados porque estaríamos hablando de estadios ya muy avanzados.

Por último también debemos tener en consideración el soporte nutricional, ayudándonos de fármacos como el acetato de megestrol y ofrecer apoyo psicológico, tanto a la familia como a los pacientes. Las benzodiazepinas están limitadas en los pacientes cirróticos, pero de usarlas es preferible el lorazepam. Pueden aparecer otros síntomas como el prurito, el estreñimiento o las náuseas, que serán de manera habitual²².

Bibliografía

1. Pin Vieito N, Guerrero Montañes A, Delgado Blanco M. Hepatocarcinoma: estado actual. *Galicia Clínic* 2014; 75 (4):171-181.
2. Sastre J, Díaz-Beveridge R, García-Foncillas J, et al. Clinical guidelines SEOM: hepatocellular carcinoma. *Clin Transl Oncol* 2015; 17:988-995.
3. Bruix J, Reig M and Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol* 2016; 150:835-853.
4. Cho JY, Choi MS, Lee GS, et al. Clinical significance and predictive factors of early massive recurrence after radiofrequency ablation in patients with a single small hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol* 2016; 22 (4):477-486.
5. Murillo A, Artigas V, González JA, et al. Resección hepática por hepatocarcinoma: estudio comparativo entre pacientes menores y mayores de 70 años. *Cir Esp* 2013; 91(4):224-230.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012 Apr; 56(4):908-43.
7. Rodríguez de Lope C, et al. Características clínicas del carcinoma hepatocelular en España. Comparación con el periodo 2008-2009 y análisis de las causas del diagnóstico fuera de cribado. Estudio de 686 casos en 73 centro. *Med Clin (Barc)*. 2017
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
9. Wada Y, Takami Y, Tateishi M, et al. The efficacy of continued sorafenib treatment after radiologic confirmation of progressive disease in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Plos One* 2016; Jan 8;11(1).

10. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, et al. Alternative treatments in advanced hepatocellular carcinoma patients with progressive disease after sorafenib treatment: a prospective multicenter cohort study. *Oncotarget* 2016; Sep 27;7(39):64400-64409.
11. Reig M, Rimola J, Torres F, et al. Postprogression survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: rationale for second-line trial design. *Hepatology* 2013 Dec; 58(6):2023-31.
12. Dutta R, Mahato R. Recent advances in hepatocellular carcinoma Therapy. *Pharmacol Ther* 2017 May;173:106-117
13. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3509-16.
14. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA* 2014 Jul 2;312(1):57-67.
15. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 Jul;16(7):859-7.
16. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A, et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: Multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Can* 2013; 49: 3412-3419.
17. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
18. González M, Echenagusía M. Tumores hepáticos. Radioembolización en el hepatocarcinoma. *Radiología* 2014; 56: 1740.
19. Abdel-Rahaman OM. Yttrium-90 microsphere radioembolisation for unresectable hepatocellular carcinoma (Review). *Cochrane Library* 2016
20. Chang P E, Ong WC, Lui HF. Epidemiology and prognosis of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. *ISRN Oncol* 2013 2013 Dec 11;2013:684026.
21. Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, et al. Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. *J Gastroenterol Hepatol* 2005 Nov; 20(11):1781-7.
22. Kumar M, Panda D. Role of supportive care for terminal stage hepatocellular carcinoma. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4 (53);S130-S139.

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR COMO CAUSA INUSUAL DE LOE PANCREÁTICA EN NUESTRO MEDIO

EXTRAPULMONARY TUBERCULOSIS AS AN UNUSUAL CAUSE OF PANCREATIC TUBERCULOSIS IN OUR REGION

R. Jiménez-Rosales, F. Valverde-López, M.J. Rodríguez-Sicilia, M.J. Cabello-Tapia

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

La tuberculosis pancreática es una entidad altamente infrecuente que suele acontecer en el seno de una tuberculosis miliar y afectar a huéspedes inmunocomprometidos; aunque, también aparece en inmunocompetentes. El diagnóstico puede ser todo un desafío ya que los signos y síntomas son inespecíficos. En la mayoría de los casos, se presenta como una masa pancreática y es frecuente concluir el diagnóstico erróneo de neoplasia pancreática. Es preciso la confirmación histológica para establecer un diagnóstico definitivo y es aquí donde la ecoendoscopia juega un papel fundamental. Presentamos un caso de tuberculosis pancreática en una paciente de 44 años inmunocompetente con ictericia obstructiva y elevación del CA 19-9 que imitaba clínica y radiológicamente un cáncer pancreático metastásico.

Palabras clave: tuberculosis, cáncer.

CORRESPONDENCIA

Rita Jiménez Rosales

Dpto. Gastroenterología. Hospital Universitario V. de las Nieves.

Avda. Fuerzas Armadas - 18014 Granada.

ritajimenezrosales@gmail.com

Fecha de envío: 27/06/2017

Fecha de aceptación: 25/09/2017

Introducción

La tuberculosis puede afectar a cualquier órgano siendo la clínica muy variada dependiendo del órgano comprometido, imitando multitud de enfermedades a nivel clínico, analítico y de imagen. Ello, amplía el diagnóstico diferencial y complica el diagnóstico final; el cual, en ocasiones, sólo es posible mediante toma de muestras de la lesión para estudio histológico como en el caso presentado a continuación.

Caso clínico

Mujer de 44 años de origen filipino sin antecedentes personales de interés que acude a consulta de Digestivo por cuadro de seis meses de evolución consistente en dolor epigástrico irradiado a hipocondrio derecho, pérdida de peso y prurito; no había presentado náuseas, vómitos, fiebre, coluria o acolia. Negaba otra sintomatología a la anamnesis por órganos y aparatos.

A la exploración destacaba leve ictericia de piel y abdomen doloroso a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho con discreta hepatomegalia dura. En la analítica presentaba BT 4,5 mg/dL, GOT 112 U/L, GPT 87 U/L, FA 1.679 U/L, GGT 1.109 U/L, CA 19-9 75 U/mL; con resto de parámetros normales (incluidas serologías de VIH, hepatitis B y C).

Se realizó ecografía abdominal que objetivó dilatación de la vía biliar intra y extrahepática por proceso expansivo pancreático. Ante estos hallazgos, se decidió ingreso en Digestivo para completar estudio. Se realizó Tomografía Computarizada (TC) abdominal evidenciando masa de cabeza pancreática de 34x33 mm que condicionaba dilatación del conducto pancreático, atrofia de cuerpo y cola pancreáticas, y, dilatación anterógrada de la vía biliar, sugerente de neoplasia. Además, mostraba adenopatías en hilio hepático; hepatomegalia con varias lesiones hipodensas compatibles con metástasis; metástasis pleurales derechas y micronódulos pulmonares; e infiltración de vena porta y eje esplenoportal así como de arteria hepática común (Figura 1).

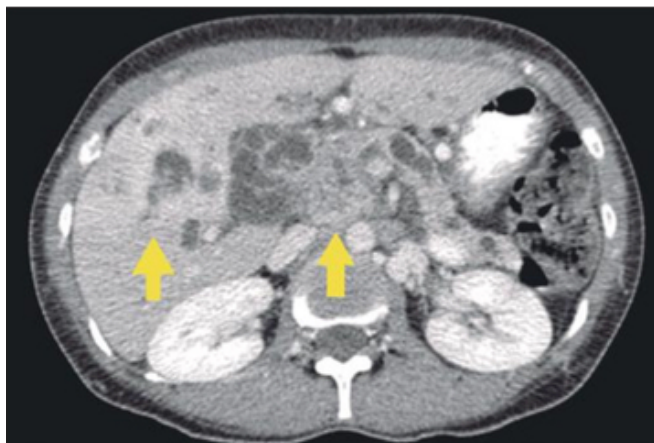


Figura 1 TC abdominal: masa de cabeza pancreática de 34x33 mm, sugerente de neoplasia. Hepatomegalia con probables metástasis.

Se completó estudio con TC torácico que confirmaba la presencia de masa apical en lóbulo superior derecho y extensa afectación metastásica pulmonar, hiliar e implantes pleurales; concluyendo el informe del radiólogo que dichos hallazgos podrían ser secundarios a metástasis de neoplasia abdominal, siendo más improbable un origen primario pulmonar (Figura 2).

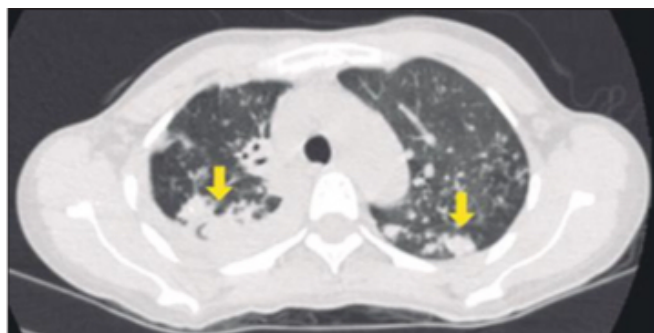


Figura 2 TC tórax: metástasis pleurales derechas y micronódulos pulmonares.

Ante lo extendido del proceso tumoral, se decidió realizar ecoendoscopia con punción aspiración con aguja fina (PAAF) de páncreas para confirmación histológica con vistas a planificar tratamiento oncológico. Durante el ingreso, se produce un aumento progresivo de la cifra de bilirrubina hasta 14 mg/dL por compresión

de la vía biliar. Ello, hizo necesario programar CPRE para drenaje biliar. En ésta, no fue posible canalizar la vía biliar por dificultades técnicas por lo que se recurrió a CTPH que resultó exitosa. Posteriormente, se procedió a PAAF pancreática que informaba de inflamación crónica granulomatosa de tipo tuberculoide con necrosis caseosa y células tipo Langhans, compatible con etiología tuberculosa.

Ante sospecha de tuberculosis pulmonar y digestiva, se deriva a la paciente a enfermedades Infecciosas, donde se completa el estudio con IGRA que resultó positivo confirmándose la sospecha diagnóstica. Se inició tratamiento antituberculoso con evolución favorable.

Discusión

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Es una patología endémica de los países subdesarrollados (con la mayor incidencia presente en Asia y África). Por el contrario, en los países desarrollados, se considera una enfermedad de baja prevalencia, si bien, está sufriendo un incremento en los últimos años consecuencia de los flujos migratorios, la epidemia VIH y los fármacos inmunosupresores. Todo ello, unido al aumento de cepas multirresistentes, hacen de la tuberculosis un problema sanitario de primera magnitud a nivel mundial. Dentro de la Unión Europea, España y Portugal son los países con mayor incidencia de TB¹⁻³.

La tuberculosis puede afectar a cualquier órgano pero el principal implicado es el pulmón en el 80% de los casos. Las formas extrapulmonares son infrecuentes, afectan principalmente a huéspedes inmunocomprometidos y su localización más frecuente es pleural, ganglionar y miliar. La TB abdominal constituye el 12% de los casos de TB extrapulmonar, afecta principalmente a la unión ileocecal pero, puede implicar también al resto del tracto gastrointestinal, peritoneo, ganglios linfáticos y órganos sólidos como el hígado, bazo y el páncreas. La TB del páncreas o de los ganglios linfáticos peripancreáticos es infrecuente, encontrando en la literatura tan solo casos clínicos o pequeñas series de casos. La afectación pancreática puede ser aislada, ocurrir en el seno de una TB miliar (lo más frecuente) o formar parte de la reactivación de la enfermedad. La diseminación más probable es la linfohematógena procedente de un foco oculto pulmonar. Una posible hipótesis de la baja prevalencia de TB del páncreas es la destrucción de las micobacterias por parte de las enzimas pancreáticas^{2,4-7}.

La TB pancreática tiene mayor incidencia en personas más jóvenes, generalmente se trata de mujeres con antecedentes de TB (aproximadamente un tercio los presentan) que residen o han residido en áreas endémicas de ésta^{3,6}.

Se puede manifestar en forma de pancreatitis aguda o crónica, absceso pancreático, trombosis venosa portal o masa focal de páncreas. Casi la mitad de los pacientes están asintomáticos, el resto, presentan síntomas no específicos, siendo los más frecuentes el dolor abdominal, la presencia de adenopatías, fiebre, pérdida de peso y, a veces, ictericia^{3,5,6}. El TC y la ecografía abdominal son las pruebas de imagen de primera línea para la valoración del

páncreas. La ecografía abdominal puede mostrarnos la presencia de una lesión hipocogénica o quística en la cabeza o cuerpo pancreáticos. En el TC abdominal típicamente aparece como una lesión hipodensa de bordes irregulares que suele implicar a los linfáticos vecinos. Estos hallazgos son inespecíficos ya que los cistoadenocarcinomas, adenocarcinomas y pseudoquistes pueden tener el mismo comportamiento^{3,8,9}.

El CA 19-9 es el marcador tumoral más sensible y específico empleado en el diagnóstico de cáncer de páncreas, pero, en ocasiones, pueden verse elevaciones moderadas en enfermedades no neoplásicas como la pancreatitis, quistes pancreáticos, colangitis o bronquiectasias. Las disfunciones del hígado o riñón, órganos encargados de metabolizar éste, también pueden conducir a niveles elevados. En nuestro caso, se objetivó una elevación del CA 19-9 como en el descrito por Kaul *et al.*¹⁰.

Con todo ello, el diagnóstico se convierte en todo un desafío y, con frecuencia, debido a las similitudes clínicas y radiológicas, se diagnostica erróneamente como una neoplasia pancreática, como en el caso presentado. Por el diferente enfoque terapéutico que tienen estas dos entidades, es importante una alta sospecha clínica para realizar un diagnóstico correcto que evite una cirugía innecesaria^{4,6}.

Por las citadas razones, es necesario un diagnóstico histológico para establecer el diagnóstico diferencial entre TB y malignidad. Así, la realización de PAAF pancreática guiada por ecoendoscopia adquiere un papel fundamental para alcanzar un diagnóstico certero ya que permite realizar tanto un estudio microbiológico como citológico (la rentabilidad diagnóstica varía en los diferentes estudios del 50% al 76%). La positividad de la tinción de Ziehl-Neelsen y/o el cultivo son necesarios para la confirmación microbiológica. Sin embargo, como las formas extrapulmonares de TB son paucibacilares, el rendimiento diagnóstico de estas técnicas puede ser bajo y depende de la calidad de la muestra obtenida. Por lo tanto, si tenemos la sospecha de tuberculosis y los resultados de las técnicas microbiológicas anteriores son negativos, podemos recurrir a otros métodos, como la adenosina desaminasa (ADA), el interferón gamma (IGRA) -como en nuestro caso- y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del bacilo tuberculoso^{2,5,6,9}.

Una vez concluido el diagnóstico, la respuesta al tratamiento antituberculoso estándar suele ser eficaz en la mayoría de los pacientes (>90%)^{5,6}. En casos de obstrucción biliar, está indicado realizar intervención endoscópica o quirúrgica para resolver la estenosis ya que esta suele persistir a pesar del tratamiento antituberculoso⁸. El seguimiento puede realizarse con

TC abdominal valorando regresión o bien mediante PET-TC que nos permite ver de forma objetiva la respuesta al tratamiento. Aunque el tratamiento antituberculoso mejora la lesión en la mayoría de los pacientes, la resolución completa suele ser infrecuente^{3,6}.

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo de Tuberculosis de las Sociedades Científicas, Comunidades Autónomas, Ministerio de Sanidad y Consumo. National plan for the prevention and control of tuberculosis in Spain. Arch Bronconeumol. 2009;45:139-44.
2. Barquillo-Cordero P, Chiquero-Palomo M, Martín-Noguerol E, Pacheco-Gómez N, Vinagre-Rodríguez G, Moyano-Calvente SL, et al. Tuberculosis pancreática primaria en un paciente inmunocompetente: primer caso comunicado en España. Gastroenterol Hepatol. 2010;33:582-5.
3. Pawar S, Ragesh R, Nischal N, Das CJ, Tripathi M, Sharma SK. Disseminated Tuberculosis Masquerading as Metastatic Pancreatic Carcinoma. J Assoc Physicians India. 2015; 63:66-8.
4. García del Olmo N, Boscà Robledo A, Penalba Palmí R, Añón Irazo E, Aguiló Lucía J. Primary peripancreatic lymph node tuberculosis as a differential diagnosis of pancreatic neoplasia. Rev Esp Enferm Dig. Epub ahead of print 16 May 2017. doi: 10.17235/reed.2017.4811/2016.
5. McMullan GS, Lewis JH. Tuberculosis of the Liver, Biliary Tract, and Pancreas. Microbiol Spectr 2017; 5: doi:10.1128/microbiolspec.
6. Kim JB, Lee SS, Kim SH, Byun JH, Park DH, Lee TY, et al. Peripancreatic tuberculous lymphadenopathy masquerading as pancreatic malignancy: a single-center experience. J Gastroenterol Hepatol. 2014; 29:409-16.
7. Mora Cuadrado N, Barroa de la Rosa E, Velayos Jiménez B, Herreros Rodríguez J, Abril Vega CM, de la Serna Higuera C, et al. Tuberculosis, un diagnóstico más a tener en cuenta ante una masa pancreática. Gastroenterol Hepatol. 2016: doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2016.08.004
8. Kohan G, Ditulio OA, Klappenbach RF, Faerberg A, Imventarza O. Primary Pancreatic Tuberculosis: A Diagnosis and Therapeutic Dilemma. A Case Report. JOP. J Pancreas 2017; 18:241-3.
9. Chatterjee S, Schmid ML, Anderson K, Oppong KW. Tuberculosis and the pancreas: a diagnostic challenge solved by endoscopic ultrasound. A caseseries. J Gastrointest Liver Dis. 2012; 21:105-7.
10. Kaur M, Dalal V, Bhatnagar A, Siraj F. Pancreatic Tuberculosis with Markedly Elevated CA 19-9 Levels: A Diagnostic Pitfall. Oman Medical Journal. 2016;31:446-9.

GANGRENA DE FOURNIER EN UN PACIENTE CON COLITIS ULCEROSA

FOURNIER'S GANGRENE IN A PATIENT WITH ULCERATIVE COLITIS

A. Martín-Lagos Maldonado¹, J. Guilarte López-Mañas², S. Pérez-Moyano², M.D. Vinuesa-Guerrero³

¹Hospital Campus de la Salud de Granada. Granada.

²Hospital Comarcal de Baza. Granada.

³Centro de Salud de Baza. Granada.

Resumen

La gangrena de Fournier es una infección necrotizante, rápidamente progresiva, que afecta a la fascia perianal, perineal y genital. Se trata de una entidad infrecuente y de elevada mortalidad, cuyo diagnóstico y abordaje quirúrgico precoz es imprescindible para evitar un fatal desenlace. Presentamos el raro caso de una mujer, con una colitis ulcerosa, diagnosticada de una gangrena de Fournier durante un brote grave de su enfermedad inflamatoria intestinal. La alta sospecha clínica fue determinante para guiar el manejo adecuado de la paciente.

Palabras clave: gangrena de Fournier, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, enfermedad perianal.

Abstract

Fournier's gangrene is a rapidly progressive necrotizing infection that affects the perianal, perineal and genital fascia. It is an uncommon disease with high mortality, whose diagnosis and early surgical approach is essential to avoid a fatal outcome. We report the rare case of a woman with ulcerative colitis diagnosed with Fournier's gangrene during a severe outbreak of her inflammatory

bowel disease. High clinical suspicion was decisive to guide the proper management of the patient.

Keywords: fournier's gangrene, inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, perianal disease.

Caso clínico

Mujer de 52 años diagnosticada de una colitis ulcerosa izquierda en el año 2008, controlada con mesalazina. La paciente comenzó con un cuadro de proctalgia y aumento del número de deposiciones con sangre, realizándose una rectosigmoidoscopia que mostró afectación mucosa desde el margen anal hasta 32 cm, con pérdida de brillo, edema y erosiones (Índice de Mayo 2), identificando en el canal anal una ulceración de gran tamaño (2 cm) de bordes irregulares y que rompía línea pectínea y cuyas biopsias fueron compatibles con material necroinflamatorio de fondo ulceroso. Su estado general era aceptable, sin fiebre, y en la analítica sólo destacaba un discreto aumento de los parámetros inflamatorios (proteína C reactiva (PCR) 6 mg/dL, leucocitos 11.000/mm³, Hb 11,5 g/dL) (Índice de Truelove Witts modificado de 13). Se reforzó tratamiento ambulatorio con mesalazina (4 g/día) y beclometasona. Díez días después reingresa por un deterioro clínico importante, fiebre (>38°C), mayor número de deposiciones sanguinolentas y dolor anal intenso, evidenciándose en la exploración física extenso edema perianal con áreas amplias de necrosis (**Figura 1**) y crepitación, todo ello compatible con una gangrena de Fournier.

CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-Lagos Maldonado
Hospital Campus de la Salud de Granada
Avda. Dr. Oloriz s/n - Granada
aliciamartin-lagos@hotmail.com

Fecha de envío: 20/07/2017

Fecha de aceptación: 28/08/2017

La analítica mostró: leucocitos 14.800/mm³, PMN 88,4%, Hb 6,9 g/dL, volumen corpuscular medio (VCM) 78,2, PCR 300 mg/dL, tiempo de protrombina (TP) 60%. Debido a la intensa proctalgia se llevó a cabo una colonoscopia bajo anestesia que mostró afectación intensa de la mucosa de colon a partir de 20 cm, con presencia de intenso edema y úlceras profundas.

Ante el diagnóstico de sospecha, la paciente fue intervenida de forma urgente llevándose a cabo un desbridamiento perianal extenso de todo el tejido necrótico y una colostomía derecha y drenaje con fístula mucosa izquierda. Durante el postoperatorio inmediato la paciente presentó un deterioro hemodinámico y respiratorio ingresando en la Unidad de Cuidados



Figura 1 Exploración anal. Presencia de edema perianal con placas de necrosis y crepitación sugestiva de gangrena de Fournier.

Intensivos (UCI) con cifras tensionales de 80/40 mmHg y una saturación de oxígeno del 89% (APACHE III 12 puntos).

Se inicia tratamiento de soporte con fluidoterapia, aporte de oxígeno a alto flujo, nutrición parenteral y antibioterapia de amplio espectro (imipenem), además de prednisona intravenosa (1 mg/Kg). Los hemocultivos fueron negativos a los 7 días, pero en la muestra de tejido perineal se aislaron *Streptococcus mitis*, *Enterococcus faecalis* y *Escherichia coli*.

Tras veinte días ingresada en la UCI la paciente fue estabilizada y trasladada a planta, tolerando dieta oral. Dos meses después se realizó de forma programada una colectomía total con ileostomía terminal tipo Brooke.

El resultado histológico mostró ulceración crónica con signos de actividad severa en colon derecho y transversal, y moderado en colon izquierdo y recto. Desde entonces la paciente permanece asintomática sin tratamiento.

La gangrena de Fournier constituye una necrosis infecciosa y rápidamente progresiva de la fascia de la región perineal, genital y perianal. Como complicación de una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) solo ha sido descrita en cuatro casos¹⁻⁴.

Su etiopatogenia está relacionada con la entrada al sistema portal de una infección, generalmente polimicrobiana, que rápidamente progresa causando una endoarteritis con necrosis vascular cutánea y subcutánea, isquemia local y proliferación de bacterias entre los planos fasciales hasta alcanzar la piel, y llevando a una necrosis extensa que precipita a los pacientes a un cuadro séptico y un fallo multiorgánico que supone la causa más común de muerte⁵.

En la mayoría de las ocasiones suele identificarse un foco infeccioso colorectal, urogenital o cutáneo⁶. En nuestra paciente el diagnóstico de la gangrena de Fournier fue concurrente con un brote grave de su enfermedad de base, la colitis ulcerosa, considerando la úlcera anal profunda la puerta de entrada y desencadenante. La enfermedad perianal (EPA) en la EII ha sido típicamente asociada a la EC, sin embargo, hoy se sabe que hasta un 5% de pacientes con CU se diagnostican de EPA, relacionada principalmente con una afectación distal severa del colon⁷.

El diagnóstico de esta entidad es principalmente clínico, y en la mayoría de las ocasiones el estudio de imagen ni es necesario ni deseable, ya que en estas circunstancias la cirugía nunca debería ser retrasada por la realización de ninguna prueba. Nuestra paciente fue intervenida de forma urgente tras la sospecha clínica durante la exploración física, y aún así, el deterioro clínico fue inmediato hacia una sepsis severa.

El manejo de la gangrena de Fournier se basa en tres principios fundamentales: un desbridamiento quirúrgico del tejido necrótico rápido y agresivo, el soporte hemodinámico con resucitación urgente de fluidos y el empleo de antibióticos de amplio espectro vía parenteral⁸. No obstante, y a pesar de un diagnóstico y tratamiento agresivo a tiempo, la tasa de mortalidad de esta entidad permanece alta (15-50%)⁹.

Como ilustra este caso la gangrena de Fournier es una entidad rápidamente progresiva que requiere un reconocimiento y tratamiento temprano y agresivo para evitar un desenlace fatal. Los clínicos debemos estar alertas y tener un alto índice de sospecha de esta entidad, más aún, cuando se producen asociaciones tan infrecuentes como la gangrena de Fournier en un paciente con colitis ulcerosa, donde el espectro clínico de las lesiones del área perianal puede llevar a un diagnóstico erróneo.

Bibliografía

1. Jiang T, Covington JA, Haile CA, Murphy JB, Rotolo FS, Lake AM: Fournier gangrene associated with crohn disease. *Mayo Clin Proc* 2000;75:647-649.
2. Brings HA, Matthews R, Brinkman J, Rotolo J: Crohn's disease presenting with Fournier's gangrene and enterovesical fistula. *Am Surg* 1997;63:401-405.
3. Cohen M, Tamir E, Abu-Abid S, Galili Y, Giladi M, Avital S, Shafir R, Klausner Y: The diagnosis and treatment of fournier's gangrene. *Harefuah* 1998;135:360-363, 407.

4. Katsanos KH, Ignatiadou E, Sarandi M, Godevenos D, Asproudis I, Fatouros M, Tsianos EV: Fournier's gangrene complicating ulcerative pancolitis. *J Crohns Colitis* 2010;4:203-206.
5. Eke N: Fournier's gangrene: A review of 1726 cases. *Br J Surg* 2000;87:718-728.
6. Zabana Y, Van Domselaar M, Garcia-Planella E, Manosa M, San Roman AL, Gordillo J, Cabre E, Domenech E: Perianal disease in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *J Crohns Colitis* 2010;5:338-341.
7. Altarac S, Katusin D, Crnica S, Papes D, Rajkovic Z, Arslani N: Fournier's gangrene: Etiology and outcome analysis of 41 patients. *Urol Int* 2012;88:289-293.
8. Jeong HJ, Park SC, Seo IY, Rim JS: Prognostic factors in Fournier gangrene. *Int J Urol* 2005;12:1041-1044.
9. Akilov O, Pompeo A, Seht D, Bowlin P, Molina WR, Kim FJ: Early scrotal approximation after hemiscrotoplasty in patients with Fournier's gangrene prevents scrotal reconstruction with skin graft. *Can Urol Assoc J* 2013;7:E481-485.
10. Vaz I: Fournier gangrene. *Trop Doct* 2006;36:203-204.

ÍLEO BILIAR, CAUSA POCO FRECUENTE DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

GALLSTONE ILEUS, AN UNCOMMON CAUSE OF BOWEL OBSTRUCTION

C. San Juan-López, A. Barrientos-Delgado, M. Lázaro-Sáez, S. Hallouch-Toutouh, E. Práxedes-González, I. Moreno, J.L. Vega-Sáenz

Centro Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Resumen

El íleo biliar es una obstrucción intestinal de causa mecánica debido a la impactación de uno o más cálculos biliares en el tracto gastrointestinal, secundaria a una fístula biliodigestiva (sobre todo fístula colecistoduodenal). El íleo biliar es una causa infrecuente de oclusión intestinal (1-4%), con una morbimortalidad asociada elevada (entre el 12 y el 27%) en relación con la edad avanzada y las comorbilidades.

Presentamos el caso de una mujer de 73 años que ingresa por cólico biliar complicado con íleo biliar por fístula colecistoduodenal.

Palabras clave: colelitias, íleo biliar, obstrucción intestinal, fístula colecistoduodenal.

Abstract

Biliary ileus is an uncommon cause of mechanical bowel obstruction, that is caused by intestinal impaction of a gallstone that enters the bowel via a bilio digestive fistula (especially cholecystoduodenal fistula). Biliary ileus is an uncommon cause of intestinal occlusion (1-4%), with a considerable mortality rate, ranging between 12 and 27%, and it affects mainly older adult patients who often have other significant medical conditions.

We show the case of a 73 year old woman who is admitted to our hospital because a complicated biliary colic with biliary ileus for a cholecystoduodenal fistula.

Keywords: cholelithiasis, bi ileus, bowel obstruction, cholecystoduodenal fistula.

CORRESPONDENCIA

Cristina San Juan López
Centro Hospitalario Torrecárdenas
C/ Felipe II, 64 - Almería
csanjuan379@gmail.com

Fecha de envío: 09/09/2017
Fecha de aceptación: 24/09/2017

Caso clínico

Mujer de 73 años con estenosis aórtica severa que ingresa en Digestivo por dolor abdominal epigástrico e irradiado hacia hipocondrio derecho con vómitos biliosos, sin fiebre. Analítica con perfil hepático normal y leve insuficiencia renal.

En la ecografía abdominal se evidenciaba colelitiasis sin signos inflamatorios locales, sin dilatación de la vía biliar, aunque sí con aerobilia. La colangiografía magnética sugería la presencia de una solución de continuidad entre la vesícula y el duodeno además de una distensión gástrica y dilatación de asas intestinales compatible con íleo biliar, lo cual fue finalmente confirmado mediante TAC abdominal (**Figura 1**). Ante la persistencia de la clínica, la paciente fue intervenida en dos ocasiones con confirmación intraoperatoria de fístula colecistodudeonal y migración de varias litiasis biliares al intestino delgado (**Figura 2**).

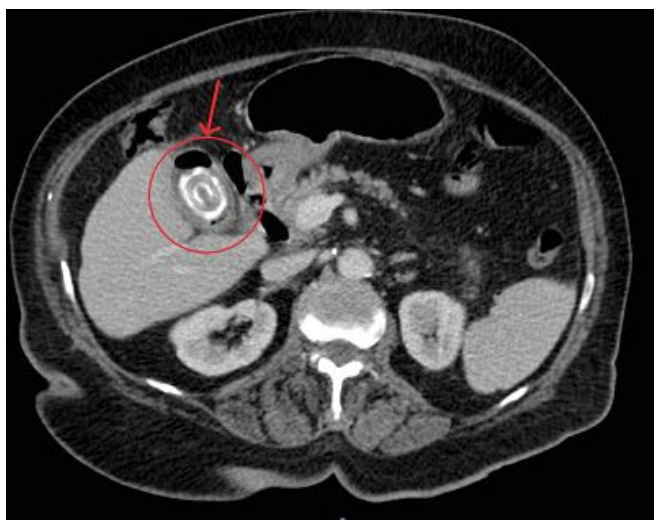


Figura 1 Se muestra gas en la vesícula y una litiasis de gran tamaño en su interior.



Figura 2 Litiasis de origen biliar en asa de delgado, con moderada distensión de asas de intestino compatibles con íleo biliar.

La evolución postoperatoria de la paciente fue tórpida con inestabilidad hemodinámica y fracaso renal agudo que desencadenó el fallecimiento de la misma.

Discusión

El íleo biliar es una causa rara de oclusión intestinal y una complicación poco frecuente de la colelitiasis. Aparece fundamentalmente en mujeres por encima de los 60 años.

La imagen diagnóstica característica en la radiografía de abdomen es la tríada de Rigler (sólo en un 15% de los casos), que comprende la dilatación de asas intestinales proximales con niveles hidroaéreos, neumobilia e imagen de cálculo calcificado. La ecografía abdominal y el TAC abdominal confirman estos hallazgos y aumentan la sensibilidad diagnóstica hasta un 80%.

El pilar fundamental del tratamiento es el soporte hidroelectrolítico, ya que tal y como presentaba nuestra paciente, la mayor parte de los casos tienen desequilibrio hidroelectrolítico y fracaso renal agudo en el momento del diagnóstico. El manejo quirúrgico del íleo biliar es controvertido optándose por la enterotomía o la resección intestinal con extracción del cálculo; en ambos casos acompañado del cierre de la fístula biliar y la realización de colecistectomía, todo ello no exento de complicaciones asociadas.

Bibliografía

1. Bakhshi GD, Chincholkar RG, Agarwal JR, Gupta MR, Gokhe PS, Nadkarni AR. Gallstone Ileus: Dilemma in the Management. Clin Pract. 2017 Aug 1;7(3):977.
2. D. Martínez-Ramos, J.M. Daroca-José, J. Escrig-Sosíleo biliar: opciones terapéuticas y resultados en una serie de 40 casos Rev Esp Enferm Dig, 101 (2009), pp. 117-124.
3. A. A. Ayantunde, A. Agrawal Gallstone ileus: diagnosis and management World J Surg, 31 (2007), pp. 1292-1297.
4. D.J. Rojas-Rojas, J.L. Martínez-Ordaz, T. Romero-Hernández Biliary ileus: 10-year experience. Case series Cir Cir, 80 (2012), pp. 228-232.
5. Kreve F, Takada J, Gatto J, Loss FS, Artifon ELA. Biliary ileus: case report. Rev Gastroenterol Peru. 2017 Apr-Jun;37(2):173-176.

HERNIACIÓN GÁSTRICA GIGANTE: IMPORTANCIA DEL MANEJO PRECOZ.

GIANT GASTRIC HERNIATION: IMPORTANCE OF EARLY MANAGEMENT.

A. Martín-Lagos Maldonado¹, J. Guilarte López-Mañas², S. Pérez-Moyano², M.D. Guerrero-Vinuesa³

¹Hospital Campus de la Salud de Granada.

²Hospital Comarcal de Baza. Granada.

³Centro de Salud de Baza. Granada.

Resumen

El vólvulo gástrico es una emergencia quirúrgica con una alta morbilidad y mortalidad. La causa más frecuente en adultos es la hernia de hiato, sobre todo las de gran tamaño. Es importante que los clínicos y radiólogos reconozcan esta entidad para facilitar un diagnóstico y manejo precoz.

Palabras clave: vólvulo gástrico, hernia de hiato, necrosis gástrica.

Abstract

Gastric volvulus is a surgical emergency with high morbidity and mortality. The most frequent cause in adults is hiatal hernia, especially large ones. It is important for clinicians and radiologists to recognize this entity to facilitate diagnosis and early management.

Keywords: gastric volvulus, hiatal hernia, gastric necrosis.

CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-Lagos Maldonado
Hospital Campus de la Salud de Granada
Avda. Dr. Oloriz, s/n - Granada
aliciamartin-lagos@hotmail.com

Fecha de envío: 19/07/2017

Fecha de aceptación: 26/07/2017

Caso clínico

Varón de 42 años diagnosticado cinco años antes de una hernia de hiato por deslizamiento de gran tamaño (10 cm entre la transición esofagogástrica y la impronta diafragmática), no intervenida quirúrgicamente por rechazo del propio paciente. Ingresó en la actualidad por cuadro de distensión y dolor abdominal agudo, asociado a vómitos recurrentes. La radiografía simple de abdomen mostró una marcada dilatación de la cámara gástrica (**Figura 1**), y la tomografía axial computarizada (TC) abdominal confirmó la volvulación del estómago, con neumatosis de su pared y neumatosis portal en probable relación al desarrollo de isquemia secundaria (**Figura 2**). El paciente es intervenido de forma urgente consiguiendo la desvolvulación de la cavidad gástrica y reparación de la hernia diafragmática con cierre de pilares y funduplicatura de Nissen, con adecuada reperusión vascular.

Durante el postoperatorio inmediato en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) presenta cuadro de vómitos en posos de café y anemia secundaria. Se realiza gastroscopia urgente con el hallazgo de una profunda úlcera de fondo necrótico, a modo de caverna, en la cara posterior del cuerpo gástrico (**Figura 3**). El paciente recibió tratamiento conservador con nutrición parenteral central y administración de antibioterapia empírica, permaneciendo hemodinámicamente estable. Una nueva gastroscopia realizada a los 20 días mostró mejoría de la lesión, y su curación completa a los 50 días (**Figura 3**).

El vólvulo gástrico es una entidad infrecuente que constituye una emergencia quirúrgica, pues el retraso en su manejo

puede desencadenar complicaciones fatales, como la isquemia o la perforación gástrica secundaria. La mortalidad asociada puede alcanzar el 42-56%.

Se define por la rotación del estómago sobre su propio eje axial. Según su etiología se clasifican en primarios y secundarios¹. Los vólvulos gástricos primarios están relacionados con la laxitud de los ligamentos de soporte del estómago que permite su rotación entorno al eje mesentérico. Los secundarios pueden ocurrir debido a numerosas causas incluidas las adherencias, traumatismos



Figura 1 Radiografía simple de abdomen: se observa gran dilatación de la cámara gástrica.

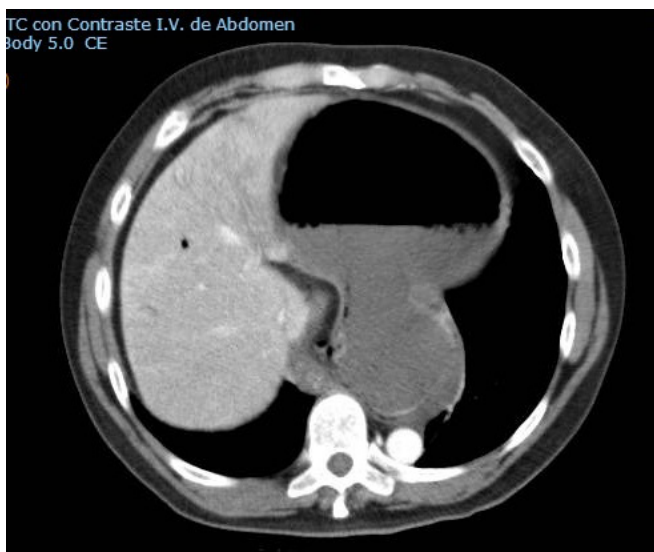


Figura 2 TC abdominal. Se observa dilatación gástrica con rotación en su eje axial, y presencia de pequeñas burbujas en la pared gástrica.

diafragmáticos o esplénicos, patología intrínseca gástrica como tumores. Sin embargo la causa más frecuente en adultos es la existencia de una hernia de hiato, más aún si éstas son de gran tamaño.

La volvulación gástrica aguda supone una emergencia quirúrgica, ya que puede llevar a una obstrucción completa con la consiguiente dilatación de la cámara gástrica y el riesgo de desarrollar una isquemia secundaria, tal y como ocurrió en nuestro paciente^{1,2}. Aunque la densa red vascular del estómago hace que

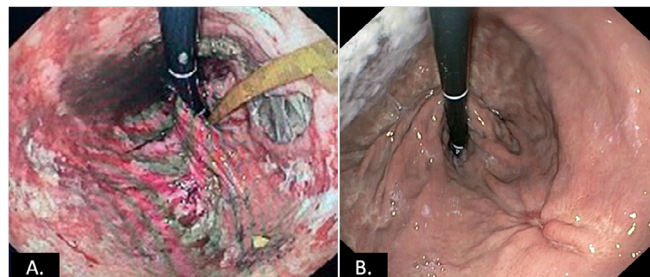


Figura 3 A) Gastroscopia urgente. En cara posterior de cuerpo gástrico se observa la pared con una profunda úlcera necrótica a modo de caverna que deja ver la capa muscular (flecha). B) Gastroscopia de control a los 50 días. Se observa al mismo nivel la cicatriz de la ulceración previa.

esta complicación ocurra solo entre el 5-28% de los casos según las series, el riesgo de perforación y peritonitis en presencia de necrosis extensa es elevado, y en la mayoría de las ocasiones requiere cirugía³. En nuestro caso, la resolución precoz y recuperación del flujo vascular, probablemente influyó en la evolución favorable del paciente con tratamiento conservador pese a la necrosis gástrica.

Este caso ilustra la importancia de que los clínicos y radiólogos estén familiarizados con las imágenes que pueden hacer sospechar una volvulación del estómago. Por otro lado, el abordaje quirúrgico de las hernias de hiato paraesofágicas de gran tamaño debe ser considerado siempre en un intento de prevenir esta complicación y sus posibles secuelas.

Bibliografía

1. Wijesuriya S, Watura R. Acute gastric volvulus: an uncommon complication of a hiatus hernia. *BMJ Case Reports* 2011; doi:10.1136/bcr.09.2011.4753
2. Singham S, Sounness B. Mesenteroaxial volvulus in an adult: time is of the essence in acute presentation. *Biomed Imaging Interv J* 2009;5: e18.
3. Al-Faraj D, Al-Haddad M, Al-Hadeed O, et al. A case of acute mesentero-axial gastric volvulus in a patient with a diaphragmatic hernia: experience with a laparoscopic approach. *Journal of Surgical Case Reports* 2015; 1-4.

METÁSTASIS A DISTANCIA DE UN TUMOR GÁSTRICO OCULTO

OCCULT GASTRIC CANCER WITH DISTANT METASTASIS

M.M. Díaz-Alcázar¹, A. Martín-Lagos Maldonado¹, A. Benavente-Fernández², S. Pérez-Moyano², C. Diéguez-Castillo¹, A. Roa-Colomo¹

¹Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

²Hospital Básico de Baza. Granada.

Resumen

Presentamos la imagen de tomografía computarizada abdominal de una mujer que consulta por distensión abdominal, en la que se objetivan masas ováricas bilaterales. Tras completar estudio, es diagnosticada de tumor de Krukenberg con tumor primario gástrico.

El tumor de Krukenberg es una entidad infrecuente y de rápida progresión. Se trata de un tumor metastásico de ovario caracterizado por la presencia de células neoplásicas en anillo de sello productoras de mucina, cuyo origen más frecuente es el cáncer gástrico. Debe diferenciarse del tumor primario del ovario, y la identificación de la neoplasia origen es crucial para su manejo.

Palabras clave: tumor de Krukenberg, ovario.

Caso clínico

El tumor de Krukenberg es la afectación metastásica del ovario de un tumor primario de otro origen con presencia de células neoplásicas en anillo de sello. Representa el 1-2% de las neoplasias ováricas y suele aparecer a edades más tempranas que los tumores primarios de ovario o los tumores primarios del mismo origen sin afectación ovárica, y su pronóstico es peor al del cáncer primario ovárico, más aún cuando el origen es gástrico.

Mujer de 42 años sin antecedentes de interés que consulta por distensión abdominal de una semana de evolución. Presenta palidez mucocutánea y abdomen distendido, con oleada ascítica, y doloroso difusamente. La analítica muestra únicamente una discreta anemia microcítica (hemoglobina 10,9 mg/dL). Los marcadores tumorales (CEA, Ca19,9, Ca125) fueron normales. Se realiza una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica que informa de sendas masas ováricas sólido-quísticas y abundante ascitis abdominopélvica (**Figura 1**). La resonancia pélvica confirma dichos hallazgos y determina la presencia de implantes peritoneales retrovesicales y en el peritoneo visceral. Se lleva a cabo una paracentesis diagnóstica que aísla células en anillo de sello con positividad en el estudio inmunohistoquímico para queratinas AE1/AE3, 7 y 20. Con la sospecha de un tumor de Krukenberg se realiza en primer lugar una gastroscopia con hallazgo en curvatura mayor gástrica de un área con pliegues gástricos engrosados, sin

CORRESPONDENCIA

María del Mar Díaz Alcázar
Hospital Universitario San Cecilio
Avda. Dr. Oloriz, s/n - 18012 Granada
mmardiazalcazar@gmail.com

Fecha de envío: 08/10/2017
Fecha de aceptación: 20/10/2017

lesión ulcerada evidente, con patrón de Kudo IV NICE 3 cuyas biopsias son compatibles con adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello. La paciente fue diagnosticada de un síndrome de Krukenberg con tumor primario gástrico y ascitis carcinomatosa, recibiendo tratamiento con quimioterapia.

El tumor de Krukenberg fue descrito por primera vez en 1896 por Friedrich Ernst Krukenberg como un fibroma primitivo que se distingue por células mucosecretoras en forma de anillo de sello. En 1902, Schlagenhauser planteó que no se trataba de un tumor primario del ovario, sino de la afectación metastásica de una neoplasia epitelial de otro origen, en su mayoría de un adenocarcinoma gástrico¹. En la actualidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo define como la afectación metastásica del ovario de un tumor primario de otro origen con presencia de células neoplásicas en anillo de sello productoras de mucina y proliferación sarcomatoide del estroma ovárico².



Figura 1

Tomografía axial computarizada con contraste intravenoso. En zona anexial derecha se observa masa compleja sólido-quística midiendo en su totalidad 87x63x72 mm y en la zona anexial izquierda observamos otra masa de similares características midiendo 75x61x45 mm. Abundante ascitis abdominal y pélvica.

El tumor de Krukenberg representa el 1-2% del total de neoplasias ováricas (0,16/10.000/año)². Suele afectar a mujeres premenopáusicas, a edades más tempranas que los tumores primarios de ovario o los tumores primarios del mismo origen sin afectación ovárica, y su pronóstico es peor al del cáncer primario ovárico, más aún cuando el origen es gástrico.

Esta entidad es un ejemplo raro de siembra selectiva de un cáncer. En Europa, el 39% de los casos tienen un origen gastrointestinal (la mayoría en el estómago), el 28% cerebral y el 20% endometrial³. La mayoría de las células en anillo de sello son del tipo AMPFDT (del inglés, absorptive and mucus-producing functional differentiation type), con una alta expresión de receptores estrogénicos, lo que podría justificar la diseminación selectiva gastro ovárica⁴. La vía linfática parece ser la forma más probable de extensión, incluso en estadios precoces del cáncer gástrico.

Hasta el 70% de los tumores de Krukenberg son bilaterales. Sus síntomas no son específicos, y en el 30% de los casos pueden ser la primera manifestación de la neoplasia primaria, incluso varios años antes⁵. La clínica puede ser muy variada, desde signos de virilización, hirsutismo o alteración del ciclo menstrual, hasta dolor abdominal, masa pélvica, debutar con una complicación hemorrágica o ascitis carcinomatosas en fase avanzada^{4,6}.

En el proceso diagnóstico de un tumor de Krukenberg existen dos aspectos claves: diferenciarlo de una neoplasia primaria del ovario y averiguar el tumor de origen. Aunque los hallazgos de imagen no son específicos, los tumores primarios del ovario suelen ser unilaterales, mayores a 12 cm, peor definidos y a menudo asociado a otras patologías del ovario. En la afectación metastásica se observa con mayor frecuencia el signo del vaso en el estudio Doppler, es decir, la presencia de grandes vasos penetrando en la masa desde la periferia y ramificándose en su interior⁵.

Pese a estos datos, el estudio histológico resulta imprescindible, pues en base a la definición de la OMS existen dos datos patognomónicos que excluyen el origen primario ovárico: presencia de células en anillo de sello y proliferación del estroma ovárico y material coloide. La inmunohistoquímica también resulta útil para el diagnóstico diferencial. El inmunofenotipo CK7+/CK20- apoya el origen primario del ovario, mientras que el perfil CK7-/CK20+ o CK7+/CK20+ sugiere metástasis de un carcinoma gastrointestinal⁷. En el caso de que el tumor primario no sea conocido, se aconseja iniciar el estudio con una gastroscopia.

El tratamiento óptimo para los tumores de Krukenberg no se ha establecido, en parte debido a la variedad del tumor primario en estos casos. La cirugía radical con exéresis del tumor primitivo y de las metástasis ováricas asociadas a quimioterapia e inmunoterapia parece prolongar la supervivencia siempre que no exista ascitis u otra diseminación, sobre todo en Krukenberg de origen gástrico frente al origen colorrectal o cerebral⁸. El papel de la cirugía citoreductora resulta efectivo en los tumores primarios del ovario, pero su beneficio en el tumor de Krukenberg es controvertido. En nuestro caso la paciente presentaba ya al diagnóstico una carcinomatosis peritoneal por lo que se optó por quimioterapia.

En conclusión, el tumor de Krukenberg es una entidad infrecuente y de rápida progresión. Es imprescindible diferenciarlo de los tumores primarios del ovario así como conocer su origen para planificar el abordaje médico-quirúrgico.

Bibliografía

1. Jiang R, Tang J, Cheng X, Zang RY. Surgical treatment for patients with different origins of Krukenberg tumors: outcomes and prognostic factors. *EJSO*. 2009;35(1):92-7.
2. Qiu L, Yang T, Shan XH, Hu MB, Li Y. Metastatic factors for Krukenberg tumor: a clinical study on 102 cases. *MO*. 2011;28(4):1514-9.

3. De Waal YR, Thomas CM, Oei AL, Sweep FC, Massuger LF. Secondary ovarian malignancies: frequency, origin, and characteristics. *Int J Gynecol Cancer*. 2009; 19:1160-5.
4. Lee SH, Lim KY, Song SY, Lee HY, Sung CP, Kang CD, et al. Occult gastric cancer with distant metastasis proven by random gastric biopsy. *World J Gastroenterol*. 2016;22(16):4270-4.
5. Spinelli C, Liloia C, Piscioneri J, Clara Ugolini, Strambi S. An unusual evolution of Krukenberg tumor: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(10):7-11.
6. Suárez Labori G, Leyva Soler A, Salvent Tames, A. Tumor de Krukenberg. Presentación de un caso. *Rev Inf Cient*. 2015;89(1):162-8.
7. Al-Agha OM, Nicastrì AD. An in-depth look at Krukenberg tumor: an overview. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(11):1725-30.
8. Rosa F, Marrelli D, Morgagni P, Cipollari C, Vittimberga G, Framarini M, et al. Krukenberg tumors of gastric origin: the rationale of surgical resection and perioperative treatments in a multicenter western experience. *World J Surg*. 2016;40:921-8.