

## 01 REVISIONES TEMÁTICAS

- 120 Utilidad de la cuantificación del antígeno de superficie en la infección por el virus de la hepatitis B**  
*Usefulness of Surface Antigen Quantification in Hepatitis B Virus Infection*  
M. Estévez-Escobar, E. Merino-Gallego
- 127 Intolerancias alimentarias y diarrea funcional**  
*Food intolerance and Functional Diarrhea*  
S. Jiménez-Contreras
- 133 Actualización epidemiológica del virus de la hepatitis A y el virus de la hepatitis E**  
*Epidemiological update of hepatitis A and hepatitis E virus*  
A.J. García-Ferreira, A. Ortega-Alonso, A.M. García-García, M. García-Cortés

## 02 CASOS CLÍNICOS

- 142 Carcinoma hepatocelular sobre hígado graso no cirrótico: informe de un caso.**  
*Hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic fatty liver: a case report.*  
A. Martín-Lagos Maldonado, L.M. Alcázar-Jaén, D. Paz-Rodríguez
- 144 Fracaso renal agudo secundario a colitis pseudomembranosa severa complicada**  
*Acute Renal Failure secondary to severe complicated pseudomembranous colitis*  
E. Borrego-García, A. Martín-Lagos Maldonado, M.I. Saucedo-Villanueva, A.J. Narváez-Ruiz, A.L. Ruiz-Sancho
- 147 Afectación mesentérica por carcinoide ileal: causa infrecuente de obstrucción intestinal.**  
*Bowel obstruction from ileal carcinoid tumor with mesenteric metastasis.*  
L. Camacho-Montaño, J. Leal-Téllez, J.A. Carnerero-Rodríguez, R. Ramírez-Raposo, M.A. Macías-Rodríguez
- 151 Masa hepática dolorosa sobre hígado sano como presentación atípica de carcinoma hepatocelular**  
*Painful liver mass on healthy liver as atypical presentation of hepatocellular carcinoma*  
M. Puya-Gamarro, A.J. Arias-Romano, S.A. Rodríguez-Lobalzo, N. Fernández-Moreno, J.M. Rosales-Zabal

## 03 IMAGEN DEL MES

- 154 Pancreatitis enfisematosa**  
*Emphysematous pancreatitis*  
A. Martín-Lagos Maldonado
- 156 Obstrucción de prótesis metálica autoexpandible cubierta por el ingrowth generado tras la pérdida del recubrimiento de la malla en paciente con pancreatitis crónica**  
*Obstruction of self-exchangeable metal stents covered by ingrowth generated after loss of mesh recovery in patient with chronic pancreatitis*  
C. Sendra-Fernández, F.J. García-Fernández, R. León-Montañés
- 159 Enterocolitis neutropénica o tiflitis: causa de abdomen agudo en paciente neutropénico.**  
*Neutropenic enterocolitis or typhlitis: cause of acute abdomen in neutropenic patient.*  
E. Moya-Sánchez, L. Fernández-Navarro, V. Medina-Salas
- 162 Coledocolitiasis en paciente con síndrome de Kartagener**  
*Cholelithiasis in a patient with Kartagener syndrome*  
E. Moya-Sánchez, V. Medina-Salas, J. García-Espinosa

## 04 CARTA AL DIRECTOR

- 164 Pseudoaneurisma gastroduodenal como causa de sangrado diferido en paciente con drenaje de colección pancreática**  
*Gastroduodenal pseudoaneurysm as a cause of delayed bleeding after pancreatic fluid collection drainage*  
A. Delgado-Maroto, A. Barrientos-Delgado, E. Práxedes-González



# Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 41 • Número 3  
MAYO- JUNIO 2018

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  
FEA. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

### DIRECTOR ADJUNTO

Á. Pérez Aísa  
FEA. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga.

### SUBDIRECTORES

J.G. Martínez Cara  
FEA. Complejo Hospitalario de Granada.

J.F. Suárez Crespo  
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

G. Alcaín Martínez  
FEA. Hospital Universitario Virgen de la Victoria.  
Málaga.

M. Casado Martín  
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Á. González Galilea  
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

H. Pallarés Manriqué  
FEA. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

J.M. Pérez Pozo  
FEA. Centro Hospitalario de Alta Resolución de Utrera.  
Sevilla.

J.J. Puente Gutiérrez  
FEA. Hospital Alto Guadalquivir de Andújar. Jaén.

P. Rendón Unceta  
FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

D. Sánchez Capilla  
FEA. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.  
Granada.

### COMITÉ DE REDACCIÓN

V.M. Aguilar Urbano  
FEA. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga.  
J. Ampuero Herrojo  
FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.  
E. Baeyens Cabrera  
FEA. Hospital General Ciudad de Jaén. Jaén.  
J.M. Benítez Cantero  
FEA. Hospital Reina Sofía. Córdoba.  
E. Domínguez-Adame Lanuza  
FEA. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.  
J.L. Domínguez Jiménez  
FEA. Hospital Alto Guadalquivir de Andújar. Jaén.  
M. Estévez Escobar  
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.  
E. Fraga Rivas  
FEA. Hospital Reina Sofía. Córdoba.  
V. García Sánchez  
FEA. Hospital Reina Sofía. Córdoba.  
I. Grilo Bensusan  
FEA. Hospital de Alta Resolución de Écija. Sevilla.  
E.M. Iglesias Flores  
FEA. Hospital Reina Sofía. Córdoba.  
E. Leo Carnerero  
FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

M. Macías Rodríguez  
FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.  
S. Morales Conde  
FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.  
J.M. Navarro Jarabo (†)  
FEA. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga.  
C. Ortiz Moyano  
FEA. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla.  
F. Padilla Ávila  
FEA. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.  
M. Ramos Lora  
FEA. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.  
E. Redondo Cerezo  
FEA. Complejo Hospitalario de Granada. Granada.  
J.P. Roldán Aviña  
FEA. Hospital de Alta Resolución de Écija  
M.J. Soria de la Cruz  
FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.  
M. Tercero Lozano  
FEA. Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.  
J.M. Vázquez Morón  
FEA. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

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

#### PRESIDENTE

M. Romero Gómez

#### SECRETARIO

J.G. Martínez Cara

#### VICEPRESIDENTE

Á. Pérez Aísa

#### TESORERO

F. Argüelles Arias

#### VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA ORIENTAL

M. Casado Martín

#### DIRECTOR REVISTA RAPD ONLINE

F.J. Romero Vázquez

#### VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA OCCIDENTAL

M. Rodríguez Téllez

#### 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](mailto:sulime@sulime.net) o [RAPDonline@sapd.es](mailto: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](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).

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

**Derechos de autor:** los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán 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](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/policies-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 CUANTIFICACIÓN DEL ANTÍGENO DE SUPERFICIE EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS B

## USEFULNESS OF SURFACE ANTIGEN QUANTIFICATION IN HEPATITIS B VIRUS INFECTION

M. Estévez-Escobar, E. Merino-Gallego

APES Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

### Resumen

La medición de los niveles del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B proporciona una información suplementaria sobre la actividad viral y el control inmune del huésped. Sus niveles se correlacionan con diversos aspectos tanto de la historia natural de la infección como de la respuesta al tratamiento, lo que ha motivado que se establezcan puntos de corte para delimitar la utilidad de su medición en cada escenario clínico.

Las guías de recomendación vigentes resaltan la importancia de la cuantificación del antígeno de superficie al incluirla en la aproximación diagnóstica de los pacientes antígeno E negativos, así como en la terapia guiada por la respuesta con interferón. Pero son muchas más las eventuales indicaciones para su monitorización que las últimas publicaciones investigan y que, probablemente, en los próximos años entrarán a formar parte de los algoritmos de manejo.

En la presente revisión se exponen las actuales evidencias acerca de su interpretación y posibles usos.

**Palabras clave:** VHB, HBsAg, antígeno superficie, hepatitis B, cuantificación.

### Abstract

Measurement of HBV surface antigen levels provides supplementary information on the viral activity and the host immune control. Its levels are correlated with various aspects of both the natural history of the infection and the response to treatment, which has led to establishing cut-off points to limit the usefulness of its measurement in each clinical scenario.

Current recommendation guidelines highlight the importance of surface antigen quantification by including it in the diagnostic approach of E antigen (HBeAg)-negative patients, as well as in interferon-guided therapy. But there are many more possible indications for monitoring that the latest publications are investigating and that, probably, in the coming years, will become part of the management algorithms.

#### CORRESPONDENCIA

Matías Estévez Escobar  
APES Hospital de Poniente. El Ejido (Almería).  
[matiasesteveze@gmail.com](mailto:matiasesteveze@gmail.com)

Fecha de envío: 31/01/2018  
Fecha de aceptación: 01/03/2018

In this review, the current evidences about its interpretation and possible uses are presented.

**Keywords:** VHB, HBsAg, surface antigen, B hepatitis, cuantificación.

**Introducción**

La presencia de antígeno de superficie (HBsAg) del virus de la hepatitis B (VHB) en sangre periférica es la herramienta diagnóstica primordial para discriminar los pacientes infectados de los que no presentan infección, aguda o crónica. En la última década, su cuantificación ha sido diana de múltiples estudios relacionados con actividad, pronóstico y guía al tratamiento de la infección, desde que se descubrió que sus niveles guardaban estrecha relación con los del DNA circular covalente cerrado (cccDNA) en el hepatocito<sup>1,2</sup>. Dicho DNA, una forma quiescente del material genético del VHB que persiste, incluso, en pacientes que se curan de la infección, se relaciona con aspectos patogénicos del virus y con su respuesta a terapia.

Para la cuantificación del HBsAg existen diferentes kits comercializados, siendo el de Abbott (Architect®, inmunoensayo quimioluminiscente de micropartículas) el más referenciado en las publicaciones. Otras alternativas disponibles (Roche, Diasorin, Bio-Rad) emplean bien el mismo método, o bien enzimo-inmunoanálisis convencional, siendo en cualquier caso la concordancia de resultados entre laboratorios muy elevada (88-93%), con capacidad de detección en límite inferior por debajo de 10 UI/mL en todos ellos<sup>3</sup>. El coste de la puesta en funcionamiento de la técnica es variable, pero el reactivo consumible en cada determinación es barato (veinte veces menos costoso que los niveles de DNA del VHB).

El HBsAg cuantificado (qHBsAg) guarda correlación, como mencionábamos, con el cccDNA hepatocitario, algo que en posteriores estudios ha sido más manifiesto en HBeAg(+)<sup>4</sup>.

En pacientes HBeAg(-), se han observado niveles menores de qHBsAg que en los AgE(+), diferencias que no parecen relacionarse con el estatus HBe en sí, sino con la mayor replicación viral y también con las diferencias en la concentración de cccDNA<sup>2</sup>.

En cuanto al DNA sérico viral, el estudio de su correlación con qHBsAg ha mostrado cierta concordancia, independientemente del estatus HBe<sup>5,6</sup>, pero algunas observaciones han presentado datos contradictorios<sup>7</sup>. Para explicar esto, se ha apuntado a diferencias genotípicas, dado que existe una mayor concordancia en genotipo A frente al resto<sup>3</sup>. Se ha visto también, en infectados por virus tanto HBeAg (+) como (-), que la relación entre qHBsAg y DNA viral es significativamente mayor en pacientes infectados por virus que no presentan mutaciones en región pre S/S, en promotor basal del core, ni en pre C<sup>8</sup>.

Las cifras de transaminasas no guardan relación con los niveles de HBsAg en ninguna de las fases evolutivas de la infección por VHB<sup>9</sup>.

**Niveles de HBsAg en la historia natural del VHB**

Durante años, los parámetros analíticos empleados para la filiación y seguimiento de las etapas evolutivas de la infección VHB han sido las transaminasas y el DNA viral. Lamentablemente, la tendencia evolutiva fluctuante de ambos parámetros hace que no siempre sea fácil reconocer a los pacientes activos frente a los inactivos. El HBsAg ha demostrado mantenerse en niveles más estables en el tiempo tanto en AgE(+) como AgE(-)<sup>10</sup>, con lo que su medición proporciona un parámetro útil que, no obstante, no ha de valorarse de forma aislada sino conjuntamente con los anteriores. La medición de diferentes rangos característicos de qHBsAg en distintas fases evolutivas (y también durante el tratamiento) ha propiciado su estudio en diversos escenarios en los que puede proporcionar información valiosa (Figura 1). Muchas de las observaciones en este aspecto vienen derivadas de la relación inversa entre control inmune del huésped y qHBsAg, de tal modo que, cuanto mayor sea dicho control inmune, menor será la cuantificación<sup>11</sup>.

<b>Infección crónica AgE+</b>	HBsAg generalmente muy elevado (4,5-5 log <sub>10</sub> UI/ml)		Alta probabilidad F=1 si HBsAg ≥25.000 UI/ml y GPT ≤2xVN	
<b>Hepatitis crónica AgE+</b>	Tras seroconversión espontánea HBe, si HBsAg <1.000 UI/ml al año, mayor probabilidad de pérdida de HBs			
<b>Infección crónica AgE-</b>	DNA <2.000 UI/ml y HBsAg <1.000 UI/ml	Medición Fibrosis y DNA cada 2 o 3 años según HBsAg >o< 1.000 UI/ml	DNA <2.000 UI y HBsAg <10 UI/ml, mayor probabilidad de pérdida de HBs	
<b>Hepatitis crónica AgE-</b>	En tratamiento con ANs, si rápida cinética de descenso HBsAg en 3 años, mayor probabilidad de pérdida de HBs durante el tratamiento	Si HBsAg ≥2 log <sub>10</sub> UI/ml al suspender ANs, menor probabilidad de recidiva tras retirada*	Si HBsAg ≥50 UI/ml al suspender y DNA basal era ≥2x10 <sup>3</sup> UI/ml, mayor probabilidad de recidiva al retirar ANs	Si HBsAg ≥2 log <sub>10</sub> UI/ml al suspender ANs, o descendiendo >1 log <sub>10</sub> , tras suspenderlo, mayor probabilidad de pérdida de HBs

\*En especial si ≤50-200 UI/ml. También si DNA basal ≤2x10<sup>3</sup> UI/ml, si el paciente era AgE+, si la terapia ANs se consolida ≥3años, edad <35años

**Figura 1**

Niveles de cuantificación HBsAg en la historia natural y el tratamiento del VHB.

**Pacientes HBeAg positivo**

En la historia natural del VHB, la fase de inmunotolerancia, ahora denominada “infección crónica AgE(+)”, y caracterizada por elevadas cargas virales en ausencia de hipertransaminasemia, cursa con niveles elevados de HBsAg (4,5-5 log<sub>10</sub> UI/mL), por encima incluso que en la fase de “hepatitis crónica AgE(+)”<sup>9,12</sup>. En dichos pacientes AgE(+), el qHBsAg muestra una relación inversamente proporcional con los estadios avanzados de fibrosis<sup>13</sup>. Esta observación permite incluso predecir que los pacientes AgE(+) con qHBsAg ≥25.000 UI/mL y GPT≤2xVN presentarán, con un VPP 92,7%, un estadio de fibrosis ≤F1<sup>14</sup>.

Es bien conocido que la seroconversión espontánea del AgE(-) con desarrollo de AntiHBe se sigue en la mayoría de casos de la fase, inactiva, de infección crónica AgE(-). En este escenario, el descenso de los niveles de HBsAg a <1.000 UI/mL en el primer año predicen una mayor probabilidad de pérdida de HBs<sup>15</sup>.

No se ha investigado no obstante, en este perfil de pacientes, la implicación de la titulación HBsAg como eventual parámetro pronóstico (tanto para predecir evolución a fase inmunoactiva como la aparición de hepatocarcinoma) que pueda ser de utilidad para la decisión de tratamiento aun en ausencia de hipertransaminasemia o de fibrosis elevada.

## Pacientes HBeAg negativo

En los pacientes AgE(-) en seguimiento, situación predominante en nuestro medio, la cuantificación ayuda en la discriminación entre pacientes con actividad inflamatoria de aquéllos con "infección VHB AgE(-)" (antes denominados "portadores inactivos"), de tal modo que la combinación de DNA  $\leq 2.000$  UI/mL y HBsAg  $< 1.000$  UI/mL proporciona una sensibilidad de 91,1% y una especificidad de 95,4% para la detección de pacientes sin actividad en Genotipo D<sup>16</sup>, y de 71% y 85% en Genotipos B y C<sup>17</sup>. Esta evidencia ha conducido a que, en las actuales recomendaciones y en la guía de manejo de 2017 de la European Association for the Study of the Liver, el seguimiento de los "portadores inactivos" se guíe por la titulación de HBsAg en ese punto de corte (transaminasas cada seis meses y DNA+elastografía cada dos años en riesgo alto; transaminasas anuales y DNA+elastografía cada tres años en riesgo bajo)<sup>18,19</sup>.

Empleando niveles de corte menores, qHBsAg  $< 100$  UI/mL, asociados a carga viral  $\leq 2.000$  UI/mL, la especificidad se eleva al 98% pero se pierde sensibilidad (35%) como se demostró en un seguimiento retrospectivo de 292 "portadores inactivos" a largo plazo (mediana de seguimiento ocho años) en el que, de forma interesante, ninguno de los pacientes con dichos niveles mostró progresión a fase activa<sup>20</sup>. Niveles por debajo de 10 UI/mL junto a DNA  $< 2.000$  UI/mL no sólo predicen buena evolución sino que son el mayor predictor de seroaclaramiento espontáneo HBs (incidencia 7,4 pacientes/año)<sup>21</sup>.

## Hepatitis aguda VHB

En la hepatitis B aguda, se han identificado niveles elevados de qHBsAg ( $> 10.000$  UI/mL), seguidos de un marcado descenso paralelo al de la carga viral<sup>22</sup>. Se ha observado que, en este escenario, la correlación entre DNA sérico y qHBsAg es muy estrecha<sup>12</sup>, pero no hay datos sobre la posible implicación clínica o pronóstica de los niveles. Esta característica cinética ha hecho sugerir a algunos expertos que los títulos de qHBsAg podrían ser también de utilidad (junto a HbC<sub>Ac</sub>, carga viral y otros) en la difícil discriminación entre casos de hepatitis aguda frente a las agudizaciones de VHB sobre hepatitis crónica<sup>23</sup>.

## Utilidad del HBsAg cuantificado en el tratamiento VHB

Con la aparición de los análogos de los nucleós(t)idos (ANs) de tercera generación, bien tolerados y con una altísima barrera genética, la terapia con interferón (Ifn) ha quedado prácticamente en desuso, aunque se sigue recomendando su empleo como alternativa en determinados perfiles de paciente por su duración más limitada y las tasas de seroconversión HBe y HBs que obtiene<sup>24</sup>.

Mientras se investigan terapias combinadas de Ifn y ANs que obtengan mejores resultados con duración corta, la tendencia actual es evitar tratamientos de duración indefinida en los pacientes que lo permitan. La medición del HBsAg en esta tarea es de conocida importancia en el tratamiento con Ifn guiado por la respuesta y está presente en las guías de recomendación, pero

también ha adquirido en los últimos años progresiva relevancia en la decisión de suspensión de tratamiento con ANs<sup>19,25,26</sup>.

## Tratamiento con Interferón

De acuerdo a las guías europeas más recientes, el tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) podría ser considerado en pacientes con hepatitis crónica B leve-moderada (HBeAg positivo y negativo) y en algunos casos muy seleccionados de cirrosis compensada, sin datos de hipertensión portal<sup>19</sup>.

PEG-IFN ha mostrado eficacia en dos grandes estudios, observándose seroconversión anti-HBe en el 32% de los pacientes con hepatitis crónica HBeAg positivo, y una reducción del ADN-VHB ( $< 2.000$  UI/mL) en el 19% de los pacientes HBeAg negativo<sup>27,28</sup>. No obstante, cabe destacar que la respuesta al tratamiento con PEG-IFN es peor en los pacientes HBeAg negativo y la tolerancia al fármaco es muy mala, por la elevada frecuencia de efectos adversos.

Se ha observado la existencia de factores predictores de respuesta previos al tratamiento con PEG-IFN, como son:

- **En pacientes HBeAg positivo:** niveles elevados de transaminasas (2-5 veces el límite superior de la normalidad), niveles bajos de ADN-VHB, la elevada actividad inflamatoria en biopsia hepática así como el genotipo (mayores tasas de seroconversión anti-HBe en genotipos A y B respecto a C y D).

- **En pacientes HBeAg negativo:** edad joven, sexo femenino, niveles elevados de transaminasas, baja carga viral y genotipo (mejor respuesta en genotipos A y B)<sup>19</sup>.

Además de lo anteriormente descrito, en los últimos años diversos trabajos han sugerido que la cuantificación de los niveles de HBsAg podría ser una herramienta útil y sencilla para la monitorización del tratamiento así como la predicción de respuesta al tratamiento con PEG-IFN, facilitando la identificación de los pacientes con una elevada probabilidad de respuesta al tratamiento frente a los no respondedores.

## Pacientes HBeAg positivo

Sonneveld *et al.* analizaron los niveles de HBsAg en 803 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo procedentes de tres ensayos clínicos con PEG-IFN (en monoterapia y en combinación con lamivudina). Se obtuvieron los niveles de HBsAg basales y en semana 12 y/o semana 24. Se observó que la reducción de los niveles de HBsAg durante el tratamiento variaba en función de la terapia, con una mayor disminución de los niveles en los pacientes tratados con PEG-IFN en monoterapia. Los niveles de HBsAg también fueron distintos según el genotipo, con una mayor reducción de niveles en los genotipos A y B frente a C y D. En este estudio, se definió respuesta como la seroconversión anti-HBe junto a la reducción del ADN-VHB  $< 2.000$  UI/mL a los seis meses post-tratamiento. En semana 12, los pacientes con niveles de HBsAg  $< 1.500$  UI/mL tuvieron una probabilidad de respuesta del 45%, respecto a un 6% en los que tenían niveles de HBsAg  $> 20.000$  UI/mL. En semana 24, sólo 4 de 162 pacientes con HBsAg  $> 20.000$  UI/mL alcanzaron respuesta, independientemente del genotipo.

No obstante, se observó que los pacientes genotipo A, B y C con niveles de HBsAg <1.500 UI/mL en semana 12 tenían una elevada tasa de respuesta (42-86%), respecto al genotipo D. Finalmente, los autores incluyen el genotipo en el algoritmo de tratamiento, recomendándose la suspensión de PEG-IFN en semana 12 si no hay disminución de los niveles de HBsAg en los genotipos A y D, y si el HBsAg es mayor de 20.000 UI/mL en los genotipos B y C<sup>29</sup>.

Por otro lado, Chan *et al.* estudiaron los niveles de HBsAg en 92 pacientes con hepatitis crónica B HBeAg positivo en tratamiento con PEG-IFN en monoterapia y combinado con lamivudina. En este estudio se definió RVS como la presencia de seroconversión anti-HBe y DNA-VHB <10.000 UI/mL a los doce meses post-tratamiento. En semana 24, se obtuvo RVS en el 62% de los pacientes con < 300 UI/mL de HBsAg y en el 11% de pacientes con >300 UI/mL. Además, la respuesta combinada en semana 24 (<300 UI/mL de HBsAg y disminución de  $\geq 1 \log_{10}$  del ADN-VHB) se asoció a mayores tasas de RVS frente a la respuesta no combinada (75% y 15%, respectivamente)<sup>30</sup>.

### Pacientes HBeAg negativo

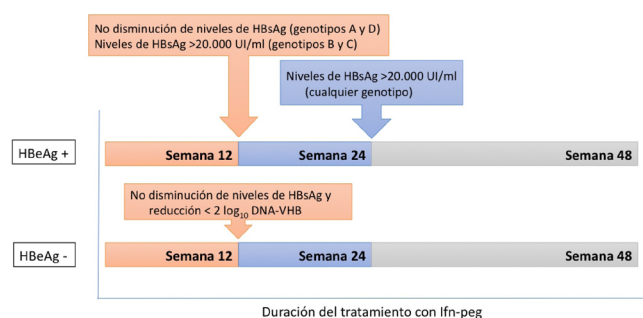
En los pacientes con HBeAg negativo, la tasa de respuesta es muy baja (<20%) y son pacientes difíciles de monitorizar. La mayoría alcanzan respuesta virológica al finalizar el tratamiento con PEG-IFN; no obstante, la recaída con su suspensión es muy frecuente. Por ello, como es bien conocido, los pacientes HBeAg negativo reciben preferentemente tratamiento de forma indefinida con ANs<sup>31</sup>.

Brunetto *et al.* analizaron 127 pacientes con hepatitis crónica HBeAg negativo tratados con PEG-IFN durante 48 semanas, observando que la presencia de niveles de HBsAg <10 UI/mL, o bien la disminución de los mismos  $\geq 1 \log_{10}$  al final del tratamiento, se asociaban a una elevada tasa de RVS en semana 24. Se definió respuesta tras seis meses de tratamiento a la presencia de ALT  $\leq 30$  U/L o DNA-VHB  $\leq 2.000$  UI/mL. Además, a los tres años de seguimiento, se produjo la pérdida del HBsAg en el 52% de los pacientes que presentaban niveles de HBsAg <10 UI/mL en semana 48 de tratamiento frente al 2% de los pacientes con niveles de HBsAg >10 UI/mL. En este estudio, no se observó asociación entre los niveles de ADN-VHB al final del tratamiento (<2.000 UI/mL) y la pérdida del HBsAg a los tres años de seguimiento<sup>32</sup>.

### Reglas de parada

Como ya ha sido comentado anteriormente, los pacientes HBeAg negativo se asocian a muy bajas tasas de respuesta a la terapia con PEG-IFN, por lo que resulta de especial interés el establecimiento de reglas de parada en estos pacientes. El qHBsAg nos ayudará en la identificación precoz de los pacientes no respondedores y en la toma de decisiones sobre el seguimiento o suspensión del tratamiento, evitando así efectos adversos innecesarios y permitiendo la modificación de la estrategia de tratamiento (Figura 2).

En el caso de los HbeAg positivo, las guías europeas recomiendan la suspensión de la terapia con PEG-IFN en semana 12 en aquéllos con niveles de HBsAg >20.000 UI/mL (genotipo B



**Figura 2** Reglas de parada en los pacientes tratados con PEG-IFN (semanas 12 y 24 de tratamiento).

y C) o ante la no disminución de los niveles de HBsAg (genotipos A y D). También debe suspenderse en semana 24 en los pacientes genotipos A y D con niveles de HBsAg >20.000 UI.

Por otro lado, recomiendan frenar el tratamiento con PEG-IFN en los pacientes HBeAg negativo (genotipo D) en los que no se produce una disminución de los niveles de HBsAg en semana 12 o bien no disminuye la carga viral al menos  $2 \log_{10}$  UI/ml<sup>19,33</sup>.

De forma combinada, e independientemente del genotipo, la ausencia de reducción de los niveles de HBsAg y la disminución del ADN-VHB <  $2 \log_{10}$  UI/mL en semana 12 o 24 de tratamiento con PEG-IFN han de orientarnos hacia la suspensión ya que predicen la ausencia de RVS con un VPN del 84-100%<sup>31,34</sup>.

### Tratamiento con Análogos de Nucleós(t)idos

Constituyen la terapia predominante en la actualidad, pero su mantenimiento sigue siendo indefinido en muchos casos, en especial en los pacientes AgE(-), dado que los “end-points” se consiguen en la minoría de casos: pacientes que sufren seroconversión AgE o que pierden HBsAg.

El seroaclaramiento HBs, objetivo ideal del tratamiento, que puede darse hasta en un 14% de pacientes AgE(+) tras la seroconversión AntiHBe, solo se produce en cambio en <1% de los AgE(-) en un seguimiento a cinco años<sup>35</sup>. En estos últimos, un reciente trabajo español identifica la curva de descenso de niveles de HBsAg en los primeros 3 años de tratamiento como predictor de dicha pérdida HBs durante la terapia<sup>36</sup>.

Pero es la retirada del tratamiento con ANs el campo más investigado y en el que el qHBsAg podría tener un valor de mayor interés (Figura 1). Las guías de manejo vigentes contemplan dicha suspensión en pacientes no cirróticos muy seleccionados, basando esta decisión en la duración de la respuesta virológica en el caso de la EASL<sup>19</sup>, y en el riesgo de eventual reactivación en el caso de la AASLD, haciendo referencia esta segunda guía en su última actualización también al valor predictivo del qHBsAg en la pérdida de AgS (si HBsAg disminuye  $> 1 \log_{10}$ ) y en la respuesta sostenida tras retirada (si qHBsAg <100UI/mL)<sup>25</sup>.

A pesar de que se sabe que hay un porcentaje variable de pacientes que, tras suspensión del tratamiento, no presentarán

recidiva a medio-largo plazo<sup>37</sup>, es a día de hoy un reto conocer cuáles son las variables asociadas a la predicción de dicha “remisión virológica” al retirar la terapia oral.

En 2011, en una de las primeras observaciones que relacionó qHBsAg y respuesta mantenida, sobre 84 pacientes VHB en quienes se retiró tratamiento con un 42-47% de recidiva virológica al año, los niveles de HBsAg  $\leq 2 \log_{10}$  fueron los factores asociados a menor fracaso<sup>38</sup>. Desde entonces, son muchos los estudios que han analizado la relación de este parámetro con la respuesta sostenida tras retirar ANs.

En una amplia revisión que Papatheodoridis *et al.* realizaron sobre los 25 estudios más relevantes que acerca de la retirada de tratamiento se habían publicado hasta 2014, se analizaron los datos de 1.726 pacientes con seguimiento durante no menos de un año (12-69 meses) tras retirarles el tratamiento. Eran pacientes con una distribución homogénea AgE(+)/AgE(-) en quienes se observó una respuesta a los tres años, es decir DNA <2.000-20.000 UI/mL con transaminasas normales o <2 xVN, en el 38,2%, siendo los inicialmente AgE(+) mejores respondedores tras suspensión que los AgE(-): 51,5% vs. 30,1%.

En relación con los niveles de HBs, se evidenció mayor pérdida de HBsAg (hasta 72-79% a los 4-5 años) en el seguimiento de los pacientes con menor qHBsAg a fin de tratamiento ( $\leq 2 \log_{10}$  UI/mL) o con descenso de  $>1 \log_{10}$  UI/mL de éste a fin de tratamiento.

Los resultados en cuanto a la respuesta sostenida fueron, en cambio, poco consistentes, dado que de los ocho trabajos incluidos que analizaron los niveles, la mitad relacionó el qHBsAg en el momento de finalizar tratamiento con respuesta tras retirada (incluían 298 pacientes) mientras que la otra mitad no lo hizo (incluían 402 pacientes). Entre los que encontraron relación demostrable, el punto de corte favorable de qHBsAg fue  $\leq 2 \log_{10}$  UI/mL (salvo un estudio que lo delimitó en  $\leq 200$  UI/mL)<sup>37</sup>. Cabe puntualizar, en este aspecto, que se consideraron, en dichos estudios,  $\leq 2 \log_{10}$  UI/mL todas las cuantificaciones <1.000 UI/mL (expresan los cálculos logarítmicos como números enteros), lo que sería matemáticamente mejor expresado como  $<3 \log_{10}$  UI/mL.

En un ensayo posterior, Lee *et al.* estratificaron más en detalle la cuantificación HBsAg al observar que la recidiva clínica al año (ALT  $>2$  xVN) acontecía en un 0%, 28% o 55% según niveles de HBsAg fin de tratamiento con Entecavir:  $\leq 2 \log_{10}$ , entre 2 y  $3 \log_{10}$  o  $>3 \log_{10}$ , respectivamente<sup>39</sup>.

Además del estatus HBe y el qHBsAg, la duración de la terapia con ANs guarda una importante relación con la posibilidad de retirada de tratamiento. Es de especial relevancia el trabajo de Chi y cols que, sobre una cohorte de 94 pacientes seguidos prospectivamente, demostró que era la duración de la terapia de consolidación (es decir, años de mantenimiento desde la obtención de primer DNA indetectable) el elemento más relacionado con la respuesta sostenida (DNA <2.000 UI/mL). Así, los pacientes que mantenían el tratamiento un año hasta su retirada presentaban recidiva al año en 54-57% mientras que los que lo mantenían tres años, la presentaban en un 24-25%. Además, se obtenía una

mayor tasa de pérdida de HBs en el seguimiento de tres años post-suspensión en el grupo con consolidación prolongada que en el de consolidación de un año (HR 1,34,  $p=0,035$ )<sup>40</sup>.

Si se traslada esta observación a la recopilación de Papatheodoridis, se comprueba que sólo 2 de los 25 estudios analizados tienen una mediana de tratamiento de consolidación de, al menos, tres años<sup>37</sup>, y en efecto ambos obtenían respuesta virológica y bioquímica tras la retirada en algo más del 50% de los pacientes en un seguimiento prolongado (superior a los tres años). Llama la atención que, en contraposición a la concordancia de respuesta virológica, la tasa de pérdida de HBs en ambos estudios fue muy dispar (42% en el trabajo de Hadziyannis, 0% en el de Patwardhan), quizá explicable porque la mediana de seguimiento del primero era muy superior (69 meses)<sup>41,42</sup>.

En el sumatorio de variables relacionadas con el riesgo de recidiva tras retirada de ANs, también se han identificado características del huésped, como la edad <35 años que, junto al qHBsAg, demostró ir ligada a un menor riesgo de recidiva<sup>43</sup>. Basándonos en estas y otras observaciones, probablemente no sean los niveles HBsAg ni el resto de parámetros, de forma aislada, los que determinen un menor fracaso tras la retirada de tratamiento oral en los pacientes VHB, sino combinaciones de éstos. Una reciente publicación de Yao *et al.* analiza prospectivamente 119 pacientes HBeAg negativos en los que, con qHBsAg  $\leq 200$  UI/mL, se retiró tratamiento (lamivudina o entecavir). Hubo, a los cinco años, recidiva virológica en el 39%, recidiva clínica en el 27% y pérdida del HBsAg en el 45%. Como dato más relevante, aquéllos que presentaban tanto HBsAg <50 IU/ml (fin de tratamiento) como HBV-DNA  $<2 \times 10^5$  IU/mL (inicio de tratamiento) experimentaron las menores tasas de recidiva clínica y virológica (0% y 5%, respectivamente), mientras que la combinación de HBsAg  $\geq 50$  UI/mL y DNA  $\geq 2 \times 10^5$  UI/mL se relacionó con recidiva clínica y virológica de 71% y 80%, respectivamente<sup>44</sup>.

Un parámetro crucial en la interpretación de todos los resultados descritos y, probablemente, un punto en el que trabajar en el futuro para alcanzar un consenso, es la definición de recidiva. La disparidad de criterios para su determinación explica, en parte, las diferencias entre estudios, y se pone excelentemente de manifiesto en un reciente trabajo multicéntrico sobre 130 pacientes AgE(-) en quienes se suspenden ANs, viéndose cómo en función de la definición aplicada, las recidivas, por ejemplo, a un año, llegan a oscilar entre un 11% (con criterios combinados DNA  $>2.000$  UI/mL e hipertransaminasemia  $2 \times \text{VN}$  en  $\geq 2$  determinaciones) y un 82% (con criterios solo virológicos DNA  $>200$  UI/mL)<sup>45</sup>.

Es un importante dato a tener en cuenta que, en la mayoría de las publicaciones, no se produjeron muertes tras la retirada, y los casos de descompensación no llegaron al 1%<sup>37,41,44</sup>.

## Conclusiones

- La cuantificación del HBsAg es una determinación de laboratorio sencilla y económica cuya utilidad en la práctica clínica muestra una tendencia al alza a tenor del volumen creciente de publicaciones que la relacionan con determinados aspectos del manejo del VHB, en los últimos diez años.

- Sus niveles en diferentes fases de la infección varían ayudando en el diagnóstico y aportando algunos datos pronósticos en determinados perfiles.
- El valor del qHBsAg para el diagnóstico diferencial entre pacientes AgE(-) con ausencia de actividad, frente a aquellos con hepatitis crónica activa, está demostrado y figura en las principales guías de manejo clínico. Constituye, además, el parámetro que determina la frecuencia de seguimiento en los pacientes con infección crónica AgE(-).
- De forma similar, su monitorización en el tratamiento guiado por la respuesta con IFN pegilado determina, junto al DNA, las reglas de parada aceptadas a día de hoy.
- En el tratamiento a largo plazo con ANs, la retirada del tratamiento en pacientes con un perfil muy concreto (consolidación de respuesta de al menos tres años, HBsAg  $\leq 200$  UI/mL, no cirrosis) va ligada a una aceptable respuesta sostenida, con mayores tasas de seroaclaramiento HBs a menores niveles de HBsAg (fin de tratamiento), lo que puede ser una práctica razonable y segura si se hace una estrecha monitorización posterior.
- Estudios futuros determinarán de forma más concreta qué pacientes se benefician de la suspensión del tratamiento antiviral, y habrán de definir los criterios de recidiva que determinen en quiénes reintroducir tratamiento.
- Del mismo modo, futuras observaciones podrían revelar nuevas utilidades de la cuantificación HBs en otros aspectos clínicos, como la decisión de tratamiento en hepatitis aguda o en fase de inmunotolerancia.

## Bibliografía

1. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1462–1468.
2. Volz T, Lutgehetmann M, Wachtler P, Jacob A, Quaas A, et al. Impaired intrahepatic hepatitis B virus productivity contributes to low viremia in most HBeAg-negative patients. *Gastroenterology*. 2007; 133: 843–852.
3. Tuailon E, Mondain AM, Nagot M, et al. Comparison of Serum HBsAg Quantitation by Four Immunoassays, and Relationships of HBsAg Level with HBV Replication and HBV Genotypes. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32143.
4. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers. *Hepatology* 2010;51:1933–1944.
5. Alghamdi A, Aref N, El-Hazmi M, Al-Hamoudi W, et al. Correlation between hepatitis B surface antigen titers and HBV DNA levels. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;19:252–257.
6. Su TH, Hsu CS, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen concentration correlates with HBV DNA level in patients with chronic hepatitis B. *Antivir Ther*. 2010;15: 1133–1139.
7. Wiegand J, Wedemeyer H, Finger A, et al. A decline in hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) predicts clearance, but does not correlate with quantitative hbeag or HBV DNA levels. *Antivir Ther*. 2008;13:547–554.
8. Liu MH, Chen QY, Harrison TJ, et al. The correlation between serum HBsAg levels and viral loads depends upon wild-type and mutated HBV sequences rather than the HBeAg/anti-HBe status. *J Med Virol*. 2015 Aug;87(8):1351–60.
9. Zeng LY, Lian JS, Chen JY, et al. Hepatitis B surface antigen levels during natural history of chronic hepatitis B: A Chinese perspective study. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27):9178–9184.
10. Chan HL, Wong VW, Wong GL, et al. A longitudinal study on the natural history of serum hepatitis B surface antigen changes in chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010;52:1232–1241.
11. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, et al. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol*. 2017 Feb;66(2):398–411.
12. Jaroszewicz J, Calle Serrano B, Wursthorn K, et al. Hepatitis B surface antigen (HBsAg) levels in the natural history of hepatitis B virus (HBV)-infection: a European perspective. *J Hepatol*. 2010 Apr;52(4):514–22.
13. Goyal SK, Jain AK, Dixit VK, et al. HBsAg Level as Predictor of Liver Fibrosis in HBeAg Positive Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *J Clin Exp Hepatol*. 2015 Sep;5(3):213–20.
14. Seto WK, Wong DK, Fung J, et al. High hepatitis B surface antigen levels predict insignificant fibrosis in hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B. *PLoS One*. 2012;7:e43087.
15. Fung J, Wong DK, Seto WK, et al. Hepatitis B surface antigen seroclearance: Relationship to hepatitis B e-antigen seroclearance and hepatitis B e-antigen-negative hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1764–1770.
16. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010; 139(2): 483–90.
17. Liu J, Yang HI, Lee MH, et al. Serum levels of hepatitis B surface antigen and DNA can predict inactive carriers with low risk of disease progression. *Hepatology* 2016;64:381–389.
18. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. *J Hepatol* 2012;57:196–202.
19. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017; doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021.

20. Brouwer WP, Chan HL, Brunetto MR, et al. Repeated measurements of hepatitis B surface antigen identify carriers of inactive HBV during long-term follow-up. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016 Oct;14(10):1481-1489.
21. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Determinants of spontaneous surface antigen loss in hepatitis B e antigen-negative patients with a low viral load. *Hepatology* 2012;55:68-76.
22. Rodella A, Galli C, Terlenghi L, et al. Quantitative analysis of HBsAg, IgM anti-HBc and anti-HBc avidity in acute and chronic hepatitis B. *J Clin Virol*. 2006 Nov;37(3):206-12.
23. Pankaj Puri. Acute Exacerbation of Chronic Hepatitis B: The Dilemma of Differentiation from Acute Viral Hepatitis B. *J Clin Exp Hepatol*. 2013 Dec;3(4):301-312.
24. Konerman MA, Lok AS. Interferon Treatment for Hepatitis B. *Clin Liver Dis*. 2016 Nov;20(4):645-665.
25. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018 Apr;67(4):1560-1599.
26. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int*. 2016 Jan;10(1):1-98.
27. Lau GKK, Piratvisuth T, Luo KX et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudina, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005; 352:2682-95.
28. Marcellin P, Lau GKK, Bonino F et al. Peginterferon alfa-2a, lamivudina, and the two in combination for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-17.
29. Sonneveld MJ, Hansen BE, Piratvisuth T, Jia JD, Zeuzem S, Gane E, et al. Response-Guided Peginterferon Therapy in Hepatitis B e Antigen-Positive Chronic Hepatitis B Using Serum Hepatitis B Surface Antigen Levels. *Hepatology* 2013;58 (3):872-80.
30. Chan HL, Wong VW, Chim AM, et al. Serum HBsAg quantification to predict response to peginterferon therapy of e antigen positive chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 32(11-12):1323-31.
31. Martinot-Peignoux M, Lapalus M, Asselah T, et al. The role of HBsAg quantification for monitoring natural history and treatment outcome. *Liver Int*. 2013; 33(Suppl 1): 125-32.
32. Brunetto MR, Moriconi F, Bononi F et al. Hepatitis B virus Surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:1141-50.
33. Rijckborst V, Hansen BE, Cakaloglu Y, et al. Early on-treatment prediction of response to peginterferon alfa-2a for HBeAg-negative chronic hepatitis B using HBsAg and HBV-DNA levels. *Hepatology* 2010;52:454-61.
34. Lampertico P, Liaw YF. New perspectives in the therapy of chronic hepatitis B. *Gut* 2012;61:18-24.
35. Buti M, Fung S, Gane E, et al. Long-term clinical outcomes in cirrhotic chronic hepatitis B patients treated with tenofovir disoproxil fumarate for up to 5 years. *Hepatol Int*. 2015 Apr;9(2):243-50.
36. Broquetas T, García-Retortillo M, Hernández JJ, et al. Quantification of HBsAg to predict low levels and seroclearance in HBeAg-negative patients receiving nucleos(t)ide analogues. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188303.
37. Papatheodoridis G, Vlachogiannakos I, Cholongitas E, et al. Discontinuation of oral antivirals in chronic hepatitis B: A systematic review. *Hepatology*, 2016 May;63(5):1481-92.
38. Liang Y, Jiang J, Su M, et al. Predictors of relapse in chronic hepatitis B after discontinuation of anti-viral therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug;34(3):344-52.
39. Lee HA, Seo YS, Park SW, et al. Hepatitis B surface antigen titer is a good indicator of durable viral response after entecavir off-treatment for chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Sep;22(3):382-389.
40. Chi H, Hansen BE, Yim C, et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(9):867-76.
41. Hadziyannis SJ, Sevastianos V, Rapti I, et al. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long-term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629-636.
42. Patwardhan VR, Sengupta N, Bonder A, Lau D, Afdhal NH. Treatment cessation in noncirrhotic, e-antigen negative chronic hepatitis B is safe and effective following prolonged anti-viral suppression with nucleosides/nucleotides. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:804-810.
43. Cao J, Heng Chi, Tao Yu, et al. Off-Treatment Hepatitis B Virus (HBV) DNA Levels and the Prediction of Relapse After Discontinuation of Nucleos(t)ide Analogue Therapy in Patients with Chronic Hepatitis B: A Prospective Stop Study. *J Infect Dis*. 2017 Feb 15;215(4):581-589.
44. Yao CC, Hung CH, Hu TH, et al. Incidence and predictors of HBV relapse after cessation of nucleoside analogues in HBeAg-negative patients with HBsAg  $\leq$  200 IU/mL. *Sci Rep*. 2017 May 12;7(1):1839.
45. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2017 Aug 31. doi: 10.1002/hep.29497. [Epub ahead of print]

# INTOLERANCIAS ALIMENTARIAS Y DIARREA FUNCIONAL

## FOOD INTOLERANCE AND FUNCTIONAL DIARRHEA

S. Jiménez-Contreras

Hospital Vithas Xanit Internacional. Benalmádena. Málaga.

### Resumen

La intolerancia alimentaria es una alteración no mediada inmunológicamente, desencadenada por la ingesta de determinados alimentos dando lugar a síntomas digestivos como distensión abdominal y diarrea, principalmente. Su prevalencia, no determinada con exactitud, se estima entre el 15-20% de la población. Los mecanismos fisiopatogénicos son variados y, en algunos casos, desconocidos. Algunas intolerancias son debidas a efectos farmacológicos de componentes de los alimentos (salicilatos, glutamatos, aminos, etc.), déficits enzimáticos que impiden o dificultan su absorción (lactosa y fructosa) o por mecanismos desconocidos como los desencadenados por los alimentos FODMAPs o el gluten en la sensibilidad al gluten no celíaca. Las dietas de exclusión son el patrón oro para el diagnóstico de esta patología, aunque disponemos de tests fiables para detectar malabsorción de lactosa y fructosa. Existen métodos disponibles en el mercado con ausencia de validez científica, que dan lugar a dietas muy restrictivas que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes. El tratamiento de la intolerancia alimentaria consiste simplemente en la retirada completa o parcial del alimento responsable de los síntomas.

La diarrea funcional se ha definido según los criterios Roma IV publicados en 2016 como un trastorno funcional intestinal caracterizado por episodios recurrentes de deposiciones blandas o

líquidas que no reúnen criterios de síndrome de intestino irritable aunque el dolor abdominal o la distensión pueden estar presentes, pero no como síntomas predominantes. La prevalencia oscila entre 1,5-17% según los diferentes estudios y el tratamiento es similar al utilizado en el síndrome de intestino irritable con predominio diarrea.

**Palabras clave:** intolerancia alimentaria, diarrea, distensión abdominal.

### Abstract

Food intolerance is a non-immunological mediated disorder triggered by the ingestion of certain foods whose main symptoms are abdominal distention and diarrhea. Its prevalence (non accurately determined) is estimated to be between 15-20% of the population. The pathogenic mechanisms are varied and, in some cases, unknown. Some intolerances are due to pharmacological effects of food components (salicylates, glutamates, amines, etc.), enzyme deficits that prevent or hinder their absorption (lactose and fructose) or by unknown mechanisms such as those triggered by FODMAPs or gluten in non-celiac gluten sensitivity. Exclusion diets are the gold standard for the diagnosis of this pathology, although we have reliable tests available to detect lactose and fructose malabsorption. There are methods available on the market that are not scientifically valid, which result in very restrictive diets that can put patients' health at risk. The treatment of food intolerance is simply the complete or partial removal of the food responsible for the symptoms.

Functional diarrhea has been defined according to the Rome IV criteria published in 2016 as a functional bowel disorder

#### CORRESPONDENCIA

Susana Jiménez Contreras  
Hospital Vithas Xanit Internacional. Benalmádena (Málaga).  
[susana.jc10@gmail.com](mailto:susana.jc10@gmail.com)

*Fecha de envío: 02/02/2018*  
*Fecha de aceptación: 27/05/2018*

characterised by recurrent episodes of soft or liquid stools that do not meet the criteria for irritable bowel syndrome although abdominal pain or bloating may be present, but not as predominant symptoms. Prevalence ranges from 1.5-17% according to different studies and treatment is similar to that used in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea.

**Keywords:** food intolerance, diarrhea, bloating.

## Introducción

La intolerancia alimentaria es una alteración no mediada inmunológicamente que puede ocurrir como respuesta a efectos farmacológicos de los alimentos o alguno de sus componentes, déficits enzimáticos o de transporte de nutrientes o sensibilidad al gluten no celiaca. Debe diferenciarse de la alergia alimentaria en la que está implicada una alteración inmunológica que puede o no ser dependiente de IgE y que suele asociar síntomas extradigestivos como migraña, asma o eccema.

La intolerancia alimentaria es muy común en el mundo actual occidental aunque la prevalencia varía según el método de recopilación de datos y las definiciones utilizadas. La prevalencia estimada varía entre un 15-20% de la población. Hasta un 50-84% de los pacientes con síndrome de intestino irritable atribuyen su sintomatología a intolerancias alimentarias. Los alimentos más frecuentemente referidos por los pacientes como posibles causas de la sintomatología digestiva están recogidos en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Prevalencia de intolerancias alimentarias más comunes en los trastornos funcionales gastrointestinales

GRUPO ALIMENTARIO	ALIMENTO	PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTAN SÍNTOMAS
Cereales	Pan blanco	4,8-34,8
Vegetales	Repollo	9,6-57
	Cebolla	8,9-56
	Guisantes/Alubias	21,4-46
Lácteos	Leche	4,4-41,7
Miscelánea	Espicias picantes	25,9-45
	Fritos	13,3-44
Bebidas	Café	26,2-39

## Etiología

### Farmacología

Existen numerosas sustancias químicas presentes en los alimentos con potencial actividad farmacológica como salicilatos, aminos vasoactivos (por ejemplo, histamina), glutamatos y cafeína. Estas sustancias no producen síntomas siempre y cuando lo hacen, el mecanismo de acción no es bien conocido en la mayoría de los casos pero casi siempre han sido relacionados con el sistema neuroendocrino gastrointestinal. Los alimentos ricos en estas sustancias químicas son muy variados y la realización de una dieta de exclusión provocaría déficits nutricionales. Además, no existe evidencia científica suficiente sobre la efectividad de dicha dieta. Algunos de los alimentos ricos en estas sustancias y los mecanismos de acción propuestos, se recogen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Fuentes alimentarias de sustancias químicas y mecanismos propuestos para inducir síntomas gastrointestinales

QUÍMICO ALIMENTARIO	FUENTES ALIMENTARIAS	MECANISMO DE ACCIÓN PROPUESTO
Salicilatos	Café, te, manzanas verdes, plátano, limón, nectarina, ciruelas, uvas, tomate, zanahorias, pepino, guisantes, hierbas y especias	Estimulan mastocitos para producir metabolitos de leucotrienos que promueven reacciones proinflamatorias y contracción del músculo liso
Aminas (histamina...)	Vino, cerveza, quesos curados, derivados cárnicos, pescados enlatados	Baja actividad de aminooxidasa limita la detoxificación de la histamina dietética y los niveles aumentados de histamina incrementan las contracciones del músculo liso
Glutamatos	Tomate, queso, pastillas de caldo, extracto de levadura	Desconocido pero la exclusión de la dieta en SII mejora >30% de los síntomas en 84% de los pacientes
Cafeínas	Café, te, chocolate, bebidas de cola, bebidas con cafeína	Estimulan el SNC e incrementan la secreción gástrica y la actividad motora colónica a través de hormonas neuroendocrinas GI (colecistoquinina, gastrina o motilina)

## Déficits enzimáticos o de transportadores

La lactosa es un disacárido formado por galactosa y glucosa. La absorción intestinal de lactosa precisa de la hidrólisis de la molécula para absorber los monosacáridos que la componen. La enzima encargada de la hidrólisis es la lactasa que se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado. Desde la semana 8 del desarrollo fetal puede detectarse actividad de lactasa en la mucosa intestinal humana. Esta actividad va aumentando durante la gestación y es máxima al nacimiento. Así mismo disminuye progresivamente a lo largo de la vida pudiendo llegar a ser indetectable en la edad adulta como consecuencia de la disminución en la expresión del gen que codifica la lactasa. La persistencia de lactasa es frecuente en el Norte de Europa (>90% en países nórdicos y Holanda) y va disminuyendo hacia el sur y el este de Europa (en torno al 50% en España o Italia)<sup>2</sup>.

Podemos clasificar los déficits de lactasa en<sup>2</sup>:

- Déficit primario o no persistencia de lactasa, más frecuente (65% de la población adulta). Los síntomas no se producen hasta que no se ha perdido al menos el 50% de la actividad de lactasa.
- Déficit secundario a daño en el intestino delgado por infecciones o enfermedades.
- Déficit en el desarrollo, en prematuros.
- Déficit congénito, muy raro (40 casos descritos) y potencialmente mortal.

El umbral de tolerancia a lactosa depende de varios factores como la cantidad consumida, el tiempo de tránsito intestinal, presencia de otros componentes alimentarios en el lumen intestinal, temperatura, la cantidad de lactasa residual y la microbiota gastrointestinal<sup>1</sup>.

La fructosa es un monosacárido presente en la fruta y la miel, y es resultado de la degradación de la sacarosa (disacárido de fructosa y glucosa que forma parte del azúcar de mesa). La capacidad de absorción intestinal de fructosa es limitada. No son bien conocidos los transportadores de fructosa. Los más conocidos y estudiados son GLUT-2 (cotransportador glucosa-fructosa) y GLUT-5 (facilita un canal que la fructosa pasa por difusión)<sup>1</sup>. Si se ingieren 50 gr de fructosa, 9 de 17 voluntarios sanos presentan

malabsorción de fructosa en un test de aliento, mientras que si esos 9 toman 25 gr, sólo uno de ellos conservaba la malabsorción<sup>3</sup>.

Los fructanos, galacto-oligosacáridos y polioles que históricamente se han asociado por separado con la inducción de síntomas gastrointestinales, recientemente se han agrupado en los llamados FODMAPs (carbohidratos de cadena corta fermentables o oligo-, di-monosacáridos fermentables y polioles). Aunque tienen diferentes medios de alcanzar el tubo digestivo inferior, se les ha atribuido la provocación de síntomas gastrointestinales en individuos susceptibles, como en Síndrome de Intestino Irritable. En estos pacientes se ha demostrado que una dieta de exclusión de todos en conjunto mejora los síntomas en mayor medida que de forma aislada<sup>1</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de las intolerancias alimentarias, al contrario de lo que podamos presuponer, no es fácil. Es fundamental realizar una detallada historia clínica con los hábitos alimentarios del paciente y su estilo de vida. En ocasiones los pacientes refieren alimentos que podrían ser potencialmente detonantes de sus síntomas, teniendo que recoger en la historia clínica tanto dichos alimentos como los síntomas que los producirían. Según cada caso, individualizaremos para solicitar pruebas complementarias como analítica de sangre y/o heces, estudios endoscópicos y/o pruebas de imagen para descartar procesos orgánicos. También deberemos valorar la necesidad de descartar alergias alimentarias.

Los principales métodos diagnósticos disponibles son las dietas de exclusión y los tests de aliento. También será mencionada una técnica novedosa con posibilidad de mejorar el diagnóstico de las intolerancias en el futuro y, finalmente, se comentarán los métodos no validados<sup>1</sup>.

## Dietas de exclusión

Las dietas de exclusión son el patrón oro en el diagnóstico de las intolerancias alimentarias. Consisten en eliminar alimentos de la dieta para aliviar los síntomas y reintroducirlos gradualmente para valorar la tolerabilidad a los mismos. A diferencia de las alergias alimentarias, en las que el alimento debe excluirse totalmente, los síntomas secundarios a la intolerancia pueden mejorarse simplemente con una reducción en su ingesta. En la práctica clínica diaria, nos puede ayudar a identificar los alimentos no tolerados que el paciente realice un diario de comidas y síntomas. En muchas ocasiones, son varios los alimentos que el paciente identifica como potenciales desencadenantes de los síntomas, siendo las dietas de exclusión resultantes complicadas de seguir<sup>1</sup>.

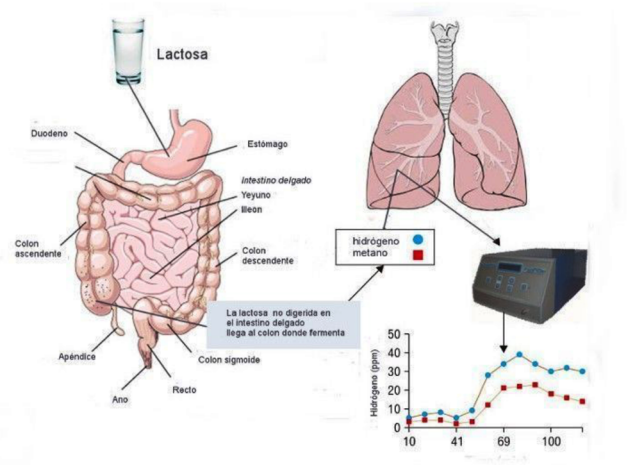
La dieta de exclusión que tiene más evidencia clínica sobre su efectividad en el alivio de los síntomas es la dieta libre en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (más conocidos por sus siglas en inglés FODMAPs). La dieta debe realizarse durante cuatro semanas con una reintroducción progresiva guiada por su especialista si se ha experimentado mejoría. Numerosos estudios han sido publicados con esta dieta en pacientes con síndrome de intestino irritable con muy buenos

y prometedoros resultados<sup>4-8</sup>. De media, la dieta libre o baja en FODMAPs proporciona una mejoría de los síntomas en el síndrome de intestino irritable en el 70% de los pacientes, siendo el número de pacientes necesarios para tratar de cuatro, aunque es necesaria una mayor evidencia que confirme estos datos.

Debemos tener en cuenta que las dietas de exclusión, sobre todo si son autoimpuestas por el paciente sin control por un médico, tienen riesgo de provocar déficits nutricionales entre otros problemas. La dieta libre en FODMAPs altera la microbiota a corto plazo y disminuye la población de bifidobacterias en cuatro semanas<sup>9</sup>, disminuye la ingesta de calcio y fibra<sup>6</sup> y dificulta la socialización de los pacientes.

## Tests de aliento

Los tests de aliento son un método útil, no invasivo y de fácil aceptación por parte los pacientes. Detectan malabsorción de carbohidratos, lactosa y fructosa. Se basan en la detección de hidrógeno o hidrógeno y metano en el aire espirado tras la ingesta de un concentrado del hidrato de carbono a estudiar. El organismo humano no es capaz de producir hidrógeno, por lo tanto, teóricamente cualquier hidrógeno espirado será resultado de la fermentación por parte de la flora gastrointestinal. Tras la ingesta de lactosa o fructosa, la proporción que no ha sido absorbida en intestino delgado, alcanza el colon donde rápidamente es fermentada por las bacterias produciendo hidrógeno o metano, que difunden al torrente circulatorio y son eliminados finalmente por la vía aérea (Figura 1). Obtendremos un resultado positivo si hay un incremento de 10-20 ppm de hidrógeno o metano sobre la determinación basal en, al menos, dos determinaciones consecutivas en un intervalo de 15-30 minutos. Deben realizarse determinaciones seriadas de tres a cinco horas<sup>1</sup>. Un estudio ha demostrado que los test realizados durante cinco horas detectan a un mayor porcentaje de malabsorción que los realizados durante tres horas<sup>10</sup>. La asociación hidrógeno y metano disminuye la tasa de falsos negativos del test ya que algunas personas poseen una flora metanogénica y no hidrogénica.

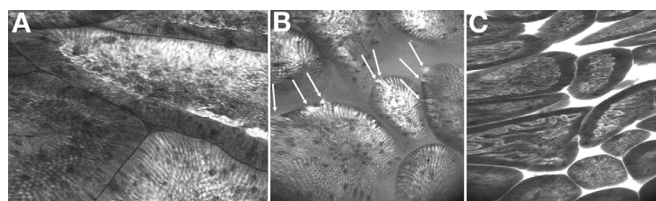


**Figura 1**  
Test de aliento.

Sin embargo, estas pruebas tienen dos grandes limitaciones. La primera es que su resultado puede verse alterado por la presencia de sobrecrecimiento bacteriano como evidenció un estudio llevado a cabo en 98 pacientes con síndrome de intestino irritable a los que se les realizaron test de aliento para lactosa, fructosa y sorbitol y posteriormente se les realizó un test de sobrecrecimiento bacteriano. Aquellos que fueron positivos fueron tratados con antibiótico y tras comprobación de ausencia de sobrecrecimiento, repitieron los test de lactosa, fructosa y sorbitol. La erradicación del sobrecrecimiento bacteriano normalizó los test de malabsorción en la mayoría de los pacientes. Los autores concluyen que es necesario determinar si existe sobrecrecimiento bacteriano previo a la realización de los test de malabsorción de estos hidratos de carbono, ya que aumenta la tasa de falsos positivos de test<sup>11</sup>. La segunda es la falta de correlación en un elevado porcentaje de pacientes entre intolerancia y malabsorción de lactosa y fructosa, como demuestra un estudio publicado por Wilder-Smith. Se determinó intolerancia (entendida como presencia de síntomas durante el test) y malabsorción (definida como test de aliento positivo) a lactosa y fructosa en 1.372 pacientes con patología funcional digestiva y concluyeron que la intolerancia y no la malabsorción se correlaciona con los síntomas en estos pacientes. Además son los pacientes que muestran intolerancia los que mejoran al retirar dichos hidratos de carbono de la dieta<sup>10</sup>.

### Endomicroscopía láser confocal

La endomicroscopía láser confocal (ELC) es una nueva herramienta endoscópica que permite la visualización de cambios en la mucosa gastrointestinal en tiempo real e in vivo. Permite valorar imágenes "histológicas" durante la endoscopia utilizando fluoresceína intravenosa. Se ha publicado un estudio controlado utilizando esta técnica en pacientes síndrome de intestino irritable (SII) y/o sospecha de intolerancias alimentarias para intentar determinar posibles intolerancias a determinados alimentos<sup>12</sup>. Se incluyeron 36 pacientes con SII y 10 pacientes-control con esófago de Barrett. Durante la endoscopia se administraron a través del canal de trabajo diluciones de antígenos alimentarios a la mucosa duodenal. Los parámetros que se valoraron antes y después de la administración de las diluciones fueron roturas epiteliales, espacios intervellositarios y número de linfocitos intraepiteliales. 22 de los 36 pacientes presentaron cambios tras la administración de uno o varios de los alimentos (Figura 2) y fueron sometidos posteriormente a una dieta de exclusión personalizada. Experimentaron mejoría de



**Figura 2** Imágenes de ELC basal (A) y tras la administración de diluciones con alimentos (B y C). (A) La imagen basal muestra vellosidades unidas y vascularización. (B) Imagen tras la reacción mucosa al antígeno alimentario. Aparecen roturas epiteliales (flechas blancas), a través de las cuales la fluoresceína es secretada al lumen intestinal. (C) Último estadio de la reacción.

Imágenes de ELC basal (A) y tras la administración de diluciones con alimentos (B y C). (A) La imagen basal muestra vellosidades unidas y vascularización. (B) Imagen tras la reacción mucosa al antígeno alimentario. Aparecen roturas epiteliales (flechas blancas), a través de las cuales la fluoresceína es secretada al lumen intestinal. (C) Último estadio de la reacción.

los síntomas un 50% de los ELC+ a las 4 semanas y un 74% a los doce meses de comenzar la dieta.

La principal ventaja de esta prometedora y novedosa técnica es que permite un diagnóstico personalizado y específico de los alimentos gatillo en cada paciente pero, por otro lado, es una técnica invasiva y costosa, no disponible actualmente en la práctica clínica diaria.

### Métodos no validados

Existen numerosos tests comercializados disponibles para el supuesto diagnóstico múltiple de intolerancias alimentarias en comercios, hospitales, farmacias, etc. Estos tests (Tabla 3), basados en muy diversa metodología, carecen en su mayoría de evidencia científica sobre su eficacia. Suelen tener un precio elevado aunque su mayor riesgo es que dan lugar a dietas muy restrictivas que pueden desembocar en graves déficits nutricionales<sup>1</sup>.

Tabla 3. Tests no validados sin evidencia científica para su uso en el diagnóstico de intolerancias alimentarias

Tipo de test	Descripción
Determinación de IgG o IgG4	Determinación de IgG (IgG4) contra determinados alimentos por ELISA o RIA
Reacción citotóxica (ALCAT <sup>®</sup> )	Determinación de reacción leucocitaria a Ag alimentarios
Test electrodérmico	Medición de conductividad dérmica. Determinación de descenso en conductividad con el contacto con determinados alimentos
Análisis del pelo	Análisis por bioresonancia del pelo
Test del pulso	Descenso de > 16 bpm indica intolerancia tras exposición sublingual o transdérmica
Test de provocación sublingual	Provocación de síntomas tras exposición sublingual de extracto del alimento a estudio
Test de ADN	Estudio de susceptibilidad genética a determinados alimentos

Debemos advertir a nuestros pacientes sobre estos tests ya que además los pacientes con patología funcional son especialmente vulnerables y susceptibles dada la cronicidad de su sintomatología y la escasa respuesta a los fármacos disponibles en un alto porcentaje de casos.

### Intolerancia al gluten no celíaca

La intolerancia al gluten no celíaca (IGNC) fue descrita por primera vez en 1976, y la primera serie fue publicada en 1980 por Cooper, pero es en la última década cuando se han multiplicado las publicaciones sobre esta entidad, que representa un reto para especialistas e investigadores<sup>13</sup>. En 2015 tuvo lugar una reunión de expertos que dio lugar a la publicación de los criterios de Salerno, y donde se estableció la definición y los criterios diagnósticos para la IGNC. La IGNC es un síndrome caracterizado por un conjunto de síntomas intestinales y extraintestinales (Tabla 4) asociados a la ingesta de gluten, en personas que no padecen celiaquía ni alergia al trigo<sup>14</sup>.

En Salerno se definieron también los pasos para el diagnóstico de IGNC, tanto en práctica clínica diaria como en investigación (Figura 3). A un paciente en el que se sospeche IGNC y que lleve al menos durante seis semanas con una dieta con gluten le indicaremos comenzar una dieta sin gluten durante seis semanas. Tanto al comienzo como cada semana de la dieta sin

gluten el paciente debe rellenar un cuestionario de síntomas. Se considera respuesta una mejoría de más del 30% de uno a tres de los síntomas principales o al menos un síntoma que no empeore durante al menos el 50% del tiempo observado. Para confirmar el diagnóstico es necesario reintroducir el gluten y comprobar la reaparición de los síntomas.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la Sensibilidad al Gluten no Celíaca

Frecuencia	Intestinal	Extraintestinal
Muy común	Distensión	Malestar general
	Dolor abdominal	Astenia
Común	Diarrea	Cefalea
	Epigastralgia	Ansiedad
	Náuseas	Foggy mind
	Aerofagia	Entumecimiento
	Reflujo gastroesofágico	Dolor muscular/articular
	Estomatitis aftosa	Rash cutáneo/dermatitis
	Hábito intestinal alternante	
	Estreñimiento	

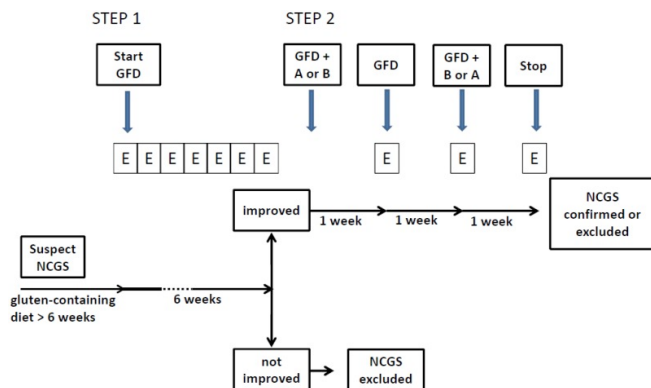


Figura 3

Diagrama del proceso diagnóstico de IGNC. GFD = dieta sin gluten; A = producto A (gluten o placebo); B = producto B (placebo o gluten); E = cuestionario. La evaluación de síntomas se realiza semanalmente durante el Step 1 y diariamente durante el Step 2.

## Diarrea funcional

La diarrea funcional se ha definido según los criterios Roma IV recientemente publicados como un trastorno funcional intestinal caracterizado por episodios recurrentes de deposiciones blandas o líquidas que no reúnen criterios de síndrome de intestino irritable aunque el dolor abdominal o la distensión pueden estar presentes, pero no como síntomas predominantes. Estos episodios deben haber aparecido en los seis últimos meses y al menos estar presentes durante los tres últimos meses<sup>15</sup>.

Los principales cambios con respecto a Roma III son:

- se retira el término mushy o blando para definir las deposiciones,

- se especifica que el dolor abdominal y la distensión pueden estar presentes sin ser los síntomas predominantes,

- se cambia que el 75% de las deposiciones deben ser sueltas por >25%.

## Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la diarrea funcional no es bien conocida. La incidencia se ha estimado en 5 casos por 100.000 habitante/año, siendo la gastroenteritis infecciosa el principal factor de riesgo para padecerla. La prevalencia publicada oscila entre 1,5 y 17%.

## Fisiopatología

Como ocurre con otros trastornos funcionales no hay un único mecanismo fisiopatológico que explique la causa de la diarrea funcional en todos los pacientes. Parece haber diversos mecanismos implicados en la fisiopatología, entre ellos una alteración de la motilidad, alteraciones de la vía neurointestinal, factores ambientales y genéticos, infecciones previas y factores psicosociales (ansiedad y estrés).

## Evaluación clínica

Durante la anamnesis del paciente hay que definir la diarrea en cuanto a la forma y consistencia de las deposiciones sin tener en cuenta la frecuencia, realizar el diagnóstico diferencial con síndrome de intestino irritable, realizar un historial dietético para descartar posibles intolerancias alimentarias y descartar síntomas de alarma. La exploración física debe ser normal y debemos llevar a cabo en la consulta una exploración anorrectal.

El uso de pruebas complementarias debe individualizarse y limitarse. Podemos realizar hemograma y PCR, determinación de TSH junto con serología de celiaquía, coprocultivo y determinación de parásitos en heces. La calprotectina fecal la solicitaremos si hay sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal y elastasa fecal si sospechamos malabsorción grasa. Debemos plantearnos la realización de colonoscopia en aquellos pacientes con sospecha de colitis microscópica y excluir malabsorción de sales biliares e hidratos de carbono mediante tests de aliento en caso de asociación de los síntomas a su ingesta.

## Tratamiento

Carecemos de estudios específicos sobre el tratamiento de la diarrea funcional por lo que tenemos que extrapolar los resultados de estudios sobre síndrome de intestino irritable con predominio de diarrea (SII-d). Las restricciones dietéticas y los suplementos de fibra no han sido evaluados. La loperamida, un agonista de los receptores  $\mu$ -opioides, mejora la frecuencia de las deposiciones y su consistencia, así como la urgencia y la incontinencia, tanto en pacientes con diarrea funcional como con SII-d. La colestiramina (4 gr/día) es segura y efectiva para tratamientos cortos en pacientes con diarrea funcional probablemente secundaria a malabsorción de sales biliares. Los probióticos, antibióticos y antagonistas 5-HT<sub>3</sub> podrían mejorar los síntomas de la diarrea funcional pero no han sido evaluados específicamente en esta entidad.

**Bibliografía**

1. Lorner MC. Review article: the aetiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 262-275.
2. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015; 7:8020-8035.
3. Frieling T, Kuh Ibusch-Zicklam R, Kalde S, et al. Fructose malabsorption: how much fructose can a healthy subject tolerate? *Digestion* 2011; 84: 269-272.
4. Shepherd SJ, Parker FC, Muir JG, et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 765-771.
5. Ong DK, Mitchell SB, Barrett JS, et al. Manipulation of dietary short chain carbohydrates alters the pattern of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1366-1373.
6. Staudacher HM, Lorner MC, Anderson JL, et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012; 142: 1510-1518.
7. Mazzawi T, Hausken T, Gundersen D, et al. Effects of dietary guidance on the symptoms, quality of life and habitual dietary intake of patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep* 2013; 8: 845-852.
8. Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, et al. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 146: 67-75, e5.
9. Halmos EP, Christophersen CT, Bird AR, et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut* 2015; 1: 93-100.
10. Wilder-Smith CH, Materna A, Wermelinger C, et al. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1074-1083.
11. Nucera G, Gabrielli M, Lupascu A, et al. Abnormal breath tests to lactose, fructose and sorbitol in irritable bowel syndrome may be explained by small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1391-1395.
12. Fritscher-Ravens A, Schuppan D, Ellrichmann M, et al. Confocal endomicroscopy reveals food-associated changes in the intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014; 147: 1012-1020.
13. Molina-Infante J, Santolaria S, Sanders DS, et al. Systematic review: noncoeliac gluten sensitivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41: 807-820.
14. Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-coeliac gluten sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015; 7: 4966-4977.
15. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.

# ACTUALIZACIÓN EPIDEMIOLOGICA DEL VIRUS DE LA HEPATITIS A Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS E

## EPIDEMIOLOGICAL UPDATE OF HEPATITIS A AND HEPATITIS E VIRUS

A.J. García-Ferreira, A. Ortega-Alonso, A.M. García-García, M. García-Cortés

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

### Resumen

Los virus de la hepatitis A y E han estado clásicamente relacionados con el mecanismo de transmisión fecal-oral, característica de países endémicos. El aumento de las condiciones higiénicas en nuestro entorno había supuesto una importante disminución de los casos de infección por estos patógenos. Sin embargo, en la actualidad, la epidemiología de estas infecciones está cambiando debido a nuevas vías de contagio en Europa. En el caso de la hepatitis A, están aumentando los casos debidos a la transmisión por vía sexual, especialmente en hombres que tienen sexo con hombres. El virus de la hepatitis E en los países desarrollados se considera una zoonosis, donde la transmisión se produce fundamentalmente por ingesta de carne de animales contaminados. Además, cabe destacar el aumento de casos relacionados con transfusiones y tiene riesgo de cronicidad en ciertos grupos de pacientes. Los cambios descritos deberían promover la implantación de nuevas estrategias de diagnóstico, manejo y prevención de estas enfermedades.

**Palabras clave:** virus hepatitis A, virus Hepatitis E, epidemiología, hombres que tienen sexo con hombres.

### Abstract

Hepatitis A and E viruses have been classically linked to the fecal-oral transmission mechanism, characteristic of endemic countries. The increase in hygiene conditions in our environment had led to a significant decrease in cases of infection by these pathogens. However, the epidemiology of these infections is currently changing due to new routes of transmission in Europe. In the case of hepatitis A, cases due to sexual transmission are increasing, especially among men who have sex with men. Hepatitis E virus in developed countries is considered a zoonosis, where transmission occurs primarily through the ingestion of meat from contaminated animals. In addition, there is an increase in transfusion-related cases and a risk of chronicity in certain groups of patients. The changes described should promote the implementation of new strategies for the diagnosis, management and prevention of these diseases.

**Keywords:** hepatitis A virus, hepatitis E virus, epidemiology, men who have sex with men.

### Introducción

La vía de transmisión clásica de los virus de la hepatitis A y E es la fecal-oral, más prevalente en países subdesarrollados. Sin embargo, nuevas vías de contagio están produciendo un cambio en la epidemiología de estas infecciones. El objetivo de este artículo es revisar los datos actualizados sobre la epidemiología de las hepatitis A y E.

#### CORRESPONDENCIA

Alejandro José García Ferreira  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.  
[alejandrogarciaferreira89@gmail.com](mailto:alejandrogarciaferreira89@gmail.com)

Fecha de envío: 27/02/2018  
Fecha de aceptación: 11/03/2018

## Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA) produce un cuadro infeccioso agudo generalmente autolimitado en el ser humano. La transmisión es predominantemente feco-oral a través de aguas o alimentos contaminados; aunque también puede producirse por contacto interpersonal. La transmisión sexual ha estado asociada a brotes epidémicos en hombres que tienen sexo con hombres (HSH) desde 1980<sup>1</sup>, algunos de ellos en España<sup>2-4</sup>; si bien hasta el año 2016, en relación al brote epidémico que ha habido en Europa<sup>5</sup>, no se había producido una epidemia de tal magnitud con este factor de riesgo como principal desencadenante. También hay descritos brotes en adictos a drogas por vía parenteral, asociados a instrumental médico infectado, y por transfusiones sanguíneas<sup>6</sup>. La infección suele ser asintomática o leve en niños, presentándose de forma más severa en adultos. El periodo medio de incubación es de 28 días y el momento de máxima infectividad se encuentra en la segunda mitad del periodo de incubación (cuando aún permanecen asintomáticos) considerando que, a partir de la semana de comenzar la ictericia, la mayoría de los casos se consideran no contagiosos. El diagnóstico se realiza mediante exámenes serológicos, siendo la presencia de IgM anti-VHA o ARN-VHA indicativos de infección aguda<sup>7</sup>. No existe tratamiento específico para la infección aguda por Hepatitis A. Aplicar medidas estrictas de control de la higiene personal, evitar contactos de riesgo y la administración de la vacuna a personas expuestas han demostrado ser medidas efectivas para prevenir nuevos casos. La inmunización activa y pasiva es efectiva si se administra antes de las dos semanas después de la exposición<sup>8</sup>.

### Epidemiología

Aproximadamente 1,5 millones de personas se infectan anualmente del VHA<sup>9</sup> en todo el mundo. El virus es relativamente resistente a la congelación, pH bajo y al calor moderado, así como a agentes físicos y químicos<sup>10</sup>. Por ello, tiene la habilidad de sobrevivir en la piel del ser humano, superficies, alimentos y aguas residuales. El incremento a nivel mundial de las condiciones higiénico-sanitarias ha cambiado la edad de presentación de esta enfermedad, pasando de ser una enfermedad eminentemente pediátrica a afectar a adultos o personas mayores.

### La paradoja epidemiológica

Tradicionalmente se ha clasificado la endemidad de la hepatitis A en zonas de baja, intermedia y alta endemidad basadas en la seroprevalencia IgG del VHA<sup>11</sup>. La paradoja epidemiológica consiste<sup>12</sup> en que aquellos países con un mayor seroprevalencia, y por lo tanto alta endemidad, son países con mayores niveles de población inmunizada. De hecho, las infecciones en niños son típicamente asintomáticas. Por ello, en zonas de alta endemidad la mayoría de la población se infecta a edades tempranas, por lo que las infecciones en población adulta son muy infrecuentes. Por ejemplo, en el caso del África subsahariana, el 90% de los individuos son IgG positivos para el VHA a la edad de diez años<sup>9</sup>.

Los cambios en la epidemiología de la VHA en las últimas décadas, ha hecho que en las áreas de baja endemidad como EE.UU. y Europa haya mayor afectación en adultos y gente de mayor edad<sup>13,14</sup>. Los niveles de virus circulando en la población son bajos por lo que hay una mayor susceptibilidad de los individuos

para sufrir la enfermedad<sup>13</sup>. Estos cambios conllevan un aumento del número de infecciones sintomáticas y sobre todo en pacientes de mayor edad, cuyas consecuencias suelen ser más graves<sup>14,15</sup>. Por ejemplo, en la encuesta norteamericana nacional para la salud y la nutrición (NHANES en sus siglas en inglés<sup>16</sup>) donde también se recolectaban muestras de suero de población general, se evidenció una disminución de la inmunidad para VHA en los adultos entre 50 y 59 años, comparando con los estudios realizados entre 1999 y 2006. De hecho, según datos recientes en EE.UU., hay una tendencia al alza en el número de hospitalizaciones a causa de VHA en la última década<sup>14</sup>.

Modelos predictivos basados en datos holandeses<sup>17</sup> confirman estos hallazgos y concluyen que, para el año 2030, el 23,5% de todas las nuevas infecciones del VHA ocurrirán en individuos mayores de 55 años, comparado con el año 2000, cuando esta cifra era del 5,5%. Teniendo en cuenta estos datos, es lógico concluir que veremos en los próximos años un aumento de los casos graves en la población de esta edad al envejecer la franja poblacional no sensibilizada a dicho virus y a la disminución del contagio en pacientes jóvenes, fundamentalmente niños.

A su vez, se están evidenciando un aumento de casos en Europa en la última década<sup>6</sup> secundarios a los movimientos migratorios y a la aparición de nuevos grupos de riesgo, como hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

### Epidemia en Europa

En enero de 2017<sup>5,18</sup>, se habían descrito 37 casos de hepatitis A en pacientes HSH en todo Reino Unido, de los cuales nueve (24,3%) referían haber viajado recientemente a España y haber tenido relaciones sexuales de riesgo. Otros países como Irlanda, Suecia y Alemania también han descrito casos con viajeros recientes a nuestro país, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) ha descrito dos brotes epidemiológicos en Europa en el 2016<sup>5,19</sup>. En relación a la denominada Cepa 119 se han descrito 24 casos en Reino Unido de genotipo IA secuencia VRD\_521\_2016, 22 de ellos varones entre 19 y 63 años con una edad media de 35 años, de los cuales el 79% declaraban ser HSH. Ocho de dichos casos habían viajado a España durante el periodo de incubación de la enfermedad. Tanto en Irlanda como en Suecia se publicó un caso con antecedente de viaje reciente a nuestro país. Si bien en Italia y en España ha habido un aumento del número de casos reportados, no se han realizado estudios genotípicos que permitan asociar estos casos al evento anterior.

En cuanto a la cepa 2, se relaciona con el genotipo IA secuencia RIVM-HAV16-090, el cual se ha descrito en diez de los trece casos analizados genotípicamente, de un total de 48 casos en Holanda<sup>20</sup> durante la celebración del "Europride" en julio de 2016. 17 (35%) de ellos referían ser HSH con una edad media de 35 años. Entre los 29 casos de varones no HSH, la media de edad era inferior (20 años) y la mayoría eran originarios de países como Turquía, Rumanía o Marruecos. En Reino Unido se han descrito trece casos con esta cepa, doce de ellos hombres con una edad media de 39 años, de los cuales el 75% declaraban ser HSH. Siete de dichos casos habían viajado a España durante el periodo de incubación y dos de ellos, a Alemania. Comparándolo con otras cohortes previas,

como un estudio epidemiológico realizado en España entre el año 2010 y 2014<sup>21</sup>, se puede apreciar como la proporción entre hombres y mujeres era casi igualitaria (41% de mujeres) con una edad media inferior a la referida en las cohortes europeas descritas anteriormente (24,48 años vs. 35,7 años), lo que pone de manifiesto las diferencias epidemiológicas entre los brotes feco-orales clásicos y los asociados con relaciones sexuales de riesgo. Si comparamos con estudios realizados en países en vías de desarrollo, se evidencia como la epidemiología tampoco se relaciona con el brote europeo, estando más en relación a lo descrito en España hasta el año 2014. En China se describe como principal factor de riesgo para padecer la enfermedad no estar vacunado y la realización de trabajos agrícolas<sup>22</sup>, algo similar sucede en países como Taiwan<sup>23</sup> con edades medias de contagio de la enfermedad más bajas y con el mecanismo feco-oral como principal vía de contagio. Cabe destacar que recientemente en Taiwan se ha descrito un brote de 1.000 casos en el norte del país. El 70% de los casos eran HSH, 60% VIH positivos y un 60% de ellos asociaba enfermedades de transmisión sexual como sífilis o gonorrea. El subgenotipo causante de dicho brote fue el IA, el mismo que ha causado el brote en Europa, con una epidemiología muy similar a dichas cohortes<sup>24,25</sup>.

También fuera de Europa se ha descrito en 2016 en Tel Aviv (Israel)<sup>26</sup> un brote de hepatitis A en 19 pacientes, 18 de ellos varones, 17 de los cuales reconocían relaciones HSH. La única mujer refería un viaje reciente a la India y el análisis genético dió como resultado una cepa típica de dicho país distinta de la europea. La media de edad de los casos fue de 48,5 años. Se analizaron los subtipos de catorce pacientes, ocho de ellos pertenecían a la cepa 2 descrita en Europa y seis a la cepa 1. Un total de tres pacientes habían viajado recientemente a Europa. A su vez, en Berlín<sup>27</sup>, se han observado nuevos casos. El 20 de enero de 2017, ya se registraban 38 nuevos casos de hepatitis A notificados desde noviembre de 2016. De éstos, 37 eran hombres y una mujer. La orientación sexual es conocida en 32 casos (31 hombres, una mujer). De éstos, 30 de los hombres declaraban ser HSH. En los casos descritos en Múnich y Frankfurt se identificó una cepa distinta a las dos descritas en Europa (Secuencia V16-25801). Aproximadamente un tercio de los hombres diagnosticados en Berlín declaró que acudían a salas de encuentros sexuales, no estaban vacunados o solamente habían recibido una dosis de la vacuna de la hepatitis A.

En España se ha publicado recientemente dos artículos en relación con brotes epidémicos: uno en Málaga<sup>28</sup> con 51 pacientes (55% HSH); y otro en Barcelona<sup>29</sup>, de similares características, con 46 pacientes, 67% de ellos HSH, todos ellos infectados por el subgenotipo IA, el mismo que en los brotes europeos.

Las novedades descritas, hacen necesario plantear medidas preventivas no solo en la población inmunocomprometida o en viajeros a países de alta prevalencia, sino a población adulta sin factores de riesgo que pueden estar expuestos a este virus. Finalmente, dado que desde el punto de vista serológico no se puede distinguir si un sujeto ha padecido la enfermedad o ha sido vacunado, es complicado planificar medidas epidemiológicas para conseguir la inmunización de la población, salvo si se realiza en edad pediátrica.

## Virus de la hepatitis E

La hepatitis E fue identificada como una epidemia de hepatitis no-A no-B en Cachemira (India) en 1978<sup>30</sup>, afectando a 52.000 pacientes con 1.700 fallecimientos, sobre todo en mujeres embarazadas. Desde entonces ha habido múltiples avances en relación a su epidemiología, prevención y tratamiento<sup>31</sup>.

El virus de la hepatitis E (VHE) es un ARN virus que fue originariamente incluido dentro de la familia *picornaviridae*<sup>32</sup> junto al VHA, posteriormente tras varios estudios genéticos se creó la familia *herpeviridae*<sup>33</sup>, incluyendo en dicho grupo a los genotipos que infectan sólo al ser humano (genotipo VHE-1 y VHE-2), a cerdos y a humanos (genotipo VHE-3 y VHE-4), jabalíes (genotipo VHE-5 y VHE-6) y a dromedarios (genotipo VHE-7). También se incluyen en este grupo distintos genotipos aviares que no afectan a los seres humanos<sup>33</sup>.

### Reservorios animales

Ya en 1997 se identificó en cerdos de EE.UU. este virus<sup>34</sup>, estando presente actualmente en todas las granjas comerciales de cerdos del mundo<sup>35</sup>, fundamentalmente por genotipo 3 y 4, los cuales tienen potencial para infectar al ser humano. El VHE-3 se ha detectado en jabalíes salvajes en Japón y Europa<sup>36,37</sup>, con una prevalencia que ronda del 12% al 42,7% para IgG anti VHE y del 2,5% al 25% para ARN del VHE. Este genotipo también se ha encontrado en el ciervo sika (*cervus nippon*<sup>38</sup>) en Japón y en el ciervo rojo (*cervus elaphus*<sup>39</sup>) en Holanda. En China<sup>40</sup> y algunas zonas de EE.UU.<sup>41</sup> se han descrito conejos salvajes infectados por este genotipo, por lo que la posibilidad de contagio por zoonosis existe en estas poblaciones. En cuanto al genotipo VHE-7, presente en los dromedarios, aunque tradicionalmente no se había descrito casos de infecciones en humanos, recientemente se ha confirmado una hepatitis crónica E post-trasplante en un paciente trasplantado hepático en Oriente Medio, el cual ingería a menudo carne y leche de camello<sup>42</sup>.

### Distribución global

La distribución epidemiológica del VHE se divide en cuatro áreas distintivas: zona hiperendémica, zona endémica, zona de patrón distintivo y zona esporádica, que se describen a continuación.

#### Zona hiperendémica

Incluye países del sur de Asia (India, Bangladesh, Bután, Nepal, Pakistán), sureste asiático (Camboya, Indonesia, Tailandia, Vietnam), Asia central (Kazajistán, Uzbekistán), Norte de África (Argelia, Marruecos, Túnez) y en el este y oeste africano. En todos estos países la infección es mayoritariamente secundaria al VHE-1. En México, también considerada zona hiperendémica, el genotipo predominante es el VHE-231.

## Zona endémica

En esta área se sitúan países del Medio Oriente (Turquía, Arabia Saudita, Irán), algunas regiones del sureste asiático (Singapur) y Sudamérica (Brasil, Argentina, Ecuador). En estos países el VHE es responsable de un cuarto de todos los casos de hepatitis aguda, si bien no se han descrito epidemias secundarias a este virus<sup>43</sup>.

## Zona de patrón distintivo

La epidemiología del VHE en Egipto<sup>44</sup> es diferente a otras regiones del mundo, dado que la enfermedad suele ocurrir a edades muy tempranas de la vida y la seroprevalencia de la enfermedad es superponible a la del VHA. Las infecciones en mujeres embarazadas suelen ser asintomáticas o leves. Generalmente secundario al genotipo VHE-1, con subtipos específicos no vistos en la población asiática.

## Zona esporádica

El diagnóstico de la hepatitis E autóctona en países desarrollados está aumentando<sup>45</sup>, generalmente causadas por el VHE-3 y VHE-4<sup>46-48</sup>. Cada año se reportan entre 50 y 100 casos de hepatitis E en Francia, Alemania y Reino Unido; sin embargo, al analizar datos de la seroprevalencia de la enfermedad vemos que muchos casos no son diagnosticados<sup>49</sup>, ya sea por ser asintomáticos, por baja sospecha clínica o por ser confundidos con toxicidad hepática medicamentosa.

## Enfermedad en países en vía de desarrollo

En el año 2005, el VHE-1 y VHE-2 se estimaba que afectaba de forma endémica al 71% de la población mundial, con una incidencia anual de 20 millones de infecciones, de los cuales, 3,4 millones de casos fueron sintomáticos, hubo 70.000 fallecimientos y 3.000 abortos secundarios a esta enfermedad<sup>50</sup>. Hay que tener en cuenta que la frecuencia de la enfermedad en esta población es del 6%, presentando los anticuerpos del VHE una respuesta dinámica, con la pérdida de los mismos después del tiempo en un porcentaje considerable de la población; habiéndose reportado reinfecciones por VHE, aunque es difícil calcular su impacto por las condiciones sanitarias de estos países<sup>51</sup>.

En países con pocos recursos, la hepatitis E cursa en forma de epidemias masivas con ictericia, generalmente por ingesta de aguas contaminadas por el alcantarillado<sup>31</sup>, lo cual representa un problema de salud importante en estos países. En un periodo de cuatro años (1978-1982) se sucedieron cuatro epidemias de hepatitis E en Cachemira (India) causando 1.700 muertes.

La incidencia de la enfermedad se ha calculado en 45 casos por 1.000 personas/año 51 y afecta a 2,2 millones de personas anualmente sólo en la India. Aproximadamente el 43% de todas las causas de hepatitis agudas fulminantes son secundarias a dicho virus<sup>52</sup>.

Una de las características principales de la infección en países endémicos y epidémicos es la alta prevalencia y mortalidad en embarazadas<sup>53</sup>, de manera que es ocho veces más frecuente y el fallo hepático agudo es trece veces más frecuente comparado

con la población tanto masculina como femenina de la misma edad. Se produce fallo hepático fulminante en el 44,4% de las mujeres en el tercer trimestre. Característicamente presenta una rápida progresión, alta prevalencia de edema cerebral y enclavamiento cerebeloso, así como mayor frecuencia de coagulación vascular diseminada, constituyendo el llamado "*Fenómeno Scharzman-like*"<sup>53</sup>.

Además, el VHE produce un aumento de incidencia de muerte fetal y perinatal, existiendo varios estudios que demuestran la transmisión intrauterina del mismo. En cuanto a los pacientes cirróticos, hay estudios en la India que estiman que el 21% de los mismos contraen el VHE, desarrollando un fallo hepático progresivo de rápida instauración con una mortalidad a los treinta días de aproximadamente el 34%<sup>53,54</sup>.

## Enfermedad en países industrializados

Ya es la primera causa de hepatitis aguda en países como Escocia<sup>55</sup>. En nuestro entorno, un estudio demostró que el 16% de las hepatitis agudas del área de Barcelona en el año 2014 fueron secundarias al VHE, comparando con el año 1990, cuando no se había descrito ningún caso<sup>56</sup>, por lo que estamos hablando de una enfermedad emergente.

El VHE en los países del llamado primer mundo suele ser confundido a menudo con toxicidad hepática medicamentosa (DILI), fundamentalmente por la baja sospecha clínica de los médicos que atienden a estos pacientes. A este respecto, cabe destacar un estudio donde se realizó ARN-VHE en 47 pacientes diagnosticados de DILI, de los cuales seis (13%) fueron positivos; por otro lado, de 45 pacientes finalmente diagnosticados de hepatitis aguda por VHE, 10 (22%) inicialmente fueron catalogados como DILI<sup>57</sup>.

La mayoría de las infecciones ocurren en pacientes mayores, los cuales suelen presentar enfermedad hepática más severa, con un mayor número de complicaciones (15%) y fallo hepático agudo (8-11%)<sup>58</sup>. Se han descrito infecciones en pacientes con hepatopatía alcohólica cirrótica y no cirrótica con una mortalidad cercana al 70%<sup>59</sup>. Sin embargo, no se han descrito casos de enfermedad severa en embarazadas en estos países.

El VHE-3 causa viremia prolongada, hepatitis crónica y fibrosis hepática que puede producir cirrosis en un subgrupo de pacientes inmunocomprometidos<sup>60</sup>, lo que incluye a pacientes trasplantados de órgano sólido, VIH positivo con CD4 <250 y aquellos con neoplasias hematológicas. El hecho de mantener una viremia positiva más allá del tercer mes sugiere hepatitis crónica E. Se ha estimado la prevalencia de RNA VHE+ en pacientes trasplantados europeos entre el 0,9% y el 3,5%, la mayoría de los cuales permanecen asintomáticos, con hipertransaminasemias leves; aun así, en algunos casos la hepatitis crónica por VHE progresa rápidamente a fibrosis y cirrosis en un periodo de 2-3 años. Se observó en un estudio que de 85 pacientes trasplantados infectados por VHE-3, 29 tuvieron una enfermedad autolimitada, 56 desarrollaron viremia crónica con enfermedad hepática leve y nueve pacientes tuvieron fibrosis hepática y cirrosis. Múltiples factores, como el uso de tacrólimus como inmunosupresor, la trombocitopenia y bajo nivel de CD4 en pacientes VIH+ fueron predictores de alto riesgo para progresión a cirrosis<sup>61</sup>.

Por todo ello, debería analizarse la idoneidad de analizar este virus en todos los casos de hepatitis aguda. Varios autores recomiendan realizarlo de manera rutinaria<sup>62</sup>, y en caso de no poder hacerse, realizarlo siempre en pacientes mayores de 60 años, hepatitis agudas colestásicas, pacientes inmunocomprometidos o aquellos que presenten manifestaciones extrahepáticas, sospecha de daño hepático secundario a fármacos y en todas las hepatitis agudas sobre crónicas, dada la mayor gravedad de las mismas.

## Modo de transmisión

### Infección por aguas contaminadas

En países con pocos recursos<sup>31</sup>, esta infección generalmente se transmite a través de agua contaminada por alcantarillado, muchas veces secundario a un desastre medioambiental como lluvias abundantes monzónicas, inundaciones, contaminación de las fuentes de agua por sobrepoblación y crecimiento de centros urbanos sin control o por vaciamiento del alcantarillado directamente sobre las fuentes de agua (ríos, lagos, etc.). En estos casos, la mejor medida para controlar la epidemia es evitar esta contaminación.

### Transmisión persona a persona

Es controvertido el hecho de si es posible el contagio entre personas de este virus<sup>63</sup>, ya que no existen oleadas secundarias de hepatitis tras una epidemia del virus. Aun así, las epidemias ocurren por la contaminación del suministro de agua y toda la comunidad se expone a la vez al mismo, por lo que se postula que no se produce una segunda oleada por estar todos los sujetos ya infectados de dicha enfermedad.

En el caso de las infecciones esporádicas sí se han descrito transmisiones entre personas. En un estudio<sup>64</sup> realizado en trece personas infectadas por el VHE, se evidenció que de 62 convivientes, 18 (29%) desarrollaron secundariamente esta enfermedad. Sin embargo, otros autores no han encontrado relación en otros casos similares<sup>65</sup>.

### Zoonosis

La prevalencia de esta enfermedad en animales ha sido estudiada en la India<sup>66</sup>, estando presente en cerdos domésticos, cabras, ovejas y búfalos. En un estudio<sup>67</sup> entre 284 cerdos domésticos de la India, se evidenció que 122 (42,6%) presentaban anticuerpos IgG para VHE y 13 (4,6%) ARN para dicho virus; siendo todos ellos genotipo 4. En la India todas las infecciones tanto epidémicas como esporádicas son causadas por el VHE-1, por lo que en este país parece ser que la transmisión zoonótica no juega un papel relevante en la transmisión de la enfermedad.

En países desarrollados, el VHE-3 y VHE-4 suelen ser contraídas por zoonosis alimentarias<sup>68,69</sup>. El jabalí, el ciervo sika y los cerdos domésticos transmiten la enfermedad, y la ingesta de carne poco hecha o el hígado es el responsable de brotes de hepatitis E. El mecanismo más común de contagio es la ingesta de hígados crudos o de "Figatelli", una salchicha típica de Córcega hecha de hígado de cerdo. Las aguas residuales de los cerdos infectados

por esta enfermedad pueden contaminar las playas y contagiar a otros individuos por ingesta de aguas contaminadas o moluscos infectados.

### Transmisión por transfusiones sanguíneas

En el año 2004<sup>70</sup>, se reportó la primera hepatitis E secundaria a transfusión en Cachemira. En un estudio de casos y controles se detectaron trece infecciones por VHE (IgM anti-VHE y ARN-VHE positivos) en 145 pacientes politransfundidos frente a dos infecciones en 250 controles no transfundidos. En otro estudio, tres infecciones por VHE postransfusionales fueron detectadas y relacionadas con cuatro donantes ARN-VHE positivos. Los cuatro donantes estaban asintomáticos. Todas estas transfusiones en la zona de Cachemira estaban causadas por el VHE-1.

Se han publicado varias series de casos y controles de varios países. En un estudio realizado en Reino Unido<sup>71</sup>, 18 (42%) de los 42 pacientes que recibieron transfusiones contaminadas por el VHE contrajeron la enfermedad, en este caso todos ellos por VHE-3. De ellos, tres fueron autolimitados, pero en otros diez se produjo una infección crónica con viremia prolongada.

En base a estos datos publicados, se han realizado estudios para medir la prevalencia de ARN del VHE en donantes de sangre<sup>72,73</sup>, siendo los resultados muy variables. En Alemania, en uno de cada 672 donaciones fue positivo, frente a uno de cada 8.416 donaciones en Austria, lo cual significaría en el caso de Alemania que de los 7,4 millones de concentrados de hematíes transfundidos, se habrán producido 80.000-100.000 casos de infección por VHE. En el caso de España<sup>74</sup>, en 2015 se hizo un estudio con 9.998 transfusiones, de las cuales tres estaban infectadas, lo que da una prevalencia de 1 cada 3.332. A pesar de ello, a día de hoy no se analiza de manera protocolaria este virus en los donantes. Además, hay que añadir que muchas veces los pacientes que reciben estas transfusiones tienen un mayor riesgo de presentar cronificación de la enfermedad que la población general. En vista a estos datos, deberíamos plantearnos la necesidad del cribado del VHE en los donantes de sangre.

### Manifestaciones extrahepáticas

Se han descrito casos de pancreatitis aguda, trombocitopenia, anemia aplásica, tiroiditis autoinmune, miositis o crioglobulinemia con glomerulonefritis<sup>75,76</sup>. Caben destacar las manifestaciones neurológicas, que ocurren en el 5% de las infecciones por VHE, tales como la parálisis de Bell, encefalitis, neuropatía braquial, neuropatía periférica y síndrome de Guillain-Barré<sup>77</sup>. Estas manifestaciones se han descrito tanto en países en vía de desarrollo como en industrializados y ocurren tanto en infecciones agudas como crónicas. La patogenia no está clara y seguramente sea de origen multifactorial, se ha propuesto que la respuesta inmune ante el VHE puede estar relacionada con las manifestaciones neurológicas a través de un anticuerpo antigangliósido similar a moléculas de la cubierta del virus<sup>78</sup>. Aun así, aunque el VHE es primordialmente hepatotropo, se ha descrito replicación del mismo a nivel renal, intestinal, en bazo, placenta y tejido nervioso.

## Diagnóstico

El análisis serológico de la enfermedad es problemático<sup>79</sup>, sobre todo debido a la gran variabilidad de genotipos que posee la enfermedad. Se ha demostrado que en pacientes inmunocomprometidos los resultados no son fiables, pudiendo existir además múltiples reacciones cruzadas con otras infecciones virales.

En la práctica clínica, la hepatitis aguda por VHE en pacientes inmunocompetentes puede ser diagnosticado por IgM anti-VHE ya que esta permanece positiva en un 90% de los pacientes desde la semana dos hasta el quinto mes. En pacientes inmunocomprometidos se recomienda realizar siempre ARN de VHE<sup>80</sup>. En cuanto a la IgG anti-VHE, es útil para estudios de seroprevalencia, pudiendo ayudar al diagnóstico en casos concretos y siendo fundamental para valorar la efectividad de una hipotética vacuna para el VHE. Además de en pacientes inmunocomprometidos, se recomienda realizar el ARN de VHE en: cribado de donantes de sangre, para el diagnóstico de infección crónica por VHE y para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral<sup>81</sup>.

## Tratamiento VHE

En cuanto a la hepatitis aguda por VHE, generalmente cursa de manera asintomática, aunque se ha demostrado<sup>82</sup> que el tratamiento con ribavirina durante tres semanas en pacientes con hepatitis E severas incide en una rápida mejoría de la función hepática, por lo que, a pesar de ser un fármaco teratogénico, se recomienda este tratamiento en mujeres embarazadas.

En pacientes trasplantados de órgano sólido<sup>83</sup>, se recomienda evitar la ingesta de carne cruda de caza o cerdo así como hígado y "Figatelli"; en caso de que se cocine apropiadamente, no habría riesgo de transmisión.

Para el tratamiento de la infección crónica por VHE-3<sup>84</sup> en estos pacientes se recomienda la reducción de la inmunosupresión con lo que se consigue el aclaramiento del virus en un número significativo de pacientes. Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus) y los inhibidores del mTOR aumentan la replicación viral por lo que deben ser evitados; por contra, el micofenolato de mofetilo inhibe la replicación y puede ayudar al aclaramiento del VHE.

La ribavirina es el tratamiento de elección en pacientes por viremia persistente durante más de tres meses<sup>84</sup>, con una tasa de respuesta viral sostenida superior al 80%. El interferón pegilado puede usarse en pacientes trasplantados hepáticos pero no se recomienda en otro tipo de trasplantes<sup>85</sup>. El sofosbuvir, fármaco utilizado en el tratamiento del VHC ha demostrado in vitro una inhibición de la replicación viral, aunque su papel en la infección crónica y aguda de la enfermedad debe ser definido<sup>86</sup>. Por último, en caso de fibrosis hepática significativa que derive en cirrosis y fallo hepático, estos pacientes serían candidatos a trasplante.

## Vacuna VHE

La llamada HEV-239<sup>87</sup> es una vacuna desarrollada en china contra el VHE-1. Esta vacuna ha demostrado ser efectiva y

está comercializada en este país en tres dosis (0, 1 y 6 meses). A los cuatro años, la vacuna ofrece una eficacia del 86,8% frente al 9% del grupo control, y se ha detectado eficacia cruzada frente al genotipo VHE-4. Antes de poder comercializarse en el resto del mundo, deben conocerse más datos sobre su seguridad en niños, ancianos, pacientes con enfermedad hepática crónica, trasplantados de órgano sólido, VIH+ e inmunocomprometidos, así como en embarazadas.

Ha demostrado ser muy efectiva en poblaciones donde la infección por VHE-4 es predominante, por lo que quedaría pendiente evaluar si es igual de eficaz en las poblaciones de alta prevalencia como la India o Bangladesh, con una endemicidad muy superior a la de China. No hay ninguna evidencia de su utilidad en zonas donde el genotipo del VHE-3 es prevalente.

## Conclusiones

La epidemiología actual de las hepatitis A y E hacen necesario un cambio en las estrategias de diagnóstico, prevención y manejo de las mismas. Entre los puntos más destacados a tener en cuenta en la hepatitis A están el aumento en la prevalencia en nuestro medio, mantener alta sospecha de VHA en pacientes con relaciones sexuales de riesgo y un aumento de la morbimortalidad de la misma. Por lo tanto, se deben desarrollar estrategias de educación sanitaria y recomendar a las autoridades sanitarias la vacunación frente a este virus bien mediante su inclusión en el calendario vacunal y/o vacunación de los grupos de riesgo. En cuanto a la hepatitis E, es un problema creciente en Europa, por lo que debemos incorporar su detección en el diagnóstico diferencial de las enfermedades hepáticas. Aunque normalmente es autolimitado, puede presentar una alta mortalidad en pacientes con enfermedad hepática de base y puede cronificarse en pacientes inmunodeprimidos.

## Bibliografía

1. Høybye G, Skinhøj P, Hentzer B, Faber V, Mathiesen L. An epidemic of acute viral hepatitis in male homosexuals. Etiology and clinical characteristics. *Scand J Infect Dis* 1980; 12(4): 241-4.
2. Tortajada C, de Olalla PG, Díez E, et al. Hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, 1989-2010: insufficient control and need for new approaches. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 11.
3. Tortajada C, de Olalla PG, Pinto RM, Bosch A, Caylà J. Outbreak of hepatitis A among men who have sex with men in Barcelona, Spain, September 2008-March 2009. *Euro Surveill* 2009; 14(15).
4. Llach-Berné M, Pañella H, Domínguez A, et al. [Descriptive study of hepatitis outbreaks occurring in Catalonia (1999-2003)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(7): 431-6.
5. Beebeejaun K, Degala S, Balogun K, et al. Outbreak of hepatitis A associated with men who have sex with men (MSM), England, July 2016 to January 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(5).
6. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A virus in the EU/EEA. Stockholm; 2016. p. 1975-2014.

7. Nainan OV, Xia G, Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis a virus infection: a molecular approach. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19(1): 63-79.
8. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Hepatitis A vaccines. *Vaccines*. 6th ed; 2012: 183-205.
9. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012. *Wkly Epidemiol Rec* 2012; 87(28/29): 261–76.
10. Sattar SA, Jason T, Bidawid S, Farber J. Foodborne spread of hepatitis A: Recent studies on virus survival, transfer and inactivation. *Can J Infect Dis* 2000; 11(3): 159-63.
11. Shouval D. The Immunological Basis for Immunization Series: Hepatitis A; 2011.
12. Mohd Hanafiah K, Jacobsen KH, Wiersma ST. Challenges to mapping the health risk of hepatitis A virus infection. *Int J Health Geogr* 2011; 10: 57.
13. Carrillo-Santistevan P, Tavoschi L, Severi E, et al. Seroprevalence and susceptibility to hepatitis A in the European Union and European Economic Area: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(10): e306-e19.
14. Kurkela S, Pebody R, Kafatos G, et al. Comparative hepatitis A seroepidemiology in 10 European countries. *Epidemiol Infect* 2012; 140(12): 2172-81.
15. Ly KN, Kleven RM. Trends in disease and complications of hepatitis A virus infection in the United States, 1999-2011: a new concern for adults. *J Infect Dis* 2015; 212(2): 176-82.
16. Kleven RM, Kruszon-Moran D, Wasley A, et al. Seroprevalence of hepatitis A virus antibodies in the U.S.: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Public Health Rep* 2011; 126(4): 522-32.
17. McDonald SA, Mangen MJ, Suijkerbuijk A, Colzani E, Kretzschmar ME. Effects of an ageing population and the replacement of immune birth cohorts on the burden of hepatitis A in the Netherlands. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 120.
18. ECDC. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A outbreaks in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. Stockholm; 2017.
19. Freidl GS, Sonder GJ, Bovée LP, et al. Hepatitis A outbreak among men who have sex with men (MSM) predominantly linked with the EuroPride, the Netherlands, July 2016 to February 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(8).
20. WHO. Hepatitis A outbreaks mostly affecting men who have sex with men – European Region and the Americas. 2017. <http://www.who.int/csr/don/07-june-2017-hepatitis-a/en/>(accessed 29-Dec- 2017).
21. Gullón P, Varela C, Martínez EV, Gómez-Barroso D. Association between meteorological factors and hepatitis A in Spain 2010-2014. *Environ Int* 2017; 102: 230-5.
22. Wang Z, Chen Y, Xie S, Lv H. Changing Epidemiological Characteristics of Hepatitis A in Zhejiang Province, China: Increased Susceptibility in Adults. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153804.
23. Chen CM, Chen SC, Yang HY, Yang ST, Wang CM. Hospitalization and mortality due to hepatitis A in Taiwan: a 15-year nationwide cohort study. *J Viral Hepat* 2016; 23(11): 940-5.
24. Chen GJ, Lin KY, Sun HY, et al. Incidence of acute hepatitis A among HIV-positive patients during an outbreak among MSM in Taiwan: Impact of HAV vaccination. *Liver Int* 2017.
25. Chen GJ, Lin KY, Hung CC, Chang SC. Hepatitis A Outbreak Among Men Who Have Sex With Men in a Country of Low Endemicity of Hepatitis A Infection. *J Infect Dis* 2017; 215(8):1339-40.
26. Gozlan Y, Bar-Or I, Rakovsky A, et al. Ongoing hepatitis A among men who have sex with men (MSM) linked to outbreaks in Europe in Tel Aviv area, Israel, December 2016 - June 2017. *Euro Surveill* 2017; 22(29).
27. Werber D, Michaelis K, Hausner M, et al. Ongoing outbreaks of hepatitis A among men who have sex with men (MSM), Berlin, November 2016 to January 2017 - linked to other German cities and European countries. *Euro Surveill* 2017; 22(5).
28. García-Ferreira A, Ortega-Alonso A, Cobos Rodríguez J, et al. Brote epidémico de hepatitis aguda A en el Área Sanitaria del Hospital Universitario Virgen de la Victoria (HUVV): un cambio en la epidemiología. *Rev Esp Enferm Dig* 2018.
29. Rodríguez-Tajes S, Perpiñán E, Caballo B, et al. Hepatitis A outbreak in Barcelona among men who have sex with men (MSM), January-June 2017: A hospital perspective. *Liver Int* 2017.
30. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 1980; 68(6):818-24.
31. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011; 161(1): 3-14.
32. Sreenivasan MA, Arankalle VA, Sehgal A, Pavri KM. Non-A, non-B epidemic hepatitis: visualization of virus-like particles in the stool by immune electron microscopy. *J Gen Virol* 1984; 65 ( Pt 5): 1005-7.
33. ICTV. Hepatitis E virus. 2009. <http://www.ictvonline.org/> (accessed 29-Dec- 2017).
34. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(18): 9860-5.
35. Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res* 2011; 161(1): 23-30.
36. Takahashi M, Nishizawa T, Sato H, et al. Analysis of the full-length genome of a hepatitis E virus isolate obtained from a wild boar in Japan that is classifiable into a novel genotype. *J Gen Virol* 2011; 92(Pt 4): 902-8.
37. Widén F, Sundqvist L, Matyi-Toth A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in humans, pigs and wild boars in Sweden. *Epidemiol Infect* 2011; 139(3): 361-71.

38. Yu C, Zimmerman C, Stone R, et al. Using improved technology for filter paper-based blood collection to survey wild Sika deer for antibodies to hepatitis E virus. *J Virol Methods* 2007; 142(1-2): 143-50.
39. Rutjes SA, Lodder-Verschoor F, Lodder WJ, et al. Seroprevalence and molecular detection of hepatitis E virus in wild boar and red deer in The Netherlands. *J Virol Methods* 2010; 168(1-2): 197-206.
40. Zhao C, Ma Z, Harrison TJ, et al. A novel genotype of hepatitis E virus prevalent among farmed rabbits in China. *J Med Virol* 2009; 81(8): 1371-9.
41. Lhomme S, Dubois M, Abravanel F, et al. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. *J Clin Virol* 2013; 58(2): 357-62.
42. Lee GH, Tan BH, Teo EC, et al. Chronic Infection With Camelid Hepatitis E Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology* 2016; 150(2): 355-7.e3.
43. Ghabrah TM, Stickland GT, Tsarev S, et al. Acute viral hepatitis in Saudi Arabia: seroepidemiological analysis, risk factors, clinical manifestations, and evidence for a sixth hepatitis agent. *Clin Infect Dis* 1995; 21(3): 621-7.
44. Amer AF, Zaki SA, Nagati AM, Darwish MA. Hepatitis E antibodies in Egyptian adolescent females: their prevalence and possible relevance. *J Egypt Public Health Assoc* 1996; 71(3-4): 273-84.
45. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142(6): 1388-97.e1.
46. Dalton HR, Thurairajah PH, Fellows HJ, et al. Autochthonous hepatitis E in southwest England. *J Viral Hepat* 2007; 14(5): 304-9.
47. Mansuy JM, Peron JM, Abravanel F, et al. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004; 74(3): 419-24.
48. Yatsuhashi H. Epidemiological and clinical features of hepatitis E in Japan. *J Gastroenterol* 2004; 39(7): 702-3.
49. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis* 2009; 200(1): 48-56.
50. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55(4): 988-97.
51. Labrique AB, Zaman K, Hossain Z, et al. Epidemiology and risk factors of incident hepatitis E virus infections in rural Bangladesh. *Am J Epidemiol* 2010; 172(8): 952-61.
52. Khuroo MS. Acute liver failure in India. *Hepatology* 1997; 26(1): 244-6.
53. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat* 2003; 10(1): 61-9.
54. Kumar A, Aggarwal R, Naik SR, Saraswat V, Ghoshal UC, Naik S. Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol* 2004; 23(2): 59-62.
55. Kokki I, Smith D, Simmonds P, et al. Hepatitis E virus is the leading cause of acute viral hepatitis in Lothian, Scotland. *New Microbes New Infect* 2016; 10: 6-12.
56. Riveiro-Barciela M, Mena E, Romero S, et al. P0624 : Acute viral hepatitis: Epidemiological change during the last 25 years in Spain. *International Liver Congress*; 2015. p. S552.
57. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(10): 1429-35.
58. Péron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007; 14(5): 298-303.
59. Radha Krishna Y, Saraswat VA, Das K, et al. Clinical features and predictors of outcome in acute hepatitis A and hepatitis E virus hepatitis on cirrhosis. *Liver Int* 2009; 29(3): 392-8.
60. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014; 21(2): 78-89.
61. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; 61(6): 1418-29.
62. Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016; 22(31): 7030-45.
63. Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to- person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis* 2010; 50(7): 1006-10.
64. Khuroo MS, Dar MY. Hepatitis E: evidence for person-to- person transmission and inability of low dose immune serum globulin from an Indian source to prevent it. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11(3): 113-6.
65. Aggarwal R. Hepatitis E virus and person-to- person transmission. *Clin Infect Dis* 2010;51(4): 477-8; author reply 8-9.
66. Aggarwal R. Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 72-82.
67. Arankalle VA, Chobe LP, Joshi MV, Chadha MS, Kundu B, Walimbe AM. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J Hepatol* 2002;36(3): 417-25.
68. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(10): 4507-33.
69. Izopet J, Kamar N. [Hepatitis E: from zoonotic transmission to chronic infection in immunosuppressed patients]. *Med Sci (Paris)* 2008; 24(12): 1023-5.
70. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(7): 778-84.

71. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384(9956): 1766-73.
72. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 2012; 50(8): 2708-13.
73. Holm DK, Moessner BK, Engle RE, et al. Declining prevalence of hepatitis E antibodies among Danish blood donors. *Transfusion* 2015; 55(7): 1662-7.
74. Sauleda S, Ong E, Bes M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion* 2015; 55(5): 972-9.
75. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res* 2011; 161(1): 15-22.
76. Mishra A, Saigal S, Gupta R, Sarin SK. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. *Am J Gastroenterol* 1999; 94(8): 2292-5.
77. Kamar N, Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus: chronic infection, extra-hepatic manifestations, and treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2015; 39(1): 20-7.
78. Cheung MC, Maguire J, Carey I, Wendon J, Agarwal K. Review of the neurological manifestations of hepatitis E infection. *Ann Hepatol* 2012; 11(5): 618-22.
79. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnosis of hepatitis E virus infection. *Virus Res* 2011; 161(1): 84-92.
80. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2013; 58(4): 629-34.
81. Zhao ZY, Ruan B, Shao H, Chen ZJ, Liu SL. Detection of hepatitis E virus RNA in sera of patients with hepatitis E by polymerase chain reaction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6(1): 38-42.
82. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011; 52(1): 60-2.
83. Schildgen O, Müller A, Simon A. Chronic hepatitis E and organ transplants. *N Engl J Med* 2008; 358(23): 2521-2; author reply 2.
84. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int* 2013; 33(5): 722-6.
85. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010; 50(5): e30-3.
86. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir Inhibits Hepatitis E Virus Replication In Vitro and Results in an Additive Effect When Combined With Ribavirin. *Gastroenterology* 2016; 150(1): 82-5.e4.
87. Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 2015; 372(10): 914-22.

# CARCINOMA HEPATOCELULAR SOBRE HÍGADO GRASO NO CIRRÓTICO: INFORME DE UN CASO.

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN A NON-CIRRHOTIC FATTY LIVER: A CASE REPORT.

A. Martín-Lagos Maldonado<sup>1</sup>, L.M. Alcázar-Jaén<sup>2</sup>, D. Paz-Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Campus de la Salud. Granada.

<sup>2</sup>Hospital Gutiérrez Ortega. Valdepeñas. Ciudad Real.

### Resumen

La enfermedad hepática por depósito de grasa (EHGNA) afecta a más del 30% de la población en países desarrollados, e incluye anomalías hepáticas que van desde una simple esteatosis al desarrollo de una esteatohepatitis con o sin cirrosis hepática asociada. El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria del hígado más frecuente, y su incidencia en pacientes con EHGNA ha aumentado en los últimos años asociado al incremento de la prevalencia de obesidad y diabetes mellitus (DM). Aunque las guías clínicas han estadiado que el riesgo de desarrollar un CHC está probablemente limitado a los pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, existen algunos casos en la literatura que evidencian que el CHC puede ocurrir en pacientes con EHGNA sin cirrosis. Presentamos un caso que lo ejemplifica.

**Palabras clave:** hepatocarcinoma, hígado graso no alcohólico, esteatohepatitis no alcohólica, síndrome metabólico.

### Abstract

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) affects more than 30% of the population in developed countries, and includes liver abnormalities ranging from simple steatosis to the development of steatohepatitis with or without associated liver cirrhosis. Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver malignancy, and its incidence in patients with NAFLD has increased in recent years associated with increased prevalence of obesity and diabetes mellitus (DM). Although clinical guidelines have stated that the risk of developing HCC is probably limited to patients with advanced fibrosis and cirrhosis, there are some cases in literature that show that HCC can occur in patients with NAFLD without cirrhosis. We present a case that exemplifies it.

**Keywords:** hepatocarcinoma, non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, metabolic syndrome.

### Caso clínico

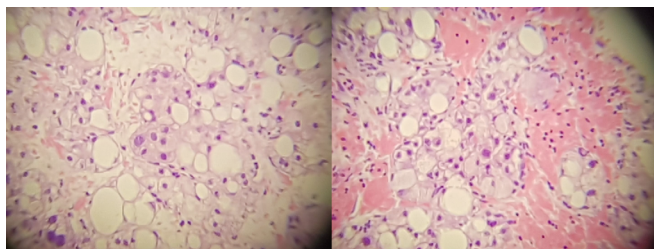
Varón de 64 años sin hábitos tóxicos, con antecedentes de obesidad grado I y dislipemia. Estudiado por alteración del perfil hepático (GOT 55 U/L, GPT 67 U/L, GGT 135 U/L) (hemograma y coagulación normales). El estudio de hepatopatía con serología de virus hepatotropos, autoinmunidad hepática, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina, TSH y estudio de hemocromatosis resultó normal. La ecografía abdominal informó de un hígado de bordes regulares con ecoestructura hiperecogénica compatible con esteatosis hepática moderada. Un año después se solicita nueva ecografía por empeoramiento analítico describiéndose en el lóbulo hepático izquierdo una lesión de 3 cm sobre un hígado esteatósico sin datos

#### CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-Lagos Maldonado  
Hospital Universitario Campus de la Salud. Granada.  
[aliciamartin-lagos@hotmail.com](mailto:aliciamartin-lagos@hotmail.com)

Fecha de envío: 05/02/2018  
Fecha de aceptación: 04/03/2018

de evolución a cirrosis ni signos de hipertensión portal (HTP) (eje esplenoportal no dilatado y ausencia de esplenomegalia), hallazgos confirmados en una tomografía computarizada (TC). La alfa-fetoproteína fue de 11,5 ng/mL. Se realiza biopsia dirigida de la lesión con diagnóstico histológico de CHC bien diferenciado grado 2-3 de Edmonson sobre hígado esteatósico sin cirrosis (**Figura 1**). La TC torácica y la gammagrafía ósea no muestran afectación a distancia, y la gastroscopia es normal sin signos de HTP. Se completa estudio con medición del gradiente de presión venosa hepática descartando definitivamente la existencia de HTP (5 mmHg). Con el diagnóstico de CHC sobre EHGNA en hígado no cirrótico (estadio A de la clasificación BCLC) el paciente fue sometido a resección quirúrgica mediante segmentectomía hepática.



**Figura 1**

Histología. Hepatocarcinoma sobre hígado esteatosis sin fibrosis significativa (estadio F1-2).

El CHC supone el 90% de los tumores hepáticos primarios y la segunda causa de muerte asociada a cáncer a nivel mundial<sup>1</sup>. Generalmente aparece sobre hepatopatías crónicas avanzadas e hígados cirróticos de cualquier etiología. En los últimos años la EHGNA se ha posicionado como una de las principales causas de enfermedad hepática debido a la creciente epidemia de obesidad y diabetes mellitus (DM) lo que anticipa un incremento de los CHC asociados a esta entidad<sup>2,3</sup>.

La EHGNA incluye anomalías hepáticas que van desde una simple esteatosis al desarrollo de una esteatohepatitis, con o sin cirrosis asociada, en ausencia de un consumo significativo de tóxicos, trastornos endocrinos o hereditarios<sup>1,2</sup>. Se ha demostrado una fuerte asociación entre la EHGNA y los componentes del síndrome metabólico, especialmente con la obesidad, la DM 2 y la dislipemia. Parece que la EHGNA más que una manifestación independiente del síndrome metabólico es una condición fuertemente asociada con sus componentes<sup>4</sup>.

Entre los pacientes con EHGNA la enfermedad hepática constituye la tercera causa de mortalidad, y el CHC la primera causa de mortalidad asociada a cáncer<sup>1</sup>. La verdadera prevalencia del CHC asociado a EHGNA está probablemente infraestimada, e incluya muchos de los CHC considerados consecuencia de una cirrosis criptogénica<sup>3</sup>.

Numerosos estudios han demostrado que la esteatohepatitis puede llevar al desarrollo de una fibrosis avanzada y cirrosis con el consiguiente riesgo de CHC, de hecho el 60% de los CHC atribuidos a una EHGNA presentan cirrosis; sin embargo, datos recientes evidencian un incremento de la proporción de pacientes con EHGNA y CHC en ausencia de cirrosis, como nuestro paciente<sup>5</sup>.

Kawada *et al.* describieron que de ocho casos de CHC asociados a esteatohepatitis, seis no tenían cirrosis, lo que supone que la presencia de cirrosis en pacientes con EHGNA y CHC es menor que en la hepatopatía por VHC<sup>6</sup>. Esto sugiere la posibilidad de que los CHC se desarrollen en un estadio más temprano en los pacientes con esteatohepatitis que en cirrosis de otras etiologías. En otro trabajo un 65% de los CHC en pacientes con EHGNA se presentaron en sujetos con esteatohepatitis en estadio F0-F1<sup>5</sup>.

Las actuales guías recomiendan el cribado del CHC con ecografía abdominal cada seis meses en pacientes con cirrosis hepática y EHGNA pero no en pacientes con esteatohepatitis sin cirrosis. La falta de estudios longitudinales en sujetos con esteatohepatitis no cirrótica dificulta la evidencia para elaborar recomendaciones, pero quizás el inicio del screening en fases más tempranas pueda ser necesario en pacientes con esteatohepatitis y múltiples factores de riesgo para CHC<sup>7</sup>.

En definitiva, se advierte un aumento de la incidencia de CHC en pacientes con EHGNA asociado a la epidemia creciente de obesidad y DM. Puesto que la obesidad es prevenible y otros factores metabólicos como la DM y dislipemia son “controlables”, es necesario plantearse si la EHGNA y el CHC asociado puede prevenirse, y que pacientes no cirróticos se beneficiarían de cribado del CHC.

## Bibliografía

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269] [DOI: 10.1002/ijc.25516]
2. Cholankeril G, Patel R, Khurana S, Satapathy S. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Current knowledge and implications for management. *World J Hepatol* 2017 April 18; 9(11): 533-543
3. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2188-95. [DOI: 10.1002/hep]
4. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):110-7. [DOI: 10.1016]
5. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49: 851-859 [PMID: 19115377] [DOI: 10.1002/hep.22734]
6. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, Tamai C, Ishihara R, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1190-1194 [PMID: 19672551] [DOI: 10.1007/s00535-009-0112-0]
7. Margini C, Dufour JF. The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* 2016; 36: 317-324 [PMID: 26601627] [DOI: 10.1111/liv.13031]

# FRACASO RENAL AGUDO SECUNDARIO A COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA SEVERA COMPLICADA

## ACUTE RENAL FAILURE SECONDARY TO SEVERE COMPLICATED PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS

E. Borrego-García<sup>1</sup>, A. Martín-Lagos Maldonado<sup>2</sup>, M.I. Saucedo-Villanueva<sup>3</sup>, A.J. Narvaez-Ruiz<sup>4</sup>, A.L. Ruiz-Sancho<sup>5</sup>

<sup>1</sup>FEA Nefrología, Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

<sup>2</sup>FEA Digestivo, Hospital Campus de la Salud. Granada.

<sup>3</sup>FEA Medicina Interna, Hospital Nuestra señora de los Reyes. Villa de Valverde. Santa Cruz de Tenerife.

<sup>4</sup>FEA MFYC, Hospital Nuestra señora de los Reyes. Villa de Valverde. Santa Cruz de Tenerife.

<sup>5</sup>FEA Medicina Interna. Hospital Campus de la Salud. Granada.

### Resumen

La infección por *Clostridium difficile* (CD) es una entidad con una incidencia elevada y en aumento. Constituye la causa infecciosa principal de diarrea nosocomial en países desarrollados. Un 1% de los pacientes ingresados tratados con antibióticos podrían presentar diarrea secundaria a la infección por este microorganismo.

El *Clostridium difficile* es un bacilo gran positivo, anaerobio, y formador de esporas que se transmite vía fecal-oral. Las esporas son resistentes al calor y pueden mantenerse viables meses. Las cepas liberan unas toxinas, A y B, que son proinflamatorias y citotóxicas. Existen tres factores de riesgo que son: edad avanzada, hospitalización, y el empleo previo de antibióticos. Casi todos los casos van precedidos de la toma de antibióticos, asociándose fundamentalmente al uso de fluoroquinolonas, clindamicina y cefalosporinas de 2<sup>o</sup>-3<sup>o</sup> generación. El riesgo persiste tras el cese del antibiótico, sobre todo el primer mes. Otros factores de riesgo son la inmunosupresión y la hipoclorhidria.

Las nuevas guías del colegio americano de gastroenterología diferencian varios tipos de infección por *Clostridium difficile*: leve (infección con diarrea como único síntoma), moderada (diarrea y otros síntomas y signos adicionales que no cumplen criterios para estratificarla como severa), severa (hipoalbuminemia, leucocitosis o peritonismo abdominal), severa complicada o recurrente (alguno de estos signos: hipotensión con necesidad de vasoactivos, megacolon tóxico, fiebre, leucocitosis/leucopenia, fallo renal o respiratorio).

A continuación presentamos el caso de un paciente que debutó con fracaso renal agudo secundario a colitis pseudomembranosa severa complicada en el contexto de infección por *Clostridium difficile*.

**Palabras clave:** colitis pseudomembranosa, *Clostridium difficile*, fracaso renal agudo, vancomicina.

### Abstract

*Clostridium difficile* infection is an entity with a high and increasing incidence. It is the main infectious cause of nosocomial diarrhea in developed countries. 1% of hospitalized patients treated with antibiotics may have diarrhea secondary by this microorganism. The *Clostridium difficile* is a large positive, anaerobic, and spore-forming bacillus that is transmitted via the fecal-oral route. The strains release toxins, A and B, which are proinflammatory and cytotoxic.

#### CORRESPONDENCIA

Elena Borrego García  
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.  
[eborregogarcia@gmail.com](mailto:eborregogarcia@gmail.com)

Fecha de envío: 31/01/2018

Fecha de aceptación: 01/04/2018

There are three risk factors, namely: advanced age, hospitalization, and the previous use of antibiotics. Almost all cases are preceded by the taking of antibiotics, mainly associated with the use of fluoroquinolones, clindamycin and 2nd-3rd generation cephalosporins. The risk persists after the cessation of the antibiotic, especially the first month. Other risk factors are immunosuppression and hypochondria.

The new guidelines of the American College of Gastroenterology differentiate several types of *Clostridium difficile* infection: mild (infection with diarrhea as sole symptoms), moderate (diarrhea and other symptoms and additional signs that do not meet criteria to stratify as severe), severe (hypoalbuminemia, leukocytosis or abdominal peritonism), severe complicated or recurrent (some of these signs: hypotension with need of vasoactive agents, toxic megacolon, fever, leukocytosis / leukopenia, renal or respiratory failure).

We present the case of a patient who presented with acute renal failure secondary to severe pseudomembranous colitis complicated in the context of *Clostridium difficile* infection.

**Keywords:** pseudomembranous colitis, *Clostridium difficile*, acute renal failure, vancomycin.

## Introducción

La infección por *Clostridium difficile* es una entidad con una alta tasa de recurrencia y asociada a importante morbimortalidad. La exposición de novo a *Clostridium difficile* es más probable que se asocie a enfermedad, mientras que los sujetos previamente colonizados suelen mantenerse asintomáticos. No está aconsejado su tratamiento ni evaluación de esta infección de rutina en sujetos asintomáticos. Hasta un 25% de los pacientes pueden presentar formas recurrentes, apareciendo sobre todo en el primer mes de infección.

Describimos el caso de una infección severa complicada por *Clostridium difficile*, diagnosticado mediante colonoscopia y toma de muestra de mucosa a través de la misma, la cual se resolvió mediante tratamiento conservador.

## Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 68 años, con antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e ingreso el mes previo por neumonía tórpida tratada inicialmente con amoxicilina clavulánico 500/125 mg/12 horas durante siete días y posteriormente, levofloxacino 500 mg/12 horas durante catorce días. Consulta a su médico de primaria por cuadro de diarrea (seis deposiciones diarias), de consistencia líquida, sin productos patológicos, de tres semanas de evolución. Asocia disminución de la diuresis y fiebre de 38° C. En la exploración física: TA 101/63, FC 63 lpm, Sat 94%, eupneico en reposo, palidez cutánea y sequedad de mucosas. No ingurgitación yugular. Auscultación cardiorrespiratoria normal, y abdomen discretamente distendido y timpanizado. Se solicitó analítica, destacando leucocitosis (15.200, PMN 78%), Hemoglobina 11,2 mg/dL, PCR 105

mg/L, creatinina 3,74 mg/dL, urea 153 mg/dl, potasio 5,6 mEq/L. En radiografía de abdomen se vió aireación del marco cólico, sin datos de obstrucción ni perforación. No se realizó ninguna otra prueba de imagen radiológica. Coprocultivo y toxinas de *Clostridium difficile* fueron negativos. Ante los resultados obtenidos, se deriva al paciente al servicio de Urgencias desde donde ingresó a cargo de Digestivo con diagnóstico de diarrea a estudio e insuficiencia renal aguda secundaria a deshidratación. Bajo supervisión de Nefrología se pauta fluidoterapia y tratamiento empírico con vancomicina oral 500 mg/24 horas durante diez días (función renal calculada de 16ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Se realiza colonoscopia (**Figura 1**) que explora hasta 70 cm y donde se visualiza afectación pancolónica con úlceras profundas, fibrinadas, rodeadas de mucosa con formaciones pseudopolipoideas amarillentas que le confieren un aspecto granulomatoso, sugestivo de colitis pseudomembranosa, tomando muestras y confirmando la presencia de *Clostridium difficile*. En el informe histológico, se describe una mucosa hiperémica, con zonas con placas y pérdida del epitelio superficial. Criptas distendidas por mucus con polimorfonucleares, *Clostridium difficile* positivo. Tras diez días de tratamiento el paciente evolucionó de forma favorable, con normalización del ritmo intestinal y de función renal.



**Figura 1**

Colonoscopia. Afectación pancolónica con úlceras profundas, fibrinadas, rodeadas de mucosa con formaciones pseudopolipoideas amarillentas que le confieren un aspecto granulomatoso, sugestivo de colitis pseudomembranosa.

## Discusión

Este microorganismo causa unas 500.000 infecciones anualmente<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes infectados se mantienen asintomáticos. La colonización en sujetos asintomáticos (portadores) ocurre en el 20% de los pacientes adultos hospitalizados. El diagnóstico debería ser sospechado en pacientes con diarrea clínicamente significativa o íleo con factores de riesgo<sup>2,3</sup> (antibiótico reciente<sup>4,5</sup>, ingreso hospitalario y edad avanzada). Puesto que existe el estado de portador de *Clostridium difficile* asintomático, el estudio en heces solo debe indicarse en pacientes con diarrea. El método diagnóstico más utilizado es la investigación de las toxinas en heces por método de enzoinmunoanálisis por adsorción (ELISA)<sup>6</sup>. Deben emplearse kits que detecten ambas toxinas. Dada la baja sensibilidad se utiliza la detección de glutamato

deshidrogenasa (test de GDH), enzima esencial producida por todas las cepas de éste. En caso de ELISA negativo pero GDH positivo, sería necesario realizar otro test. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) constituye un método altamente sensible y específico, con la ventaja de necesitar una única muestra de heces, pero con el inconveniente de resultados falsos positivos. La mayoría de los autores recomiendan una estrategia de determinación de toxinas por ELISA y PCR, de manera que un resultado positivo de toxinas por ELISA confirmaría el diagnóstico, pero en casos negativos y elevada sospecha clínica sería útil la determinación de PCR. Finalizado el tratamiento no es necesario volver a realizar estudio de heces, ya que éste puede permanecer positivo tras la remisión clínica hasta seis semanas después. El cultivo selectivo de anaerobio es útil para el diagnóstico de pacientes con íleon y sospecha de *Clostridium difficile* que no se detecta en heces.

La colonoscopia se usa como método diagnóstico alternativo para visualizar directamente la mucosa o tomar biopsias en casos de dudas. La tomografía axial computerizada (TAC) hace posible apreciar paredes engrosadas y presencia de ascitis en las formas más graves. El tratamiento de la infección sintomática es la suspensión del antibiótico inductor, cuando sea posible<sup>7</sup>. Si no es así, hay que considerar el cambio a otro antibiótico que no se asocie con tanta frecuencia a infección por CD (aminoglucósidos parenterales, sulfamidas, macrólidos, vancomicina o tetraciclina). Otras medidas incluyen la corrección hidroelectrolítica y evitar antiperistálticos. Las actuales recomendaciones apoyan de primera elección en infección leve-moderada metronidazol vía oral (500 mg cada ocho horas, diez a catorce días), y en casos de no respuesta o intolerancia, vancomicina oral. En infecciones graves, vancomicina oral 125 mg cada seis horas durante diez a catorce días, con posibilidad de subir a 500 mg cada seis horas si no respuesta. Si la vía oral no es factible, el tratamiento de elección es metronidazol intravenoso (500 mg cada ocho horas) junto con vancomicina por sonda nasogástrica o enema. La vancomicina rectal también está indicada en infección severa o complicadas. El uso de vancomicina intravenosa no está indicada al no excretarse en colon.

En formas grave y refractaria la colectomía subtotal estaría indicada si no hay mejoría clínica o existen factores de mal pronóstico.

Una estrategia reciente complementaria implica la administración de esporas de CD de cepas no productoras de toxinas para intentar recuperar la microbiota colónica normal. La terapia inmunológica (inmunoglobulinas) también constituye una terapia atractiva que podría limitar la necesidad de usar antibióticos en el tratamiento de la infección por CD.

Tras la instauración del tratamiento la respuesta clínica debe obtenerse en las primeras 24-48 horas, con resolución de la colitis en más del 25% de los enfermos en diez días.

En conclusión, decir que el espectro de la enfermedad comprende desde el estado de portador asintomático, a formas de diarrea leve, y a la colitis pseudomembranosa fulminante. Las diferencias en la presentación clínica parecen depender de factores del huésped más que de la bacteria. Ésta última, constituye una forma de colitis asociada a severa inflamación, cuyo hallazgo es casi patognomónico de una infección por CD, sin embargo, no todos

los pacientes con infección por CD clínicamente manifiesta tienen pseudomembranas.

La expresión clínica de la infección incluye casi siempre la aparición de diarrea, que es típicamente acuosa, pero su gravedad y los síntomas acompañantes varían ampliamente. La diarrea puede asociarse a mucosidad o sangre oculta en heces, pero el sangrado evidente es raro. Otras manifestaciones son dolor abdominal, febrícula, náuseas o leucocitosis. En ocasiones una leucocitos no justificada en un paciente hospitalizado (incluso en ausencia de diarrea) puede revelar una infección por CD.

Con frecuencia se comete el error de creer que un estudio de toxinas negativo en heces descarta definitivamente el diagnóstico de infección por CD. En nuestro caso, el estudio en heces fue negativo, pero dada la elevada sospecha clínica y con antecedentes de antibioterapia, se solicitó colonoscopia y se alcanzó el diagnóstico de sospecha. Además en nuestro caso, el paciente debutó con fallo renal, por lo que según las nuevas guías del colegio americano de gastroenterología, se filió el cuadro como colitis pseudomembranosa severa complicada, con resolución del caso con tratamiento conservador.

## Bibliografía

1. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31:431.
2. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 6:21
3. Peterson LR, Robicsek A. Does my patient have *Clostridium difficile* infection? *Ann Intern Med* 2009; 151:176.
4. Young G, McDonald M. Antibiotic-associated colitis: why do patients relapse? *Gastroenterology* 1986; 90:1098.
5. Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:867.
6. Bagdasarian N, Rao K, Malani PN. Diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* in adults: a systematic review. *JAMA* 2015; 313:398.
7. Tedesco FJ. Pseudomembranous colitis: pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66:655.

# AFECTACIÓN MESENTÉRICA POR CARCINOIDE ILEAL: CAUSA INFRECUENTE DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL.

## BOWEL OBSTRUCTION FROM ILEAL CARCINOID TUMOR WITH MESENTERIC METÁSTASIS

L. Camacho-Montaña, J. Leal-Téllez, J.A. Carnerero-Rodríguez, R. Ramírez-Raposo, M.A. Macías-Rodríguez

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

### Resumen

Los tumores neuroendocrinos son las neoplasias más frecuentes de intestino delgado. Su presentación clínica puede producirse por la liberación de sustancias vasoactivas a la circulación sistémica, ocasionando diarrea, dolor abdominal, rubefacción facial o enfermedad cardíaca, o secundariamente a la inflamación y fibrosis de los tejidos circundantes, lo que ocasiona síntomas por obstrucción intestinal o isquemia mesentérica. La obstrucción intestinal es infrecuente, y suele producirse en fases tardías de la enfermedad en pacientes con metástasis hepáticas. Para su diagnóstico son importantes las imágenes radiológicas y de medicina nuclear, pero el diagnóstico de confirmación se realiza mediante estudio histológico. Presentamos un caso de carcinóide ileal con metástasis mesentérica única que debutó con cuadro de obstrucción intestinal.

**Palabras clave:** carcinóide ileal, carcinóide mesentérico, pancreatitis mesentérica.

### Abstract

Neuroendocrine tumours are the most common small bowel tumours. Its clinical presentation may be produced by the release of vasoactive substances into the systemic circulation, causing diarrhea, abdominal pain, facial flushing or heart disease, or secondary to inflammation and fibrosis of the surrounding tissues, causing symptoms of intestinal obstruction or mesenteric ischemia. Intestinal obstruction is rare, and usually occurs in late stages of the disease in patients with liver metastases. Radiological and nuclear medicine imaging are important for its diagnosis, but confirmatory diagnosis is made by histological study. We present a case of ileal carcinoid with unique mesenteric metastases that presented with bowel obstruction.

**Keywords:** ileal carcinoid, mesenteric carcinoid, mesenteric panniculitis.

### Introducción

Los tumores neuroendocrinos son los tumores de intestino delgado más comunes, con una incidencia anual de aproximadamente 1-5 cada 100.000 habitantes<sup>1</sup>. La presentación clínica puede ser en forma de diarrea, dolor abdominal, enrojecimiento facial o enfermedad cardíaca secundarias a la producción de sustancias vasoactivas, habitualmente en fase tardía cuando presenta metástasis hepáticas. En otras ocasiones, la liberación local de estas sustancias puede dar lugar al desarrollo

#### CORRESPONDENCIA

Manuel A. Macías Rodríguez  
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.  
[mmacias@comcadiz.com](mailto:mmacias@comcadiz.com)

Fecha de envío: 31/01/2018

Fecha de aceptación: 01/04/2018

de inflamación y fibrosis en los tejidos circundantes, que puede ser muy extensa aún acompañando a tumores de pequeño tamaño y pueden dar lugar a fibrosis retroperitoneal, panculitis mesentérica, obstrucción o isquemia intestinal<sup>1,2</sup>. En estos casos la afectación mesentérica puede ser predominante y el tumor carcinoide inadvertido inicialmente. El diagnóstico de los tumores carcinoides se realiza sobre la base de las manifestaciones clínicas, la secreción de péptidos y aminas y las imágenes radiológicas o de medicina nuclear, pero la confirmación se realiza por análisis histológico<sup>3</sup>.

Presentamos el caso de un tumor carcinoide ileal que debutó con cuadro de obstrucción intestinal secundario a metástasis mesentérica con panculitis extensa.

### Caso clínico

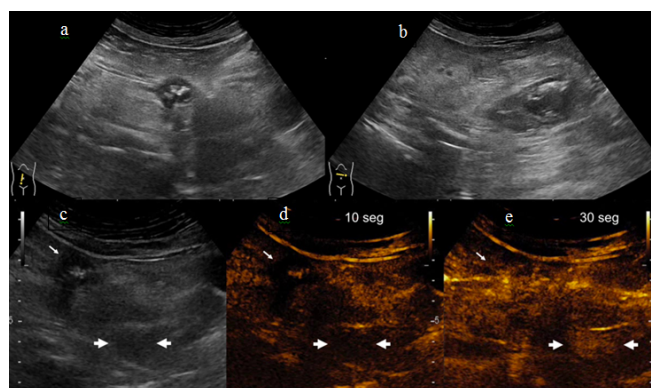
Varón de 83 años, con antecedentes de hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y carcinoma de próstata tratado mediante radioterapia en 2005. Dos semanas antes del ingreso inició cuadro de dolor epigástrico y náuseas incrementados por la ingesta, con mala respuesta a analgésicos convencionales y omeprazol. En este tiempo ha perdido 7 kg de peso. La analítica sólo evidenció leve anemia microcítica-hipocroma con un nivel de proteína C reactiva de 83 mg/L y fibrinógeno 731 mg/dL. El perfil hepático y la amilasa se mantenían dentro de límites normales. Se realizó tomografía computerizada (TC) de abdomen y pelvis que puso de manifiesto una imagen redondeada de 26 mm con calcificaciones en su interior, situada en mesenterio, con ingurgitación vascular y panculitis asociada. Se apreciaba además un marcado engrosamiento de la pared de un asa de íleon adyacente. Ambas lesiones eran precozmente hipervasculares en estudio dinámico (Figura 1). Estos hallazgos sugerían como primera posibilidad un tumor carcinoide de mesenterio e intestino delgado, aunque se planteó el diagnóstico diferencial con la mesenteritis retráctil. Los marcadores tumorales (PSA, CEA, Ca 19,9, 5-HIAA en orina y cromogranina A) se encontraban en límites normales. Se realizó ecografía abdominal con contraste donde se visualizó engrosamiento parietal de un segmento de 6 cm de íleon proximal, que se situaba cercana a otra lesión hipocóica con calcificaciones



**Figura 1**

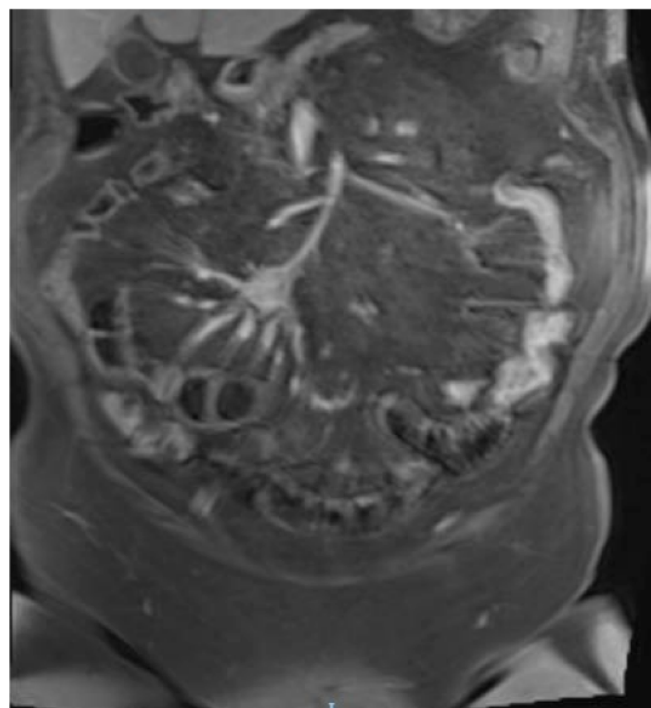
TC con contraste intravenoso. Lesión redondeada con calcificaciones en mesenterio (flecha). Nódulo de 1 cm en segmento ileal vecino (cabeza de flecha).

y límites espiculados de unos 2 cm en mesenterio. Tras la inyección de contraste (Sonovue®) ambas lesiones presentaron vascularización precoz y lavado (Figura 2). En el mismo acto se realizó microbiopsia de la lesión mesentérica con aguja de 20 g, que mostró células isomorfas de talla pequeña, con núcleos redondos y escaso citoplasma eosinófilo, compatible con tumor neuroendocrino bien diferenciado. Una entero-RMN dinámica con gadolinio también demostró realce en fase arterial de las lesiones ileal y mesentérica, que se mantenía en fase portal, compatible con tumor neuroendocrino con metástasis mesentérica (Figura 3). Se amplió el estudio con un Octreoscan, que solo mostraba captación patológica en el abdomen no focalizada. Durante su ingreso presentó obstrucción y signos de isquemia intestinal que requirió resección



**Figura 2**

a) Implante mesentérico con calcificación. b) Engrosamiento mural ileal nodular. c,d,e) Ecografía con ecopotenciador que muestra hipervascularización arterial (30 segundos tras la inyección del contraste) de la lesión mesentérica (flecha fina) e ileal (flecha gruesa).



**Figura 3**

Entero-RMN. Corte coronal. Implante mesentérico hipervascular con retracción y espulaciones en grasa mesentérica.

parcial de intestino delgado urgente. La pieza quirúrgica mostró un tumor neuroendocrino de bajo grado G1 (tumor carcinoide) de 12 mm con infiltración de la subserosa e implante metastásico de 22 mm en mesenterio. El tumor presentaba un índice proliferativo ki 67 menor del 2% y un índice mitótico de menos de dos mitosis por diez campos de gran aumento. El estudio inmunohistoquímico mostró expresión intensa de cromogranina y sinaptosina y expresión débil de CD 56. Al noveno día del postoperatorio se complicó con una insuficiencia respiratoria refractaria y *exitus*.

## Discusión

Los tumores carcinoideos son neoplasias submucosas poco frecuentes de crecimiento lento que se originan en las células enterocromafines de Kulchitsky, situadas en la base de las criptas de Lieberkuhn en el tracto gastrointestinal<sup>3</sup>. Presentan una prevalencia similar en hombres y mujeres, aunque los localizados en intestino delgado parecen ser más frecuentes en hombres. La edad media de aparición son 65 años<sup>4</sup> y el diagnóstico es tardío con frecuencia, hasta un 60-80% de los pacientes se diagnostican en 5-7 años. Pueden aparecer a cualquier nivel del tubo digestivo, aunque es más frecuente la localización ileal<sup>5</sup>. Pueden producir varias sustancias biológicamente activas como serotonina, histamina, dopamina, gastrina, cininas, calcireína, ACTH, GH, sustancia P, calcitonina y prostaglandinas mostrando propiedades neuroendocrinas clasificándose así en "*funcionales*" y "*no funcionales*" en función de la producción hormonal<sup>3,6</sup>. Estas lesiones se clasifican como benignas o malignas en función de la presencia o ausencia de metástasis<sup>7</sup>.

Los carcinoideos funcionales tienen el potencial de causar síndrome carcinoide, como resultado de la activación excesiva de mediadores bioactivos en toda la circulación sistémica y se manifiesta con náuseas y vómitos, diarrea acuosa, rubefacción facial, sibilancias, pérdida de peso, dolor abdominal, e insuficiencia cardíaca<sup>3</sup>. Esto sucede, cuando aparecen metástasis hepáticas, en el 20% al 30% de los carcinoideos del intestino medio<sup>8</sup>. Las afectación metastásica hepática es la más frecuentes (60-80%) junto con la de ganglios linfáticos<sup>3</sup>.

El tumor carcinoide tiende a infiltrar en la pared gastrointestinal, extendiéndose al mesenterio en 40-80% de los casos. Cuando esto sucede se produce una reacción desmoplásica y una esclerosis vascular elástica con atrapamiento de vasos sanguíneos e isquemia intestinal secundaria<sup>9</sup>, aunque esta reacción también puede ser provocada por la serotonina u otros factores hormonales liberados por el propio tumor. A pesar de esta tendencia a la afectación mesentérica, la obstrucción intestinal es poco frecuente. En una serie de 824 pacientes, dos tercios de ellos en estadio IV, solo el 4,4 % presentó signos y síntomas de extensa fibrosis mesentérica o retroperitoneal, siendo en todos los casos pacientes con carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas a diferencia del caso que presentamos<sup>1</sup>.

El tumor carcinoide mesentérico casi siempre se debe a una metástasis de un tumor de intestino delgado ya que un tumor primario en esa zona es infrecuente y debe ser cuestionable su aparición. A menudo son el hallazgo inicial de tumores carcinoideos del intestino delgado en TC y hasta en el 70% de los casos, el primario no se objetiva<sup>8,9</sup>.

Dado que con frecuencia la presentación se realiza como una masa mesentérica, es importante conocer el diagnóstico diferencial de esta, que incluye etiologías diversas, que van desde benignas hasta altamente malignas, en el que además de tumores carcinoideos hay que descartar la mesenteritis retráctil, de etiología inflamatoria y causa desconocida, que se relaciona con otras neoplasias malignas y otras patologías inflamatorias idiopáticas<sup>10</sup>. En las pruebas de imagen nos encontraríamos una lesión predominantemente espiculada, con frecuentes calcificaciones e intensa fibrosis, con retracción del mesenterio pero sin invasión de la pared intestinal<sup>7</sup>, que tiende a evitar la grasa alrededor de los vasos sanguíneos dando lugar a una imagen que recuerda a un halo graso. Mientras que la metástasis de carcinoide se manifiesta también como una lesión espiculada y calcificada hasta en un 70% de los casos, pero que confina y a veces infiltra los vasos sanguíneos, sin que se observe halo graso y con afectación de la pared intestinal. La modalidad de imagen más sensible para diferenciar la mesenteritis retráctil del carcinoide es el Octreoscan, con una sensibilidad superior al 80%. El uso combinado con TC mejora la precisión de la localización de los tumores<sup>3,7</sup>.

La ecografía es una técnica de gran utilidad en el estudio de lesiones intestinales, pues puede objetivar incluso algunas no detectadas con otras técnicas de imagen de mayor complejidad<sup>10</sup>. También está recomendada para definir lesiones en el mesenterio de causa desconocida<sup>11</sup>. La ecografía con contraste permitió en nuestro caso visualizar la lesión mesentérica y el tumor primario como lesiones hipervasculares con fenómeno de lavado. Este patrón está presente en más del 90 % de estos tumores siendo muy útil en el diagnóstico diferencial de otras lesiones<sup>12</sup>. La ecografía permite además realizar en el mismo acto la punción diagnóstica de la lesión para su confirmación histológica.

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad limitada con intención curativa aunque también se puede emplear con fines citorreductores o paliativos en pacientes con enfermedad extensa o metástasis<sup>3</sup>. Los pacientes que presentan obstrucción del intestino delgado u otras emergencias gastrointestinales pueden requerir resecciones urgentes. Las tasas de supervivencia a cinco años después de la resección quirúrgica de tumores carcinoideos de intestino delgado primarios y metastásicos oscilan entre 60% y 80%. El tratamiento médico se realiza principalmente con análogos de somatostatina, que son muy efectivos en el control de la mayoría de los síntomas del síndrome carcinoide. En los últimos años se han producido grandes avances en el conocimiento de la biología molecular de estos tumores, que han ampliado las opciones de terapia sistémica en tumores metastásicos, incluyendo el empleo de fármacos antiangiogénicos e inhibidores de la vía mTOR<sup>13</sup>.

## Bibliografía

1. Daskalakis K, Karakatsanis A, Ståhlberg P, Norlén O, Hellman P. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumor. *BJS*. 2017; 104:69–75.
2. Tsujimura K, Takushi Y, Teruya T, Iha K, Ota M, Nakachi A, et al. Neuroendocrine tumor of the small intestine diagnosed with transabdominal ultrasonography: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017;31: 75-78.
3. Rodrigues G, Prabhu R, Ravi B. Small bowel carcinoid: a rare cause of bowel obstruction. *BMJ Case Rep*. 2013. doi:10.1136/bcr-2013-200875
4. Martínez-Sapiña MJ, Ríos A, Romay G, Romero JA. Severe intestinal ischemia as a presenting feature of metastatic ileal carcinoid tumor: role of MDCT with coronal reformation in the early diagnosis. *Abdom Imaging*. 2012;37:558–560.
5. Juanmartiñena-Fernández JF, Fernández-Urién I, Amat-Villegas I, Prieto-Martínez C. Liver metastasis secondary to primary mesenteric carcinoid. *Rev Esp Enf Digest* 2017;109(3):211-212
6. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, Grimelius L, Stridsberg M. Tachykinins in endocrine tumours and the carcinoid syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008;159:275–82.
7. Winant AJ, Vora A, Ginter PS, Levine MS, Brylka DA. More than just metastases: a practical approach to solid mesenteric masses. *Abdom Imaging*. 2014;39:605–621
8. Datta S, Williams N, Suortamo S, Mahmood A, Oliver C, Hedley N et al. Carcinoid syndrome from small bowel endocrine carcinoma in the absence of hepatic metastasis. *Age and Ageing*. 2011;40: 760–762
9. Horton K, Kamel I, Hofmann L, Fishman E. Carcinoid tumors of the small bowel: a multi technique imaging approach. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;182(3):559–567.
10. Kala Z, Válek V, Kysela P, Svoboda T. A shift in the diagnostics of the small intestine tumors. *Eur. J. Radiol*. 2007;62(2):160-165.
11. Smereczyński A, Starzyńska T, Kołaczyk K. Mesenteric changes in an ultrasound examination can facilitate the diagnosis of neuroendocrine tumors of the small intestine. *Journal of Ultrasonography*. 2015;15:274–282
12. Dörffel Y, Wermke W. Neuroendocrine tumors: characterization with contrast-enhanced ultrasonography. *Ultraschall Med* 2008;29:506-14
13. Cidon E. New therapeutic approaches to metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A glimpse into the future. *World J Gastrointest Oncol* 2017; 9: 4-20

# MASA HEPÁTICA DOLOROSA SOBRE HÍGADO SANO COMO PRESENTACIÓN ATÍPICA DE CARCINOMA HEPATOCELULAR

PAINFUL LIVER MASS ON HEALTHY LIVER AS ATYPICAL PRESENTATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

M. Puya-Gamarro, A.J. Arias-Romano, S.A. Rodríguez-Lobalzo, N. Fernández-Moreno, J.M. Rosales-Zabal

Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

## Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor maligno primario más frecuente del hígado. Se desarrolla sobre hígados cirróticos hasta en el 80% de los casos, apareciendo en un 20% sobre hígados sanos o con hepatopatía crónica no cirrótica. Presentamos el caso de una paciente de 69 años con una masa hepática de grandes dimensiones, cuyo diagnóstico preoperatorio fue de adenoma hepático. La paciente fue intervenida realizándose resección atípica, y el resultado anatomopatológico fue de hepatocarcinoma pseudoglandular variante no fibrolamelar. Lo característico de nuestro caso, radica en que la paciente no presentaba ninguna hepatopatía de base, con serologías negativas a virus hepatotropos, sin síndrome metabólico asociado y sin antecedentes de hábitos tóxicos o tratamientos hormonales, por lo que ya fuera un carcinoma hepatocelular primario, o secundario a la malignización de un adenoma hepático (HCA) serían opciones infrecuentes, que nos hacen valorar la importancia de incluir el CHC en el diagnóstico diferencial de lesiones hepáticas, en pacientes sin aparentes factores de riesgo para este tipo de tumores.

**Palabras clave:** carcinoma hepatocelular, adenoma hepatocelular, hígado sano.

## Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumour of the liver. It develops on cirrhotic livers in up to 80% of cases, appearing in 20% of healthy livers or with chronic non-cirrhotic liver disease. We present the case of a 69 year old patient with a large hepatic mass whose preoperative diagnosis was of hepatic adenoma. The patient underwent surgery with atypical resection, and the pathological outcome was pseudoglandular hepatocarcinoma, a non-fibrolamellar variant. The characteristic of our case is that the patient did not present any basic liver disease, with negative serologies to hepatotropic viruses, no associated metabolic syndrome and no history of toxic habits or hormonal treatments. So regardless of whether it was a primary hepatocellular carcinoma or secondary to the malignancy of an hepatocellular adenoma (HCA) they would be infrequent options, making us assess the importance of including HCC in the differential diagnosis of hepatic lesions in patients with no apparent risk factors for this type of tumour.

**Keywords:** hepatocellular carcinoma, hepatocellular adenoma, healthy liver.

### CORRESPONDENCIA

Marina Puya Gamarro  
Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).  
[marinapuyagamarro@hotmail.com](mailto:marinapuyagamarro@hotmail.com)

Fecha de envío: 28/02/2018

Fecha de aceptación: 10/03/2018

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor hepático maligno primario más frecuente. La mayoría asienta sobre hígados cirróticos (80%) o con hepatopatía crónica<sup>2</sup> y una minoría afecta a hígados sanos, en los que el origen puede ser primario, o surgir de un adenoma que ha sufrido una degeneración.

Presentamos el caso de una paciente con una gran masa hepática sin evidencia de enfermedad hepática crónica.

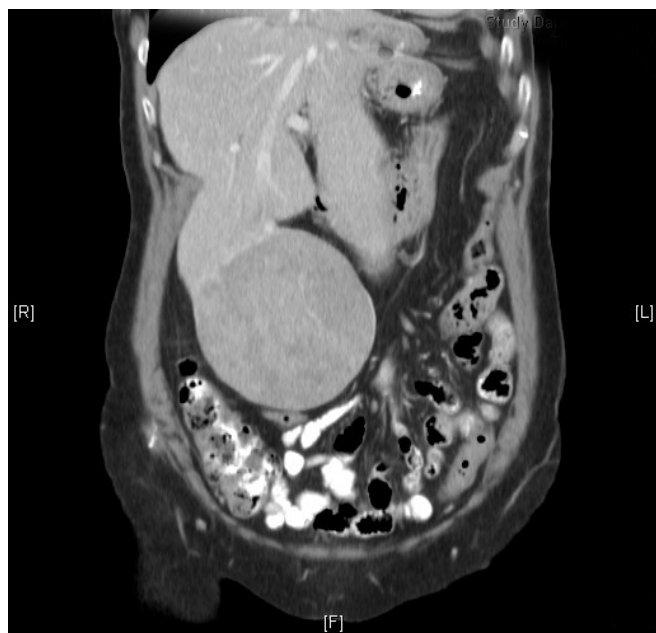
## Caso clínico

Mujer de 69 años valorada en Digestivo por epigastralgia de meses de evolución. Como antecedentes presentaba hipertensión arterial. Negaba hábitos tóxicos y antecedentes familiares digestivos.

En la exploración física presentaba una gran masa dolorosa, de consistencia pétreo en hipocondrio derecho.

Analíticamente destacaba: aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT) 110 U/L, gamma glutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total normales; fosfatasa alcalina 132 U/L. Lactato deshidrogenasa, colesterol, triglicéridos e iones normales. Serología de virus hepatotropos y marcadores tumorales, incluida alfa-fetoproteína (AFP) negativos. Hierro, ferritina, anticuerpos antinucleares y ceruloplasmina en suero normales.

Realizamos ecografía abdominal, en la que observamos lesión nodular heterogénea en segmento hepático V, sin datos ecográficos de hepatopatía crónica. Dado los hallazgos, solicitamos un TC toracoabdominal, apreciando hígado radiológicamente normal, con masa heterogénea de 10x11x8,7 cm, hipervascular, que captaba contraste, en la periferia del segmento hepático



**Figura 1**

Masa heterogénea de 10x11x8,7 cm, hipervascular, con captación de contraste, en la periferia del segmento hepático V.

V, sugestiva de adenoma hepático como primera posibilidad (Figura 1).

Dado su gran tamaño, decidimos intervención quirúrgica, realizándose colecistectomía y exéresis en bloque de la lesión.

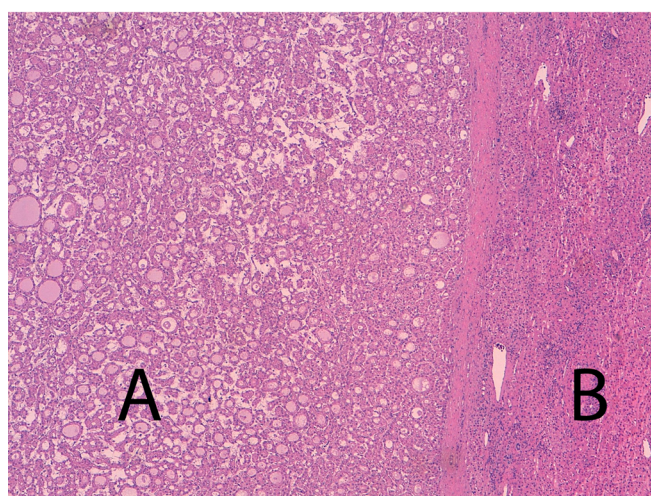
El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica informaba de hepatectomía atípica derecha con neoplasia hepatocitaria bien delimitada, parcialmente encapsulada, de 10 cm, con patrón pseudoglandular (Figura 2).



**Figura 2**

Neoplasia bien delimitada, parcialmente encapsulada, con patrón pseudoglandular difuso y áreas macrotrabeculares focales, con pérdida de la trama de reticulina.

El estudio inmunohistoquímico demostró antígeno hepatocitario específico positivo, Glypican-3 y AFP negativos. El hígado no tumoral incluido en la pieza presentaba esteatosis macrovesicular grado I, sin signos de esteatohepatitis ni fibrosis. En resumen, CHC bien diferenciado grado II de Edmondson con patrón pseudoglandular, sobre hígado sin datos de hepatopatía crónica (Figura 3).



**Figura 3**

Imagen microscópica (4x): (A) Proliferación hepatocitaria con atipia leve con patrón pseudoglandular. (B) Transición bien delimitada, sin signos de infiltración estromal, con parénquima hepático no neoplásico que no presenta signos de esteatohepatitis ni fibrosis.

La paciente continúa en seguimiento sin datos de recidiva en dos años.

## Discusión

El CHC es el tumor maligno primario más frecuente del hígado. Generalmente se desarrolla en el contexto de cirrosis o inflamación crónica. Los principales factores de riesgo son la infección crónica por el virus de la hepatitis B o C, la cirrosis alcohólica y la enfermedad del hígado graso no alcohólica<sup>3</sup>.

En comparación con el CHC cirrótico, este tumor sobre hígado sano, tiene algunas peculiaridades: menor preponderancia masculina y distribución de edad bimodal con picos en la segunda y séptima décadas; estadio tumoral más avanzado al diagnóstico; niveles normales de AFP (31-67% de los casos); mayor facilidad para la resección hepática, debido al bajo riesgo de insuficiencia hepática, incluso después de una amplia resección; la supervivencia global depende de la carga tumoral (y su recurrencia) y apenas está influenciada por la función hepática<sup>1</sup>. Como podemos observar, características presentes en nuestra paciente.

Otra posibilidad, sería que la lesión se tratase de un adenoma degenerado, ya que este tipo de lesiones se dan sobre hígados sanos. El riesgo de malignidad es particularmente alto para los adenomas con mutaciones del gen de la  $\beta$ -catenina ( $\beta$ -AHC - aproximadamente el 10-15%). Se asocian más frecuentemente con la glucogenosis tipo 1, tratamiento con anticonceptivos orales u hormonas masculinas a largo plazo y el síndrome de poliposis adenomatosa familiar. Nuestra paciente fue interrogada específicamente sobre el consumo de tratamiento hormonal, que negaba. Los  $\beta$ -AHC, a menudo, muestran atipia citológica y patrón pseudoglandular, siendo muy difícil distinguirlos de un CHC bien diferenciado. Aunque el glicoproteína-3 es un prometedor marcador para la identificación de CHC, su utilidad está limitada ya que, no puede ser detectado en aproximadamente un tercio de los CHC que se desarrollan en un hígado normal, como podría ser el caso de nuestra paciente<sup>4,5</sup>.

Por tanto, se trata de una presentación atípica del CHC, ya sea un CHC primario sobre un hígado no cirrótico, o un adenoma que ha sufrido una degeneración, en una paciente sin aparentes factores de riesgo para ninguna de las dos entidades. Pese al tamaño tumoral, pudo ser resecada por su localización periférica, con evolución satisfactoria.

Con este caso, queremos destacar, la importancia de considerar en pacientes no cirróticos el diagnóstico de CHC, para cualquier masa hepática, que claramente no es un hemangioma o una hiperplasia nodular focal, especialmente si es hipervascular, como la que presentaba nuestra paciente.

## Bibliografía

1. Trevisani F, Frigerio M, Santi V, Grignaschi A, Bernardi M. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: a reappraisal. *Digestive and Liver Disease*. 2010; 42: 341-347.
2. Casanova-Martínez L, Castillo-Grau P, Jaquotot-Herranz M, Ruiz-Fernández G, Han Eun Jin, Tortajada-Laureiro L, et al. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver. *Rev.Esp.Enf.Dig*.2012;104:505-506. <https://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082012000900016>
3. Herath HM, Kulatunga A. Large hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic liver with peritoneal and omental metastasis in a healthy man: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(supl 34). <http://doi.org/10.1186/s13256-017-1203-9>.
4. Kwok WY, Hagiwara S, Nishida N, Watanabe T, Sakurai T, Ida H, et al. Malignant Transformation of Hepatocellular Adenoma. *Oncology*. 2017;92(supl 1):16-28.
5. Arief Suriawinata, MD. Pathology of malignant liver tumors. <http://www.uptodate.com/contents/pathology-of-malignantliver-tumors> 2016.

# PANCREATITIS ENFISEMATOSA

## EMPHYSEMATOUS PANCREATITIS

A. Martín-Lagos Maldonado

Complejo Hospitalario de Granada. Granada.

### Resumen

La pancreatitis enfisematosa supone una variante potencialmente fatal de una pancreatitis aguda (PA) severa definida por la presencia de gas en la celda pancreática. Existen casos aislados descritos en la bibliografía. La sospecha radiológica es fundamental para una estadificación precoz y adecuada de la gravedad del paciente.

**Palabras clave:** pancreatitis enfisematosa, pancreatitis grave, pancreatitis necrótica.

### Abstract

Emphysematous pancreatitis is a potentially fatal variant of severe acute pancreatitis (AP) defined by the presence of gas in the pancreatic cell. There are isolated cases described in the literature. Radiological suspicion is essential for early and adequate staging of patient severity.

**Keywords:** emphysematous pancreatitis, severe pancreatitis, necrotic pancreatitis.

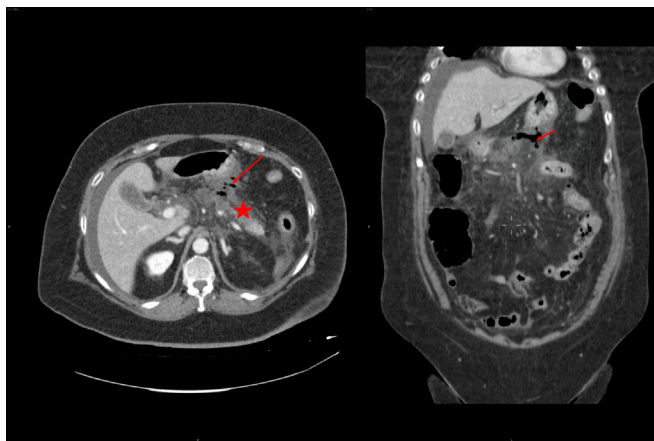
### Descripción del caso

Mujer de 70 años obesa e hipertensa, ingresa por episodio de dolor abdominal generalizado, acompañado de vómitos biliosos de 24 horas de evolución. Niega el consumo de tóxicos. A su llegada a Urgencias presenta un estado general deteriorado, aunque con las constantes mantenidas (TA 110/58 mmHg, FC 60 lpm, afebril, saturación oxígeno 94%). El abdomen es globuloso, doloroso y con defensa de forma generalizada. Los análisis de sangre iniciales muestran: amilasa 1627 U/L, alaninoaminotransferasa (ALT) 308 U/L, aspartatoaminotransferasa (AST) 100 U/L, proteína C reactiva (PCR) 5,9 mg/L; acidosis metabólica (ph 7,28, ácido láctico 3,9 mmol/L). Con la sospecha diagnóstica de una PA se solicita una tomografía abdominal (TC) abdominal urgente que informa de la presencia de líquido libre perihepático en moderada cantidad; vesícula de paredes finas con litiasis en su interior; necrosis de >50% de la glándula pancreática, observando captación de contraste únicamente del proceso uncinado y porción distal de la cola y presencia de gas en el saco menor, todo compatible con PA enfisematosa grado E de Balthazar, índice de gravedad de 10 (**Figura 1**). La paciente es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) iniciándose tratamiento con antibioterapia de amplio espectro y fluidoterapia intensa, falleciendo doce horas después.

#### CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-Lagos Maldonado  
Complejo Hospitalario de Granada. Granada.  
[aliciamartin-lagos@hotmail.com](mailto:aliciamartin-lagos@hotmail.com)

Fecha de envío: 22/09/2017  
Fecha de aceptación: 01/04/2018



**Figura 1**

Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal. Tomografía axial computarizada abdominal. A. Corte axial. Presencia de líquido libre perihepático en moderada cantidad; vesícula de paredes finas con litiasis en su interior; necrosis de >50% de la glándula pancreática, observando captación únicamente del proceso uncinado y porción distal de la cola (estrella); presencia de gas en saco menor (flecha), compatible con PA enfisematosa grado E de Balthazar. B. Corte coronal. Presencia de aire libre en espacio retroperitoneal (flecha).

### Comentario

La pancreatitis enfisematosa es una complicación muy grave de la PA necrótica. Se define por la presencia de gas en el parénquima pancreático o peripancreático en el seno de una pancreatitis aguda necrotizante, e indica la existencia de una infección bacteriana<sup>1,2</sup>. Supone una condición muy infrecuente y amenazante para la vía del paciente, cuya mortalidad y morbilidad se aproximan al 40% y 100% respectivamente<sup>3</sup>. Aunque la presencia de gas en el páncreas se relaciona principalmente con la infección por microorganismos formadores de gas, principalmente el *Escherichia coli*, también puede estar asociada al desarrollo de una fístula enteropancreática, por ejemplo, tras la instrumentación endoscópica o esfinterotomía<sup>3</sup>.

El contexto clínico es fundamental para orientar adecuadamente el diagnóstico. Los organismos formadores de gas del intestino pueden pasar al páncreas típicamente por diseminación hematogena o linfática, o bien directamente por reflujo de la ampolla de Vater o paso transmural desde el colon transversal adyacente. El diagnóstico de la pancreatitis enfisematosa es radiológico, basado en la demostración de la presencia de gas en el retroperitoneo en un paciente con evidencia clínica de pancreatitis. La TC constituye el método más sensible y específico para ello. Aunque la identificación de burbujas de gas aisladas no es específica de un proceso infeccioso, y por tanto de una pancreatitis enfisematosa, su presencia en un área de necrosis pancreática en la TC es considerado un indicador positivo de la presencia de microorganismos formadores de gas<sup>4,5</sup>.

El pronóstico de esta entidad es fatal y la detección radiológica temprana puede influir en la supervivencia. Aunque tradicionalmente se consideraba obligado el tratamiento quirúrgico inmediato, la mortalidad asociada al mismo ha llevado a adoptar una selección más cuidadosa e individualizada del paciente, de manera que algunos casos se manejan de forma más conservadora. En pacientes estables se puede plantear la instauración de medidas de resucitación de líquidos, el tratamiento antimicrobiano precoz para prevenir y controlar el shock, y/o el drenaje y desbridamiento percutáneo del tejido necrótico<sup>2</sup>.

Los clínicos debemos considerar el diagnóstico de una pancreatitis enfisematosa en pacientes con una pancreatitis aguda grave incluso en las primeras horas de evolución.

### Bibliografía

1. Bazan HA, Kim U. Images in clinical medicine. Emphysematous pancreatitis. N Engl J Med 2003;349(26): e25
2. Porter NA, Lapsia SK. Emphysematous pancreatitis: A severe complication of acute pancreatitis. QJM 2011;104 (10):897
3. Kvinlaug K, Kriegler S, Moser M. Emphysematous pancreatitis: A less aggressive form of infected pancreatic necrosis?. Pancreas 2009;38 (6):667-671
4. Balani A, Dey AK, Sarjare S, Chatur C. Emphysematous pancreatitis: Classic findings. BMJ Case Rep 2016, doi:10.1136/bcr-2016-217445
5. McCloskey M, Low VH: Ct of pancreatic gas gangrene. Australas Radiol 1996;40:75-76
6. Wig JD, Kochhar R, Bharathy KG, Kudari AK, Doley RP, Yadav TD, et al. Emphysematous pancreatitis. Radiological curiosity or a cause for concern? JOP 2008;9:160-166.

# OBSTRUCCIÓN DE PRÓTESIS METÁLICA AUTOEXPANDIBLE CUBIERTA POR EL INGROWTH GENERADO TRAS LA PÉRDIDA DEL RECUBRIMIENTO DE LA MALLA EN PACIENTE CON PANCREATITIS CRÓNICA

OBSTRUCTION OF SELF-EXCHANGEABLE METAL STENTS COVERED BY INGROWTH GENERATED AFTER LOSS OF MESH RECOVERY IN PATIENT WITH CHRONIC PANCREATITIS

C. Sendra-Fernández, F.J. García-Fernández, R. León-Montañés

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Resumen

Las estenosis biliares benignas en pacientes con pancreatitis crónicas resultan difíciles de tratar y presentan altas tasas de recurrencia. Las prótesis plásticas múltiples y las prótesis metálicas autoexpandibles (PMA) totalmente cubiertas se han mostrado igualmente eficaces y seguras. La adherencia a los recambios protésicos puede verse afectada en esta población de pacientes cuando continúan con un consumo abusivo de alcohol. Presentamos un inusual caso de colangitis aguda por obstrucción de una PMA totalmente cubierta por el *ingrowth* generado tras la desintegración de la cubierta de la malla a los cuatro años de su colocación.

**Palabras clave:** estenosis biliar benigna, pancreatitis crónica, *ingrowth*, prótesis plástica, prótesis metálica autoexpandible totalmente cubierta.

## Abstract

Benign biliary strictures in patients with chronic pancreatitis are difficult to treat and have high rates of recurrence. Multiple plastic prostheses and fully covered self-expanding metal stents (SEMS) have been shown to be equally effective and safe. Adherence to prosthetic replacements may be affected in this population of patients when they continue with an abusive consumption of alcohol. We present an unusual case of acute cholangitis due to obstruction of a self-expanding metal stent completely covered by the *ingrowth* generated after the disintegration of the mesh cover four years after its placement.

**Keywords:** benign biliary stenosis, chronic pancreatitis, *ingrowth*, plastic prosthesis, fully covered self-expanding metal stents.

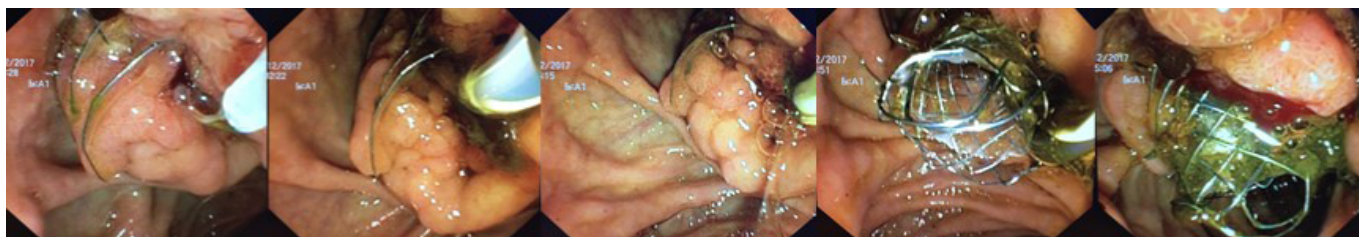
## Descripción del caso

Paciente de 59 años diagnosticado en el año 2013 de pancreatitis crónica calcificante con pseudoquiste crónico en la cabeza pancreática y estenosis benigna del colédoco retropancreático con dilatación severa de la vía biliar. Tras tratamiento ineficaz mediante prótesis plástica, se decidió tratar con prótesis metálica autoexpandible (PMA) totalmente cubierta

### CORRESPONDENCIA

Carmen Sendra Fernández  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.  
[csendra.fernandez@gmail.com](mailto:csendra.fernandez@gmail.com)

Fecha de envío: 05/03/2018  
Fecha de aceptación: 05/05/2018



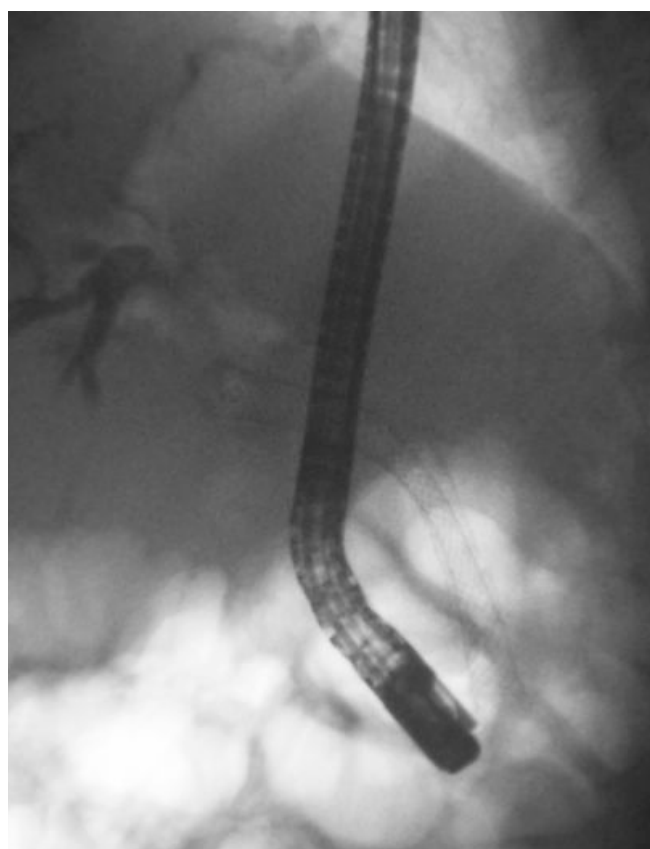
**Figura 1**

Prótesis metálica desestructurada, con un intenso *ingrowth* por la pérdida del recubrimiento de la malla. Canulación por el interior del *ingrowth* con colocación de PMA totalmente cubierta de 10 mm x 8 cm sobrepasando los extremos de la prótesis previa.

de 10 mm x 6 cm de Cook, que consiguió un correcto drenaje de la vía biliar, con normalización de los niveles de bilirrubina y del patrón de colestasis. Posteriormente, se perdió el seguimiento no acudiendo a sus revisiones en consulta ni al recambio programado de la endoprótesis biliar. Estuvo asintomático hasta 2017, que ingresó por ictericia, dolor abdominal, coluria, acolia y fiebre, con niveles de bilirrubina total de 17 mg/dL. En la TAC abdominal mostró una marcada dilatación de todo el árbol biliar (colédoco de 17 mm), con persistencia de la PMA con ocupación a nivel distal. Se realizó una CPRE localizando a nivel de la papila parte de la prótesis metálica desestructurada y completamente embebida en la mucosa duodenal con pérdida del recubrimiento de la malla y con un intenso crecimiento de tejido hiperplásico que ocupaba todo el interior de la prótesis (Figura 1).

El crecimiento del tejido hiperplásico no permitía su retirada endoscópicamente. Se canuló por el interior del mismo, contrastando el conducto biliar principal que estaba muy dilatado, con imágenes compatibles con material biliar y probable crecimiento de tejido hiperplásico en toda la extensión de la prótesis (Figura 2). Se colocó una nueva PMA totalmente cubierta de 10 mm x 8 cm sobrepasando ambos extremos de la prótesis previa, con salida fluida de gran cantidad de bilis negruzca y barro biliar y pequeñas litiasis, así como restos purulentos. La intención con la segunda prótesis era causar la necrosis del tejido hiperplásico, y permitir así la retirada de ambas en unas 6-8 semanas. Sin embargo, el paciente ha sido recientemente diagnosticado de una neoplasia de pulmón, y se reconsiderará la retirada de las mismas en función del estadio del tumor.

Un tercio de las estenosis biliares benignas se presentan en pacientes con pancreatitis crónica. Son las más difíciles de tratar, con tasas de recurrencia tras tratamiento endoscópico de hasta un tercio de los casos<sup>1</sup>. La colocación de múltiples prótesis plásticas o de PMA totalmente cubiertas durante seis meses consiguen la resolución de las estenosis de hasta el 90% y 92% respectivamente en pacientes con pancreatitis crónica en un periodo de seguimiento de dos años<sup>2</sup>. Las PMA totalmente cubiertas reducen el número procedimientos endoscópicos necesarios para la resolución de la estenosis<sup>3</sup>. La migración de estas prótesis es más frecuente que la obstrucción, que suele ser por material biliar y/o restos alimenticios. En nuestro caso se ha producido una desintegración del recubrimiento de la malla con el paso de los años, aunque teóricamente este es duradero y permite mantener las prótesis in situ durante largos periodos de tiempo. Con este caso ponemos de manifiesto que no se deben exceder los tiempos recomendados de



**Figura 2**

Se aprecia crecimiento del tejido hiperplásico (*ingrowth*) en toda la extensión de la prótesis.

recambio/retirada para evitar esta grave complicación que impide la retirada de la prótesis por el crecimiento de tejido hiperplásico en el interior de la misma.

En casos de colangitis por obstrucción de la prótesis en pacientes tratados con PMA totalmente cubiertas, se recomienda colocar una segunda PMA por su mayor efectividad frente a la limpieza mecánica o a la colocación de una prótesis plástica en su interior. Además, las PMA totalmente cubierta deben ser recambiadas por el biofilm bacteriano que se genera en la membrana de cobertura<sup>4</sup>. Debido al riesgo de complicaciones sépticas fatales, la sociedad europea de endoscopia digestiva recomienda implantar un sistema de rellamada para aquellos pacientes que

no se presentan a la cita para su recambio protésico. En pacientes con pancreatitis crónica y abuso de alcohol la adherencia a los recambios es menor, con el mayor riesgo de complicaciones, por lo que la hepaticoyeyunostomía sigue siendo una alternativa válida en estos casos<sup>1</sup>.

## Bibliografía

1. Pozsár J, Sahin P, László F et al. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 118–123.

2. Haapamäki C, Kylänpää L, Udd M et al. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs covered self-expandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2015; 47:605-10.

3. Coté GA, Slivka A, Tarnasky P et al. Effect of covered metallic stents compared with plastic stents on benign biliary stricture resolution: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315:1250-7.

4. Shiomi H, Matsumoto K, Isayama H. Management of acute cholangitis as a result of occlusion from a self-expandable metallic stent in patients with malignant distal and hilar biliary obstructions. *Dig Endosc* 2017; 29: 88-93.

# ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA O TIFLITIS: CAUSA DE ABDOMEN AGUDO EN PACIENTE NEUTROPÉNICO.

NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS OR TYPHLITIS: CAUSE OF ACUTE ABDOMEN IN NEUTROPENIC PATIENT.

E. Moya-Sánchez, L. Fernández-Navarro, V. Medina-Salas

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

## Resumen

La tiflitis es una enterocolitis característica de pacientes inmunodeprimidos y afecta al ciego e íleon terminal. Ocurre como resultado de una lesión en la mucosa de un huésped con deterioro del sistema inmune.

Presentamos un caso de enterocolitis neutropénica (EN) o tiflitis, su evolución y los hallazgos por imagen, resaltando la importancia de reconocerlos para realizar un diagnóstico diferencial adecuado y así aplicar el tratamiento más conveniente.

**Palabras clave:** neutropenia, enterocolitis, tiflitis, fiebre, quimioterapia.

## Abstract

Typhlitis is a characteristic enterocolitis of immunosuppressed patients and it affects the cecum and terminal

ileum. It occurs as a result of a injury in the mucosa in a patient with deterioration of the immune system.

We present a case of neutropenic enterocolitis (EN) or typhlitis, its evolution and the imaging findings, highlighting the importance of recognizing them to perform an adequate differential diagnosis and thus apply the most convenient treatment.

**Keywords:** neutropenia, enterocolitis, typhlitis, fever, chemotherapy.

## Descripción del caso

Paciente de 74 años con antecedentes personales de mieloma múltiple IgA kappa estadio IIIA-DS en tratamiento con lenalidomida, filgastrim, dexametasona, eritropoyetina y hierro oral, que se encuentra en respuesta completa y sin otros antecedentes de interés. Consultó por presentar cuadro progresivo de malestar general, sensación febril no termometrada, náuseas y dolor abdominal intermitente en hipogastrio, acompañado de algún episodio diarreico sin productos patológicos, con rectalgia y tenesmo.

A la exploración se encontró eupneica, con moderada palidez muco-cutánea y signos de candidiasis mucosa oral, abdomen doloroso en hipogastrio, donde presentó signos de

### CORRESPONDENCIA

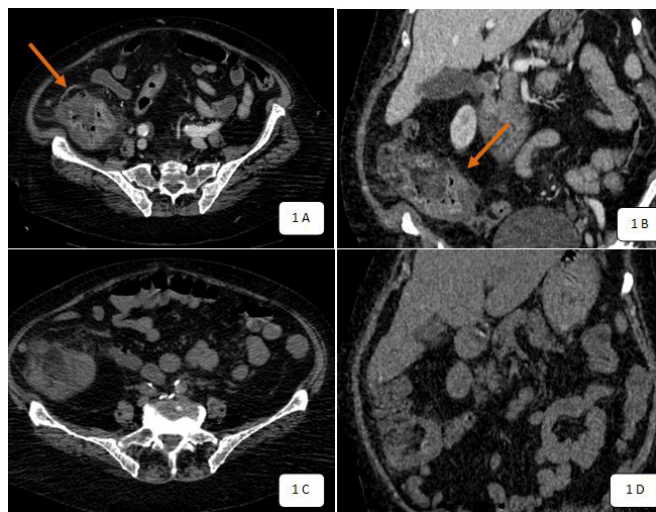
Elena Moya Sánchez  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.  
[elemoya89@gmail.com](mailto:elemoya89@gmail.com)

Fecha de envío: 30/03/2018  
Fecha de aceptación: 29/04/2018

peritonismo. Análiticamente destacó una pancitopenia con disminución de la hemoglobina en sucesivos controles analíticos (6,5 g/dL en el último control) y elevación de PCR (256 nmol/L).

Se realizó una TC de abdomen y pelvis con contraste intravenoso (iv) (**Figuras 1A y 1B**), donde se observó engrosamiento de la pared de ciego y colon ascendente proximal, con realce tras la administración de contraste iv, hipodensidad de la capa submucosa e hiperdensidad de la grasa adyacente, hallazgos compatibles con enterocolitis neutropénica o tiftitis en el contexto clínico y analítico de la paciente; por lo que se instauró tratamiento con antibiótico de amplio espectro y se realizó transfusión de dos concentrados de hemafíes y dos concentrados de plaquetas.

A los trece días se realizó un control analítico donde se observó un aumento de la hemoglobina hasta 9,2 g/dL y se solicitó una nueva prueba de imagen debido a que a pesar del tratamiento antibiótico, la paciente persistió con picos febriles. En esta TC sin contraste iv de control (**Figuras 1C y 1D**), se apreció una reducción marcada del engrosamiento de la pared cecal y una disminución de los cambios inflamatorios de la grasa adyacente, en relación con mejoría radiológica, sin evidencia de complicaciones.



**Figura 1**

1A: TC de abdomen y pelvis con contraste intravenoso (iv), en plano axial, donde se identifica un engrosamiento de la pared de ciego, con realce de la misma, hipodensidad de la submucosa (edema), e hiperdensidad de la grasa adyacente (flecha). Fig. 1B: TC de abdomen y pelvis con contraste iv, en plano coronal, donde se ve la extensión del engrosamiento parietal a colon ascendente proximal (flecha). Fig. 1C y 1 D: TC de abdomen y pelvis sin contraste iv de control a los 13 días tras tratamiento, en plano axial (C) y coronal (D), donde se observa la marcada reducción del engrosamiento de la pared de ciego y colon ascendente y de los cambios inflamatorios de la grasa adyacente con respecto a estudio previo (1A y 1B).

## Discusión

La EN o tiftitis es un proceso inflamatorio que afecta al colon derecho, especialmente al ciego y al íleon terminal en pacientes neutropénicos. Es el resultado de una lesión en la mucosa en un huésped con deterioro del sistema inmune<sup>1</sup>.

Inicialmente se describió en niños tras quimioterapia de inducción para el tratamiento de leucemia, pero posteriormente se ha documentado en adultos asociada a múltiples patologías: leucemia y linfoma, tumores sólidos (mama, pulmón, colon, ovario), tratamiento de artritis reumatoide con sulfasalazina, SIDA y tras trasplante de órganos sólidos y médula ósea<sup>1</sup>.

Los fármacos quimioterápicos implicados en la EN son: paclitaxel, docetaxel, gemcitabina, citosina, arabinosido, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, leucovorina y daunorrubicina<sup>2</sup>.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la EN son la aparición de dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, fiebre, distensión abdominal, diarrea y evidencia de inflamación peritoneal<sup>2,3</sup>.

Se ha postulado que la predilección del proceso por el íleon terminal y el ciego está relacionada con la distensibilidad del ciego y la limitación de aporte del flujo sanguíneo debido a la anatomía vascular<sup>2,4</sup>.

Los hallazgos histológicos consisten en la presencia de edema de la mucosa o de la totalidad de la pared intestinal, ulceración mucosa, hemorragia focal y necrosis mucosa o transmural.

Se han identificado varios microorganismos aislados o en combinación: bacilos gram negativos, cocos gram positivos, enterococos, *Clostridium septicum*, candida y citomegalovirus<sup>1</sup>. Estos sucesos patológicos se traducen en tomografía computarizada (TC) como engrosamiento de un segmento de la pared intestinal, colecciones líquidas pericólicas, estratificación e hiperdensidad de la grasa del meso adyacente, *Pneumosis coli* y regiones hipodensas intramurales debido a edema o necrosis<sup>5</sup>.

Normalmente, la longitud del ciego y del colon derecho afecta por la tiftitis es mucho mayor que en caso de apendicitis. Además, el engrosamiento intestinal en esta última es más asimétrico, mientras que en la tiftitis suele ser circunferencial<sup>3</sup>.

Estos hallazgos, en el contexto clínico adecuado (paciente inmunodeprimido) son muy útiles para realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías inflamatorias colónicas en fosa ilíaca derecha.

Algunas consideraciones básicas desde el punto de vista radiológico son<sup>3</sup>:

Un patrón de realce estratificado en un segmento intestinal con aumento del grosor parietal se utiliza para excluir patologías malignas y es un criterio muy importante para establecer el diagnóstico.

Aunque las condiciones neoplásicas o inflamatorias pueden solaparse en términos de la afectación de la longitud del intestino afecto, esto ayuda a estrechar el diagnóstico diferencial. Con pocas excepciones (linfoma), los segmentos largos patológicos indican una condición benigna.

La estratificación de la grasa desproporcionadamente más severa que el grado de engrosamiento parietal es uno de los hallazgos a favor de enfermedades inflamatorias.

Una gran proporción de casos se han manejado exitosamente con tratamiento médico utilizando soporte hemodinámico, descanso intestinal y antibioterapia de amplio espectro, quedando la cirugía reservada para casos más severos o aparición de complicaciones<sup>2,6</sup>.

## Conclusiones

La EN es una patología inflamatoria característica de pacientes inmunodeprimidos que afecta de forma característica al colon descendente pero también envuelve al íleon terminal y al apéndice.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico pero los hallazgos en técnicas de imagen (TC) son muy sugestivos de esta patología y ayudan a realizar un diagnóstico preciso en el contexto clínico adecuado, por lo que es importante reconocerlos.

## Bibliografía

1. Gluecker TM, Williamson EE, Fletcher JG, Hough DM, Huppert BJ, Carlson SK, Casey MB, Farrel MA. Diseases of the cecum: a CT pictorial review. *Eur Radiol* 2003;13:51-61.
2. Cloutier RL. Neutropenic enterocolitis. *Emerg Med Clin N Am* 2009;27:415-422.
3. Hoeffel C, Crema MD, Belkacem A, Azizi L, Lewin M, Arrivé L, Tubiana JM. *Radiographics* 2006;26:1373-1390.
4. Davila ML. Neutropenic enterocolitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:44-47.
5. Baker ME. Acute infectious and inflammatory enterocolitides. *Radiol Clin N Am* 2013;53:1255-1271.
6. Gorschlüter M, Mey U, Strehl J, Ziske C, Schepke M, Schmidt-Wolf IG, Sauerbruch T, Glasmacher A. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur J Haematol* 2005;75:1.13

# COLEDOCOLITIASIS EN PACIENTE CON SÍNDROME DE KARTAGENER

## CHOLEDOCHOLITHIASIS IN A PATIENT WITH KARTAGENER SYNDROME

E. Moya-Sánchez<sup>1</sup>, V. Medina-Salas<sup>2</sup>, J. García-Espinosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

<sup>2</sup>Centro de Salud Almanjáyar. Granada.

### Resumen

El síndrome de Kartagener es una enfermedad genética infrecuente de herencia autosómica recesiva caracterizada por la triada *situs inversus*, sinusitis de repetición y bronquiectasias.

Presentamos un caso de coledocolitiasis en un paciente con síndrome de Kartagener y sus hallazgos por imagen, resaltando la importancia de reconocerlos con el fin de realizar un diagnóstico de conjunto que permita aplicar un tratamiento adecuado y descartar otras posibles causas de dolor abdominal localizado en hipocondrio izquierdo.

**Palabras clave:** síndrome de Kartagener, coledocolitiasis.

### Abstract

Kartagener syndrome is an uncommon genetic disorder of autosomal recessive inheritance characterized by the triad of *situs inversus*, recurrent sinusitis and bronchiectasis.

We present a case of choledocholithiasis in a patient with Kartagener syndrome and the imaging findings, highlighting the importance of recognizing them in order to make a joint diagnosis that allows to apply an adequate treatment and rule out other possible causes of localized abdominal pain in the left hypochondrium.

**Keywords:** Kartagener syndrome, choledocholithiasis.

### Descripción del caso

Paciente de 62 años con antecedentes personales de colelitiasis que consultó por presentar dolor en hipocondrio izquierdo de dos días de evolución, sensación distérmica, distensión abdominal sin vómitos, aumento de tos con expectoración blanca y aumento de su disnea habitual tras esfuerzo.

#### CORRESPONDENCIA

Elena Moya Sánchez

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

[elemoya89@gmail.com](mailto:elemoya89@gmail.com)

Fecha de envío: 06/04/2018

Fecha de aceptación: 23/04/2018

A la exploración el abdomen se encontró blando y depresible, doloroso a la palpación en hipocondrio izquierdo.

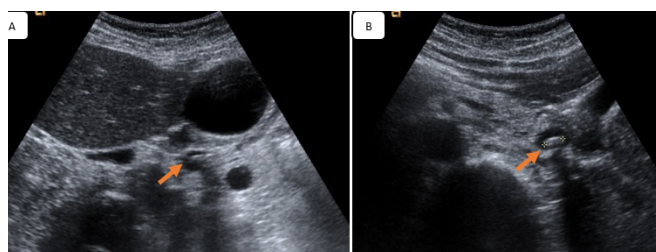
Análíticamente destacó un discreto aumento de la bilirrubina total: 1,5 mg/dL a expensas de directa (0,59 mg/dL) y un aumento de la PCR (83.43 mg/L).

Se realizaron radiografías de tórax y abdomen donde se observó dextrocardia (**Figura 1A**) con *situs inversus*, quedando la línea grasa hepática en el hemiabdomen izquierdo (**Figura 1B**), sin otras alteraciones.



**Figura 1** Radiografía posteroanterior de tórax (A) observándose dextrocardia (flecha) y signos de atrapamiento aéreo. Radiografía de abdomen (B) donde queda patente el *situs inversus*, traducido en la presencia de la cámara gástrica en el hipocondrio derecho y la línea grasa del contorno hepático en el hipocondrio izquierdo (flecha).

Ante estos hallazgos clínicos, analíticos y radiográficos se completó el estudio con ecografía abdominal, que demostró la presencia del hígado en el hipocondrio izquierdo, visualizando una imagen lineal hiperecogénica con sombra acústica posterior en el interior del colédoco el cual se encontraba dilatado, compatible con coledocolitiasis (**Figura 2**).



**Figura 2** Ecografía abdominal (A y B), donde se identifica una imagen lineal hiperecogénica con sombra acústica posterior en el interior del colédoco dilatado, compatible con coledocolitiasis (flecha), situándose el parénquima hepático y el colédoco en el hemiabdomen izquierdo debido al *situs inversus* del paciente.

## Discusión

El síndrome de Kartagener se considera un síndrome de discinesia ciliar primaria, que incluye un grupo de enfermedades caracterizadas por inmovilidad de los cilios respiratorios,

movimiento discinético ciliar o ausencia de cilios. Se caracteriza por la asociación de situs inversus, sinusitis de repetición y bronquiectasias<sup>1</sup>.

Frecuentemente se manifiesta desde el nacimiento como distrés respiratorio en neonatos, infecciones recurrentes de vías aéreas superiores e inferiores, sinusitis, atelectasias, otitis media aguda recurrente, otorrea, asma atípico sin respuesta a tratamiento habitual o bronquiectasias no explicables por otras causas, todo ello explicado por la distribución amplia de las células ciliadas en el organismo<sup>1</sup>.

En un paciente con historia de coledocolitiasis conocida, la migración de cálculos desde la vesícula biliar al colédoco da lugar a coledocolitiasis secundaria (más frecuente que la coledocolitiasis primaria).

La ecografía abdominal es la primera aproximación diagnóstica en el estudio de la coledocolitiasis, si bien las pruebas de imagen de elección para el diagnóstico son la colangio-RM o la ecoendoscopia.

En ecografía aparecen como focos ecogénicos con o sin sombra acústica posterior y dilatación biliar ductal. La TC en fase portal tiene alta especificidad y moderada sensibilidad. En fase portal se puede visualizar el “*signo de la diana*”, terminación abrupta del conducto hepático común y un anillo periférico de alta densidad.

La colangio-RM tiene alta sensibilidad y se observan como defectos de repleción con márgenes angulares en el interior de los ductos biliares marcadamente hiperintensos en secuencias de colangiopancreatografía<sup>2-6</sup>.

## Bibliografía

- González Sendra FJ, Sánchez García-Altare MJ, Parra Gordo ML, Lagana C, Luchsinger Heitmann J, Largo Flores P. Síndrome de Kartagener. *Med gen y fam* 2015;4:136-139
- Yeh BM, Liu PS, Soto JA, Corvera CA, Hussain HK. MR imaging and CT of the biliary tract. *Radiographics* 2009; 29:1669-1688.
- Yam BK, Siegelman ES. MR imaging of the biliary system. *Radiol Clin N Am* 2014; 52:725-755.
- Katabathina VS, Dasyam AK, Dasyam N, Hosseinzadeh K. Adult bile duct strictures: role of MR imaging and MR cholangiopancreatography in characterization. *Radiographics* 2014; 34:565-586.
- Heller MT, Borhani AA, Furlan A, Tublin ME. Biliary strictures and masses: an expanded differential diagnosis. *Abdom Imaging* 2015; 40:1944-1960.
- Moya Sánchez E, Moyano Portillo A, Medina Salas V, Medina Benítez A. Claves para el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares: ¿Cómo nos pueden ayudar las técnicas de imagen? *RAPD Online*; 2017; 40:275-282.

# PSEUDOANEURISMA GASTRODUODENAL COMO CAUSA DE SANGRADO DIFERIDO EN PACIENTE CON DRENAJE DE COLECCIÓN PANCREÁTICA

GASTRODUODENAL PSEUDOANEURYSM AS A CAUSE OF DELAYED BLEEDING AFTER PANCREATIC FLUID COLLECTION DRAINAGE

A. Delgado-Maroto, A. Barrientos-Delgado, E. Práxedes-González

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

## Resumen

El drenaje de colecciones pancreáticas sintomáticas suele realizarse guiado por ecoendoscopia, con un éxito de técnica del 90%. Las complicaciones más frecuentes son el sangrado, la perforación, la infección y la migración del stent. Exponemos el caso de un sangrado tras drenaje endoscópico de una colección pancreática.

**Palabras clave:** colección pancreática, drenaje endoscópico, ecoendoscopia.

### CORRESPONDENCIA

A. Delgado Maroto  
Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.  
[anadmgr@gmail.com](mailto:anadmgr@gmail.com)

Fecha de envío: 01/02/2018  
Fecha de aceptación: 12/02/2018

## Abstract

Drainage from symptomatic pancreatic collections is usually guided by endoscopic ultrasound, with a 90% technique success. The most frequent complications are bleeding, perforation, infection and stent migration. We present the case of a bleeding after pancreatic collection drainage.

**Keywords:** pancreatic collection, endoscopic drainage, endoscopic ultrasound.

## Cuerpo

A propósito del caso publicado por F. Valverde-López *et al.* "Sangrado masivo diferido en paciente con drenaje de colección pancreática"<sup>1</sup>. Exponemos el caso de un sangrado diferido secundario a un pseudoaneurisma de la arteria gastroduodenal que se resolvió mediante embolización selectiva.

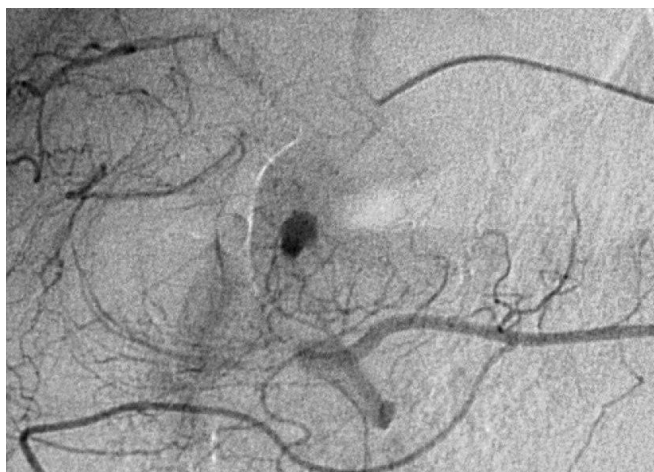


Figura 1

Arteriografía: aneurisma de una rama de la arteria gastroduodenal.

Se trata de un paciente de 57 años sin antecedentes de interés ingresado por pancreatitis aguda necrotizante biliar con colecciones agudas necróticas pancreáticas y peripancreáticas, la mayor de 20x14x23 cm que provoca marcada compresión de estómago y duodeno anteriormente y posteriormente sobre el eje esplenoportal y la vena cava inferior. La evolución es tórpida, con marcado dolor abdominal e intolerancia oral. Se procede al drenaje de la colección mediante colocación de prótesis HOT-AXIOS guiada por ecoendoscopia. En analítica de control se observa descenso de cifras de hemoglobina a 8 gr/dL sin objetivar exteriorización y se realiza nuevo TC abdominal que descarta sangrado. Tres días después se aprecia en analítica una hemoglobina de 5 gr/dL, permaneciendo el paciente estable y sin exteriorización hemorrágica. Por problemas técnicos el paciente es trasladado a nuestro hospital para realización de angioTC urgente en el que se aprecia pequeño aneurisma de 4-5 mm en una de las ramas de la arteria gastroduodenal sin signos de sangrado activo. En las sucesivas horas presenta empeoramiento clínico evidente con dolor abdominal intenso, hipotensión arterial y fiebre que precisa ingreso en UCI. Se coloca sonda nasogástrica evidenciándose sangrado digestivo y nueva anemia en analítica. Contactamos con Radiología Intervencionista y se realiza una arteriografía con embolización de aneurisma de arteria gastroduodenal (**Figura 1**). Posteriormente el paciente evoluciona de forma lenta pero favorable, con mejoría clínica y analítica y permaneciendo estable desde el punto de vista hemodinámico. Al alta se encuentra asintomático y con buena tolerancia oral.

La necrosis del tejido pancreático y/o peripancreático ocurre aproximadamente en el 15% de los pacientes con pancreatitis aguda y supone un incremento en el riesgo de morbimortalidad<sup>2</sup>. El pseudoquiste pancreático y la necrosis pancreática y/o extrapancreática asintomáticos no precisan intervención independiente de su tamaño, localización y/o extensión<sup>2,3</sup>. La intervención se reserva para pacientes con necrosis infectada y, menos frecuentemente, en casos de necrosis estéril sintomática,

especialmente si producen obstrucción biliar o gástrica<sup>2</sup>. En pacientes estables debe postergarse el drenaje endoscópico, radiológico y/o quirúrgico hasta cuatro semanas desde el debut de la enfermedad, para permitir así la licuefacción del contenido y el desarrollo de tejido fibrótico alrededor de la necrosis. Los métodos mínimamente invasivos son preferibles a la cirugía abierta, aunque su realización está supeditada a la disponibilidad del centro<sup>3</sup>.

El drenaje guiado por ecoendoscopia es el procedimiento más común para el drenaje de colecciones pancreáticas sintomáticas, con un éxito de técnica mayor del 90% y de tratamiento del 70-90%. Entre sus posibles complicaciones destacan la perforación, sangrado, infección y migración del stent. Con respecto al sangrado, puede producirse de forma inmediata o diferida; y en el punto de punción o desde el interior de la cavidad. El sangrado en el punto de punción ocurre generalmente en pacientes con vasos colaterales. De forma ocasional, el sangrado se produce por una descompresión rápida de la colección. Así mismo hay que tener en cuenta la posibilidad de la existencia de un pseudoaneurisma como origen del sangrado, que puede ser confirmado mediante angioTC. Para prevenir el sangrado es necesario revisar los parámetros de la coagulación, así como la toma de medicación antiagregante y anticoagulante. Otras medidas son la realización de una fístula con *needle knife* tras la punción inicial, la dilatación mecánica gradual o uso de un dispositivo electroquirúrgico. En caso de que el sangrado se produzca durante el procedimiento es preferible la colocación de un stent largo autoexpandible completamente recubierto para el control del mismo. Otras medidas endoscópicas posibles son la inyección de adrenalina, taponamiento con balón, colocación de clips hemostáticos, Hemospray y electrocoagulación. En caso de sangrado incontrolado, puede ser necesario la exploración quirúrgica o la embolización por arteriografía<sup>4</sup>.

En conclusión, el sangrado de colecciones pancreáticas tras drenaje por ecoendoscopia es una complicación que puede precisar un manejo multidisciplinar mediante endoscopistas, radiólogos y cirujanos.

## Bibliografía

1. Valverde-López F, Abellán-Alfocea P, Martín-Rodríguez MM, Redondo-Cerezo E, Martínez-Cara JG. Sangrado masivo diferido en paciente con drenaje de colección pancreática. RAPD online 2017; 40(6): 306-309.
2. Freeman ML, Werner J, van Santvoort HC, Besselink MG, Bollen TL, Bucher P, et al. Interventions of necrotizing pancreatitis: summary of multidisciplinary consensus conference. Pancreas 2012; 41(8): 1176-1194
3. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2013;108(9):1400-1415.
4. Lakhtakia S. Complications of diagnostic and therapeutic Endoscopic Ultrasound. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2016;30(5):807-823.