

01 ORIGINALES

173 Elastasa fecal como método diagnóstico de insuficiencia pancreática exocrina: experiencia en nuestro centro.

Fecal elastase as a diagnostic method of exocrine pancreatic insufficiency: experience in our center.

C. Diéguez-Castillo, C. Jiménez-Luna, F.J. Sánchez-Lara, A. Delgado-Maroto, A. Iñigo-Chaves, J.L. Martín-Ruiz

02 REVISIONES TEMÁTICAS

177 Incontinencia fecal

Fecal incontinence

D. López-Peñas

183 Alteraciones de la hemostasia en la cirrosis hepática

Haemostasis alterations in liver cirrhosis

I. Llamas-Bellido, C. Molina-Maldonado, M. Estévez-Escobar

193 Afectación hepática en las enfermedades sistémicas

Liver involvement in system diseases

Y. González-Amores, A. Casado-Bernabeu, M. García-Cortés, E. Gómez-Navarro

03 CASOS CLÍNICOS

204 Obstrucción intestinal de presentación subaguda secundaria a trombosis de la vena mesentérica superior

Subacute bowel obstruction secondary to superior mesenteric venous thrombosis

J.P. Roldán-Aviña, C. del Álamo-Juzgado, S. Merlo-Molina, M.V. Paredes-García, L. Herrera-Gutiérrez

207 Listeria monocytogenes como causa de peritonitis bacteriana espontánea: una etiología poco frecuente.

Listeria monocytogenes as a cause of spontaneous bacterial peritonitis: a rare etiology.

A. Garrido-Serrano, A.M. Torrico-Laguna, M.L. Cadena-Herrera

210 Histoplasmosis colónica. Cuando la cirugía no es la solución.

Colonic histoplasmosis. When surgery is not the solution.

A. Mayorga-Garcés, R. Pincai-Castro, F. Tulcanazo-Sasi

04 IMAGEN DEL MES

213 Rotura esplénica como complicación poco frecuente de colonoscopia

Splenic rupture as a rare complication of colonoscopy

S. Barranco-Acosta, E. Moya-Sánchez, E. Ruiz-Carazo

216 Una rara complicación de úlcera gástrica gigante: penetración a páncreas.

A rare complication of giant gastric ulcer: penetration to the pancreas.

C. Diéguez-Castillo, A. Roa-Colomo, E. Moya-Sánchez, J.G. Martínez

219 Colecistitis aguda gangrenosa como complicación de colecistopatía crónica. Hallazgos radiológicos y correlación patológica.

Acute gangrenous cholecystitis as a complication of chronic cholecystitis. Radiological findings and pathological correlation.

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



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 Manrique
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

VICEPRESIDENTE

Á. Pérez Aísa

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA ORIENTAL

M. Casado Martín

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA OCCIDENTAL

M. Rodríguez Téllez

SECRETARIO

J.G. Martínez Cara

TESORERO

F. Argüelles Arias

DIRECTOR REVISTA RAPD ONLINE

F.J. Romero Vázquez

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

F.J. García Fernández

DIRECTOR GENERAL

M. Ortega Ortega

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

- Originales
- Revisiones Temáticas
- Novedades y Puesta al día en Gastroenterología y Hepatología
- Casos Clínicos
- Imágenes del mes
- Cartas al Director

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Descarga de documentación

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

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

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

2. Contenidos de la RAPD: los números regulares de la RAPD Online incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Casos clínicos.
- Imágenes del mes.
- Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología
- Cartas al Director.

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

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

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

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Se refieren a la extensión aconsejada y a la estructura de cada tipo de manuscrito. Como unidad básica de extensión para el texto, en cualquiera de las contribuciones, se considera una página de 30-31 renglones, espaciados 1,5 líneas, con letra de tamaño 12, con 75-80 caracteres sin espacios por renglón y un total de 400-450 palabras por página. Los textos deberán enviarse revisados con el corrector ortográfico y en formato editable en todas sus aplicaciones (texto principal, figuras, leyendas o pies de figuras, tablas, gráficos, dibujos).

Originales: los originales pueden tener una extensión de hasta 12 páginas (5.100 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas. No se aconseja que las imágenes insertadas excedan el número de 10, incluyendo tablas y figuras. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 9 autores, salvo en los trabajos colaborativos. En estos originales, se relacionarán los nueve primeros participantes en la cabecera del trabajo y el resto de los participantes se relacionarán al final de la primera página del manuscrito.

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

- **Datos generales:**

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- **Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:**

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

- a) Introducción y Objetivos
- b) Material y Métodos

- c) Resultados
- d) Conclusiones

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: incluirá los siguientes apartados:

- a) Introducción
- b) Material y Métodos
- c) Resultados
- d) Discusión.
- e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

Revisiones Temáticas: los textos sobre Revisiones Temáticas pueden tener una extensión de hasta 15 páginas (6.375 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas (8.500 palabras). En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 15, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 4 autores por capítulo.

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

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Agradecimientos.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.
- 7º Opcional, un resumen en español (opcional también en inglés) con una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.

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

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones

técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

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

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 3º Descripción del caso clínico.
- 4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Agradecimientos.
- 7º Pies de figuras.
- 8º Tablas y Figuras de texto.

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

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

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

La extensión de los textos en la sección de Imágenes del Mes no debe ser superior a 1 página (425 palabras), en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas (850 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas, en el comentario de la imagen (Formato A) o en la resolución diagnóstica del caso (Formato B). No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 3 autores, excepto en casos concretos y razonados.

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

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

2º Descripción de la imagen.

3º Comentarios a la imagen.

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

5º Pies de figuras.

Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología:

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

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

Los textos sobre "Novedades en Gastroenterología" pueden tener una extensión de hasta 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas añadidas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 3 autores por capítulo.

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

- Datos generales:

1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.

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

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

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

5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

2º Descripción del material bibliográfico analizado.

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

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

5º Pies de figuras.

6º Tablas y Figuras de texto.

Cartas al Director: esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPD Online. En esta sección se pueden incluir también comentarios de orden más general, estableciendo hipótesis y sugerencias propias de los autores, dentro del ámbito científico de la Gastroenterología. La extensión de los textos en esta sección de Cartas al Director no debe ser superior a 2 páginas (850 palabras), incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

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

- Datos generales:

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

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

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

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

5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Texto del manuscrito.

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Stamatakis M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaopoulou I, Safi oleas M. Anthelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy

against *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Int* (2009), doi:10.1016/j.parint.2009.01.002

Inadomi JM, Somsouk M, Madanick RD, Thomas JP, Shaheen NJ. A cost-utility analysis of ablative therapy for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* (2009), doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.062.

- **Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero ordenada de modo convencional:** se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

Gurbulak B, Kabul E, Dural C, Citlak G, Yanar H, Gulluoglu M, et al. Heterotopic pancreas as a leading point for small-bowel intussusception in a pregnant woman. *JOP (Online)* 2007; 8:584-587.

Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Rajjman I. Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: The Texas experience. *World J Gastroenterol* 2009; 15:1353-1358. Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1353.asp>. DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1353>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

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

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

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

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

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

Las fotografías de los pacientes deben evitar que estos sean identificables. En el caso de no poderse conseguir, la publicación de la fotografía debe ir acompañada de un permiso escrito (Modelo Formulario permisos Fotografías).

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

- **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). 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.

ELASTASA FECAL COMO MÉTODO DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA EXOCRINA: EXPERIENCIA EN NUESTRO CENTRO.

FECAL ELASTASE AS A DIAGNOSTIC METHOD OF EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY: EXPERIENCE IN OUR CENTER.

C. Diéguez-Castillo¹, C. Jiménez-Luna², F.J. Sánchez-Lara², A. Delgado-Maroto³, A. Íñigo-Chaves⁴, J.L. Martín-Ruiz¹

¹Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

²Centro de Investigación Biomédica. Granada.

³Hospital Torrecárdenas. Almería.

⁴Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Resumen

Introducción y objetivos: la insuficiencia pancreática exocrina aumenta el riesgo de malnutrición y mortalidad. La principal causa es la pancreatitis crónica. No se dispone de un *gold standard* para su diagnóstico de fácil aplicación en la práctica clínica diaria. El objetivo es valorar la frecuencia de IPE en nuestra población de estudio con pancreatitis crónica y la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo.

Material y métodos: estudio descriptivo de los pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica en Hospital San Cecilio de Granada. Se recogió una muestra de heces sólida para análisis de elastasa fecal.

Resultados: el 60,4% de los pacientes con pancreatitis crónica presentaron IPE (EF <200 mcg/g). Un 38% de los sujetos

con IPE estaban sin tratamiento enzimático sustitutivo y se inició el mismo tras conocer el diagnóstico.

Conclusiones: la elastasa fecal constituye un método diagnóstico rápido y económico para el diagnóstico de IPE por lo que se ampliará a grupos de riesgo como fibrosis quística y cirugía pancreática.

Palabras clave: insuficiencia pancreática exocrina (IPE), elastasa fecal (EF), tratamiento enzimático sustitutivo (TES).

Abstract

Introduction and objectives: exocrine pancreatic insufficiency (EPI) increases the risk of malnutrition and mortality. The main cause is chronic pancreatitis. There is not gold standard available for diagnosis easy to apply in daily clinical practice. The objective is to assess the frequency of EPI in our study population with chronic pancreatitis and the need for substitutive enzyme treatment.

CORRESPONDENCIA

Carmelo Diéguez Castillo
Hospital Universitario San Cecilio
18011 Granada
cardiecas@hotmail.es

Fecha de envío: 02/05/2018
Fecha de aceptación: 24/07/2018

Material and methods: descriptive study of patients diagnosed with chronic pancreatitis in Hospital San Cecilio of Granada. A solid stool sample was collected for faecal elastase (FE) analysis.

Results: 60.4% of patients with chronic pancreatitis presented IPE (EF <200 mcg/g). 38% of the subjects with IPE were without substitute enzyme treatment and the same one was initiated after knowing the diagnosis.

Conclusions: faecal elastase constitutes a rapid and economic diagnostic method for EPI. Thus, it could be used in at risk groups, such as cystic fibrosis and pancreatic surgery patients.

Keywords: exocrine pancreatic insufficiency (EPI), fecal elastase (FE), substitutive enzyme treatment.

Introducción

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) viene definida por una destrucción del parénquima pancreático, con pérdida de célula acinares y/u obstrucción de los conductos pancreáticos, tan importante que la producción de enzimas digestivas y secreción ductal de bicarbonato no puede mantener unos niveles óptimos para digerir adecuadamente las comidas^{1,2}.

Dentro de las causas de IPE, la pancreatitis crónica es la primera causa seguida en frecuencia por la fibrosis quística y la cirugía pancreática³.

La importancia de la IPE radica en las consecuencias derivadas del retraso en el diagnóstico y la no instauración de tratamiento enzimático sustitutivo en caso de confirmarlo. Por un lado, la mala digestión conlleva un estado de malnutrición que incrementa la mortalidad de los pacientes con IPE¹. Por otra parte, se ha demostrado que la IPE constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente⁴.

Objetivo

El objetivo del estudio valorar la frecuencia de IPE en pacientes con pancreatitis crónica y la necesidad de tratamiento enzimático sustitutivo en base a los resultados obtenidos.

Material y Métodos

Se trata de un estudio descriptivo que incluye un total de 53 pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica. Todos ellos procedieron a la recogida de una muestra de heces en recipiente habilitado para ello, siendo el único requisito que la muestra fuese de consistencia sólida para no falsear los resultados.

Los valores definitorios de insuficiencia pancreática exocrina se establecieron en menos de 200 mcg/g, diferenciándose a su vez entre IPE leve-moderada (100-199 mcg/g) y severa (<100 mcg/g).

Se obtuvo el consentimiento informado en todos los pacientes.

Resultados

El 60,4% (32/53) de los pacientes con pancreatitis crónica presentaron una EF-1 <200 µg/g, diagnosticándose de IPE. De los pacientes con IPE, el 87,5% (28/32) tenía una insuficiencia pancreática exocrina severa (elastasa fecal <100 µg/g) y el 12,5% restante una IPE leve-moderada.

Del total de pacientes diagnosticados de IPE, el 62% (veinte sujetos) estaban con tratamiento enzimático sustitutivo. El 38% restante (doce sujetos) fueron diagnosticados de IPE al disponer de elastasa fecal como método diagnóstico y se inició tratamiento con enzimas pancreáticas a razón de 50.000-75.000 unidades de lipasa por comida principal y 25.000 unidades por tentempié.

En cuanto a la actitud en el 39,6% de los pacientes que no tenían IPE según los resultados de elastasa fecal, se planteó individualizar caso a caso según distintos factores.

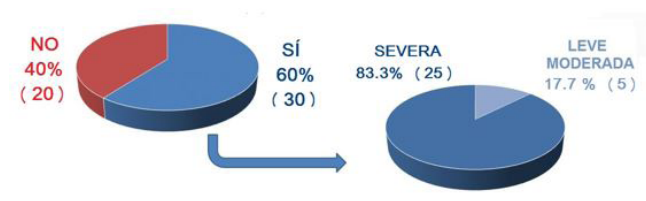


Figura 1

Prevalencia de IPE en población de estudio (N=53).

Discusión

La insuficiencia pancreática exocrina supone un incremento de la mortalidad secundaria a malnutrición y del riesgo de eventos cardiovasculares. De ahí la importancia de un diagnóstico precoz en población de riesgo como pancreatitis crónica, para la instauración de tratamiento enzimático sustitutivo.

Dicho incremento de la mortalidad por malnutrición viene condicionado por una mala digestión. La destrucción del páncreas exocrino conlleva una malabsorción tanto de macronutrientes (carbohidratos, proteínas y lípidos) como micronutrientes, incluyendo vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y elementos traza (calcio, magnesio, zinc, cobre)^{1,2}. En un estudio de Vallejo-Senra con pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica, el grupo de sujetos con IPE tenía una menor supervivencia que el grupo sin IPE⁴.

Se han desarrollado índices pronósticos en pancreatitis crónica que incluyen entre sus variables el índice de masa corporal (IMC), uno de los parámetros antropométricos más empleados para valorar el estado nutricional. El COPPS se intenta asemejar al Child-Pugh en la cirrosis hepática. Se clasifica a los pacientes en estadios A, B y C según la puntuación de las variables analizadas. Su finalidad es determinar el riesgo de readmisión al hospital y la duración potencial de la estancia hospitalaria. En dicho estudio se objetivó que los sujetos con bajo peso (IMC <18) tenían más riesgo de readmisión y estancia hospitalaria más prolongada⁵.

En la muestra de pacientes con pancreatitis crónica de nuestro centro se demostraron diferencias estadísticamente significativas en parámetros nutricionales analíticos como la prealbúmina y el magnesio siendo los niveles inferiores en el grupo con IPE.

El incremento del riesgo cardiovascular se ha descrito en un estudio de Vallejo-Senra. Los autores concluyen que la presencia de IPE incrementa significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con pancreatitis crónica de manera independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular ya conocidos como el tabaco y la diabetes. Se entiende por eventos cardiovasculares (ECV) mayores, el síndrome coronario agudo y el ictus. Como ECV menores la claudicación intermitente (enfermedad arterial periférica) y la trombosis venosa profunda⁶.

A pesar de la relevancia de la IPE, las limitaciones de las pruebas diagnósticas de que disponemos dificultan su diagnóstico. Existen tanto métodos diagnósticos directos e indirectos.

Se entiende por directos aquellos que estimulan el páncreas (células acinares y ductales) usando secretagogos como secretina o colecistoquinina para después recoger y analizar la cantidad normal de contenido de la secreción pancreática. Son los test más sensibles, pero tienen el inconveniente de ser laboriosos, invasivos, costosos y molestos para el paciente. Solo está disponible en unos pocos centros. El test de intubación con sonda nasoyeyunal y el test endoscópico son dos ejemplos¹.

Los indirectos miden las consecuencias de la insuficiencia pancreática las cuales no aparecen hasta que la secreción normal enzimática ha declinado más de un 90%, por lo que son insensibles en estadios precoces. Incluyen la medida de la excreción de la grasa fecal o bioproductos de la digestión de enzimas pancreáticas como la elastasa y quimotripsina fecal o el tripsinógeno sérico. Otro método indirecto es la medición de dióxido de carbono en aliento producido por la degradación en el páncreas de triglicéridos marcados con carbono-13. Estos métodos están más disponibles¹.

La elastasa es una enzima pancreática que es secretada por el páncreas en el duodeno y se mantiene intacta en todo su tránsito por el intestino. Su concentración en la heces refleja el estado de la función pancreática exocrina y no se ve influenciada por el hecho de que el paciente está en terapia con enzimas pancreáticas. En la **Tabla 1** se exponen las ventajas e inconvenientes de este método diagnóstico^{1,7,8}.

Su principal limitación es que se trata de un método poco sensible en estadios precoces de IPE^{1,7,8}. En estos casos

Tabla 1. Pros y contras de la elastasa fecal como método diagnóstico de IPE.

Ventajas	Inconvenientes
Fácil, no invasivo y económico	Menor sensibilidad en estados precoces (60%) Falso negativo
Resultados no alterados por uso de enzimas pancreáticas	No puede usarse para evaluar eficacia y adherencia al tratamiento
Alta sensibilidad y especificidad en estadios avanzados (90-95%)	Alteración en enfermedades de la mucosa de intestino delgado Falso positivo
	Muestra de heces no formada Falso positivo

nos podemos ayudar de manifestaciones clínicas secundarias a malnutrición o un mayor tiempo de evolución de la enfermedad que nos hagan sospechar el desarrollo de IPE en un estadio precoz. También debemos considerar si los valores de EF obtenidos se encuentran próximos al punto de corte definitivo para IPE. Todas estas variables nos deben orientar hacia la instauración precoz del tratamiento enzimático sustitutivo.

En algunos estudios la elastasa fecal se ha planteado como prueba para la detección de IPE en grupos de riesgo⁹. Aunque no se trata del *gold standard* para el diagnóstico, se trata de un método con múltiples ventajas (ya descritas en la **Tabla 1**) que lo hacen de más fácil aplicación en la práctica clínica diaria. De hecho, la elastasa fecal podría llegar a plantearse como método de apoyo al diagnóstico de pancreatitis crónica. Por un lado debemos tener en cuenta el *gold estándar* para el diagnóstico es la ecoendoscopia, la cual resulta un método invasivo no disponible en todos los centros. Por otra parte, la primera causa de IPE es la pancreatitis crónica, seguida en frecuencia por la fibrosis quística y cirugía pancreática, ambas fácilmente identificables. Esto unido al elevado VPP de la elastasa fecal para IPE, nos facilitaría la orientación diagnóstica hacia pancreatitis crónica en aquellos pacientes con el contexto clínico adecuado.

En cuanto a las perspectivas de futuro, la metabolómica se plantea como un nuevo método diagnóstico en el futuro. Ya hay estudios que han conseguido identificar perfiles de metabolitos que permiten diferenciar adenocarcinoma de páncreas y pancreatitis crónica¹⁰. Dada la trascendencia que tiene en el pronóstico de la pancreatitis crónica el desarrollo de IPE, en nuestra población de estudio se está analizando la metabolómica para intentar identificar metabolitos que consigan dicha diferenciación. Los resultados iniciales con veintiún pacientes muestran que con un grupo de siete metabolitos se consiguen diferenciar el 100% de los sujetos con pancreatitis crónica de los sujetos sanos del grupo control.

Conclusiones

El diagnóstico de IPE es fundamental para poner el tratamiento enzimático sustitutivo adecuado y evitar riesgo de malnutrición y desarrollo de eventos cardiovasculares. La elastasa fecal constituye un método diagnóstico rápido y sencillo para

este propósito. Ante nuestra experiencia se plantea extender su determinación de forma rutinaria a otros grupos con patologías de riesgo para desarrollar IPE como puede ser la fibrosis quística o cirugía pancreática.

Bibliografía

1. Afghani E, Sinha A, K. Singh V. An Overview of the Diagnosis and Management of Nutrition in Chronic Pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014 Jun; 29(3): 295-311.
2. Lindkvist B, Dominguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, Castineiras-Alvarino M, Nieto-Garcia L, Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012;12(4):305-10.
3. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Gastroenterol Rep* 2007; 9(2): 116-122.
4. de la Iglesia-García D, Vallejo-Sendra N, Iglesias-García J, López-López A, Nieto L, Domínguez-Muñoz JE. Increased Risk of Mortality Associated With Pancreatic Exocrine Insufficiency in Patients With Chronic Pancreatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2017.
5. Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kuhlmann L, Schütte AA et al. Development and Validation of a chronic pancreatitis prognosis score in 2 independent cohorts. *Gastroenterology* 2017; 153 (6): 1544-54.
6. Vallejo-Sendra N, De la Iglesia-García D, López-López A, Iglesias-García J, Nieto-García L, Domínguez-Muñoz JE. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis (CP). *Pancreatology*. 2016;16(3):S80
7. Chowdhury RS, Forsmark CE, Review article: Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17(6):733-750
8. Ahmad Anaizi, Phil A. Hart. Darwim L Conwell. Diagnosing Chronic Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017 62: 1713-1720
9. Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Löhr MJ. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 test. *Digestive Diseases and Sciences* 2017 mya; 62(5): 1119-30.
10. Lindahl A, Heuchel R, Forshed J, Lehtiö J, Löhr M and Nordström A. Discrimination of pancreatic cancer and pancreatitis by LC-MS metabolomics. *Metabolomics* 2017; 13(5):61.

INCONTINENCIA FECAL

FECAL INCONTINENCE

D. López-Peñas

Hospital Infanta Margarita De Cabra. Córdoba.

Palabras clave: incontinencia fecal, diagnóstico, tratamiento.

Keywords: fecal incontinence, diagnosis, treatment.

Definición

La incontinencia fecal (IF) funcional se define en base a los criterios Roma III como el paso recurrente incontrolable de materia fecal durante al menos tres meses en un individuo mayor de cuatro años. Con posterioridad los criterios Roma IV han incluido la presencia de escapes al menos dos veces en un periodo de cuatro semanas en lugar del concepto “*recurrente*” y no hace distinción etiológica como Roma III que diferenciaba entre causa estructural o neurogénica¹. El conocimiento de esta entidad requiere conocer la anatomía del suelo pélvico, en especial los músculos implicados en los mecanismos de continencia (Figuras 1 y 2).

Epidemiología

Se estima que tiene una prevalencia del 5%; muy probablemente subestimada por ser con frecuencia un síntoma oculto, a menudo en pacientes institucionalizados. Aumenta con la edad de modo que su prevalencia se sitúa, según recientes estudios, en torno al 20% de los pacientes mayores de 65 años² y otros trabajos la sitúan en más del 56% de pacientes institucionalizados.

Por otro lado, es mucho más frecuente en el sexo femenino, por su relación con los cambios anatomofisiológicos resultantes de los embarazos y partos,

De acuerdo con el material no contenido nos encontramos un 60% de IF para gases, un 54% para heces líquidas y un 36% para heces sólidas³.

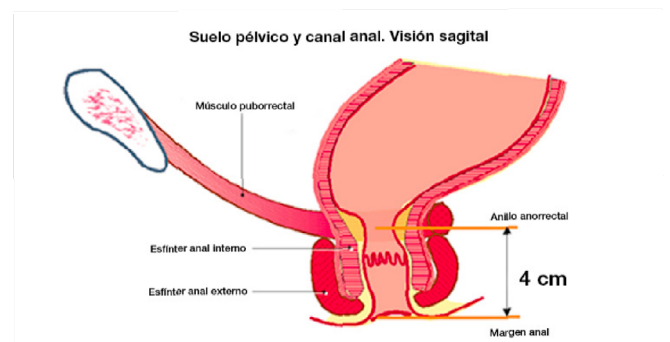


Figura 1

Anatomía funcional del ano y suelo pélvico.

CORRESPONDENCIA

Diego López Peñas
Hospital Infanta Margarita
14940 Cabra (Córdoba)
dlpymtbs@hotmail.com

Fecha de envío: 26/11/2018
Fecha de aceptación: 06/07/2018

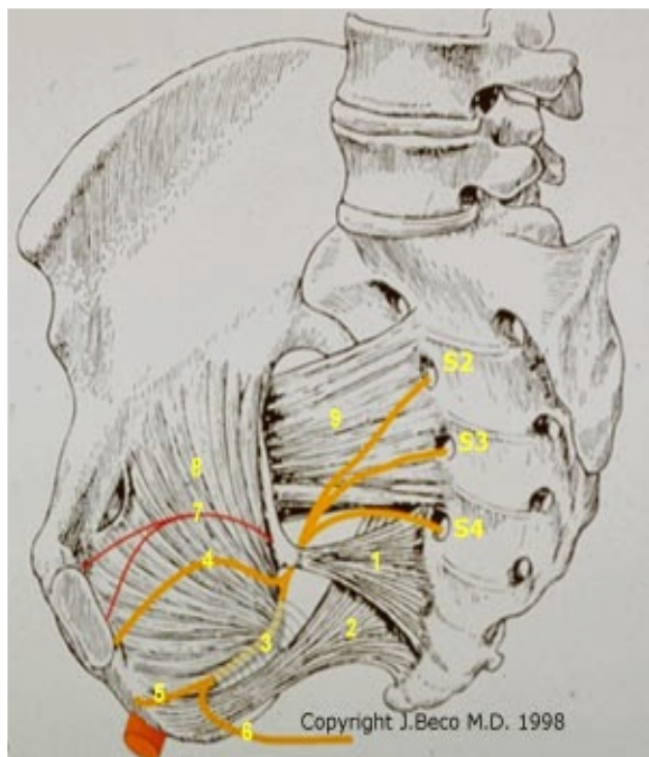


Figura 2 Recorrido del nervio pudendo.

Los datos epidemiológicos deben interpretarse cuidadosamente por tratarse de una infradiagnosticada por los motivos señalados anteriormente⁴.

Importancia

La importancia de la IF viene derivada de la afectación psicosocial que supone con un amplio menoscabo en la calidad de vida. Dicho menoscabo se ha intentado cuantificar mediante cuestionarios de calidad de vida e como el FIQL⁵, del cual se ha validado una versión española⁶. Mencionar además la Escala clínica de Wexner útil en la evaluación del suelo pélvico (**Tabla 1**). Otro apartado menos cuantificado es el de las importantes implicaciones socioeconómicas que derivan de la IF.

Etiopatogenia

Su relación con la edad avanzada es consecuencia de su origen multifactorial en relación a distintos cambios que se asocian con la misma: esclerosis y debilitamiento muscular, denervación, afectación neurológica central, impactaciones fecales más frecuentes, etc⁷.

El predominio femenino de la IF se deriva de la patología obstétrica que es la causa más frecuente como partos prolongados, recién nacidos de elevado peso, partos instrumentales, episiotomía, desgarró anal de tercer grado, partos domiciliarios, gemelares y múltiples. En relación a este último aspecto el porcentaje de IF en primíparas es del 35% y en múltiparas del 44%. Los cambios

Tabla 1. Escala de Wexner.					
	Nunca	<1 vez mes	>1 vez mes <1 vez semana	>1 vez semana <1 vez día	>1 vez día
Incontinencia heces sólidas	0	1	2	3	4
Incontinencia heces líquidas	0	1	2	3	4
Incontinencia a gas	0	1	2	3	4
Uso compresa o pañal	0	1	2	3	4
Alteración de la vida social	0	1	2	3	4

neuromusculares acontecidos durante el parto son los responsables de IF que, si bien en una zona inicial no se tienen porque manifestar, con el paso de los años debido a los factores relacionados con la edad terminan por aparecer⁷.

Las alteraciones neurológicas tanto centrales encefálicas como la demencia o el ictus como medulares o de las raíces sacras S2, S3 y S4 ocasiona la pérdida del control voluntario de la incontinencia tanto por déficit de sensibilidad rectal, lo que lleve a que en muchas ocasiones se asocia estreñimiento, como por denervación muscular. Un buen ejemplo es lo que se conoce como neuropatía del suelo pélvico por afectación del nervio pudendo que ocasiona un descenso del suelo pélvico, y es que más habitual en pacientes con situación de distensión crónica habitual de dicho nervio, de recorrido infructuoso especialmente en múltiparas y pacientes con estreñimiento crónico⁷.

La cirugía anal previa, en especial aquella que afecte a la musculatura esfinteriana como la fistulectomía, esfinterotomía lateral interna, hemorroidectomía o dilatación anal se asocia igualmente a incontinencia.

Otras alteraciones morfológicas como el prolapso rectal que se asocia con un 50 a 75%, intususcepciones o periné descendente se asocian a IF.

Otras causas pueden ser las lesiones traumáticas de suelo pélvico y área esfinteriana y la diabetes mellitus; en cualquier caso lo más frecuente es que se trate de una patología multifactorial en la que en cada paciente tenga lugar más de una causa^{7,8}.

Abordaje diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico en base a los criterios de Roma; si bien es necesario confirmar su existencia y realizar una gradación de la misma.

Anamnesis

La base es la realización de una anamnesis cuidadosa en una situación de intimidad con el paciente, en la que se debe preguntar por el número de deposiciones diarias, si hay urgencia o sensación de heces previa, manchado de ropa interior y consistencia de las heces emitidas.

Hay que preguntar por antecedentes quirúrgicos, obstétricos, de estreñimiento previo y por la toma de fármacos que ocasionen relajación anal o diarrea.

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con la pseudoincontinencia ocasionada por la diarrea intensa.

No olvidar preguntar por el grado de afectación en la calidad de vida, cumplimentando para mayor precisión escalas específicas.

Los diarios de seguimiento del paciente a cumplimentar por el paciente diariamente ayudan a detectar la falta de cumplimiento o la ineficacia del tratamiento⁷.

Exploración

La exploración es fundamental empezando por una inspección del periné para identificar su descenso (objetivable mediante el empleo de perineómetro) y la presencia de lesiones o cicatrices.

El tacto anal para detectar lesiones, cicatrices y lesiones del tabique rectovaginal. Se debe realizar siempre de forma dinámica empezando por el tacto en reposo, para evaluar el tono del esfínter anal interno de musculatura involuntaria, durante la tos para valorar escapes durante la misma y el reflejo tusígeno, durante la contracción voluntaria para valorar la musculatura estriada voluntaria dependiente del esfínter anal interno y del músculo puborrectal (fibras que forman parte del músculo elevador del ano) que forman una lazada anterior en el tercio superior del canal anal y por último durante la maniobra defecatoria para descartar disinerxia defecatoria o detectar prolapsos o intususcepción.

El tacto rectal nos permite detectar masas, fecalomas y rectocele o enterocele⁷.

Técnicas diagnósticas

La manometría anorrectal es la técnica inicial y fundamental en el diagnóstico. Nos permite realizar el perfil presivo (en reposo y contracción voluntaria para estudio de los músculos señalados), la sensibilidad rectal, la presencia del reflejo rectoanal inhibitorio (RRAI) y la compliance rectal que serán comentados en otros capítulos⁸.

La realización de un test de perfusión de solución salina intrarrectal mediante la infusión de 1.500 cc de suero calentado a lo largo de treinta minutos, nos permite cuantificar el grado de IF y monitorizar la respuesta al tratamiento para el control evolutivo de la IF. Se considera normal un porcentaje de retención superior al 80%; aunque elevaciones en el porcentaje de retención aún inferiores al 80% consiguen una mejoría en la calidad de vida del paciente⁹.

La determinación del tiempo latencia nervios pudendos (**Figura 3**) nos permite diagnosticar y cuantificar el origen neurológico de la IF, así como orientar el tratamiento más adecuado a cada en virtud de la indemnidad de la inervación muscular esfinteriana¹⁰.

La ecografía endoanal (**Figura 4**) nos permite valorar y graduar el componente muscular de la incontinencia valorando el grado de lesión de los 3 músculos fundamentalmente implicados (los esfínteres interno y externo y el puborrectal) así como la existencia de patología asociada (abscesos, fístulas, etc.)¹¹.

La videodefecografía radiológica y mediante resonancia magnética (**Figura 5**) tiene un carácter dinámico que nos ofrece una visión morfofuncional de la contracción voluntaria y de la maniobra defecatoria, siendo especialmente útil en la detección de patología rectal como el rectocele, enterocele, el periné descendente y la intususcepción¹².

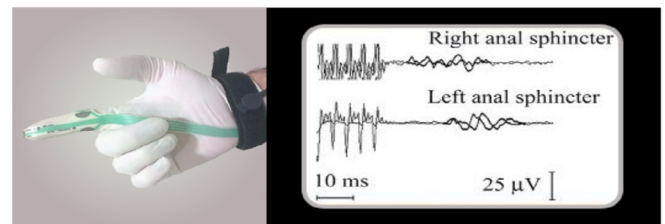


Figura 3

Estudio de latencia de nervios pudendos.

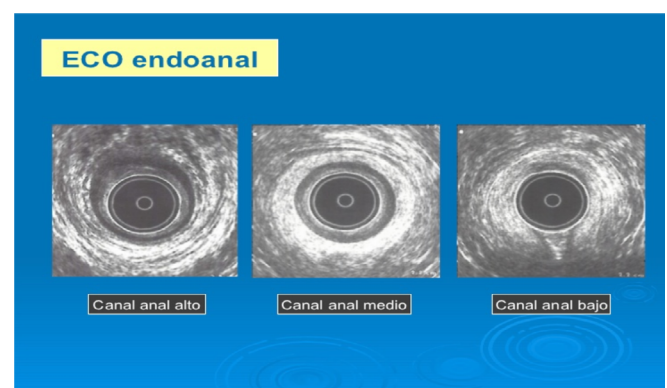


Figura 4

Ecografía endoanal por segmentos del canal anal.

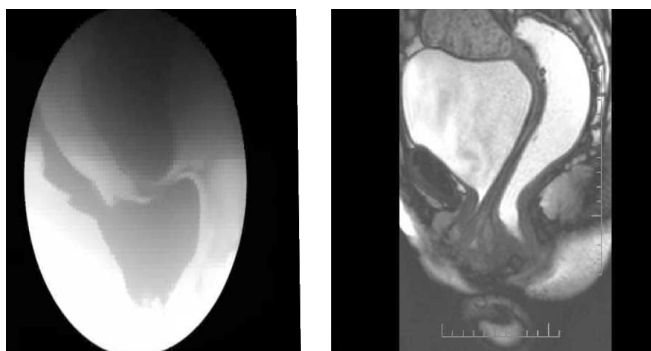


Figura 5

Videodefecografía radioscópica y por RMN.

Tratamiento

Existen causas concretas de hepatopatía que pueden agravar, per sé, el desequilibrio hemostático, como ocurre con el consumo enólico. Éste, además de inhibir directamente la agregación plaquetaria, suele acompañarse de déficits nutricionales que pueden disminuir la maduración de megacariocitos, aumentando la plaquetopenia. En sentido opuesto, puede disminuir la fibrinolisis, lo que promovería la trombogénesis.

Como fármacos que puedan ayudar al tratamiento sintomático de la incontinencia tenemos los formadores de volumen fecal a base de fibra para darle forma a las heces y facilitar la sensibilidad rectal. Para disminuir el tiempo de tránsito colónico y favorecer el endurecimiento de las heces como la loperamida o los quelantes de sales biliares. En los casos de incontinencia asociada a impactación fecal como en la encopresis, los pasos serían el tratamiento evacuador y posteriormente la administración de laxantes y la posterior programación de enemas¹³.

La reeducación rectoanal o *biofeedback* (Figura 6) es la técnica inicial más empleada y la más estudiada en la IF que ha mostrado su efectividad en diferentes estudios¹⁴⁻¹⁶. El objetivo fundamental es incrementar la capacidad de contracción de la musculatura esfinteriana voluntaria (puborrectal MPR y esfínter

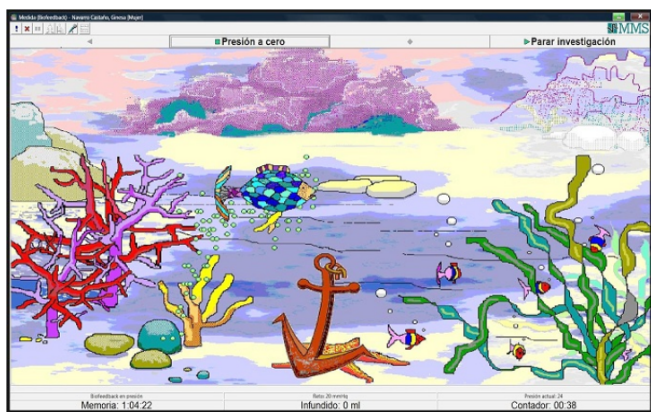


Figura 6

Sesión de *biofeedback*.

anal externo EAE) ante menor sensación ocupación rectal de forma progresiva mediante una maniobra correcta y coordinada.

Ello se consigue bajo visión directa y con control visual y auditivo, a veces con imágenes llamativas visualmente para los niños del perfil de presiones del paciente. No es incompatible con la cirugía pudiendo emplearse de forma complementaria antes y después de la cirugía¹⁴⁻¹⁷.

Si no se dispone de un aparato de manometría un simple plan de rehabilitación basado en las medidas que se trabajan durante el *biofeedback* puede ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El tratamiento quirúrgico incluye en los casos menos graves desde la reparación de los defectos musculares del aparato esfinteriano mediante reparación de los músculos EAE + MPR mediante esfinteroplastias hasta la realización de aposiciones, plicaturas, o solapamiento. Un 70% de los pacientes sometidos a esfinteroplastia anterior tuvieron mejoría clínica, pero sólo un 55% consideraron que su continencia había mejorado; si bien un 45% estuvieron satisfechos con la cirugía¹⁸.

Cuando existe marcada ausencia muscular se pueden emplear técnicas de transposición de otros músculos: gracilis, glúteos con/sin neuroestimuladores, colocación de un esfínter artificial. Las técnicas más complejas exigen la valoración cuidadosa de su potencial beneficio, ya que no están exentas de morbilidad¹⁹.

Las nuevas técnicas incluyen la neuroestimulación tibial o de raíces sacras (Figura 7) que está aumentando progresivamente su implantación en nuestro país con una efectividad demostrada en diferentes series de casos; así pues un estudio multicéntrico doble ciego de 34 pacientes con neuroestimulación sacra demostró que 24 (89%) mejoraron durante el tratamiento activo de un mes comparado con placebo (63%)²⁰. Estos resultados para la neuroestimulación tibial pueden llegar hasta el 70%. Existen otras técnicas como la administración de radiofrecuencia (método SECCA*) y otras que buscan aumentar la superficie del canal anal empleando politetrafluoroetileno, grasa autóloga, colágeno tratado con glutaraldehído (GAX), macro-moléculas sintéticas como cuentas de óxido de circonio cubiertas de carbón y silicona inyectable. La aplicación de técnicas de magnetismo o el empleo de células madre continúan aún en estudio²⁰⁻²².

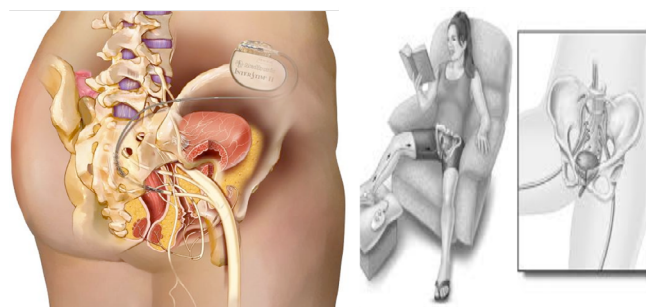


Figura 7

Neuroestimulación sacra y tibial posterior.

La realización de una colostomía definitiva; aunque habitualmente es considerada como el último recurso, debe ser considerada. En un estudio hasta un 84% de pacientes "probablemente" o "definitivamente" debieron de tener el estoma (comparado al tratamiento previo); aún más, la satisfacción global con el estoma fue calificada como 9/10. No obstante, llegado este momento, una alternativa mejor aceptada para el paciente puede ser la realización de enemas anterógrados a través de una cecostomía. No se debe perder de vista que el objetivo de cualquier tratamiento en la IF debe perseguir la mejoría de la calidad de vida^{23,24}.

Conclusiones

La IF tiene una prevalencia subestimada, con importantes implicaciones en calidad de vida y socioeconómicas. Su etiología es multifactorial. El abordaje diagnóstico debe ser secuencial desde una correcta anamnesis y exploración, pasando por la manometría anorrectal como técnica complementaria más importante hasta otros medios diagnósticos como la ecografía endoanal, el tiempo de latencia de nervios pudendos o la defecografía, por lo que resulta importante contar con medios diagnósticos para médicos especialistas en gastroenterología. El tratamiento resulta efectivo pero aún resulta poco empleado y abarca inicialmente desde las medidas rehabilitadoras de *biofeedback* hasta la cirugía, la neuroestimulación y nuevas técnicas que precisan contar con una valoración diagnóstica completa morfofuncional para garantizar el éxito terapéutico.

Bibliografía

1. Sebastián Domingo J.J. The new Rome IV of functional digestive disorders in clinical practice. *Med Clin (Barc)* 2017; 148: 464-468
2. Neil N, Inglese G, Manson A, Townshend A. A Cost-Utility Model of Care for Peristomal Skin Complications. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016; 43: 62-68
3. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999; 44: 77-80
4. Sharma A, Yuan L, Marshall RJ, Merrie AE, Bissett IP. Systematic review of the prevalence of faecal incontinence. *Br J Surg* 2016 Nov; 103: 1589-1597
5. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, Kane RL, Mavrantonis C, Thorson AG et al. Faecal incontinence quality of life scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 9-16
6. Mínguez M, Garrigues V, Soria MJ, Andreu M, Mearin F, Clave P. Adaptation to Spanish language and validation of the fecal incontinence quality of life scale. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 490-499
7. Muñoz-Yagüe T, Solís-Muñoz P, Ciriza de los Ríos C, Muñoz-Garrido F, Vara J, Solís-Herruzo JA. Faecal incontinence in men: causes and clinical and manometric features. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7933-7940
8. Roig JV, Villoslada C, Lledó S, Solana A, Buch E, Alós R et al. Prevalence of pudendal neuropathy in fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 952-958
9. Bharucha AE, Fletcher JG, Harper CM, Hough D, Daube JR, Stevens C et al. Relationship between symptoms and disordered continence mechanisms in women with idiopathic faecal incontinence. *Gut* 2005; 54: 546-555
10. Olson CH. Diagnostic testing for fecal incontinence. *Clin Colon Rectal Surg* 2014; 27: 85-90
11. Albuquerque A. Endoanal ultrasonography in fecal incontinence: Current and future perspectives. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7: 575-581
12. Fletcher JG, Busse RF, Riederer SJ, Hough D, Gluecker T, Harper CM et al. Magnetic resonance imaging of anatomic and dynamic defects of the pelvic floor in defecatory disorder. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 399-411
13. Van Koughnett JA, Wexner SD. Current management of fecal incontinence: choosing amongst treatment options to optimize outcomes. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 9216-9230
14. Lee HJ, Jung KW, Myung SJ. Technique of functional and motility test: how to perform biofeedback for constipation and fecal incontinence. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 532-537 doi: 10.5056/jnm.2013.19.4.532. Epub 2013 Oct 7
15. Jodorkovsky D, Dunbar KB, Gearhart SL, Stein EM, Clarke JO. Biofeedback therapy for defecatory dysfunction: "real life" experience. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 252-255
16. Vonthein R, Heimerl T, Schwandner T, Ziegler A. Electrical stimulation and biofeedback for the treatment of fecal incontinence: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 1567-1577 doi: 10.1007/s00384-013-1739-0. Epub 2013 Jul 31
17. Rao SS, Benninga MA, Bharucha AE, Chiarioni G, Di Lorenzo C, Whitehea WE. ANMS-ESMN Position paper and consensus guideline on biofeedback therapy for anorectal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 594-609 doi: 10.1111/nmo.12520. Epub 2015 Apr 1
18. Brown SR, Wadhawan H, Nelson RL. Surgical for faecal incontinence in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(7):CD001757 doi: 10.1002/14651858.CD001757.pub4
19. Forte ML, Andrade KE, Lowry AC, Butler M, Bliss DZ, Kane RL. Systematic Review of Surgical Treatments for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2016; 59: 443-469
20. Leroi AM, Parc Y, Lehur PA, Mion F, Barth X, Rullier E et al. Efficacy of sacral nerve stimulation for fecal incontinence: Results of a multicenter double-blind crossover study. *Ann Surg* 2005; 242: 662-669
21. Halland M, Talley NJ. Fecal Incontinence. Mechanisms and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28: 57-62
22. Rao SS. Current and emerging treatment options for fecal incontinence. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 752-764

23. Chéreau N, Lefèvre JH, Shields C, Chafai N , Lefrancois M, Tired E et al. Antegrade colonic enema for faecal incontinence in adults: long-term results of 75 patients. *Colorectal Dis* 2011; 13: e238-242

24. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Funcional Anorectal Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1510-1518

ALTERACIONES DE LA HEMOSTASIA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

ALTERATIONS OF HEMOSTASIS IN LIVER CIRRHOSIS

I. Llamas-Bellido, C. Molina-Maldonado, M. Estévez-Escobar

APES Hospital de Poniente. El Ejido. Almería.

Resumen

La cirrosis hepática va ligada a importantes alteraciones hematológicas afectando a los mecanismos de hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis. En los últimos años, se ha demostrado que las alteraciones se asocian no solo a eventos hemorrágicos sino también trombóticos, dentro de un equilibrio hemostático rebalanceado. Los parámetros analíticos clásicos para medir la coagulación no reflejan, en el paciente cirrótico, la verdadera situación de la hemostasia, ni el riesgo de trombosis o hemorragia. Todo esto ha llevado a que cambien las recomendaciones en relación con el riesgo trombótico, en especial en la hospitalización, y a que se proponga un abordaje terapéutico precoz en la trombosis portal. En la presente revisión, se analizan los fenómenos fisiopatológicos hematológicos observados en este área, la interpretación de los resultados analíticos habituales, y los fenómenos clínicos asociados, así como su abordaje recomendado.

Palabras clave: cirrosis, coagulación hemostasia, trombosis, anticoagulación, hemorragia.

Abstract

Cirrhosis of the liver is linked to important haematological alterations affecting the mechanisms of primary haemostasis, coagulation and fibrinolysis. In recent years, it has been shown that the alterations are associated not only with hemorrhagic but also thrombotic events, within a rebalanced hemostatic balance. The classical analytical parameters for measuring coagulation do not reflect, in the cirrhotic patient, the true situation of the hemostasis, nor the risk of thrombosis or hemorrhage. All this has led to a change in recommendations regarding thrombotic risk, especially in hospitalisation, and to the proposal of an early therapeutic approach to portal thrombosis. In this review, we analyze the pathophysiological hematological phenomena observed in this area, the interpretation of the usual analytical results, and the associated clinical phenomena, as well as their recommended approach.

Keywords: cirrhosis, coagulation hemostasis, thrombosis, anticoagulation, bleeding.

Introducción

La cirrosis hepática va ligada a importantes alteraciones hematológicas afectando a los mecanismos de hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis. Durante mucho tiempo, se ha pensado que la trombocitopenia e hipertensión portal (HTP) junto con el déficit de factores procoagulantes conferían un riesgo hemorrágico aumentado a esta enfermedad, explicando así la prolongación de tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina activado (TP y TTPA) típica de estos pacientes. Recientemente, con evidencia

CORRESPONDENCIA

Matías Estévez Escobar
APES Hospital de Poniente.
04700 El Ejido (Almería).
matiasesteveze@gmail.com

Fecha de envío: 25/02/2018
Fecha de aceptación: 08/04/2018

aportada por la literatura y práctica clínica, se pone de manifiesto un desbalance entre factores procoagulantes y anticoagulantes lo cual genera un equilibrio dinámico de forma neta pudiendo resultar en una coagulación normal o incluso con presencia de mayor riesgo de fenómenos trombóticos bajo determinadas circunstancias¹.

Fisiología de la Hemostasia

El mecanismo de la hemostasia comprende aquellos procesos fisiológicos que van encaminados a detener el sangrado de un vaso lesionado. En ella participan tanto elementos celulares como humorales y se podría dividir en tres subprocesos interrelacionados:

El primero de ellos es la hemostasia primaria, la cual se inicia con la interacción plaquetaria y del colágeno de la superficie subendotelial expuesto a través de receptores, conllevando finalmente a la formación del trombo plaquetario. Este proceso está mediado por la adherencia de proteínas plasmáticas, siendo la más importante de ellas el factor de Von Willebrand (FvW). El FvW desempeña funciones fundamentales para el inicio de la coagulación ya que facilita la adhesión plaquetaria a la pared del vaso, participa en la agregación plaquetaria y es la proteína portadora del factor VIII inhibiendo su degradación. Una vez se produce la unión entre FvW, plaquetas y colágeno vascular de la matriz extracelular, se produce la activación plaquetaria en la cual se liberan los gránulos cuyo contenido favorece el reclutamiento y agregación plaqueta para la síntesis del trombo plaquetario.

La coagulación (o hemostasia secundaria) consiste en la formación de puentes entrecruzados de fibrina por los factores de coagulación.

El proceso se inicia con la exposición del factor tisular (FT) al factor VII formándose así un complejo activo que activa a su vez a los factores IX y X. La activación del factor X da paso a la vía común de la coagulación la cual cataliza la conversión de protrombina (o factor II) a trombina. A este paso se puede llegar bien a través de la vía extrínseca (o del factor tisular), descrita anteriormente o por la intrínseca (o de contacto), la cual podría resumirse como la amplificación y regulación de la génesis de trombina a través de la activación secuencial de los factores XII, XI y IX.

La vía común de la coagulación se inicia con la activación del factor X que junto con el factor V activado, iones de calcio y fosfolípidos producen la conversión del fibrinógeno en fibrina. Con la activación del factor XIII se forman puentes insolubles de la misma originando finalmente coágulos estables de fibrina.

En condiciones normales, la génesis de trombina está regulada por un sistema anticoagulante en el cual participan la antitrombina, la proteína C (activada por la interacción entre la trombina y su receptor, la trombomodulina), la proteína S (que actúa como cofactor de la anterior) y el inhibidor de la vía del factor tisular. La antitrombina ejerce su función anticoagulante, por un lado, mediante la inhibición directa de la trombina, y por otro, indirectamente, a través de la inhibición de los factores IX, X y XI. Con la activación de la proteína C y S se inhibe la formación

de trombina al inhibir a los factores V y VIII activados. El equilibrio entre estos dos sistemas es el responsable de que no haya una formación patológica de trombina, formación excesiva de coágulos ni sangrado no controlado.

El depósito de fibrina también conlleva la activación del sistema fibrinolítico, otro sistema que inhibe la excesiva formación de coágulos. El principal efector es la plasmina, regulada por dos activadores: activador tisular del plasminógeno (t-PA) y uroquinasa. La plasmina separa la fibrina en productos de degradación solubles. Los anti-activadores, entre ellos inhibidores específicos del t-PA o el inhibidor alfa-2-antiplasmina, también regulan el sistema con actividad anti fibrinolítica, creando así un balance entre factores pro y anti-fibrinolíticos necesario para prevenir la generación incontrolada de plasmina y la hipo o hiperfibrinolisis.

Alteraciones de las Hemostasia en la cirrosis hepática

En la hepatopatía crónica hay una serie de alteraciones que hacen que lo anterior no se cumpla de manera efectiva. Los múltiples cambios en los mecanismos relacionados con la hemostasia que pueden tanto promoverla como inhibirla se pueden explicar por numerosos motivos. Por una parte, hay una reducción en la capacidad de síntesis del hígado causando un descenso de la mayoría de factores implicados en el proceso de la coagulación (tanto pro como anticoagulantes) y de la fibrinólisis. La coagulación intravascular que se produce en enfermedades crónicas (en las que la cirrosis está incluida), además, consume plaquetas y factores procoagulantes.

Por otra parte, la activación sistémica de las células endoteliales liberan factores hemostáticos como el óxido nítrico y el FvW aunque también factor VIII y t-PA.

Por último, en los casos con esplenomegalia secundaria a la HTP, se produce el secuestro esplénico de las plaquetas donde se destruyen. No es el único mecanismo para el déficit plaquetario, ya que también se produce menos trombopoyetina hepática, además de producirse una alteración funcional cualitativa de las mismas.

En la cirrosis hepática, pues, el normal equilibrio entre elementos pro y anti-coagulantes se ve amenazado por las alteraciones a nivel de la hemostasia primaria, coagulación y fibrinólisis las cuales repercuten en las vías pro y antihemostática². Las alteraciones típicamente ligadas a la hepatopatía crónica se resumen en la **Tabla 1**.

Como se menciona anteriormente, estos eventos desembocan en un "re-balance" adaptado a las nuevas circunstancias, el cual goza de menor estabilidad que aquel presente en sujetos sanos lo cual podría explicarse en parte por una reducción de los factores tanto pro como anticoagulantes así como por la perturbación de la coagulación asociada a procesos concurrentes de estos pacientes como infecciones, hemorragia, encefalopatía o fallo renal³. Todos estos cambios pueden tener repercusión clínica incrementando el riesgo de eventos hemorrágicos y trombóticos en el paciente cirrótico. Se ha comprobado, además, que la magnitud de dichas alteraciones va en consonancia con el grado

de insuficiencia hepática tal y como indica el estudio de casos y controles realizado por A. Tripodi *et al.*⁴ donde se comparan los niveles de diversos factores pro y anticoagulantes en el suero de sujetos sanos y cirróticos estadiados según Child-Pugh. Se observó, al cuantificar los factores implicados, que las alteraciones en los factores que conducían a un estado hiper o hipocoagulante eran tanto mayores cuanto mayor era el Child-Pugh.

Tabla 1. Alteraciones de elementos de la hemostasia típicamente asociadas a cirrosis hepática.

	Mecanismos pro-hemorrágicos (anti-hemostáticos)	Mecanismos pro-trombóticos (pro-hemostáticos)
Hemostasia primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocipenia • Alteración de la función plaquetaria • Déficit de trombopoyetina • Incremento de óxido nítrico y prostaciclina 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento FvW • Déficit ADAMTS13
Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> • Descenso de factores II, V, VII, IX, X, XI • Déficit de vitamina K • Disfibrinogenemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Incremento de factor VIII • Descenso de proteína C y S, antitrombina cofactor II de la heparina
Fibrosis	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles bajos de α2-antiplasmina, factor XIII y TAFI • Niveles altos de t-PA 	<ul style="list-style-type: none"> • Niveles bajos de plasminógeno

A continuación, iremos desglosando los diferentes elementos implicados en la alteración de la hemostasia en la hepatopatía crónica, y las herramientas con las que contamos para su medición.

Hemostasia primaria

En el paciente cirrótico, existe una menor cantidad de plaquetas debido, como ya se ha señalado, a una mayor destrucción de las mismas por alteraciones en la hemodinámica y por el hiperesplenismo acompañante a la HTP, así como por una reducción de síntesis hepática de trombopoyetina, hormona fundamental para el proceso de la trombopoyesis o génesis plaquetaria. Además de la alteración en número, existe una alteración en su función de adhesión. En los primeros estudios, se puso de manifiesto que hasta un 40% de los pacientes cirróticos presentan, en efecto, un mayor tiempo de hemorragia o sangría siendo más prolongado que en sujetos sanos y proporcional al grado de disfunción hepática⁵ (>10 minutos). Subsiguientes estudios utilizaron la desmopresina, fármaco similar a la vasopresina utilizado en la enfermedad de Von Willebrand para normalizar el tiempo de sangría, pero observaron que no servía para acortarlo en la cirrosis; con lo que no parece por lo tanto un parámetro que refleje claramente la agregación plaquetaria desaconsejándose hoy por hoy su uso para medir las alteraciones funcionales de la hemostasia primaria en estos pacientes.

En el seno de un descenso en el número y función de las plaquetas, se produce un aumento del FvW que actúa preservando de forma compensatoria un estado normal de la

función plaquetaria⁶. Este hecho se ha puesto de manifiesto en experimentos in vitro que demuestran la adhesión plaquetaria a superficies trombogénicas usando flujo sanguíneo en condiciones de trombocitopenia cirrótica donde la adhesión plaquetaria está de hecho estimulada por los altos niveles de FvW presentes en el plasma. Además, la proteasa ADAMTS13 al encontrarse disminuida promovería la actividad de este factor al disminuir la proteólisis del mismo, aunque esta hipótesis todavía requiere confirmación⁷.

Hemostasia secundaria: hipocoagulabilidad

En cuanto a la coagulación, el déficit de síntesis hepática de procoagulantes se asocia a un déficit también de antitrombóticos. Para valorar la coagulación, nos valemos de diferentes parámetros de laboratorio, entre ellos el tiempo de protrombina (TP) con sus valores derivados (International Normalized Ratio, INR), que miden la actividad de la vía extrínseca y común, y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) que lo hace con la vía intrínseca y común de la coagulación. De forma tradicional se han usado e incorporado a las guías de práctica clínica valores arbitrarios de TP como punto de corte para reemplazar de manera profiláctica los factores de coagulación previa realización de procedimientos invasivos potencialmente hemorrágicos mediante transfusión. Se ha visto que el TP, no obstante, no parece predecir claramente el riesgo hemorrágico⁸, dado que refleja el déficit de factores procoagulantes, pero sin balancearlo con el de anticoagulantes, en especial la Proteína C. La génesis de trombina se ve inhibida por la trombomodulina, proteína presente en el endotelio vascular que actúa como el principal activador de la proteína C. El plasma y reactantes usados para medir el TP no contienen trombomodulina por lo que este test sería válido para medir la cantidad de trombina generada en función de los factores procoagulantes pero no la trombina inhibida por los factores anticoagulantes, siendo este último valor infraestimado especialmente al no poder cuantificar de manera exacta la actividad de la proteína C que no se activa completamente en ausencia de la trombomodulina. Para suplir esta carencia, se determinó el test de generación de trombina (TGA), el cual se basa en la activación de la coagulación por pequeñas cantidades de factor tisular y fosfolípidos cargados negativamente. De este modo se puso de manifiesto que, en los pacientes cirróticos compensados, se produce una cantidad normal de trombina en presencia de trombomodulina, siendo equiparable a la producida por sujetos sanos⁹. La generación y destrucción de trombina mediada por los factores pro y anticoagulantes respectivamente se recoge como una curva enfrentando tiempo y trombina generada, siendo el área bajo la curva, potencial endógeno de trombina (ETV), un índice de la cantidad de trombina generada conforme al balance entre factores pro y anticoagulantes dando así una medida más fiable del estado de la coagulación.

Ante esta múltiple interacción pobremente expresada en el TP, se ha observado en ensayos clínicos en pacientes con hemorragia que la administración de factores procoagulantes, en concreto factor VII-activado, puede alargar el TP aunque el efecto en este parámetro de laboratorio no se correlaciona con un beneficio clínico, no produciendo de este modo un mayor control en pacientes con hemorragia por varices o sometidos a hepatectomía^{10,11}. El uso de plasma fresco congelado (PFC) en este contexto podría parecer razonable ya que proporciona factores pro y anticoagulantes frente a la sola administración de factor

VII activado. No existen, no obstante, estudios aleatorizados que apoyen su uso preferente, y de hecho se ha realizado un estudio *in vitro* donde se objetiva una normalización del TP tras infusión de 15 mL/Kg PFC sin afectación de TGA¹². Estos resultados ofrecen dudas acerca de la transfusión de PFC en estos pacientes a las dosis anteriores, siendo dosis mayores peligrosas por la sobrecarga de líquidos consecuente y empeoramiento de la HTP.

Volviendo a los parámetros clásicos de medición, de todos es sabido que el INR es una variable de suma relevancia al formar parte de la escala MELD, que establece la prioridad en lista de espera de trasplante hepático (LETH). Además de sus limitaciones referidas para medir la hemostasia real del paciente, este índice presenta variabilidad en función de la tromboplastina usada en cada laboratorio como reactivo. En un estudio sobre pacientes cirróticos en LETH se analizó la variabilidad en la medición de bilirrubina, creatinina e INR según distintas metodologías¹³. Se obtuvo la mayor variabilidad en el INR, con valores que oscilaban en un 26% suponiendo esto un 20% de diferencia en la puntuación MELD. Para resolverlo, se han propuesto nuevos sistemas de estandarización^{14,15} pendientes de validación para su uso generalizado para pacientes con cirrosis (INR-liver) y aquellos que tomen anticoagulantes orales (INR-VKA).

Por último, es importante hacer una mención especial a la vitamina K, un importante cofactor para la carboxilación de los factores II, VII, IX y X. Esta vitamina liposoluble, en casos de déficit por malabsorción, colestasis o desnutrición, recupera rápidamente sus niveles si es administrada de forma exógena a dosis de 10 mg diarios durante 1-2 días. Esto no es así en los pacientes cirróticos en los que se produce una falta de síntesis de factores, no de vitamina K en sí, por lo que su uso no estaría justificado al demostrarse¹⁶ que no modifica los parámetros de la coagulación ni niveles de factores.

Hemostasia secundaria: hipercoagulabilidad

Se observa una incidencia del 0,5% de fenómenos tromboembólicos en los cirróticos ingresados independientemente de su estado de coagulación expresado mediante INR¹⁷. Ello responde a distintos mecanismos, no siendo uno de ellos la síntesis de trombina la cual se ha demostrado que es normal en presencia de trombomodulina lo cual se ve reflejado en el ratio de potencial endógeno de trombina con/sin trombomodulina obtenido, mayor en pacientes con cirrosis o con déficit puro de proteína C, haciendo sospechar una resistencia a la acción de esta sustancia anticoagulante endógena típica de los pacientes con cirrosis¹⁸. Sí parece que podría influir el aumento de la ratio F.VIII (aumentado)/proteína C (disminuida) frecuente en estos pacientes. Este índice se postula como uno de los más fiables predictores de hipercoagulabilidad en la cirrosis al observarse en estudios *in vitro*¹⁹ una atenuación de la hipercoagulabilidad al aportar la proteína C deficiente en esta entidad y explicando en parte el status procoagulante de estos pacientes.

Fibrinólisis

Además de los mecanismos previamente expuestos, contamos con la fibrinólisis, mediada por la plasmina (plasminógeno activado), que es capaz de disolver la fibrina. En esta fase de la

hemostasia se obtiene un equilibrio mediado por los agentes pro-fibrinolíticos como el activador tisular del plasminógeno entre otros, frente a la acción de los inhibidores del activador del plasminógeno como el Inhibidor de la Plasmina. Existe una alteración del normal equilibrio de la fibrinólisis, paralelamente a la del equilibrio en la coagulación, y en ausencia de test de laboratorio que mida la actividad fibrinolítica global, se han realizado estudios con mediciones puntuales de los factores descritos, siendo el Inh de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI) el más estudiado, aunque con resultados contradictorios en cuanto a la implicación de su déficit en el riesgo hemorrágico, dado que aparentemente dicho déficit se suple con el incremento de elementos de acción opuesta.

El uso de fármacos que inhiben la fibrinólisis para reducir el riesgo de hemorragia, como la aprotinina o el ácido tranexámico, demostraron en un metaanálisis²⁰ que reducían los requerimientos transfusionales en el contexto de trasplante hepático o cirugía hepática sin aumentar el riesgo de trombosis, pero en el resto de situaciones su uso no está justificado dado que su beneficio solo ha sido reportado en series de casos, escasas, y en su mayoría muy antiguas²¹.

Otros elementos que alteran la coagulación en la cirrosis

Comorbilidad

A estas alteraciones de la hemostasia propias de la cirrosis se suman las posibles alteraciones genéticas o adquiridas que pueden repercutir en el riesgo hemorrágico y trombótico sin estar necesariamente ligadas a la cirrosis.

En cuanto a las genéticas, la medición de antitrombina, proteínas C y S no son de utilidad en el cirrótico, ya que de por sí estarán disminuidos, y en un reciente metaanálisis²² parecen no tener relación con el riesgo de desarrollo de eventos trombóticos.

Ante pacientes con antecedentes familiares de trombosis venosa, sí que tiene utilidad descartar polimorfismos del Factor V (como el Factor V de Leiden), del Gen de la Protrombina y la expresión elevada de F.VIII, debido a que éstos sí han demostrado utilidad para la estratificación del riesgo de eventos trombóticos.

En caso de sospecha de síndrome antifosfolípido no se deberían solicitar test diagnósticos basados en la coagulación debido a la alteración basal de los mismos en la cirrosis, siendo mejor herramienta diagnóstica la presencia de anticardiolipina y antib2glicoproteína.

Sumado a lo anterior existen circunstancias adquiridas que se asocian tradicionalmente con un mayor riesgo trombótico, entre las cuales, algunas son comunes en el cirrótico, como los episodios frecuentes de hospitalización, la inmovilización (especialmente si se asocian encefalopatía, ascitis o sarcopenia), los elevados niveles estrogénicos, la edad avanzada y la más frecuente aparición de tumores, especialmente hepatocarcinoma.

Situaciones especiales según etiología de la cirrosis

Existen causas concretas de hepatopatía que pueden agravar, per sé, el desequilibrio hemostático, como ocurre con el consumo enólico. Éste, además de inhibir directamente la agregación plaquetaria, suele acompañarse de déficits nutricionales que pueden disminuir la maduración de megacariocitos, aumentando la plaquetopenia. En sentido opuesto, puede disminuir la fibrinólisis, lo que promovería la trombogénesis.

En enfermedades colestásicas como la colangitis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria, se ha evidenciado un *status* procoagulante en relación a una disminución de la capacidad fibrinolítica y aumento de factores de coagulación y de homocisteína. Algo similar sucede en el caso de la esteatohepatitis, donde el ratio Factor VIII / proteína se ve incrementado.

Como factor de origen extrínseco son de especial mención las infecciones, ya que además de la gravedad que de por sí confieren en el paciente, pueden fomentar tanto la trombosis por enlentecimiento de flujo portal y activación de factores asociados al endotelio a través de la presencia de endotoxinas, como la hemorragia por liberación de heparinoides endógenos y citoquinas proinflamatorias que disminuyen la agregación plaquetaria y aumentan la capacidad fibrinolítica.

Riesgo de hemorragia en la cirrosis hepática

En la actualidad, como se ha expuesto ampliamente, la cirrosis no ha de ser considerada una situación de alto riesgo hemorrágico sino de especial equilibrio hemostático, en el que además las alteraciones del tradicional perfil analítico de coagulación no han de traducir necesariamente un mayor riesgo de hemorragia.

Esto es algo que venía observándose particularmente en los pacientes sometidos a trasplante en los que el procedimiento quirúrgico no iba ligado a mayores eventos hemorrágicos en consonancia con las alteraciones de plaquetas e INR, y que se ha podido demostrar en diversos estudios en los que el riesgo global hemorrágico no supera el 3%, incluyendo a pacientes con disfunción hepática avanzada y sometidos a procedimientos de mediano y alto riesgo²³. En el estudio de Napolitano *et al.* se analizaron 852 procedimientos en 363 pacientes, observándose un evento por cada 36 pacientes, pero al analizar éstos no se estableció una relación entre éstos y el número de plaquetas, el INR o el grado de disfunción hepática²⁴.

Dos de los estudios²⁵ analizaron de forma retrospectiva un total de más de 6.000 biopsias hepáticas, obteniéndose un riesgo de hemorragia de aproximadamente 6 de cada 1.000 procedimientos, observándose en el segundo de ellos que el mayor riesgo se relacionaba con la asociación de plaquetopenia e INR elevado, sin constituir el INR alterado de forma aislada un factor que favoreciera los episodios hemorrágicos²⁶.

En el estudio prospectivo realizado por Shah *et al.* sobre 380 pacientes, se produjeron tres hemorragias significativas, todas

ellas en pacientes Child C sometidos a procedimientos de alto riesgo y con inestabilidad clínica entendida como fallo renal o sepsis asociada a plaquetopenia y coagulopatía²⁷. Pacientes de similar perfil analítico pero que no asociaban ese factor de inestabilidad no sufrieron episodios hemorrágicos, y tampoco ninguno de los sometidos a procedimientos de bajo riesgo como paracentesis o ligadura de varices.

De acuerdo a éstas y otras observaciones, se ha estratificado el riesgo hemorrágico según el procedimiento, viéndose que algunas prácticas como la paracentesis o las extracciones dentarias presentan bajo riesgo independientemente de la trombopenia y la coagulopatía, con lo que no requieren medidas específicas. En el resto de procedimientos, se recomienda hacer un minucioso análisis de riesgos y beneficios, y con una baja evidencia que lo justifique, transfusión profiláctica de plaquetas por debajo de 50.000 al interpretarse como signo predictivo de sangrado, pero no administración de plasma fresco ni factores dado que no obtiene beneficios clínicos.

A pesar de esto, dado el escaso respaldo de estudios aleatorizados controlados en las recomendaciones de manejo, existe un uso excesivo de hemoderivados, con hasta un 30% de pacientes cirróticos hospitalizados que reciben plaquetas o derivados plasmáticos²⁸.

Se ha propuesto el uso de algoritmos basados en los test viscoelásticos como la tromboelastografía y la tromboelastometría, los cuales analizan el tiempo de formación del trombo considerando elementos plasmáticos y celulares de forma global, para establecer un posible punto de corte a partir del cual indicar o no transfusión previa a procedimientos en diversos ensayos pero aún sin resultados generalizables²⁹.

Riesgo de eventos trombóticos en pacientes hospitalizados

Centrándonos ahora en la cirrosis como condición protrombótica, y en particular en el riesgo de tromboembolismo durante la hospitalización, la incidencia y prevalencia de eventos tromboembólicos (TVP o TEP), son difíciles de estimar por variabilidad en las series analizadas, pero se podría cifrar su incidencia según las series más numerosas en un 0,5% anual en comparación con el 0,1-0,2% registrado en la población general, aunque algunas series lo sitúan hasta en un 6,3%. Su prevalencia, en la mayor cohorte analizada³⁰, es de un 0,6-0,9%.

Se ha comprobado, en un estudio retrospectivo de más de 600.000 pacientes cirróticos ingresados, que presentaban un mayor riesgo frente a los pacientes no cirróticos encamados³¹. Al subanalizar por rangos de edad, se comprobó que dicho incremento se debía a una mayor aparición de trombosis en pacientes por debajo de los 45 años compensados y descompensados, equiparándose el riesgo trombótico en pacientes mayores compensados no siendo significativa la diferencia en aquellos descompensados.

Además se ha identificado la TVP como factor responsable de hasta un incremento del 52% en estancia hospitalaria prolongada

y costes asociados³². Sí que se ha demostrado que la cirrosis es una condición que incrementa el riesgo de mortalidad a los treinta días en pacientes con eventos tromboembólicos siendo hasta más del doble en el TEP de pacientes cirróticos que sanos³³.

Además, existen evidencias de que el tratamiento profiláctico anticoagulante es seguro en pacientes ambulatorios. Esto también se observó en pacientes cirróticos hospitalizados³⁴, en quienes se empleó heparina fraccionada cada ocho horas, o bien enoxaparina o bien dalteparina cada 24 horas. Se produjeron solo nueve eventos hemorrágicos (2,5%), de los cuales solo uno fue mortal, si bien no llegó a determinarse el origen del sangrado al no realizarse estudio endoscópico. No se demostraron diferencias en las características de los pacientes que sangraron con el resto en cuanto a características basales como edad, MELD, recuento plaquetario o albúmina.

Las guías de recomendación dejan claro que, en pacientes de riesgo hospitalizados (que incluyen pacientes con neoplasias, antecedentes trombóticos, movilidad reducida al menos tres días, mayores de 70 años, obesos, entre otros) la profilaxis con heparina es una medida eficaz³⁵, pero los estudios en los que se basan excluyen de forma sistemática a los pacientes con hepatopatía crónica por el estatus anticoagulante que tradicionalmente se le atribuye. Es por esto que la aplicabilidad en pacientes cirróticos no tiene respaldo evidente, y de hecho tanto en documentos de consenso como en revisiones con recomendaciones de expertos, se sugiere que no se considere al paciente cirrótico como exento de riesgo de trombosis, y que se apliquen similares criterios que en el resto de población hospitalizada para determinar si se administra profilaxis con heparina, solo advirtiéndole que se evite en pacientes con mayor riesgo hemorrágico aunque sí usando otras medidas como las medias de compresión o la compresión neumática intermitente, aunque sin especificarlo a falta de estudios aleatorizados que lo concreten³⁶.

Concretamente, la guía EASL para el manejo de enfermedades vasculares en hepatopatía sugiere, con un grado C de evidencia³⁷, que las mayores precauciones se tomen en pacientes con varices esofágicas no tratadas, basándose en una deducción razonable, y si el recuento plaquetario es <50.000, ateniéndose a las conclusiones de un estudio español multicéntrico (al que luego haremos referencia) en el que esa cifra plaquetaria fue el único factor independientemente asociado al sangrado en pacientes con cirrosis anticoagulados en este caso por trombosis portal³⁸.

A ese respecto, proponemos (Figura 1) la adaptación de un algoritmo publicado en 2016 y basado en la detección de pacientes con los factores de riesgo referidos, además de su cirrosis, en quienes se determina la indicación de profilaxis según el riesgo hemorrágico basándose en tres pilares: la existencia de varices esofágicas (en cuyo caso, recomienda profilaxis primaria previa a la anticoagulación), el número de plaquetas por encima o debajo de 50.000, y la historia previa de hemorragia grave. La no profilaxis va ligada a la recomendación de uso de medidas mecánicas, como medias compresivas, ejercicios de flexoextensión.

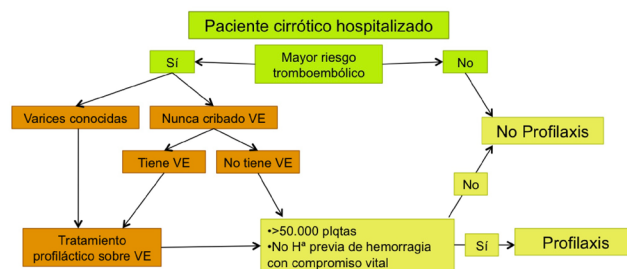


Figura 1 Propuesta de algoritmo de prevención de eventos trombóticos en pacientes cirróticos hospitalizados (siempre individualizar riesgo-beneficio).

Trombosis portal

Cuando hablamos de trombosis portal, las cifras de incidencia anual oscilan entre 4,6-16% en función al tamaño muestral con una prevalencia de hasta el 26% suponiendo la presencia de hepatocarcinoma una elevación del riesgo a un 44% anual. Sea como fuere, en una serie amplia sobre más de 20.000 autopsias³⁹, se estimó que la cirrosis aumenta casi 8 veces el riesgo de padecer una trombosis portal.

Además de los elementos protrombóticos y el desbalance de la coagulación de estos pacientes, existen en el caso concreto de la trombosis portal algunos factores asociados a mayor incidencia, como el ChildPugh avanzado, existencia de complicaciones clínicas de la HTP y la esclerosis endoscópica de varices.

Clínicamente puede cursar como descompensación de la cirrosis, dolor abdominal o de forma asintomática; y en cualquier caso puede modificar la historia natural de la enfermedad, dado que favorece la aparición de hemorragia por varices, siendo mayor el riesgo de recidiva tras terapia endoscópica y la mortalidad a corto-medio plazo⁴⁰. Si existe extensión a vena mesentérica superior, existe un riesgo incrementado de infarto intestinal asociado también a mayor mortalidad, y solamente en casos de trombosis oclusivas, se ha demostrado un aumento de mortalidad peritrasplante, tanto en lista de espera como en el postrasplante.

Por todo lo anterior expuesto se recomienda evaluar la permeabilidad portal dentro del cribado ecográfico de hepatocarcinoma semestral en pacientes candidatos, completándose el estudio con una prueba dinámica que evalúe la extensión y descarte tumores malignos ante la sospecha de trombosis.

Aunque no hay estudios prospectivos aleatorizados, se han recogido más datos sobre eficacia y seguridad en anticoagulación en trombosis portal que en otros territorios, y las actuales recomendaciones se apoyan en datos de algunos estudios en su mayoría de casos y controles, resumidos en la **Tabla 2**.

En ellos, con diferentes pautas de anticoagulación, se observa que la eficacia es variable entre un 33%⁴¹ y un 68%⁴², siendo especialmente relevante el dato que el estudio de Senzolo

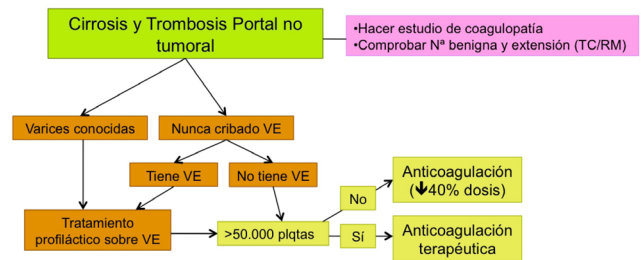
Tabla 2. Principales estudios que analizan el efecto del tratamiento anticoagulante sobre la trombosis portal.

Autores	N	Fármaco	Eficacia	Complicaciones
Francoz C <i>et al.</i> 2005	19	HBPM seguida de Antag VitK	42% respuesta	No
Amitrano L <i>et al.</i> 2010.	26	HBPM	33,3% recanalización parcial 50% recanalización completa 16,7% no respuesta	No
Senzolo M <i>et al.</i> 2012	33	HBPM	36% respuesta	
Delgado MG <i>et al.</i> 2012	55	HBPM o Antag Vitk	60% respuesta retrombosis en 38,5% (mediana 1,3 m tras suspensión)	5 hemorragias atribuibles a tto Plqtas <50 mil y Antag Vitk como factor asociado
Wermer KT <i>et al.</i> 2013	28	Antag Vitk	39% recanalización parcial 43% recanalización completa 18% no respuesta	1 único evento hemorrágico (vaginal)
Chung JW <i>et al.</i> 2014	14	Antag Vitk	35% resolución parcial 42% resolución completa	No
Chen H <i>et al.</i> 2016	33	Antag Vitk	68,2% respuesta parcial/total 18,2% sin cambios 13,6% progresión de trombosis	4 hemorragias digestivas 1 epistaxis 3 gingivorragias

M *et al.*⁴³ arrojó, en el que al analizar las variables asociadas a repermeabilización, se vio que cuando la anticoagulación se instauraba más allá de los seis meses tras el diagnóstico, las probabilidades de respuesta disminuían sensiblemente sin obtener beneficio al iniciarse tratamiento más allá de los 10 meses planteando así la escasa utilidad de instaurarlo pasado ese periodo.

Además, el estudio multicéntrico español anteriormente referido analizó también la formación de nuevos trombos tras la inicial respuesta, comprobando su incidencia en un 38% al suspender la anticoagulación de forma precoz (con una mediana de tiempo de un mes) llegando en tres casos a extenderse a otros territorios venosos. De esto se deduce que, probablemente, los pacientes se beneficien de prolongar algo más la terapia aún resuelta la trombosis proponiéndose al menos doce meses tras repermeabilización. En el mismo estudio, se produjeron cinco hemorragias atribuibles a la medicación. Las plaquetas bajas fueron el único factor independientemente asociado a sangrado, y muy cerca de la significación estadística, también el uso de antagonistas de la vitamina K frente a heparina. Comentar también que en este estudio se postula el TIPS como alternativa a la anticoagulación o en caso de fracaso de la misma con buenos resultados, por lo que estaría justificado su uso en situaciones determinadas como espera de trasplante o hemorragia reciente que contraindique la anticoagulación.

De forma similar a cómo podría protocolizarse la profilaxis trombótica previamente expuesta, teniendo en cuenta las recomendaciones mencionadas, podría proponerse un algoritmo (Figura 2) de modo que, ante la detección de trombosis portal, recomendaríamos realizar un estudio de coagulopatía y un

**Figura 2**

Propuesta de algoritmo de tratamiento anticoagulante en trombosis portal (siempre individualizar riesgo-beneficio).

estudio dinámico que tipificara adecuadamente la trombosis. Al igual que se proponía en cirróticos hospitalizados, antes del inicio de la anticoagulación, se debería hacer un cribado de varices en pacientes que no lo tienen y tratamiento si precisan. Tanto en quienes no tengan varices como en quienes ya se haya realizado la profilaxis, se podría iniciar la anticoagulación a dosis terapéutica durante al menos seis meses teniendo en cuenta que aquéllos con menos de 50.000 plaquetas son los que mayor riesgo hemorrágico mantienen. En el estudio italiano antes mencionado, se redujo la dosis de heparina un 40% en este perfil de paciente, con lo que esta medida podría ser adecuada en este caso. Sea como sea, la indicación de anticoagulación ha de individualizarse y analizar el riesgo-beneficio en cada paciente, en especial teniendo en cuenta aspectos como si existe o no indicación de trasplante que justifique la asunción de determinados riesgos y de determinadas medidas más invasivas.

Una vez comprobadas la eficacia y seguridad del tratamiento anticoagulante tanto para prevenir trombosis durante la hospitalización y tratar eventos tromboembólicos en pacientes cirróticos, cabe pensar qué beneficio podría aportar la terapia profiláctica en enfermos domiciliarios con el fin de evitar el desarrollo y consecuencias de la trombosis portal.

Existe un único estudio controlado, prospectivo y aleatorizado, publicado en 2012 por un grupo de Módena⁴⁴, en el que se administró al grupo de tratamiento enoxaparina durante un año. En el seguimiento se observó que no se produjeron trombosis portales en la semana 96 frente a un 36% de trombosis en el grupo control. También en este punto la probabilidad de empeorar dos puntos en el Child fue superior al 80% en el grupo control frente a menos de un 20% en el grupo de enoxaparina, indicando así significancia estadística en cuanto a probabilidad de descompensación y supervivencia. En cuanto a su seguridad, se produjeron tres hemorragias por varices, una de ellas en el grupo control, y una suspensión por trombopenia aguda secundaria a la heparina. Con estos resultados, se discute en la actualidad si la terapia profiláctica para trombosis portal podría entrar en el futuro a formar parte del manejo de los pacientes con enfermedad hepática más avanzada, y de hecho existen otros dos ensayos

prospectivos controlados en marcha, el primero⁴⁴ de ellos con un diseño similar al mostrado, y el segundo, español, con Rivaroxabán en lugar de heparina en el grupo de tratamiento⁴⁵.

Fármacos anticoagulantes en cirrosis hepática

La heparina ha sido el fármaco más estudiado en el tratamiento anticoagulante en la cirrosis, demostrando ser segura y eficaz en un porcentaje variable de casos. Dentro de sus diferentes formas, la heparina no fraccionada ha mostrado mayores eventos hemorrágicos que la heparina de bajo peso molecular, por lo que ésta segunda se considera de elección.

El problema de esta terapia en cirróticos es la compleja monitorización de su dosificación por varios motivos. Su mecanismo de acción pasa por la activación de la antitrombina endógena, de por sí disminuida en cirróticos, y además se ha comprobado que la monitorización mediante la medición de Anti-Xa, útil en pacientes sin hepatopatía, puede en estos pacientes infraestimar la acción del tratamiento. Ante dichas dificultades, se aconseja emplear las dosis estándar terapéuticas según peso y, en caso de monitorizar mediante Anti-Xa, considerar sus limitaciones⁴⁶.

Los antagonistas de la vitamina K, siendo la Warfarina la más estudiada frente al acenocumarol, presentan el inconveniente de requerir un control estrecho analítico. El parámetro de uso habitual para ello, el tiempo de protrombina expresado como INR (que es el cociente entre el TP del paciente y el considerado normal) no expresa no obstante en el cirrótico el verdadero estado de la coagulación, como antes explicamos, lo que unido a las diferencias entre resultados según laboratorios, resta veracidad a la medición y limita su utilidad. A espera de validación de nuevos parámetros como el INR-liver antes mencionado y otros, la recomendación es mantener el INR entre dos y tres para la obtención de la respuesta adecuada.

Con los nuevos anticoagulantes orales, hay escasa experiencia por su relativa juventud y por la exclusión sistemática de los hepatópatas en todos los estudios de registro. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición directa de los factores activados, bien trombina bien factor Xa, sin mediación de antitrombina ni carboxilación. Como ventaja, no requieren monitorización ni mediación del INR en su dosificación, facilitando su uso. Al tener excreción renal, especialmente el dabigatrán, se debe tener especial precaución en paciente con fallo renal.

De las moléculas comercializadas, dabigatrán es la que menos experiencia clínica tiene documentada en cirrosis. De los inhibidores del factor Xa, se han comunicado aislados casos de fallo hepatocelular asociado a rivaroxabán⁴⁷, por lo que la EASL recomienda especial precaución en su uso hasta que se amplíen datos de su seguridad. Aunque se ha demostrado que en cirrosis Child B los niveles de rivaroxabán pueden verse incrementados⁴⁸, una serie más reciente que estudia veinte pacientes Child A y B tratados diez con rivaroxabán y diez con apixaban no mostró más eventos hemorrágicos que en el brazo de anticoagulantes clásicos, sin efectos adversos tampoco a nivel de función hepática⁴⁹. En cualquier caso no se ha establecido un perfil de seguridad y

eficacia para su uso en pacientes hepatópatas siendo necesarios más estudios para ello. En los próximos meses, es probable que se comercialice andexanet, el primer antídoto para los inhibidores del factor Xa, lo que permitiría un mayor margen de maniobra para su empleo con seguridad.

Conclusiones

- En la cirrosis hepática, se producen alteraciones en la síntesis de factores tanto pro-coagulantes como anti-coagulantes que desembocan en un balance modificado de la hemostasia.
- Las determinaciones habituales de laboratorio no reflejan de forma veraz la situación hemostásica del paciente ni su riesgo hemorrágico y trombotico.
- En el cirrótico, con frecuencia conviven otros factores que alteran la coagulación (infecciones, consumo de alcohol, insuficiencia renal, etc.), de nuevo en ambos sentidos: hacia el riesgo hemorrágico y el riesgo trombotico.
- El riesgo de hemorragia en la cirrosis es menor del esperado, en especial en procedimientos menores. La transfusión de plaquetas se puede indicar en algunos casos, pero la de factores no parece aportar beneficios clínicos.
- La profilaxis de eventos tromboticos en cirróticos hospitalizados ha de llevarse a cabo al igual que en no cirróticos, salvo en pacientes con menos de 50.000 plaquetas o con antecedentes hemorrágicos.
- El tratamiento anticoagulante en la trombosis portal, salvo contraindicación, es seguro y eficaz si se instaura en los primeros seis meses y se prolonga al menos otros seis meses.
- La profilaxis primaria de trombosis portal ha demostrado seguridad y buenos resultados no solo en prevención de formación de trombos, sino en la de eventos asociados a hepatopatía, pendientes de confirmar en futuros estudios.

Bibliografía

1. Allison M.G., Shanholtz C.B., Sachdeva A. Hematological Issues in LiverDisease. *Crit Care Clin* 2016; 32 (3): 385-96.
2. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116(6):878-85.
3. Leonardi F, Maria ND, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(1):13-21.
4. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137(6):2105–11
5. Violi F, Leo R, Zezza E, Basili S, Cordova C, Balsano F. Bleeding time in patients with cirrhosis: relation with degree of liver failure and clotting

- abnormalities. C.A.L.C. Group. Coagulation Abnormalities in Cirrhosis Study Group. *J Hepatol* 1994; 20 (4):531–536.
6. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG et al. Elevated levels of von Willebrand factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology* 2006;44(1):53–61.
7. Uemura M, Fujimura Y, Matsumoto M, Ishizashi H, Kato S, Matsuyama T et al. Comprehensive analysis of ADAMTS13 in patients with liver cirrhosis. *Thromb Haemost* 2008;99(6): 1019–29.
8. Tripodi A, Caldwell SH, Hoffman M, Trotter JF, Sanyal AJ. The prothrombin time test as a measure of bleeding risk and prognosis in liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(2):141–8
9. Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, Clerici M, Cazzaniga M, Primignani M et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005; 41(3):553–8.
10. Bosch J, Thabut D, Albillos A, Carbonell N, Spicak J, Massard J et al. Recombinant factor VII a for variceal bleeding in patients with advanced cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2008;47 (5):1604–14.
11. Shao YF, Yang JM, Chau GY, Sirivatanauskorn Y, Zhong SX, Erhardtson E et al. Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006;191 (2):245–9
12. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Clerici M, Dell'era A, Aghemo A et al. Thrombin generation in plasma from patients with cirrhosis supplemented with normal plasma. Considerations on the efficacy of treatment with fresh frozen plasma. *Intern Emerg Med* 2012; 7 (12):139–44.
13. Trotter JF, Brimhall B, Arjal R. Specific laboratory methodologies achieve higher model for end stage liver disease (MELD) scores for patients listed for liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10 (8):995–1000.
14. Tripodi A, Chantarangkul V, Primignani M, Fabris F, Dell'Era A, Sei C et al. The international normalized ratio calibrated for cirrhosis (INRliver) normalizes prothrombin time results for model for end-stage liver disease calculation. *Hepatology* 2007;46 (2):520–7.
15. Tripodi A, Chantarangkul V, Mannucci PM. The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost* 2008;6 (2):243–8.
16. Martí-Carvajal AJ, Solà I. Vitamin K for upper gastrointestinal bleeding in patients with acute or chronic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD004792.
17. Northup PG, McMahon MM, Ruhl AP, Altschuler SE, Volk-Bednarz A, Caldwell SH et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101 (7):1524 – 8
18. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Dell'Era A, Clerici M, de Franchis R et al. An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2009; 137 (6):2105–11
19. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 59 (2):265 – 70.
20. Molenaar IQ, Warnaar N, Groen H, Tenvergert EM, Slooff MJ, Porte RJ. Efficacy and safety of antifibrinolytic drugs in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2007;7 (1):185–94.
21. McCormick PA, Ooi H, Crosbie O. Tranexamic acid for severe bleeding gastric antral vascular ectasia in cirrhosis. *Gut* 1998;42 (5):750–2.
22. Qi X, Chen H, Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2013;346(1):38–44
23. Zakeri N, Tsochatzis EA. Bleeding Risk with Invasive Procedures in Patients with Cirrhosis and Coagulopathy. *Curr Gastroenterol Rep* 2017;19(9):45.
24. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*. 2017 Mar;38:79–82.
25. Takyar V, Etzion O, Heller T, Kleiner DE, Rotman Y, Ghany MG et al. Complications of percutaneous liver biopsy with Klagskin needles: a 36-year single-centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45(5):744–53.
26. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(10):877–83
27. Shah A, Amarapurkar D, Dharod M, Chandnani M, Bajjal R, Kumar P et al. Coagulopathy in cirrhosis: a prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(5):359–64
28. Desborough MJ, Hockley B, Sekhar M, Burroughs AK, Stanworth SJ, Jairath V. Patterns of blood component use in cirrhosis: a nationwide study. *Liver Int* 2016;36(4):522–9.
29. Wang SC, Lin HT, Chang KY, Mandell MS, Ting CK, Chu YC et al. Use of higher thromboelastogram transfusion values is not associated with greater blood loss in liver transplant surgery. *Liver Transplantation* 2012;18 (10):1254–8.
30. Saleh T, Matta F, Alali F, Stein PD. Venous thromboembolism with chronic liver disease. *Am J Med*. 2011;124 (1):64–8.
31. Wu H, Nguyen GC: Liver cirrhosis is associated with venous thromboembolism among hospitalized patients in a nationwide US study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8 (9): 800–5.
32. Ali M, Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Saeian K: Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in hospitalized patients with cirrhosis: a nationwide analysis. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (7):2152–9.
33. Sogaard KK, Horváth-Puhó E, Montomoli J, Vilstrup H, Sørensen HT. Cirrhosis is Associated with an Increased 30-Day Mortality After Venous Thromboembolism. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6(7):e97.

34. Intagliata NM, Henry ZH, Shah N, Lisman T, Caldwell SH, Northup PG. Prophylactic anticoagulation for venous thromboembolism in hospitalized cirrhosis patients is not associated with high rates of gastrointestinal bleeding. *Liver Int.* 2014;34(1):26-32.
35. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
36. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T: Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB (Oxford)* 2009;11(6):459-64.
37. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol.* 2016;64(1):179-202.
38. Delgado MG, Seijo S, Yepes I, Achécar L, Catalina MV, García-Criado A et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(7):776-83
39. Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. *World J Gastroenterol* 2006;12(13):2115-9.
40. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of non neoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2012;94(11):1145-53.
41. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(6):448-51
42. Chen H, Liu L, Qi X, He C, Wu F, Fan D et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28(1):82-9.
43. Senzolo M, Sartori M, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int* 2012;32(6):919-27.
44. Villa E, Cammà C, Marietta M, Luongo M, Critelli R, Colopi S et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143(5):1253-60
45. Bechmann LP, Sichau M, Wichert M, Gerken G, Kröger K, Hilgard P: Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cirrhosis. *LiverInt* 2011;31:75-82.
46. Liakoni E, Ratz Bravo AE, Terracciano L, Heim M, Krahenbuhl S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med* 2014;174(10):1683-6.
47. Kubitzka D, Roth A, Becka M, Alatrach A, Halabi A, Hinrichsen H et al. Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:89-98.
48. Intagliata NM, Henry ZH, Maitland H, Shah NL, Argo CK, Northup PG et al. Direct oral anticoagulants in cirrhosis patients pose similar risks of bleeding when compared to traditional anticoagulation. *Dig Dis Sci* 2016;61(6):1721-7.
49. Connolly SJ, Milling TJ Jr, Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with Factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375(12):1131-41.

AFECTACIÓN HEPÁTICA EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

LIVER INVOLVEMENT IN SYSTEMIC DISEASES

Y. González-Amores¹, A. Casado-Bernabeu², M. García-Cortés³, E. Gómez-Navarro¹

¹Hospital Punta de Europa. Algeciras.

²Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga.

³Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Resumen

El hígado es un órgano implicado en múltiples funciones orgánicas e interactúa con otros órganos y sistemas. Así se explica que existan múltiples enfermedades con afectación sistémica que puedan alterar las pruebas hepáticas e incluso puedan producir alteraciones histológicas hepáticas. La importancia de este hecho radica en que el gastroenterólogo no debe centrarse única y exclusivamente en su campo de práctica clínica diaria, sino plantearse la posibilidad de que la manifestación hepática sea el síntoma debut de una enfermedad sistémica. Es más, las enfermedades hepáticas también pueden tener repercusión a nivel de otros órganos que es importante conocer. El objetivo de este artículo es revisar las manifestaciones hepáticas de distintas enfermedades endocrinas, de depósito y reumatológicas.

Palabras clave: amiloidosis, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades sistémicas, daño hepático, glándula suprarrenal, hepatotoxicidad, hipertransaminasemia, sarcoidosis, tiroideas.

Abstract

The liver is an organ involved in multiple organ functions and interacts with other organs and systems. The importance of this lies in the fact that the gastroenterologist should not focus solely and exclusively on his or her field of daily clinical practice, but should consider the possibility that the hepatic manifestation may be the first symptom of a systemic disease. What's more, liver disease can also have an impact on other organs that is important to know. The aim of this article is to review the hepatic manifestations of various endocrine, deposit and rheumatological diseases.

Keywords: amyloidosis, connective tissue diseases, systemic diseases, liver damage, adrenal gland, hepatotoxicity, hypertransaminasemia, sarcoidosis, thyroid disease

Introducción

El hígado es un órgano implicado en múltiples funciones orgánicas e interactúa con otros órganos y sistemas. No podemos comprender la fisiopatología de muchas entidades si consideramos el hígado un órgano aislado, las enfermedades hepáticas tendrán su repercusión sistémica de igual manera que las enfermedades sistémicas alterarán la fisiología hepática. En la práctica esto tiene su importancia porque no en pocas ocasiones será el gastroenterólogo el primero en valorar estos pacientes, y encontrar que la manifestación hepática es el síntoma debut en el contexto de una enfermedad sistémica; y al contrario, hay una amplia

CORRESPONDENCIA

Yolanda González Amores
Hospital Punta de Europa
11207 Algeciras (Cádiz)
yolanda_gonzalez4@hotmail.com

Fecha de envío: 10/03/2018
Fecha de aceptación: 20/07/2018

variedad de enfermedades clásicamente estudiadas en hepatología con manifestaciones extrahepáticas; como por ejemplo, la infección por el virus de la hepatitis C, en la que algunos pacientes desarrollan glomerulonefritis membranosa, poliarteritis nodosa, crioglobulinemia o linfoma entre otras¹.

A pesar de la variedad de enfermedades propiamente hepáticas y sistémicas que pueden producir daño hepático, los mecanismos por los que se producen y sus resultados finales suelen ser los mismos, la muerte de hepatocitos y colangiocitos. Edwards clasifica los mecanismos de daño hepático en: vasculares, tóxicos, inmunes y hormonales². Estos cuatro mecanismos suelen actuar vinculados, donde probablemente el más importante sea el vascular, pues puede ser un evento temprano e independiente en el daño hepático o el resultado final de los otros tres². Independientemente del mecanismo que produzca el daño, el resultado final va a depender del tipo de célula hepática que predominantemente se vea afectada, pudiendo simular cualquier tipo de enfermedad hepática conocida.

El propósito de este artículo es revisar las enfermedades y condiciones clínicas fuera del ámbito de la hepatología clásica en las que el hígado puede verse envuelto de una forma u otra. Al ser éste un tema tan amplio, nos centraremos en desarrollar las endocrinopatías, enfermedades por depósito, enfermedades del tejido conectivo y reumatológicas.

Hígado y patología endocrina

Alteraciones tiroideas

Las hormonas tiroideas (HTs) regulan el rango metabólico de los hepatocitos y las funciones de este sobre el metabolismo, y a la inversa, el hígado regula la activación de las mismas y por tanto también sus efectos sistémicos. Consecuentemente la disfunción tiroidea puede alterar la función hepática y la enfermedad hepática puede interferir con el metabolismo de las hormonas tiroideas. Además, varias enfermedades y fármacos pueden afectar a ambos órganos concomitantemente.

En el tiroides se producen triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). La T3 tiene más afinidad por los receptores de membrana, es por tanto más efectiva. La T4 mediante deionización dará lugar a T3, esta conversión se produce fuera del tiroides. El hígado y los riñones se encargan del 30-40% de este proceso. Además, el hígado sintetiza proteínas plasmáticas a las que van ligadas las HTs cuando circulan por el plasma sanguíneo (prealbúmina, albúmina y la globulina fijadora de tiroxina), siendo el componente libre el que tiene actividad biológica (Figura 1)³.

Un incremento de HTs estimula el metabolismo basal, hay mayor requerimiento energético y consumo de oxígeno: se moviliza grasa desde el tejido adiposo, estimula la lipogénesis hepática de novo y mejora la oxidación de los ácidos grasos a nivel mitocondrial. Además, el colesterol es captado por los hepatocitos para excretarlos como ácidos biliares, aumenta la gluconeogénesis, la glucogenólisis, la captación de glucosa por parte de las células y el catabolismo de las proteínas⁴.

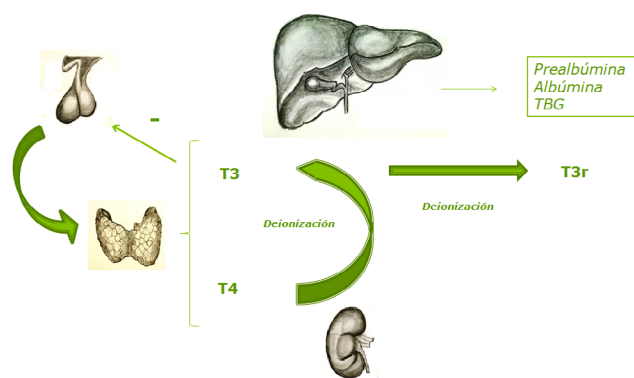


Figura 1

Relación entre el metabolismo tiroideo y el hígado.

Efectos de la enfermedad hepática en el tiroides

En enfermedades crónicas se produce el síndrome del enfermo eutiroideo; hay una disminución de las formas activas de las HTs (T4 normal, T4L normal o elevada, T3 y T3L disminuidas y T3r aumentada), un mecanismo de adaptación que conlleva una disminución del metabolismo basal y menores requerimientos calóricos. Algo similar ocurre en las enfermedades hepáticas crónicas. Este estado de hipotiroidismo adaptativo reduce el metabolismo de los hepatocitos, ayudando a preservar su función y los depósitos proteicos. Los pacientes con hipotiroidismo y cirrosis presentan mejor función hepática que los pacientes cirróticos eutiroideos, de hecho, se asocia con menor tasa de descompensación.

Los pacientes con hepatopatías autoinmunes primarias presentan mayor prevalencia de enfermedades tiroideas autoinmunes. La asociación más importante se da entre la colangitis biliar primaria (CBP) y la tiroiditis autoinmune, ya que hasta un 25% de los pacientes con CBP pueden tener tiroiditis autoinmune. Se ha visto que la tiroiditis autoinmune es más frecuente en pacientes con VHC, donde la estimulación crónica de los tejidos linfáticos provocados por el virus sea probablemente la causa de que la prevalencia de autoanticuerpos sea mayor. Además, algunos tratamientos para hepatitis virales con interferón alfa pueden provocar alteraciones tiroideas hasta en un 10% de los casos. El sorafenib, un inhibidor de la proteinquinasa empleada en el tratamiento del hepatocarcinoma, y paradójicamente también en aprobación reciente para el cáncer diferenciado de tiroides (papilar/folicular/de células de Hürtle), también puede alterar la función tiroidea por lo que se aconseja monitorización durante su uso¹⁵.

Efectos de la enfermedad tiroidea sobre el hígado

El hipotiroidismo puede mimetizar muchos síntomas de la enfermedad hepática, incluyendo mialgias, fatiga, calambres musculares, elevación de AST (secundario a la miopatía), colestasis por excreción disminuida de bilirrubina y bilis, coma mixedematoso (puede haber hiperamoniemia), ascitis y edemas. La ascitis normalmente es rica en proteínas y puede tener una etiología mixta: fallo cardíaco derecho crónico que a su vez produce fibrosis hepática. En otros pacientes el hipotiroidismo produce aumento de

permeabilidad del endotelio vascular sin que haya fallo cardíaco derecho. Todos estos cambios pueden remitir al iniciar levotiroxina³.

En el hipertiroidismo puede haber un aumento de AST y ALT hasta en un 27-37% de los casos, debido a un incremento del metabolismo y la demanda de oxígeno sin el correspondiente aumento de flujo hepático, por lo que habrá hipoxia relativa en la zona 3 del acino. También puede haber colestasis. La ictericia es muy poco frecuente, aunque cuando ocurre se deben excluir otras complicaciones como fallo cardíaco, sepsis o una enfermedad hepática concomitante. Una baja proporción de pacientes desarrollarán hepatitis fulminante. Estas alteraciones suelen revertir cuando se instaura tratamiento antitiroideo. Por último, hay que recordar que hasta un 30% de los pacientes en tratamiento con propiltiouracilo presentan elevación de AST y ALT que suele remitir tras suspensión del tratamiento³.

Condiciones que afectan a hígado y tiroides concomitadamente

Además de las enfermedades autoinmunes que afectan a ambos órganos ya mencionadas, las patologías que cursan con infiltración como la amiloidosis, hemocromatosis o el linfoma no Hodgkin pueden afectar a ambos órganos. También lo pueden hacer fármacos como la amiodarona, antimaláricos como la mefloquina, antiepilépticos como la carbamazepina o quimioterápicos (Figura 2)^{3,6}.

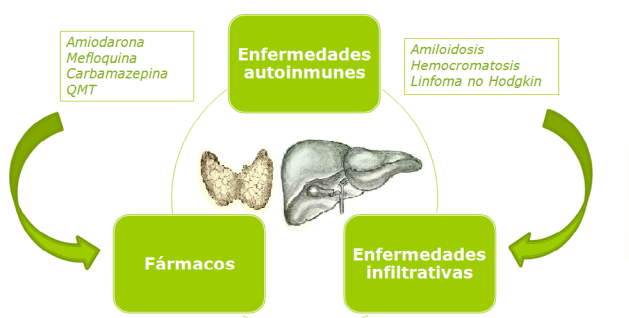


Figura 2 Condiciones que afectan a hígado y tiroides concomitadamente.

Glándulas suprarrenales

Las alteraciones de las glándulas suprarrenales son mucho menos frecuentes que las enfermedades del tiroides. La corteza produce glucocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) y corticoides androgénicos, los cuales se sintetizan a partir del colesterol.

Etiopatogenia

Efectos de las alteraciones suprarrenales en el hígado

La hiperfunción de la corteza producirá un aumento de síntesis de corticoides, conocido como síndrome de Cushing, cuya

causa más frecuente es un microadenoma hipofisario productor de ACTH que estimula la corteza. La afectación hepática se produce porque este síndrome simula un síndrome metabólico que puede cursar con esteatohepatitis: obesidad tronco-visceral, dislipemia, diabetes mellitus, aumento en la reabsorción de sodio y por tanto hipertensión arterial. El adecuado tratamiento del Síndrome de Cushing puede revertir estos cambios^{6,7}.

La hipofunción de la corteza suprarrenal da lugar a la enfermedad de Addison, la causa más frecuente es la producción de autoanticuerpos anti 21-Hidroxilasa. Se asocia a una moderada elevación de aminotransferasas (2-3 veces el límite superior de la normalidad), probablemente en relación con cambios en el peso corporal. También puede estar vinculado a otros fenómenos de autoinmunidad como enfermedad tiroidea o hepatitis autoinmune, lo que también contribuye a la alteración hepática^{6,8}.

Efectos de las alteraciones hepáticas en las glándulas suprarrenales

Se conoce como insuficiencia suprarrenal relativa (ISR) a una situación de secreción inadecuada/insuficiente de cortisol en pacientes con sepsis y shock, que confiere peor pronóstico. La ISR es mucho más frecuente en pacientes con cirrosis (en relación con el grado de función hepática), hepatitis aguda fulminante e inmediatamente posterior al trasplante hepático⁹.

Por otro lado, la síntesis de cortisol en los pacientes con cirrosis puede estar disminuida por múltiples factores: niveles de colesterol total disminuidos, reducción del aporte sanguíneo suprarrenal, inhibición de la síntesis hormonal por citoquinas o el estado previo del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal¹⁰. La administración de dosis bajas de hidrocortisona puede tener un efecto positivo en el pronóstico, si bien, el tipo, la dosis y la duración del tratamiento aún no han sido definidos^{6,9,10}.

Una entidad muy poco frecuente es el pseudo-Cushing inducido por alcohol, donde se produce una deficiente inactivación hepática de glucocorticoides por efecto directo del alcohol sobre las glándulas suprarrenales y por estímulo del eje hipotálamo-hipofisario. Clínicamente es muy difícil de distinguir de un Sd de Cushing. Estas alteraciones remiten rápidamente tras interrumpir el consumo de alcohol^{11,12}.

Hormonas sexuales e hígado

Las alteraciones hepáticas por consumo de anticonceptivos orales son actualmente menos frecuentes gracias a las menores dosis de estrógenos y progesterona utilizados en la actualidad. Pueden jugar un papel importante en la génesis de un síndrome de Budd Chiari contribuyendo a una causa protrombótica subyacente. La peliosis hepática también ha sido asociada con su uso, la cual puede revertir tras suspender el tratamiento. Además, se ha asociado con el desarrollo de lesiones hepáticas como hemangiomas y adenomas (éste último también en relación a toma de hormonas androgénicas), no así tanto con la hiperplasia nodular focal^{6,13,14}. No sólo se han asociado al desarrollo de hepatocarcinomas incluso en hígado sano y adenomas, sino que además son un factor de riesgo

Tabla 1. Relación entre las enfermedades hepáticas y tiroideas.

Generalidades	Hígado ↓ tiroides	Hígado regula la conversión de hormonas tiroideas de formas activas e inactivas y su transporte plasmático - T4 → deionización → T3 - T3 → deionización → T3r Síntesis proteínas plasmáticas: prealbúmina, albúmina, TBG			
	Tiroides ↓ hígado	↑MTB hepatocitario ↑ Requerimientos oxígeno: zona III acino vulnerable a hipoxia			
Enfermedad hepática	Hipotiroidismo adaptativo: preserva función hepatocitos				
	CBP	HAI	CEP	VHC	Sorafenib
	Tiroiditis autoinmune	Enfermedad de Graves	Tiroiditis de Hashimoto y de Riedel	Tiroiditis autoinmune Interferón	Monitorizar función tiroidea
Enfermedad tiroidea	Hipotiroidismo → simula hepatopatía: ascitis, edemas, coma mixedematoso				
	Hipertiroidismo	↑ MTB hepático ↑ requerimientos O2 → Zona III acino Propiltiouracilo: HTX, LIF			
Condiciones que afectan a ambos órganos	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades infiltrativas: amiloidosis, hemocromatosis, linfoma no Hodgkin • Fármacos: amiodarona, antimaláricos, antiepilépticos, quimioterapia 				

Abreviaturas: TBG: tiroglobulina fijadora de tiroxina, MTB: metabolismo, CBP: colangitis biliar primaria, HAI: hepatitis autoinmune, CEP: colangitis esclerosante primaria, VHC: virus de hepatitis C, O2: oxígeno, HTX: hepatotoxicidad, LIF: lupus inducido por fármacos.

de degeneración maligna de estos últimos^{6,15}. Es posible además el desarrollo de toxicidad con elevación de enzimas hepáticas tras la toma de hormonas androgénicas que puede producir un cuadro caracterizado por ictericia franca¹⁶.

Hígado en enfermedades por depósito y granulomas

Amiloidosis

La amiloidosis engloba un conjunto de entidades clínicas en las que la característica común es el depósito extracelular de proteínas fibrilares de bajo peso molecular (amiloides), que presenta tinción positiva a rojo congo y birrefringencia verde manzana a la luz polarizada. Afecta en mayor grado a hombres con media de edad de presentación entre los 55-60 años. En función de qué órganos afecte y en qué proporción, dará lugar a diferente sintomatología. Puede ser adquirida o hereditaria, localizada o sistémica. Las formas sistémicas son las más frecuentes, aunque las localizadas suponen un 10-20% de los casos¹⁷.

Existen dos grandes tipos de amiloidosis, la primaria y la secundaria. La amiloidosis primaria (AL) se debe al depósito de una porción de las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, producidas por una proliferación clonal de células plasmáticas. La amiloidosis secundaria (AA) es debida al depósito de amiloide sérico A, que es producto de la degradación de reactantes de fase aguda generada durante procesos inflamatorios e infecciosos crónicos y recurrentes. La afectación hepática puede llegar al 80% de los pacientes con amiloidosis sistémica, aunque la mayoría están completamente asintomáticos, pueden presentar hepatomegalia o

elevación de fosfatasa alcalina¹⁸⁻²⁰. El amiloide se puede depositar en el espacio periportal, perivascular, peribiliar y en los ductos biliares intrahepáticos. Los depósitos de amiloide a nivel sinusoidal pueden producir hipertensión portal. Es más, se han descrito casos de sangrado variceal como síntoma de debut en pacientes con amiloidosis^{19,21,22}. Sin embargo, la presencia de ascitis, no sólo puede ser un reflejo de la afectación hepática, sino que puede ser secundaria a un síndrome nefrótico o a la presencia de disfunción cardíaca. La aparición de ictericia suele predecir un mal pronóstico a corto plazo.

El diagnóstico se hace gracias a la sospecha clínica, los datos de laboratorio e histológicos, los antecedentes del paciente (condiciones crónicas inflamatorias, enfermedad renal crónica en diálisis) o la presencia de paraproteínas (mieloma múltiple) acompañadas de insuficiencia renal o fallo cardíaco. Los test iniciales son la electroforesis en plasma y orina, donde puede haber proteinuria, hipogammaglobulinemia con un pico monoclonal o anemia. El grado de disfunción hepática no se correlaciona con la severidad del depósito de amiloide, ni con la magnitud de la hepatomegalia^{19,20}. El diagnóstico definitivo se hace mediante biopsia de los órganos diana. Habitualmente se prefiere la de tejido graso subcutáneo por la baja tasa de complicaciones. Las biopsias hepáticas confirman el depósito a nivel hepático, que suele ser más prevalente en la forma AL que en la AA. Sin embargo, la tasa de complicaciones de la biopsia hepática está aumentada y puede llegar al 4%²⁰. Esto puede deberse a que los pacientes pueden presentar alteraciones de la coagulación secundarias a un déficit de factor X (absorbido por los depósitos de amiloide del bazo) y al aumento de la fragilidad vascular secundaria a la infiltración del endotelio vascular por el amiloide¹⁹. Por lo tanto, aunque los test de coagulación pueden ser normales, existe una mayor predisposición al sangrado.

El pronóstico es malo a corto plazo sin tratamiento, por eso es importante la sospecha clínica, que permitirá un diagnóstico precoz. Los corticoides son el tratamiento principal. La amiloidosis AL, que puede ser ocasionada por una discrasia de células plasmáticas, puede requerir la administración de quimioterapia o la realización de trasplante de médula ósea. Para el tipo AA se recomienda el tratamiento de la condición subyacente. En la fiebre mediterránea familiar el tratamiento de elección es la colchicina. La hemodiálisis puede ayudar a filtrar los depósitos de beta2 microglobulina. Por último, se puede considerar el trasplante renal y hepático en estadios finales¹⁹.

Sarcoidosis

La sarcoidosis se caracteriza por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes y puede afectar a cualquier órgano, con patrones clínicos de afectación y gravedad muy variados cuya etiología es desconocida. Frecuentemente se presenta con afectación pulmonar y adenopatías mediastínicas (más de un 90%), pero está descrita la afectación hepatoesplénica aislada como primera manifestación²³. Aunque un 50-80% de pacientes con sarcoidosis pueden tener granulomas hepáticos, sólo el 10-30% presentan alteraciones bioquímicas hepáticas o en pruebas de imagen. La mayor parte están totalmente asintomáticos y menos de un 20% desarrollan clínica significativa^{23,24}. La afectación hepática puede ser muy variada, según afecte a estructuras biliares o vasculares, pudiendo así mimetizar entidades como la CBP, CEP o el síndrome de Budd Chiari. La vía biliar se puede afectar a nivel intrahepático (infiltrando la pared de los ductos o por compresión extrínseca) o a nivel extrahepático por grandes adenopatías en hilio hepático, lo que explica el patrón de colestasis (Tabla 2). Los granulomas que afecten a vía biliar a nivel intrahepático pueden incluso simular colangiocarcinomas. La afectación vascular por granulomas se puede encontrar en la pared vascular o por compresión extrínseca, pudiendo causar flebitis y trombosis a diferentes niveles, produciendo hipertensión portal (prehepática cuando se afecte la porta, hepática por afectación presinusoidal y sinusoidal o posthepática en el caso de desarrollo de Budd Chiari). En una pequeña proporción de estos pacientes (6-8%) el daño hepático progresa a cirrosis y sus complicaciones asociadas. Sin embargo, el origen de la ascitis en estos pacientes puede ser compleja y multifactorial (cirrosis, hipertensión portal no cirrótica, cor pulmonale, hipoalbuminemia, sarcoidosis peritoneal, ascitis quillosa por afectación linfática)^{24,25}.

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinar. Se puede hacer seguimiento sin tratamiento de los pacientes asintomáticos sin colestasis o con elevaciones moderadas de enzimas hepáticas. La hepatomegalia por sí sola no es indicación de tratamiento. En pacientes con colestasis o en riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas, se debe considerar el tratamiento con corticoides y ácido ursodesoxicólico. Los corticoides pueden usarse a bajas dosis para pacientes con síntomas leves (10-20 mg prednisona/día) y a dosis más altas para síntomas severos y sistémicos (20-40 mg/día). En caso de recidiva tras interrupción, se debe pautar corticoides más a largo plazo. En casos de estenosis biliares se puede considerar los stents biliares, y en el caso de síndrome de Budd Chiari se debe valorar la anticoagulación. En estadios avanzados de la enfermedad, los corticoides no han demostrado beneficio y se debe considerar el trasplante hepático, si

Tabla 2. Diagnóstico diferencial entre colangitis biliar primaria, sarcoidosis y colangitis esclerosante primaria.

	CBP	Sarcoidosis	CEP
Histología	Granulomas en menor cantidad y menos definidos. Lesión ductal más florida con eosinófilos.	Granulomas en mayor número y más formados, periportales. Lesión biliar menos prominente.	No granulomas.
Serología	AMA+ ↑Inmunoglobulinas	↑ECA	P-ANCA+ ↑Inmunoglobulinas
Pruebas de imagen		Hepatoesplenomegalia	RMN y CPRE: estenosis arrosariada árbol biliar
Clínica extrahepática	Rara	Nódulos pulmonares, adenopatías hiliares, artralgias...	CU
Tratamiento	AUDC/Ácido Obeticólico	Mejora notablemente con corticoides Stens biliares Audc	AUDC/Ácido Obeticólico Stents biliares

bien, en los pacientes con sarcoidosis las causas de mortalidad más frecuentes son la enfermedad pulmonar y/o cardíaca²⁵.

Hígado en enfermedades del tejido conectivo y reumáticas

El hígado es un órgano linfoide que participa en la respuesta inmune, pero también puede ser la diana de enfermedades primarias autoinmunes (HAI, CBP, CEP). Con frecuencia podemos encontrar hipertransaminasemia en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC), aunque el hígado no suele ser el principal órgano diana. No es común que el daño hepático evolucione a cirrosis o que ocurra un fallo hepático agudo. En el caso de encontrar cirrosis hay que sospechar que coexista alguna enfermedad autoinmune hepática (la asociación con CEP suele ser la menos frecuente), toxicidad por los fármacos usados en las ETC, infecciones oportunistas (*Cryptococcus*, *Cándida*, *Listeria*) o reactivación de enfermedades virales hepáticas (VHB)²⁶.

Entre las ETC y enfermedades reumáticas que pueden expresarse con afectación hepática podemos destacar el lupus eritematoso sistémico, el síndrome antifosfolípido, el síndrome de Sjögren, la esclerosis sistémica, las miopatías y la artritis reumatoide (Tabla 3). Las vasculitis raramente producirán afectación hepática y no suele ser clínicamente relevante²⁷. En la (Tabla 4) se resumen las principales características de la afectación hepática en las distintas enfermedades conectivas y reumáticas.

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria crónica autoinmune, más prevalente en mujeres en edad reproductiva. Los síntomas más frecuentes son fiebre, pérdida de peso, artralgia y rash cutáneo. Aunque la afectación hepática no es frecuente y no suele ser clínicamente significativa, podemos

Tabla 3. Prevalencia de enfermedades autoinmunes hepáticas en pacientes con patología reumática.

	HAI	CBP	CEP
HAI	-	4,2% - 9%	1,4% - 49,1%
LES	0,7% - 20%	1% - 15%	2 casos
SS	1,4% - 47%	3,5% - 57%	11 casos
ES	1,2% - 3,5%	0,8% - 51,2%	1 casos
SAF	5 casos	1 caso	1 caso

Abreviaciones: HAI: Hepatitis autoinmune. CBP: Colangitis biliar primaria. CEP: Colangitis esclerosante primaria. LES: Lupus eritematoso sistémico. SS: Síndrome de Sjögren. ES: Esclerosis sistémica. SAF: síndrome antifosfolípido.

detectar hasta en un 50% de pacientes con LES hipertransaminasemia leve-moderada (2-4 veces el LSN) a lo largo de su seguimiento. Esto puede reflejar la actividad de la enfermedad de base (hepatitis asociada a lupus) o el desarrollo de síndromes autoinmunes y condiciones no autoinmunes asociadas a lupus (Tabla 4)²⁸. Por otro lado, también hay descritos casos anecdóticos de hepatitis de células gigantes, hepatitis granulomatosa, hipertensión portal aislada, isquemia hepática, síndrome de Budd Chiari (generalmente asociado a síndrome antifosfolípido) o colangitis. La ascitis puede estar presente hasta en un 11% de los pacientes durante el curso de su enfermedad y corresponde a un exudado inflamatorio por afectación peritoneal, de hecho, aunque la afectación hepática no forma parte de los criterios diagnósticos, la poliserositis sí²⁸.

En la práctica, el diagnóstico se realiza mediante la combinación de síntomas, signos y las alteraciones inmunológicas. Se necesitan al menos la presencia de cuatro criterios diagnósticos, sin que tengan que presentarse sincrónicamente, es decir, que el diagnóstico se hará a lo largo del tiempo conforme aparezcan los síntomas, sin que existan hallazgos patognomónicos. Esto, asociado a la complejidad de la enfermedad, la heterogeneidad de presentación y el tiempo necesario para su pleno desarrollo, explica la dificultad para hacer el diagnóstico en fases tempranas²⁹.

Hepatitis "Lupoide"

El término de hepatitis lupoide se ha utilizado tradicionalmente para referirse a la hepatitis autoinmune (HAI) clásica tipo I, debido a la similitud de ésta con ciertas formas de hepatopatía en el lupus. Esta expresión fue utilizada por primera vez en 1956 por Mackay y debe ser evitada pues puede llevar a error. Por aquel entonces no se disponían de técnicas serológicas para diagnosticar las hepatitis virales o detectar ciertos autoanticuerpos que hoy en día ayudan a diferenciarlas³⁰.

Que el lupus sea capaz por sí sólo de producir alteraciones hepáticas de forma directa es a día de hoy un tema controvertido. Como se ha mencionado antes, hasta un 50% de los pacientes puede presentar alteraciones bioquímicas, que además parecen tener relación con la actividad de la enfermedad y mejoran con su tratamiento. Revisando la literatura, hay muchos autores que afirman que el lupus no causa por sí mismo enfermedad hepática específica, severa o progresiva, otros apuntan al LES como desencadenante de una hepatopatía subclínica, la hepatitis asociada con lupus (HAL). Usaremos este último término en lugar

Tabla 4. Resumen afectación hepática en enfermedades del tejido conectivo y reumáticas.

	HAL	Acs anti-RNP	
LES	Síndromes autoinmunes con afectación hepática asociados a LES	HAI	AntiLKM, SMA, antiLC1, SLA, LP, ASGP
		CEP	P-ANCA
		CBP	AMA
LES	Condiciones hepáticas no inmunes asociadas a LES	SAF/Estados de hipercoagulabilidad	Trombosis arteriales/venosas HTP HNF Hemangiomas HNR Adenomas
			Esteatosis VHC PCT Toxicidad farmacológica
SAF	Manifestaciones trombóticas	- Arteriales vs venosas (Budd-Chiari, trombosis portal) - Grandes vasos vs microtrombosis ↓ HTP idiopática	
	Manifestaciones vasculares no trombóticas	- Hiperplasia nodular regenerativa - Enfermedad venooclusiva hepática	
	Asociación con otras hepatopatías	Infecciones virales - Inmunes: HAI, CBP, CEP	
SS	Asociación principal con CBP		
ES	Síndrome de Reynolds → Síndrome de CREST + CBP		
Miopatías	Usar Ck para diagnóstico diferencial Asociación principal con CBP		
AR	Patrón bioquímico	↑ GGT y FA (FA puede tener origen óseo)	
	Síndrome de Felty	AR + pancitopenia + hepatoesplenomegalia	
		Diagnóstico diferencial	Amiloidosis secundaria Toxicidad fármacos Coinfección virus Linfoma no Hodgkin

Abreviaciones: LES: lupus eritematoso sistémico. HAL: hepatitis asociada a lupus. Acs anti-RNP: anticuerpos ribonucleoproteína. HAI: hepatitis autoinmune. CEP: Colangitis esclerosante primaria. CBP: Colangitis biliar primaria. AntiLKM: Anticuerpos contra los microsomas hepato-renales. SMA: antimúsculo liso. AntiLC1: anti citosol hepático. SLA: Anticuerpos contra los antígenos hepáticos solubles. LP: anticuerpos frente al antígeno hígado-páncreas. ASGP: Anticuerpos frente al receptor de asialoglucoproteína, P-ANCA: Anticuerpos anti-citoplasmáticos de patrón perinuclear. AMA: anticuerpos antimitocondriales. SAF: síndrome antifosfolípido. HTP: hipertensión portal. HNF: hiperplasia nodular focal. HNR: hiperplasia nodular regenerativa. VHC: virus de hepatitis C. PCT: porfiria cutánea tarda. CREST: (calcinosis, síndrome de Raynaud, alteraciones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasia). Ck: creatin quinasa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. FA: fosfatasa alcalina. AR: Artritis reumatoide.

de hepatitis lupoide para evitar confundirla con la HAI. Distinguir entre HAI y HAL es complicado, aunque las diferencias en su patogenia, serología e histología pueden ayudar a diferenciarlas³¹. La hipergammaglobulinemia, los anticuerpos ANA, antimúsculo liso, anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón (anti-LKM-1) y una histología caracterizada por inflamación periportal, necrosis en sacabocados, cirrosis, rosetas e infiltrados de linfocitos y células plasmáticas son distintivos de HAI³². Los anticuerpos anti ribonucleoproteína (anti-RNP) son muy específicos para LES. Aunque todavía es una afirmación controvertida, podrían identificar los pacientes con HAL ya que están presentes en un 16% de pacientes con LES y hasta en dos terceras partes de pacientes con HAL. En la histología de estos pacientes, podemos encontrar esteatosis hepática, hiperplasia nodular regenerativa e inflamación lobular leve sin necrosis en sacabocados³³. Aún así, el diagnóstico diferencial sigue sin ser fácil dado que en ambas patologías puede haber poliartalgias, hipergammaglobulinemia, positividad para ANA, ASMA. Además, los anticuerpos anti-RNP también se han descrito en casos de HAI sin asociación con lupus. En estos casos la biopsia puede ser de ayuda³³.

Otros síndromes autoinmunes con afectación hepática asociados a LES

La asociación entre CBP y LES es infrecuente. La CBP como en otras alteraciones de carácter autoinmune, puede preceder al lupus como una expresión de un desorden inmunológico de base que terminará por expresarse finalmente con el desarrollo del LES. Se han reportado casos aislados de LES-CEP. En un 2,8% de pacientes con LES se asocia con HAI y CBP simultáneamente (LES-HAI-CBP)³⁴.

En pacientes con LES la presencia de anticuerpos antifosfolípidos es habitual, por lo que los fenómenos de trombosis y sus efectos sobre el hígado son esperables. Otra complicación vascular no trombótica asociada a LES es el desarrollo de la hiperplasia nodular regenerativa (HNR); las alteraciones focales del flujo hepático y la presencia de factores pro-angiogénicos (VEGF, IL-18, estrógenos) que pueden favorecer la formación de lesiones benignas como HNF o hemangiomas³³.

Asociación entre LES y otras enfermedades no inmunes que afectan al hígado

La asociación entre LES y VHC parte de la hipótesis que las infecciones virales pueden contribuir en la patogenia de enfermedades autoinmunes por el estímulo que el virus hace sobre el sistema inmune. Mientras que la prevalencia de serología positiva para VHC es de hasta el 2%, en pacientes con LES llega al 13%.

Hay descritos casos de debut de LES tras el uso de interferón para el tratamiento del VHC, actualmente menos frecuente gracias a los nuevos antivirales de acción directa³⁵.

La asociación entre porfiria cutánea tarda (PCT) y LES es infrecuente. La aparición de este trastorno puede ser secundaria al uso de fármacos antimaláricos en el lupus, como la cloroquina e hidroxicloroquina³⁶.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la aparición de trombosis venosas y arteriales, complicaciones obstétricas y la detección de anticuerpos antifosfolípido (aFL), anticoagulante lúpico, anticardiolipina (aCL) y anti-beta2-glicoproteína I (anti-β2 GPI) y puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como LES o AR³⁷. Las manifestaciones hepáticas pueden ser vasculares y no vasculares, siendo las primeras más frecuentes y características; incluye trombosis de grandes vasos ya sean arteriales o venosos, pero también microtrombosis. En los casos de Budd Chiari, hasta en un 5% de los pacientes se asociará a SAF³⁸. Los aFL se han relacionado con trombosis de arteria hepática en el post-trasplante, una causa importante de mortalidad y pérdida del injerto, aunque no identifican pacientes en riesgo, es conveniente su cribado previo a la cirugía³⁹. También se ha propuesto el SAF como causa infrecuente de hipertensión portal idiopática, en probable relación con microtrombosis²⁸.

Se ha encontrado una relación entre el SAF y otras enfermedades vasculares hepáticas como la enfermedad venooclusiva (EVO) o la hiperplasia nodular regenerativa. En diversos estudios hasta un 77% de los pacientes con HNR son diagnosticados de SAF. La HNR se confirma mediante histología y puede explicar gran parte de los casos con hipertensión portal sin cirrosis^{26,40}.

No es inusual encontrar anticuerpos propios del SAF (particularmente los aCL y anti-β2 GPI) en otras enfermedades hepáticas, como hepatitis virales o autoinmunes (en HAI, CBP y CEP, se asocia a una enfermedad más severa). Incluso se ha propuesto que los anticuerpos aFL pueden tener un papel en la patogenia de la CBP a través del daño vascular sobre pequeños vasos que rodean el ducto biliar⁴¹.

Síndrome de Sjögren

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por un infiltrado linfocítico principalmente en glándulas salivares y lacrimales. Los principales síntomas son la sequedad de mucosas (xeroftalmía y xerostomía). Frecuentemente está en asociación con otras enfermedades autoinmunes, predominantemente con AR⁴². Los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB), presentes hasta en un 70% de los casos, son útiles para el diagnóstico y seguimiento, pero también puede haber positividad para ANA (80%) y FR (50%). El diagnóstico de certeza se realiza mediante biopsia de glándulas salivares.

La afectación hepática es la manifestación no exocrina más común en SS. Hasta un 49% de pacientes con SS pueden tener hipertransaminasemia y alrededor de un 20% de los pacientes presentarán hepatomegalia. Estas manifestaciones generalmente son leves y sin significación clínica y pueden cursar de forma continuada o intermitente²⁸.

En el SS la prevalencia de CBP y HAI es mayor que en la población general. Entre el 47-73% de los pacientes con CBP pueden tener síntomas de SS y las biopsias de glándulas salivares mostrarán alteraciones propias de SS en un porcentaje aún mayor

(con positividad para AMA en la inmunohistoquímica). Tanto la CBP como el SS se caracterizan por el daño de origen inmune sobre las células epiteliales de glándulas salivares y de ductos biliares intrahepáticos respectivamente. Tanto en CBP como en SS los hallazgos histológicos son similares (infiltrados de linfocitos CD4+). Cada vez más se propone a la CBP y al SS como partes de una misma exocrinopatía autoinmune, en la que la principal diferencia es el órgano diana afectado^{28,43}.

Al igual que en el lupus, se sospecha que la infección por virus de hepatitis C puede actuar como desencadenante⁴⁴.

Esclerosis sistémica

Esta conectivopatía se caracteriza por la producción y depósito excesivo de tejido fibroso en la matriz extracelular en diversos tejidos y afectación de vasos de pequeño tamaño (vasoconstricción, proliferación concéntrica de la íntima, fibrosis, hipercoagulabilidad, trombosis). Es típica la presencia de anticuerpos antiScl70 y anticentrómero tipo I y la afectación cutánea, aunque la mortalidad está más en relación con la afectación pulmonar. Otros órganos afectados son los riñones, el corazón, sistema musculoesquelético y el gastrointestinal (más frecuentemente en esófago)⁴⁵.

La afectación hepática es infrecuente, suele darse en un 1% de los pacientes y suele ser leve. Sí se ha descrito relación entre la esclerosis y la CBP, donde un 2,5% de los pacientes con esclerodermia pueden desarrollar CBP y a la inversa, un 17% de pacientes con CBP pueden desarrollar esclerosis. El síndrome de Reynolds sería la asociación en pacientes con esclerosis sistémica que desarrollen al mismo tiempo síndrome de CREST (calcinosis, síndrome de Raynaud, alteraciones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasia) y CBP^{45,46}.

Miopatías

La polimiositis (PM) es una enfermedad autoinmune que produce inflamación del tejido muscular esquelético, por eso es característico el desarrollo de debilidad progresiva de musculatura proximal y simétrica que se instaura en semanas o meses. Cuando se acompaña de rash cutáneo se denomina dermatomiositis (DM)⁴⁷. Podemos encontrar autoanticuerpos comunes con otras ETC o específicos de miopatía, como los antisintetasa. La enfermedad puede asociarse con enfermedad intersticial pulmonar, artritis, fiebre o fenómeno de Raynaud²⁸. Un tercio de estos pacientes presenta otra enfermedad autoinmune asociada. Se han descrito casos aislados de asociación con hepatopatías autoinmunes como CBP. Al igual que ocurre en el lupus, los casos en los que la PM se asocia con CBP puede darse en el contexto de un síndrome paraneoplásico, sobre todo en mujeres por encima de 55 años⁴⁴.

Habrán elevación de enzimas musculares, y el diagnóstico normalmente se suele apoyar en la electromiografía y la biopsia muscular. Puede haber elevación de CK, AST, ALT y LDH. Si no se solicita CK, las elevaciones de AST y ALT pueden atribuirse a enfermedad hepática, por lo que el diagnóstico y tratamiento de la miopatía se demoraría⁴⁷.

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica caracterizada por afectación articular inflamatoria crónica asociada a manifestaciones extrarticulares. Los marcadores serológicos de esta entidad son el factor reumatoide y los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos, éstos últimos son muy específicos. Hasta un 6% de los pacientes con AR pueden tener alteraciones bioquímicas hepáticas, predominantemente un aumento de FA y GGT, a tener en cuenta que la FA también puede elevarse a expensas de la isoenzima de origen óseo. La histología hepática puede ser normal o mostrar hallazgos no específicos como hiperplasia de células de Kupffer, esteatosis o infiltración mononuclear en áreas periportales. Estos cambios pueden estar presentes incluso en pacientes con bioquímica hepática normal⁴⁵.

El Sd. de Felty es una forma grave de AR asociada con leucopenia y esplenomegalia, constituyendo una tríada típica. La afectación hepática es infrecuente aunque están descritos casos de hepatomegalia, alteraciones en la bioquímica hepática e hipertensión portal. En las biopsias se puede encontrar infiltración linfocítica con hiperplasia de células de Kupffer y más infrecuentemente fibrosis periportal, esteatosis o cirrosis. La hiperplasia nodular regenerativa es infrecuente aunque está documentada⁴⁷.

Antela existencia de pancitopenia y hepatoesplenomegalia en un paciente con AR de larga evolución se deben considerar en el diagnóstico diferencial no sólo el síndrome de Felty, sino también la toxicidad por fármacos, infección por virus de hepatitis u otras infecciones oportunistas o la amiloidosis secundaria. Además, el estímulo persistente al sistema inmune que produce una enfermedad inflamatoria crónica puede predisponer a una proliferación policlonal linfocítica, con el potencial riesgo de linfoma no Hodgkin⁴⁸.

La enfermedad de Still del adulto cursa con artritis y otras manifestaciones sistémicas (fiebre, rash cutáneo, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, artralgiyas y mialgiyas, pleuritis y pericarditis). Hasta un 92% de los pacientes tendrán algún tipo de manifestación hepática, además de la hepatomegalia, puede haber elevación de aminotransferasas, si bien se normalizan espontáneamente o con el tratamiento de la enfermedad^{49,50}.

Toxicidad hepática por fármacos

En el diagnóstico diferencial de hipertransaminasemia en pacientes con enfermedades autoinmunes y del tejido conectivo habrá que incluir la toxicidad farmacológica, ya que la mayoría de los fármacos usados pueden ser potencialmente hepatotóxicos (**Tabla 5**).

Los salicilatos normalmente son bien tolerados aunque pueden producir intolerancias gastrointestinales, pancreatitis, nefropatía e incluso aplasia de médula ósea. Hasta en un 2% de los pacientes pueden producir hipertransaminasemia (citolisis o colestasis). Sin embargo, no está recomendada la monitorización de transaminasas.

Tabla 5. Alteraciones hepáticas de fármacos de uso habitual en enfermedades del tejido conectivo y reumáticas.

FÁRMACO	ALTERACIÓN PRODUCIDA	COMENTARIO
AINES	↑AST/ALT	Se resuelve tras interrupción del tratamiento
Salicilatos	↑AST/ALT o ↑GGT/FA	Riesgo bajo, no se recomienda monitorización enzimas hepáticas
Azatioprina	↑AST/ALT	EVOH HNR Peliosis hepática
Metotrexate	↑AST/ALT	Seguro a largo plazo
Leflunomida	↑AST/ALT	Uso infrecuente Normalización de transaminasas durante el tratamiento Descritos casos de fallo hepático y cirrosis
D-Penicilamina	↑AST/ALT o ↑GGT/FA	Se resuelve tras interrupción del tratamiento
Antimaláricos	-	PCT
Minociclina	↑AST/ALT y/o ↑GGT	Asociado a Lupus-like
Ciclofosfamida	↑AST/ALT o ↑GGT/FA	Monitorización durante el tratamiento
Rituximab	-	Reactivación VHB
Anti-TNF	↑AST/ALT	Puede producir hepatitis autoinmune Puede producir LES Reactivación VHB

Abreviaciones: AST: aspartato aminotransferasa. ALT: alanina aminotransferasa. EVOH: Enfermedad venooclusiva hepática. HNR: hiperplasia nodular regenerativa. GGT: gamma glutamil transpeptidasa. FA: fosfatasa alcalina. PCT: porfiria cutánea tarda. VHB: virus de hepatitis B. LES: lupus eritematoso sistémico.

La aspirina y otros AINES son ampliamente utilizados en enfermedades reumáticas para el control de la fiebre, artralgias, serositis y cefalea. En pacientes con lupus la toxicidad aparece a menores dosis que en la población general. La lesión hepática por AINES puede manifestarse con un patrón colestásico o mixto, es generalmente leve y reversible^{33,44}.

Con respecto al metotrexate, las alteraciones de la bioquímica hepática pueden ocurrir hasta en un 25% de los pacientes, con más frecuencia cuando se asocia a obesidad, alcoholismo, diabetes o hipertransaminasemia previa. Afortunadamente, el desarrollo de fibrosis hepática, cirrosis o fallo hepático agudo son muy infrecuentes. La biopsia puede estar indicada en los casos en los que la hipertransaminasemia no mejore tras reducir dosis o cuando haya una alta dosis acumulada en pacientes con otros factores de riesgo. El fibroscan puede ayudar a evitar las biopsias en este grupo de pacientes, no está estipulada la monitorización con elastografía durante el tratamiento con metotrexate. El tratamiento

debe suspenderse en aquellos casos en los que se demuestre fibrosis o cirrosis⁵¹.

El tratamiento con los agentes inmunosupresores azatioprina (AZA) y la 6-mercaptopurina (6-MP) debe interrumpirse por efectos adversos hasta en un 15% de los casos. Su uso se ha asociado a síndrome veno-oclusivo, hiperplasia nodular regenerativa o peliosis hepática. Durante el tratamiento está recomendada la realización de controles para detectar mielotoxicidad y hepatotoxicidad. Normalmente las alteraciones analíticas hepáticas son leves y permiten continuar el tratamiento ajustando la dosis. La presencia de ictericia o la persistencia de hipertransaminasemia requieren de la retirada de tratamiento^{33,52}.

Los fármacos antiTNF son ampliamente utilizados por reumatólogos, dermatólogos y gastroenterólogos. Estos fármacos son empleados con precaución por los posibles efectos secundarios. En cuanto a la toxicidad hepática, ésta es más frecuente con infliximab que con el resto de anti-TNF. En la mayor parte de los pacientes el uso de múltiples fármacos o la presencia de otras enfermedades asociadas concomitantes dificulta establecer la relación de causalidad con el antiTNF. La hipertransaminasemia de novo tras el inicio de fármacos antiTNF no justificada por otras causas puede ser del 2,7%. Normalmente son elevaciones leves o moderadas que se resuelven espontáneamente en una media de 17 semanas hasta en un 82% de los casos. En los casos restantes, se debe realizar el diagnóstico diferencial entre hepatotoxicidad, hepatitis autoinmune o LES inducida por fármacos. En estos casos se puede hacer un cambio de grupo farmacológico o cambiar por otro anti-TNF (los cambios a otros anti-TNF se han visto seguros)^{53,54}. Aunque infrecuentes, se han descrito casos de fallo hepático agudo e ictericia colestásica. En casos de elevación de bilirrubina o ALT por encima de 5 veces LSN se debe discontinuar el tratamiento⁵⁵.

Otros casos de alteración hepática se han descrito con el uso de ciclofosfamida o altas dosis de glucocorticoides. El rituximab y belimumab son fármacos empleados en el lupus, con los que no se han identificado casos de hepatotoxicidad, aunque hay que tener presente que con el uso de inmunosupresores hay que despistar la posibilidad de reactivación de infecciones crónicas latentes²⁸.

La minociclina usada en el tratamiento de AR, puede producir lupus inducido por fármacos: la aparición de manifestaciones clínicas, histopatológicas e inmunológicas serían las propias del lupus asociadas con la toma de ciertos fármacos y se resuelven tras la retirada de los mismos. Los anticuerpos antihistona pueden ayudar en el diagnóstico diferencial ya que aparecen en más del 75% de pacientes con lupus inducido por fármacos^{56,57}.

Conclusiones

Existen múltiples enfermedades con afectación sistémica que producen una alteración de las pruebas de función e histología hepáticas pudiendo dilatar el diagnóstico de la enfermedad de base. No debemos olvidar que el hígado forma parte de múltiples sistemas funcionales, y como tal, se verá afectado por las entidades anteriormente descritas. Es importante visualizar la enfermedad

como un todo y no centrarnos única y exclusivamente en nuestro campo de práctica clínica diaria. Casi la totalidad de los casos de afectación hepática no precisan de tratamiento específico fuera del requerido por la enfermedad de base subyacente, por esta circunstancia se debe tener una alta sospecha clínica para una aproximación precoz en la identificación y el diagnóstico preciso, en aras de no demorar el tratamiento cuando proceda, el cambio, o la suspensión del mismo cuando se estime oportuno.

Bibliografía

- Bernardino Roca. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(8):467-70.
- Edwards L, Wanless IR. Mechanisms of liver involvement in systemic disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Aug;27(4):471-83.
- R. Malik, H. Hodgson. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJMed* 2002;95:559-569.
- Fabrizio Damiano, Alessio Rochira, Antonio Gnoni. Action of thyroid hormones, T3 and T2, on hepatic fatty acids: differences in metabolic effects and molecular mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18,744.
- Ahmadiéh H, Salti I. Tyrosine kinase inhibitors induced thyroid dysfunction: a review of its incidence, pathophysiology, clinical relevance, and treatment. *Biomed Res Int.* 2013;2013:725410.
- Burra P. Liver abnormalities and endocrine diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Aug;27(4):553-63.
- Chanson P, Salenave S. Metabolic syndrome in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:96-101.
- Boulton R, Hamilton MI, Dhillon AP. Subclinical Addison's disease: a cause of persistent abnormalities in transaminase values. *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1324-7.
- Orozco F, Anders M, Mella J. Adrenal insufficiency in cirrhotic patients. *Medicina (B Aires)*. 2016;76(4):208-12.
- Fernández J, Fernández-Balsells M, Acevedo J, Arroyo V. [Adrenal insufficiency in cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;31(9):606-11.
- Vallina Alvarez E, Villaverde Amieva P, Rodríguez Sánchez J, Gallego Villalobos M, González Fernández E, Arribas Castrillo JM. [Hypophysio-adrenal axis in patients with chronic alcoholism]. *An Med Interna*. 2002 Dec;19(12):626-8.
- Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome) from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol*. 2017 May;176(5):R205-R216.
- Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004;53:1352-1355.
- Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E, Cervello M, D'Alessandro N, Montalto G. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1089: 228-236. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):386-98.
- . European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):386-98.
- . Robles-Diaz M, Gonzalez-Jimenez A, Medina-Caliz I, Stephens C, García-Cortes M, García-Muñoz B, et al; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network. Distinct phenotype of hepatotoxicity associated with illicit use of anabolic androgenic steroids. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):116-25.
- Yong Moon Shin. Hepatic amyloidosis. *The Korean Journal of Hepatology* 2011;17:80-83.
- H.C. Briceñoa, C. Galvána, M. Segarraa, J.V. Calducha, A. García y F. Ribón. Ictericia colestásica y síndrome constitucional como debut de una amiloidosis sistémica primaria. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(7):424-6.
- Petre S, Shah IA, Gilani N. Review article: gastrointestinal amyloidosis - clinical features, diagnosis and therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Jun 1;27(11):1006-16.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis: clinical appraisal in 77 patients. *Hepatology* 1997; 25: 118-21.
- Serra L, Poppi MC, Criscuolo M, Zandomenighi R. Primary systemic amyloidosis with giant hepatomegaly and portal hypertension: a case report and a review of the literature. *Ital J Gastroenterol* 1993; 25: 435-8. 50
- Zeijen RN, Sels JP, Flendrig JA, Arends JW. Portal hypertension and intrahepatic cholestasis in hepatic amyloidosis. *Neth J Med* 1991; 38: 257-61.
- . Moris Sangineto. A case of sarcoidosis with isolated hepatosplenic onset and development of inflammatory bowel disease during stage. *Autoimmun Highlights* (2017) 8:6.
- Tadros M, Forouhar F, Wu GY. Hepatic Sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol*. 2013 Dec;1(2):87-93.
- Blich M, Edoute Y. Clinical manifestations of sarcoid liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jul;19(7):732-7.
- Grover S, Rastogi A, Singh J, Rajbongshi A, Bihari C. Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review. *Hepat Res Treat*. 2014;2014:562979.
- Selmi C, De Santis M, Gershwin ME. Liver involvement in subjects with rheumatic disease. *Arthritis Research & Therapy*. 2011;13(3):226.
- De Santis M, Crotti C, Selmi C. Liver abnormalities in connective tissue diseases. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Aug;27(4):543-51.

29. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
30. Cowling DC, Mackay IR, Taft LI. Lupoid hepatitis. *Lancet*. 1956 Dec 29;271(6957):1323-6.
31. Rodrigo Zapata L. Enfermedades autoinmunes sistémicas y compromiso hepático. *Gastr Latinoam* 2007; Vol 18, Nº 2: 202-207.
32. Orts Costa JA, Zúñiga Cabrera A, Alarcón Torres I. Hepatitis autoinmune. *An Med Interna*. 2004 Jul;21(7):340-54.
33. Fernando Bessone, Natalia Poles, Marcelo G Roma. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis *World J Hepatol*. Jun 27, 2014; 6(6): 394-409.
34. Shizuma T. Clinical Characteristics of Concomitant Systemic Lupus Erythematosus and Primary Biliary Cirrhosis: A Literature Review. *J Immunol Res*. 2015;2015:713728.
35. Niklas K, Niklas AA, Majewski D, Puszczewicz M. Rheumatic diseases induced by drugs and environmental factors: the state-of-the-art - part one. *Reumatologia*. 2016;54(3):122-7.
36. Fritsch S, Wojcik AS, Schade L, Machota Junior MM, Brenner FM, Paiva Edos S. Increased photosensitivity? Case report of porphyria cutanea tarda associated with systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol*. 2012 Dec;52(6):968-70.
37. Pandiaraja J, Sathyaseelan A. Budd- Chiari. Syndrome as an Initial Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Diagn Res*. 2016 Apr;10(4):OD01-2.
38. . Chinen N, Koyama Y, Sato S, Suzuki Y. A Case of Acute Budd-Chiari Syndrome Complicating Primary Antiphospholipid Syndrome Presenting as Acute Abdomen and Responding to Tight Anticoagulant Therapy. *Case Rep Rheumatol*. 2016;2016:9565427.
39. Steckelberg RC, Antongiorgi ZD, Steadman RH. Liver Transplantation in a Patient With Antiphospholipid Syndrome: A Case Report. *A A Case Rep*. 2017 Sep 1;9(5):148-150.
40. Fluxá C D, Salas M S, Regonesi M C, Contreras M L, Wash F A, Silva P G. [Portal vein thrombosis and nodular regenerative hyperplasia associated with the use of bevacizumab and oxaliplatin. Report of one case]. *Rev Med Chil*. 2013 Oct;141(10):1344-8.
41. Ambrosino P, Lupoli R, Spadarella G, Tarantino P, Di Minno A, Tarantino L et al. Autoimmune liver diseases and antiphospholipid antibodies positivity: a meta-analysis of literature studies. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Mar;24(1):25-34, 3 p following 34.
42. Joshi, D. (2016), Rheumatic and connective tissue disorders. *Clinical Liver Disease*, 7: 64–67.
43. Csepregi A, Szodoray P, Zeher M. Do autoantibodies predict autoimmune liver disease in primary Sjögren's syndrome? Data of 180 patients upon a 5 year follow-up. *Scand J Immunol*. 2002 Dec;56(6):623-9.
44. S Abraham, S Begum, and D Isenberg. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2004 Feb; 63(2): 123–129.
45. Youssef WI, Tavill AS. Connective tissue diseases and the liver. *J Clin Gastroenterol*. 2002 Oct;35(4):345-9.
46. . You BC, Jeong SW, Jang JY, Goo SM, Kim SG, Kim YS, et al. Liver cirrhosis due to autoimmune hepatitis combined with systemic sclerosis. *Korean J Gastroenterol*. 2012 Jan;59(1):48-52.
47. Cojocar M, Cojocar IM, Silosi I, Vrabie CD. Liver Involvement in Patients with Systemic Autoimmune Diseases. *Mædica*. 2013;8(4):394-397.
48. . Bedoya ME, Ceccato F, Paira S. Spleen and liver enlargement in a patient with rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2015 Jul-Aug;11(4):227-31.
49. Alejandro Olivé, Susana Holgado, Marta Valls. Enfermedad de Still del adulto. *Rev Esp Reumatol* 2001;28:32-7.
50. . Aspasia Soultati, S. Dourakis. Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Annals of Gastroenterology*, 2005, 18(3):309-324.
51. Bray AP, Barnova I, Przemioslo R, Kennedy CT. Liver fibrosis screening for patients with psoriasis taking methotrexate: a cross-sectional study comparing transient elastography and liver biopsy. *Br J Dermatol*. 2012 May;166(5):1125-7.
52. Meijer B, van Everdingen CK, Ramsoekh D, Stedman C, Frampton CMA, Mulder CJJ, et al. Transient elastography to assess liver stiffness in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2017 Oct 6. pii: S1590-8658(17)31219-7.
53. . Rojas-Feria M, Castro M, Suárez E, Ampuero J, Romero-Gómez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 14; 19(42): 7327–7340.
54. . Shelton E, Chaudrey K, Sauk J, Khalili H, Masia R, Nguyen DD, et al. New onset idiosyncratic liver enzyme elevations with biological therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May;41(10):972-9.
55. Orlando A, Armuzzi A, Papi C, Annese V, Ardizzone S, Biancone L, et al; Italian Society of Gastroenterology; Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease. The Italian Society of Gastroenterology (SIGE) and the Italian Group for the study of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) Clinical Practice Guidelines: The use of tumor necrosis factor-alpha antagonist therapy in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis*. 2011 Jan;43(1):1-20.
56. Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr*. 2014 Jan-Feb;105(1):18-30.
57. Aguirre Zamorano MA, López Pedrera R, Cuadrado Lozano MJ. [Drug-induced lupus]. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jun 19;135(3):124-9

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DE PRESENTACIÓN SUBAGUDA SECUNDARIA A TROMBOSIS DE LA VENA MESENTÉRICA SUPERIOR

INTESTINAL OBSTRUCTION OF SUBACUTE PRESENTATION SECONDARY TO THROMBOSIS OF THE SUPERIOR MESENTERIC VEIN

J.P. Roldán-Aviña, C. del Álamo-Juzgado, S. Merlo-Molina, M.V. Paredes-García, L. Herrera-Gutiérrez

Hospital de Alta Resolución de Écija. Sevilla.

Resumen

La trombosis de la vena mesentérica superior (TVMS) constituye una forma rara de isquemia mesentérica, de graves consecuencias para los pacientes debido al solapamiento de sus síntomas con otras enfermedades lo que demora tanto el diagnóstico como el tratamiento.

Presentamos el caso de un paciente con un cuadro de dolor abdominal progresivo de casi un mes de evolución inicialmente difuso y posteriormente acompañado de vómitos y estreñimiento, para finalizar en un cuadro de obstrucción intestinal junto con deposiciones líquidas sanguinolentas, con el diagnóstico definitivo de TVMS (asociado a trombosis de la vena porta).

Palabras clave: trombosis venosa mesentérica, isquemia intestinal, obstrucción intestinal.

Abstract

Superior mesenteric vein thrombosis (SMVT) is a rare form of mesenteric ischemia, with severe consequences for patients due to overlapping symptoms with other diseases that delay both diagnosis and treatment.

We present the case of a patient with a progressive abdominal pain of almost a month of initially diffuse evolution and later accompanied by vomiting and constipation, to end up in intestinal obstruction along with bloody liquid stools, with the definitive diagnosis of SMVT (associated with portal vein thrombosis).

Keywords: mesenteric venous thrombosis, intestinal ischemia, bowel obstruction.

Introducción

La TVMS es una enfermedad infrecuente que representa entre el 5-12% de los casos de isquemia mesentérica¹, diferente de la obstrucción mesentérica arterial². Se asocia generalmente a trastornos hematológicos que favorecen un estado protrombótico³. Las dificultades diagnósticas por la inespecificidad del cuadro

CORRESPONDENCIA

Juan Pastor Roldán Aviña
Hospital de Alta Resolución de Écija
41400 Écija (Sevilla).
jproldan@aecirujanos.es

Fecha de envío: 16/03/2018
Fecha de aceptación: 20/07/2018

clínico suponen una dificultad para poder iniciar un tratamiento anticoagulante precoz que es la base del tratamiento².

Caso clínico

Paciente varón de 71 años, que tras varias semanas de dolor abdominal inespecífico, consulta por urgencias por empeoramiento del mismo y referido al hipogastrio y ambas fosas iliacas acompañado de sensación nauseosa y vómitos. Última deposición 48 horas antes con heces normales. No refiere fiebre. El paciente cree que se debe a que come muchos higos. A la exploración el abdomen es blando y depresible, doloroso en ambas fosas iliacas sin signos de irritación peritoneal. En la analítica existe leucocitosis (13.370/mL) con neutrofilia (86,71%). En la radiografía de abdomen existe abundante material fecal en marco cólico. En el TAC de abdomen solicitado se informa de apéndice cecal de grosor en límites superiores de la normalidad o ligeramente aumentado en la base, líquido libre perihepático y en pelvis, y discretos cambios de pancreatitis mesentérica. Dado que el paciente se encontraba asintomático con el tratamiento administrado en Urgencias (Paracetamol 1 g IV + Ranitidina 150 mg IV) se ingresa en planta para observación.

Las primeras 48 hora de ingreso presentan un curso evolutivo aceptable con mejoría en la exploración y en la analítica. Posteriormente aunque sigue sin dolor presenta distensión abdominal y disminución del peristaltismo mostrando la radiología de control dilatación de asas de intestino delgado sin edema de pared con niveles hidroaéreos. El empeoramiento continúa presentando una deposición líquida y oscura, aunque seguía sin dolor, fiebre, náuseas o vómitos, manteniéndose sin alteraciones en la analítica. Se realiza nuevo TAC de abdomen (con contraste IV) que informa de trombosis de la vena mesentérica superior (ramas yeyunales) y de la vena porta izquierda, engrosamiento del yeyuno y en asas ileales pélvicas con contenido de elevada densidad probablemente hemático, secundario a hemorragias mucosas (Figuras 1-3).

Se traslada a Medicina Interna del hospital de referencia, donde anticoagulan al paciente, continuando con deposiciones oscuras que mejoran la distensión abdominal, junto con alto débito por la sonda nasogástrica de contenido entérico. Finalmente se decide realizar laparotomía exploradora que muestra un segmento de yeyuno proximal con necrosis establecida, con el resto de intestino delgado y colon sin alteraciones, por lo que se realiza resección intestinal del segmento pasando posteriormente a la UCI donde a las 48 horas se reinicia la anticoagulación según prescripción de Hematología. En el décimo día postoperatorio el paciente presenta episodio de hemorragia digestiva alta sin encontrar en la endoscopia urgente realizada signos de sangrado activo ni otras lesiones. El paciente es dado de alta tras tres semanas de hospitalización. En el seguimiento realizado en las consultas se cambia la anticoagulación a Sintrom y en TAC de abdomen con contraste IV realizado a los cuatro meses del episodio se confirma la repermeabilización de los segmentos venosos afectados. El paciente permanece asintomático.

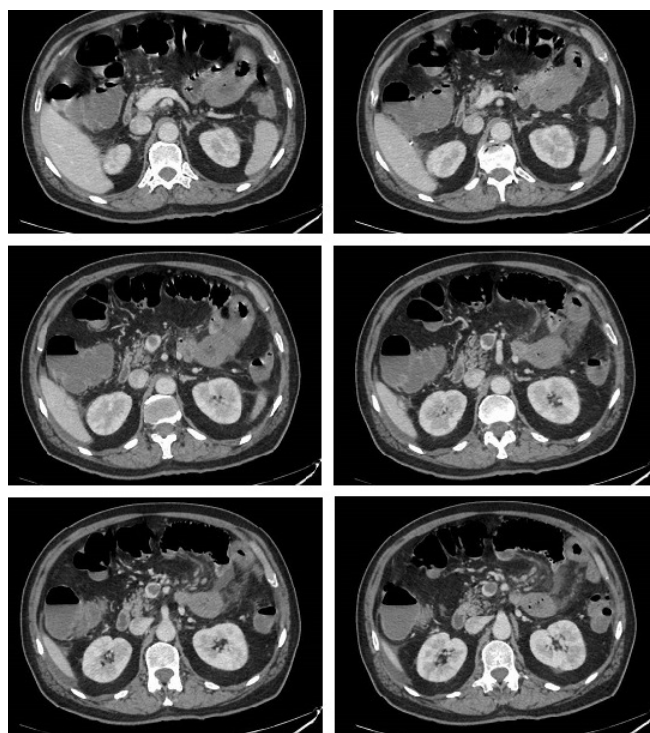


Figura 1

TAC de abdomen con contraste IV (cortes axiales): trombosis vena mesentérica superior sin afectación de la vena esplénica ni del tronco de la vena porta.

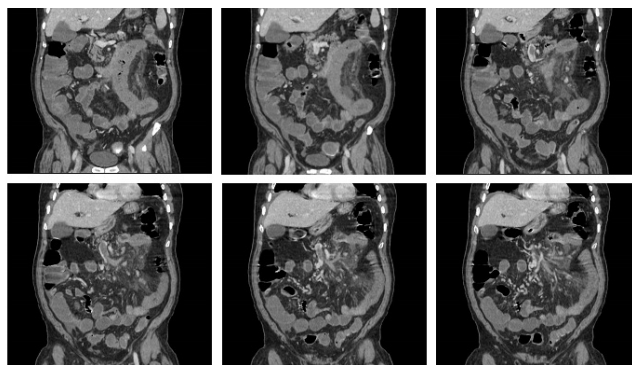


Figura 2

TAC de abdomen con contraste IV (cortes coronales): trombosis vena mesentérica superior (ramas yeyunales) con dilatación y engrosamiento de asas de yeyuno. En asas ileales contenido secundario a hemorragia mucosa.

Discusión

La trombosis venosa mesentérica (TVM) es una patología infrecuente que se presenta en 1 de cada 5.000-15.000 pacientes ingresados⁴ suponiendo entre el 5-12% de todas las isquemias mesentéricas agudas^{1,2,4}.

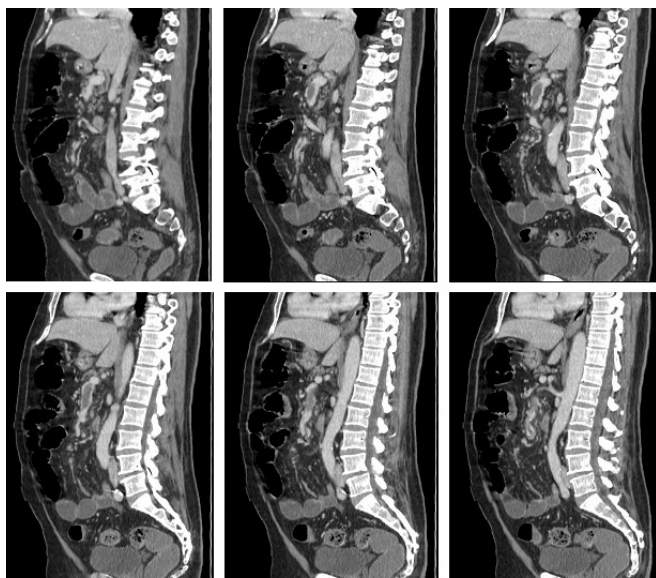


Figura 3

TAC de abdomen con contraste IV (cortes sagitales): trombosis vena mesentérica superior. Aumento de densidad de la grasa mesentérica e ingurgitación de los vasos.

Las causas que predisponen a la aparición de una isquemia intestinal son⁵: 1) estrangulación; 2) estados de bajo gasto circulatorio; 3) embolismo o trombosis de la arteria mesentérica superior (AMS) y 4) trombosis de la vena mesentérica superior (VMS). Existen numerosos factores precipitantes⁵ entre los que destacan los estados congénitos o adquiridos de hipercoagulabilidad¹⁴.

Respecto a la clínica se distinguen tres formas de presentación¹: 1) aguda, evoluciona en pocas horas con elevado riesgo de isquemia intestinal; 2) subaguda, con dolor abdominal de días o semanas de evolución, como en el caso que presentamos y 3) crónica, los síntomas se deben a sangrado por varices esofágicas o ascitis por trombosis portal². Los síntomas son inespecíficos incluyendo dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos⁵, y en formas más graves o evolucionadas los pacientes presentan sangrado intestinal⁵. Pueden existir síntomas suboclusivos u obstructivos en aquellos casos en los que se desarrollen estenosis intestinales^{2,3,6}. Tanto los exámenes de laboratorio¹⁵ como la radiología simple muestra hallazgos inespecíficos⁴. El método diagnóstico de elección es la TAC con contraste IV^{1,2,5,6}, siendo los hallazgos más comunes la presencia de trombos, dilataciones venosas, engrosamiento de la pared abdominal o de la grasa mesentérica⁴, tal y como se informaba en nuestro caso. La arteriografía mesentérica ha quedado obsoleta y no se utiliza en la actualidad¹.

El tratamiento se basa en dos aspectos^{2,4,7}: 1) prevenir la extensión del trombo y del infarto intestinal y 2) evitar secuelas como el síndrome de intestino corto o la recurrencia de la trombosis. El tratamiento inicial comienza con reposo digestivo y sondaje nasogástrico, reposición hidroelectrolítica y antibioterapia de amplio espectro^{1,7}, y tratamiento anticoagulante precoz que favorece la recanalización de las venas trombosadas y reduce la estancia hospitalaria, la mortalidad y el riesgo de síndrome de intestino corto². El tratamiento quirúrgico queda reservado para aquellos pacientes con síntomas de peritonitis⁷ o con

empeoramiento de su cuadro³ y cuando exista una alta sospecha de isquemia intestinal que no se haya podido confirmar². Las claves para el éxito de la cirugía^{2,7} son: 1) conservar la mayor cantidad de intestino (la viabilidad del mismo se establece por inspección visual); 2) valorar un second look programado a las 24-48 horas y 3) en casos con afectación intestinal masiva no realizar ningún gesto. No existe evidencia de la eficacia de la trombectomía² y solo debería valorarse en trombosis proximales de la VMS de menos de 72 horas de evolución⁷.

Para disminuir las recurrencias existen dos indicaciones respecto a la duración de la anticoagulación^{5,7}: 1) en pacientes con estados de hipercoagulabilidad hereditaria el tratamiento deberá ser a largo plazo y 2) cuando existan otras condiciones protrombóticas la duración será de al menos seis meses. Las complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación son frecuentes y en 10% de los casos tienen origen gastrointestinal⁴ tal y como sucedió con nuestro paciente.

Podemos resumir que para el correcto diagnóstico y tratamiento de la TVM (y sus variantes) deberá existir un alto nivel de sospecha, buscando confirmarlo mediante una TAC con contraste IV e iniciando tratamiento anticoagulante de forma precoz.

Bibliografía

1. Arechea LA, de la Torre AM, Pavlosky AJ, Penedo S. Obstrucción intestinal post-trombosis venosa de la vena mesentérica superior presentación de caso y revisión de la literatura. *Rev Argent Cir* 2013; 104: 17-20.
2. Paraskeva P, Akoh JA. Small bowel stricture as a late sequela of superior mesenteric vein thrombosis. *Int J Surg Case Rep* 2015; 6: 118-121. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2014.11.071>
3. Patel S, Gurjar SV. Small intestinal strictures as a complication of mesenteric vessel thrombosis: two case reports. *J Med Case Reports* 2009; 3: 8623. Disponible en: <https://doi.org/10.4076/1752-1947-3-8623>
4. Singal AK, Kamath PS, Tefferi A. Mesenteric venous thrombosis. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 285-294. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.01.012>
5. Lin H, Lin CC, Huang WT. Idiopathic superior mesenteric vein thrombosis resulting in small bowel ischemia in a pregnant woman. *Case Rep Obstet Gynecol* 2011; 687250. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/687250>
6. Nair V, Seth AK, Sridhar CM, Chaudhary R, Sharma A, Anad AC. Protein-C deficiency presenting with subacute intestinal obstruction due to mesenteric vein thrombosis. *J Assoc Physicians India* 2007; 55: 519-521.
7. Del Rey-Moreno A, Jiménez-Martín JJ, Doblas-Fernández J, Marín-Moya R, García-Hirschfeld J. Trombosis venosa mesentérica asociada a obstrucción intestinal por fitobezoar. *Cir Esp* 2013; 91: 461-463. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cireng.2013.10.042>

LISTERIA MONOCYTOGENES COMO CAUSA DE PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA: UNA ETIOLOGÍA POCO FRECUENTE.

LISTERIA MONOCYTOGENES AS A CAUSE OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS: A RARE ETIOLOGY.

A. Garrido-Serrano, A.M. Torrico-Laguna, M.L. Cadena-Herrera

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La *Listeria monocytogenes* es una causa poco común de peritonitis bacteriana espontánea (PBE). Se debe sospechar de *Listeria monocytogenes* como causa de PBE cuando el paciente tiene organismos similares a la difteria en ascitis / hemocultivos, sobrecarga de hierro / hemocromatosis, exposición a animales de granja o no presenta respuesta a la terapia empírica dentro de las primeras 48-72 horas. La ampicilina con o sin un aminoglucósido es el tratamiento de elección. El trimetoprim-sulfametoxazol se recomienda para la profilaxis secundaria en pacientes con un episodio previo de PBE por *Listeria monocytogenes*.

Presentamos el caso de un paciente varón cirrótico de cincuenta años que fue diagnosticado de PBE debido a *Listeria monocytogenes* y tratado con ampicilina con éxito.

Palabras clave: *Listeria monocytogenes*, peritonitis bacteriana espontánea, cirrosis, ampicilina.

Abstract

Listeria monocytogenes is an uncommon cause of spontaneous bacterial peritonitis (SBP). *Listeria monocytogenes* should be suspected as a cause of SBP when the patient has diphtheria-like organisms on ascitic/blood cultures, iron overload/hemochromatosis, exposure to farm animals, or poor response to empiric therapy within 48-72 hours. Ampicillin with or without an aminoglycoside is the treatment of choice. Trimethoprim-sulfamethoxazole is recommended for prophylaxis in patients with a previous episode of SBP caused by *Listeria monocytogenes*.

We present the case of a 50-year-old cirrhotic man who was diagnosed of SBP due to *Listeria monocytogenes* and successfully treated with ampicillin.

Keywords: *Listeria monocytogenes*, spontaneous bacterial peritonitis, cirrhosis, ampicillin.

Introducción

La peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es la causa de infección en el 25% de los pacientes ingresados con cirrosis¹. Los organismos entéricos gramnegativos como *Escherichia coli* son las causas más comunes de PBE en adultos¹. *Listeria monocytogenes*, sin embargo, es una causa poco frecuente de PBE en pacientes

CORRESPONDENCIA

Antonio Garrido Serrano
Hospital Universitario Virgen Macarena
41009 Sevilla
agarser@telefonica.net

Fecha de envío: 26/05/2018
Fecha de aceptación: 25/06/2018

cirróticos con solo alrededor de cincuenta casos reportados en la literatura². Se debe sospechar de *Listeria monocytogenes* como causa de PBE si el paciente tiene sobrecarga de hierro / hemocromatosis, antecedentes de exposición a animales de granja o poca respuesta a la terapia antibiótica empírica dentro de las 48-72 horas³. El tratamiento temprano efectivo es esencial ya que la mortalidad puede llegar a ser del 25% al 30%⁴.

Caso clínico

Varón de cincuenta años de edad, caucásico, con antecedentes de cirrosis por etanol y virus de la hepatitis C con episodio previo de sangrado variceal, que ingresa por fiebre, escalofríos, dolor abdominal con distensión, náuseas y diarrea durante cinco días. Los signos vitales al ingreso fueron los siguientes: presión arterial 136/61 mmHg, pulso 108/min, frecuencia respiratoria 30/min, temperatura 38,2°C y saturación de oxígeno del 95% en aire ambiente. En el examen físico, su abdomen estaba moderadamente distendido con sensibilidad difusa pero sin defensa muscular a la palpación profunda. Analítica: hemograma con hemoglobina de 9 g/dl, 14.600 leucocitos y 118.000 plaquetas; estudio de coagulación con INR 1,37. Sus pruebas de función hepática revelaron una aspartato aminotransferasa (AST) elevada de 50 UI/L y alanina aminotransferasa (ALT) de 79 UI/L, bilirrubina total de 2,5 mg/dL con una bilirrubina directa de 0,8 mg/dL, albúmina sérica de 2,5 g/dL, y niveles normales de fosfatasa alcalina y gamma-glutamil transferasa. Su lactato se elevó a 8,8 mEq/L con niveles normales de hierro sérico. La radiografía de tórax fue normal. La radiografía abdominal fue negativa para cualquier nivel hidroaéreo o gas libre debajo del diafragma. La ecografía abdominal mostró hígado cirrótico con hipertensión portal, esplenomegalia y ascitis moderada. La paracentesis diagnóstica mostró recuento total de leucocitos de 10.400/mm³ con 8.075/mm³ de neutrófilos. El gradiente de albúmina sérica ascitis fue mayor a 1,1 g/dL. Comenzó con ceftriaxona y sealbumina, pero la paracentesis 48 horas después mostró la persistencia de la infección. 48 horas después el cultivo de líquido ascítico y los hemocultivos fueron positivos para *Listeria monocytogenes*.

Se le administró ampicilina 2 g cada seis horas para la peritonitis según el informe de sensibilidad antibiótica del cultivo de líquido ascítico. Después del inicio de la ampicilina la paracentesis repetida 48 horas más tarde, mostró una marcada disminución en los neutrófilos desde 8.075/mm³ inicialmente a 168/mm³ con hemocultivo y cultivo de líquido ascítico estériles.

El paciente recibió diez días de terapia con ampicilina endovenosa para su PBE por *Listeria* y fue dado de alta del hospital asintomático y sin ascitis.

Discusión

La cirrosis conduce a un síndrome de disfunción inmunológica que es un estado sistémico de inmunosupresión. El hígado alberga el 90% de las células reticuloendoteliales (como Kupffer y células endoteliales sinusoidales) que son cruciales para

la erradicación de las bacterias. La migración de monocitos y la fagocitosis bacteriana se debilita en pacientes cirróticos. Otros factores en cirróticos que reducen la función del sistema inmune son la hiponatremia y la hiperamonemiemia.

Listeria monocytogenes es un bacilo aeróbico o anaeróbico facultativo grampositivo, móvil que tiene predilección por los recién nacidos y los adultos inmunocomprometidos, como las pacientes embarazadas, los ancianos, los que reciben terapias inmunosupresoras o los que reciben diálisis peritoneal continua o los pacientes con SIDA⁵. El uso de inhibidores de la bomba de protones también se ha implicado como un factor de riesgo para la PBE por *Listeria monocytogenes*⁸ y los casos humanos de *Listeria monocytogenes* generalmente están vinculados a la transmisión de productos alimenticios como productos lácteos o cárnicos. Clínicamente, la *Listeria monocytogenes* se manifiesta como septicemia, meningitis, endocarditis, gastroenteritis o peritonitis⁶.

Se debe sospechar de *Listeria monocytogenes* como causa de PBE cuando el paciente tiene organismos similares a la difteria en ascitis / hemocultivos, sobrecarga de hierro / hemocromatosis, exposición a animales de granja, o respuesta deficiente a la terapia empírica dentro de 48-72 horas³. Se han descrito al menos cincuenta casos de PBE de *Listeria monocytogenes* en la literatura médica, y muchos de ellos se encuentran en España. Se teoriza que esta prevalencia relativamente alta de *Listeria monocytogenes* en España es secundaria a la elevada ingesta de productos lácteos, frutas crudas y verduras en esa región.

El diagnóstico de PBE se realiza con un recuento de células polimorfonucleares >250 células/mm³ sin una fuente de infección intraabdominal. La PBE puede presentarse con hipertermia o hipotermia, escalofríos, taquipnea, taquicardia, dolor abdominal y sensibilidad a la palpación, vómitos, diarrea o íleo con leucocitosis en el hemograma. Otras presentaciones posibles incluyen empeoramiento de la función hepática, estado mental alterado por encefalopatía hepática, shock, insuficiencia renal o hemorragia gastrointestinal.

El cultivo de líquido ascítico es positivo en sólo alrededor del 40% de los casos. Los organismos típicos son agentes gramnegativos tales como *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae*, y microorganismos gram positivos como *Streptococo pneumoniae* que representan aproximadamente el 95% de los casos⁷. Los pacientes con cultivo de líquido ascítico negativo y recuento de células polimorfonucleares de líquido ascítico >250 células/mm³ tienen una PBE de cultivo negativo y se los debe tratar de la misma manera que un paciente con cultivo positivo. Los pacientes con bacterioascitis (cultivos positivos con un recuento de células polimorfonucleares en ascitis normal) o bien están colonizados por infecciones fuera del peritoneo o por una progresión precoz de la PBE. Estos pacientes deben tratarse como si tuvieran una infección sistémica si exhiben signos/síntomas de PBE. De lo contrario, se recomienda realizar una segunda paracentesis una vez que el cultivo vuelva a ser positivo. Si el recuento de neutrófilos en líquido ascítico es >250 células/mm³, entonces el paciente debe recibir tratamiento para PBE. Si el recuento de leucocitos es inferior a 500 células/mm³, se debe realizar un seguimiento del paciente. Todos los pacientes con PBE deben tener hemocultivo antes del inicio de la terapia con antibióticos.

El tratamiento empírico para la PBE generalmente se recomienda con una cefalosporina de tercera generación como la cefotaxima, pero no proporciona una cobertura adecuada para la *Listeria*⁸. La ampicilina con o sin un aminoglucósido es el tratamiento de elección. Los aminoglucósidos deben usarse con cuidado debido a nefrotoxicidad y ototoxicidad asociadas³. El trimetoprim-sulfamexotazol y la eritromicina se han utilizado con éxito en el pasado en pacientes con alergia a la penicilina². Se recomienda repetir la paracentesis de dos a tres días después del inicio de la terapia para determinar la respuesta terapéutica además de la progresión clínica. Es deseable una disminución del 25% en el recuento de leucocitos polimorfonucleares de líquido ascítico en la paracentesis repetida en 48 horas. Si el paciente no responde en este período de tiempo, se deben sospechar microorganismos resistentes o peritonitis secundarias. En pacientes con profilaxis con norfloxacina, generalmente se sospechan microorganismos grampositivos y la cefotaxima es el fármaco inicial de elección. La duración óptima de la terapia para la PBE por *Listeria* aún no se ha determinado, pero se sugiere que sea alrededor de 10-14 días⁴⁸. En nuestro caso, tratamos al paciente con ampicilina durante diez días.

Se ha demostrado que la albúmina con antibióticos disminuye la incidencia del síndrome hepatorenal del 30% al 9% en comparación con el uso de antibióticos solos. La Asociación Europea para el Estudio del Hígado sugiere que la albúmina se administre al ingreso porque se ha demostrado que disminuye la incidencia del síndrome hepatorenal y tiene un beneficio de supervivencia. Se ha recomendado especialmente en aquellos pacientes con bilirrubina sérica >4 mg/dL o creatinina sérica >1 mg/dL

En pacientes que sobreviven a un episodio inicial de PBE por *Listeria* la tasa de recurrencia en el próximo año es del 70%⁴. La profilaxis con norfloxacina está indicada en pacientes cirróticos con hemorragia gastrointestinal aguda (con o sin ascitis), como profilaxis primaria en pacientes con baja proteína total en líquido ascítico y como profilaxis secundaria en pacientes cirróticos con episodios previos de PBE³. El trimetoprim-sulfametoxazol se recomienda para la profilaxis en pacientes con un episodio previo de PBE por *Listeria monocytogenes*.

Bibliografía

1. Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(9):727–38.
2. Ahmad M, Krishnan A, Kelman E, Allen V, Bargman JM. *Listeria monocytogenes* peritonitis in a patient on peritoneal dialysis: A case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):815–19.
3. Brann OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001;3(4):285–92.
4. Jammula P, Gupta R. *Listeria monocytogenes*-induced monomicrobial non-neutrocytic bacterascites. *South Med J*. 2002;95(10):1204–6.
5. Nolla-Salas J, Almela M, Gasser I, Latorre C, Salvadó M, Coll P. Spontaneous *Listeria monocytogenes* peritonitis: A population-based study of 13 cases collected in Spain. *Am J Gastroenterol*. 2002;97(6):1507–11.
6. Cardoso C, Cremers I, Oliveira AP. Spontaneous bacterial peritonitis caused by *Listeria monocytogenes*: A case report and literature review. *Ann Hepatol*. 2012;11(6):955–7.
7. Jayaraj K, Di Bisceglie AM, Gibson S. Spontaneous bacterial peritonitis caused by infection with *Listeria monocytogenes*: A case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(9):1556–8.
8. Jayasinghe S, Connor M, Donaldson S, Austin H, Foster A. Spontaneous bacterial peritonitis due to *Listeria monocytogenes*: Importance of enrichment culture. *J Clin Pathol*. 2010;63(9):835–6.

HISTOPLASMOSIS COLÓNICA. CUANDO LA CIRUGÍA NO ES LA SOLUCIÓN.

COLONIC HISTOPLASMOSIS WHEN SURGERY IS NOT THE SOLUTION.

A. Mayorga-Garcés¹, R. Pincai-Castro¹, F. Tulcanazo-Sasi²

¹Pontificia Universidad Católica del Ecuador

²Hospital Eugenio Espejo. Ecuador.

Resumen

Presentamos el caso de un hombre de 25 años, sin antecedentes médicos de importancia y quien se presenta con dolor abdominal y cuadros obstructivos parciales de varios meses de evolución, la colonoscopia evidencia una lesión en colon sigmoides que aparenta ser una neoplasia. Debido al deterioro progresivo del paciente se plantea la posibilidad quirúrgica pero la conducta cambia luego del reporte de histopatología.

Palabras clave: histoplasmosis colónica, *Histoplasma capsulatum*.

Abstract

We present the case of a 25-year-old man, without significant medical history and who presents abdominal pain and partial obstructive symptoms of several months of evolution.

Colonoscopy evidences a lesion in the sigmoid colon that appears to be a neoplasm. Due to the progressive deterioration of the patient the surgical possibility arises but the behavior changes after the histopathology report.

Keywords: colonic histoplasmosis, *Histoplasma capsulatum*.

Introducción

La histoplasmosis fue descrita inicialmente en 1906 por Darling¹. Es una infección sistémica producida por el hongo *Histoplasma capsulatum*. Las microconidias son inhaladas y llegan a los alvéolos pulmonares donde son fagocitadas por macrófagos formándose granulomas y calcificaciones, la mayoría son asintomáticos, pero en casos de inmunodepresión se produce diseminación y afectación de múltiples órganos entre estos el aparato gastrointestinal².

Caso clínico

Paciente masculino de 25 años, sin antecedentes de importancia quien refiere: saciedad precoz, diaforesis, pérdida de peso de aproximadamente 10 Kg y distensión abdominal de tres

CORRESPONDENCIA

Alejandro Mayorga-Garcés
Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
Ecuador
alejomg2488@gmail.com

Fecha de envío: 31/05/2018
Fecha de aceptación: 04/07/2018

meses de evolución. En el examen físico abdomen distendido, doloroso de manera difusa, no se palpan visceromegalias y edema de miembros inferiores.

En exámenes complementarios de importancia hemoglobina 9,2 g/dL hematocrito 28%, VCM 60, HCM 30, Leucocitos 2.500, linfocitos 10%, plaquetas 500.000, estudio endoscópico alto es normal, en colonoscopia a nivel de colon sigmoides lesión elevada de aspecto infiltrativo cubierta por mucosa erosionada edematosa y friable que provoca estenosis del 80% de la luz e impide avanzar hacia segmentos superiores (Figura 1). Se toman múltiples biopsias.



Figura 1

Colonoscopia: lesión estenosante en sigma.

Al tercer día de hospitalización se encuentra taquicárdico, con aumento del dolor abdominal que no cede a analgesia, vómito postprandial, distensión abdominal y ausencia de ruidos hidroaéreos, TAC abdominal evidencia masa en colon sigmoides y dilatación de asas y edema de pared (Figura 2), por las características del cuadro y sospecha de neoplasia de colon se plantea posibilidad quirúrgica, pero la conducta cambia luego del reporte de histopatología.

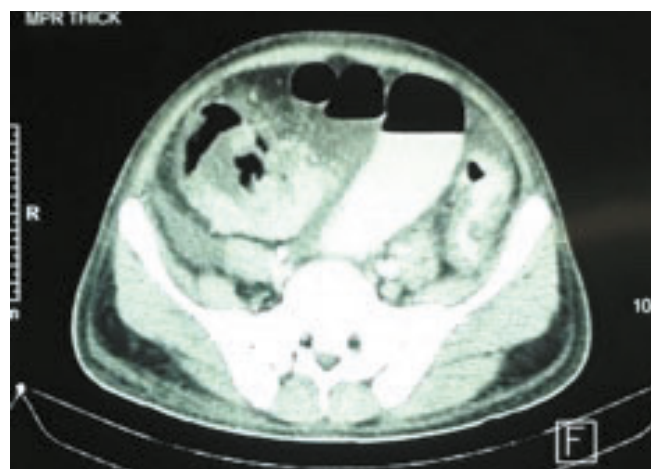


Figura 2

TAC Abdomen: masa sigma, dilatación de asas.

Se revisan placas en las que se usó tinción de Hematoxilina-eosina y Gomori Grocott. Se reportaron múltiples macrófagos con presencia de levaduras en su interior compatible con *Histoplasma capsulatum* (Figura 3 y 4). Se realiza estudio de VIH el cual es reactivo, se decide iniciar tratamiento urgente con anfotericina B y tratamiento antiretroviral de gran actividad (TARGA). La respuesta del paciente fue adecuada, superó proceso obstructivo, se decide egreso y se mantiene en controles periódicos.

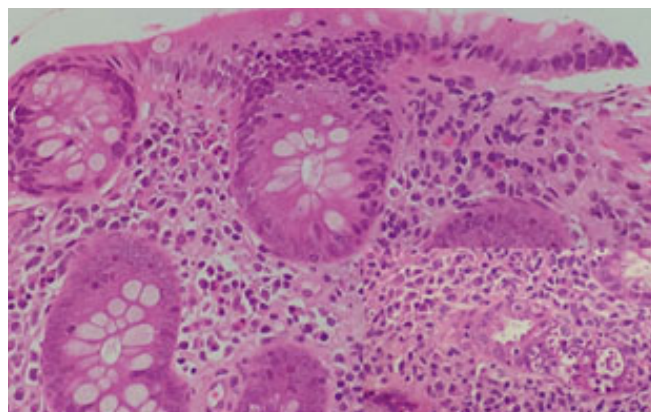


Figura 3

Tinción hematoxilina-eosina: levaduras dentro de los macrófagos.

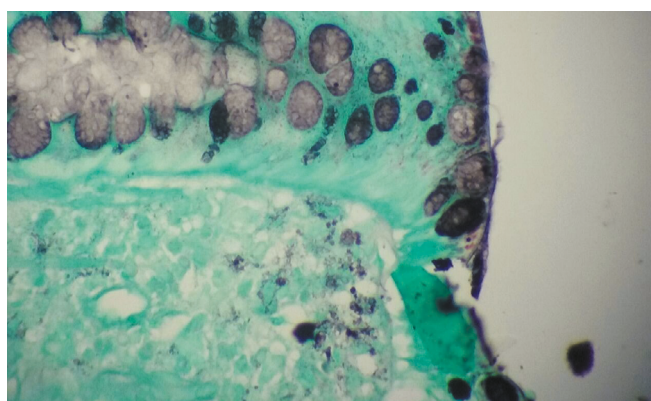


Figura 4

Tinción de Gomori Grocott: presencia de levaduras y halo blanquecino.

Discusión

La histoplasmosis es una infección sistémica producida por el hongo *Histoplasma capsulatum*, es endémica de los valles de Ohio y Missouri en Estados Unidos, además en zonas de Centro, Sudamérica y el Caribe². La infección se adquiere por la inhalación de microconidias que llegan a los alvéolos pulmonares, son fagocitadas por macrófagos formando granulomas que pueden provocar un cuadro agudo o crónico generalmente autolimitados, pero en inmunodeprimidos puede diseminarse a distintos órganos como piel, glándulas adrenales, sistema nervioso, médula ósea, hígado, bazo y tracto gastrointestinal.

La afectación gastrointestinal puede ser primaria (contagio por agua o alimentos) o diseminada, que es la forma más

rara. Hasta 70% de casos se transmite por vía hematógena, siendo el íleon el sitio más comúnmente afectado, seguido del colon (este último más frecuente en individuos VIH seropositivo)^{3,4}.

Los factores de riesgo para diseminación lo constituyen: estados de inmunodepresión principalmente VIH, conteo de CD4 150 cel/uL y toma de inmunosupresores. Es extremadamente raro en inmunocompetentes (0,05% de los casos)^{5,6}.

Las principales manifestaciones gastrointestinales son: náuseas, vómito, dolor abdominal, anorexia y constipación; otros menos frecuentes son sangrado digestivo, perforación y obstrucción⁷.

Los estudios radiológicos principalmente la tomografía aportan datos de relevancia como: engrosamiento de la pared intestinal, signos de obstrucción, presencia de masas y aire libre en cavidad abdominal⁸.

Los hallazgos colonoscópicos más frecuentes son ulceraciones mucosas en 85% de los casos, lesiones polipoideas, estenosis y engrosamiento de la pared⁹.

Los principales diagnósticos diferenciales son: tuberculosis, linfoma, enfermedad inflamatoria intestinal y malignidad¹⁰.

El método diagnóstico de elección es la histopatología siendo característica la presencia de infiltrado linfoplasmocitario difuso, úlceras epiteliales y granulomas; las levaduras se aprecian como organismos redondeados eosinofílicos rodeados por un halo claro, pero se tiñe mejor de manera con coloración de plata metanamina de Grocott. Otros métodos diagnósticos son: el cultivo, la detección de antígenos en orina y secreción bronquial, o detección de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo y suero¹¹.

El tratamiento consiste en itraconazol oral para las formas leves o moderadas 200 mg tres veces al día durante tres días y luego 200 mg 1-2 veces al día por seis a doce meses. Para las formas severas o diseminadas anfotericina B deoxicolato 0,7 mg/Kg/día intravenosa hasta mejoría clínica, la cual ocurre generalmente luego de una a dos semanas de tratamiento; después se realiza el cambio a itraconazol oral 200 mg tres veces día durante tres días y luego 200 mg dos veces al día durante doce meses.

Actualmente se conoce que en pacientes VIH positivo el inicio temprano de TARGA mejora la respuesta a la terapia antifúngica.

En caso de disponer anfotericina B liposomal la dosis es 3 mg/Kg por día la cual se asocia con mejores tasas de respuesta y supervivencia^{12,13}.

Bibliografía

1. Bonner J, Alexander W, Dismukes W, App W, Griffin F, Little R, et al. Disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Arch Intern Med* 1984; 144:2178-81.
2. Chu J, Feudtner C, Heydon K, Walsh T, Zaoutis T. Hospitalizations for endemic mycoses: a population-based national study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:822-5.
3. Goodwin R, Shapiro J, Thurman G, Thurman S. Disseminated histoplasmosis: clinical and pathologic correlations. *Medicine* 1980; 59:1-33.
4. Psarros G, Kauffman C. Colonic histoplasmosis: a difficult diagnostic problem. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 3:461-3.
5. Doughan A. Disseminated histoplasmosis: case report and brief review. *Travel Med Infect Dis* 2006; 4:332-5.
6. Yang B, Lu L, Li D, Liu L, Huang L, Chen L, et al. Colonic involvement in disseminated histoplasmosis of an immunocompetent adult: case report and literature review. *BMC Infect Dis* 2013; 13:143.
7. Kok J, Chen S, Anderson L. Protein-losing enteropathy and hypogammaglobulinaemia as first manifestations of disseminated histoplasmosis coincident with *Nocardia* infection. *J Med Microbiol* 2010; 59:610-613.
8. Lamps L, Molina C, West A, Haggitt R, Scott M. The pathologic spectrum of gastrointestinal and hepatic histoplasmosis. *Am J Clin Pathol* 2000; 113:64-72.
9. Assi M, McKinsey D, Driks M, O'Connor M, Bonacini M, Graham B, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 55: 195-201.
10. Zhu L, Zhang W, Yang L, Guo T, Su C, Yang J. Disseminated histoplasmosis: intestinal multiple ulcers without gastrointestinal symptoms in an immune competent adult. *J Cytol Histol* 2014; 5:231.
11. Romano R, Soape M, Thirumala S, Ghandour E. Disseminated histoplasmosis mimicking metastatic disease of the colon and omentum: report of a case and literature review. *Arab J Gastroenterol* 2015; 16:66-68.
12. Johnson P, Wheat L, Cloud G, Goldman M, Lancaster D, Bamberger D, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137: 105-9.
13. Wheat L, Freifeld A, Kleiman M, Baddley J, McKinsey D, Loyd J, et al. Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45:807-25.

ROTURA ESPLÉNICA COMO COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE DE COLONOSCOPIA

SPLENIC RUPTURE AS A RARE COMPLICATION OF COLONOSCOPY

S. Barranco-Acosta, E. Moya-Sánchez, E. Ruiz-Carazo

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

La colonoscopia es un procedimiento frecuente y de rutina que se realiza para la detección precoz del cáncer colorrectal. Aunque se considera un procedimiento seguro, se asocia con complicaciones que incluyen hemorragia intestinal y perforación.

El traumatismo esplénico, como la laceración o incluso la rotura completa, es una complicación infrecuente, pero potencialmente mortal si no se realiza un diagnóstico precoz.

Presentamos un caso de rotura esplénica como complicación tras realización de colonoscopia, su evolución y los hallazgos por imagen, resaltando la importancia de presentar un alto índice de sospecha para realizar un diagnóstico precoz y así aplicar el tratamiento más conveniente.

Palabras clave: colonoscopia, rotura esplénica, complicación.

CORRESPONDENCIA

Elena Moya Sánchez
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
18014 Granada
elemoya89@gmail.com

Fecha de envío: 11/04/2018
Fecha de aceptación: 23/04/2018

Abstract

Colonoscopy is a frequent and routine procedure that is performed for the early detection of colorectal cancer. Although it is considered a safe procedure, it is associated with complications that include intestinal hemorrhage and perforation.

Splenic trauma, such as laceration or even complete rupture, is an infrequent but potentially fatal complication if an early diagnosis is not made.

We present a case of splenic rupture as a complication after performing colonoscopy, its evolution and the findings by imaging, highlighting the importance of presenting a high index of suspicion to perform an early diagnosis and thus applying the most convenient treatment.

Keywords: colonoscopy, splenic rupture, complication.

Descripción del caso

Mujer de 57 años, sin antecedentes quirúrgicos previos, a la que se le realizó una colonoscopia para resección de un pólipo de 2 mm localizado a 20 cm del margen anal.

A las 24 horas del procedimiento, acudió al Servicio de Urgencias por aparición de dolor intenso en hipocondrio izquierdo irradiado hacia hemitórax, asociado a disnea.

A la exploración presentó signos de hipotensión e inestabilidad hemodinámica, mal estado general, con abdomen blando e intenso dolor en hemiabdomen izquierdo irradiado al hombro, sin signos de irritación peritoneal generalizada.

Análiticamente destacó: hemoglobina de 8,8 g/dL (12,6 g/dL en el último control analítico), leucocitosis de 13.000 con desviación a la izquierda, coagulación sin alteraciones y en la gasometría venosa: pH de 7,31 y ácido láctico de 2,8 mmol/L.

Se estabilizó a la paciente y se realizó TC de abdomen y pelvis con contraste intravenoso para descartar complicaciones; en el que se apreció gran hematoma situado anterolateralmente al bazo, el cual se encuentra comprimido y desplazado medial y posteriormente. Rodea a la porción adyacente del lóbulo hepático izquierdo con extensión caudal.

Tras la administración de contraste intravenoso, se observó extravasación que parte de la porción posterolateral del bazo asociando hemoperitoneo en importante cuantía, con presencia de coágulos en hemiabdomen superior izquierdo.

Ante estos hallazgos se realizó laparotomía urgente con esplenectomía total.

A los nueve días tras la intervención quirúrgica, dada la evolución clínica favorable de la paciente, se procedió al alta domiciliaria.

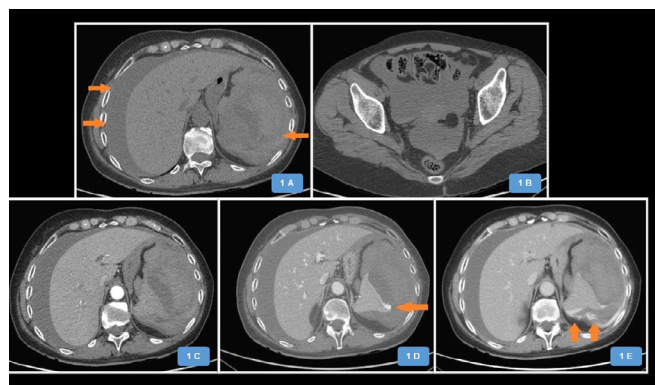


Figura 1

Fig. 1A y 1B: TC de abdomen y pelvis sin contraste iv, en plano axial, donde se observa hemoperitoneo en cantidad importante con presencia de coágulos en hemiabdomen superior izquierdo (flechas). Fig. 1C, 1D y 1E: TC de abdomen y pelvis con contraste iv en fases arterial (C), portal (D) y tardía (E), en plano axial, donde se identifica gran hematoma situado anterolateralmente al bazo, al que comprime y desplaza medial y posteriormente. Tras la administración de contraste intravenoso, se observa extravasación del mismo que parte de la porción posterolateral del bazo (flechas).

Discusión

En la actualidad, la colonoscopia se considera el procedimiento gold standard para el diagnóstico y tratamiento de la patología de colon, así como su importante papel en el cribado del cáncer colorrectal. Aunque se trata de un procedimiento de rutina, sigue siendo una prueba invasiva con un bajo riesgo de morbilidad. Sus complicaciones más frecuentes son la perforación intestinal y la hemorragia^{1,2}.

El primer caso de rotura esplénica después de una colonoscopia fue publicado en 1974 por Wherry y Zehner^{1,3}.

Es una complicación rara, con una incidencia estimada de aproximadamente 1 caso por cada 100.000 colonoscopias, aunque debemos tener en cuenta que la incidencia real de lesión esplénica puede ser mayor, ya que es posible que haya pacientes que sufran lesiones esplénicas durante la colonoscopia que nunca se diagnostican porque son asintomáticos o presentan síntomas leves que no requieran atención médica. Por esta razón, es probable que estén representada sólo la tasa de lesiones esplénicas sintomáticas o clínicamente importantes^{1,4}.

Hay que tener en cuenta que, en ausencia de traumatismo o enfermedad esplénica previa, la colonoscopia es el procedimiento más frecuentemente asociado a rotura esplénica^{5,6}.

Su etiopatogenia no está claramente definida, y se han descrito tres posibles mecanismos: traumatismo directo cuando el endoscopio cruza el ángulo esplénico o cuando se toman biopsias en esta ubicación; rotura de la cápsula esplénica debido a una tracción excesiva del ligamento espleno cólico y rotura de la cápsula esplénica debido a la tracción de las adherencias entre el bazo y el colon (que puede ser el resultado de intervenciones quirúrgicas previas, inflamación o infección)^{5,7,8}.

La mayoría de los pacientes se vuelven sintomáticos en las primeras 24 horas tras la colonoscopia. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variables: aparición de dolor en cuadrante superior izquierdo del abdomen, náuseas, vómitos y distensión abdominal.

A veces, puede aparecer el signo de Kehr⁷, cuando el paciente presenta dolor en hombro izquierdo en decúbito supino al comprimir el cuadrante superior izquierdo del abdomen, característico de hemoperitoneo. Incluso en algunas ocasiones, pueden debutar con un cuadro de hipotensión e inestabilidad hemodinámica^{1,5}.

Hoy en día, la TC con contraste intravenoso se considera el método de imagen de elección para evaluar los casos de perforación colónica y hemorragia extraluminal como complicaciones después de una colonoscopia¹. También permite la identificación y caracterización de lesiones esplénicas e hiliares (hematoma, pseudoaneurisma, laceración o rotura) e identificación del hemoperitoneo.

Algunas consideraciones básicas desde el punto de vista radiológico son:

- La presencia de alteraciones en la densidad del parénquima esplénico en relación con hematomas, laceraciones o roturas.
- La rotura esplénica puede clasificarse en intraparenquimatosa, subcapsular o con extensión intraperitoneal (hemoperitoneo)⁵.
- La existencia de extravasación de contraste intravenoso tras la administración del mismo, como signo de sangrado activo.

Estos hallazgos junto con la presentación clínica del paciente determinan la elección del tratamiento más adecuado, que puede ser conservador, quirúrgico o mediante embolización de la arteria esplénica^{5,10}.

La laparotomía urgente con esplenectomía es la opción de tratamiento más común^{1,5,8} recomendada en los casos de hemorragia activa, inestabilidad hemodinámica y/o hemoperitoneo^{1,5}.

Conclusión

La rotura esplénica es una complicación poco frecuente de la colonoscopia. Se necesita un alto índice de sospecha para llegar a un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento adecuado, ya que las manifestaciones clínicas son poco específicas.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se confirma habitualmente mediante técnicas de imagen (TC).

Bibliografía

1. Piccolo G, Di Vita M, Cavallaro A, Zanghi A, Lo Menzo E, Cardì F, et al: Presentation and management of splenic injury after colonoscopy: a systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014;24:95–102.
2. Cappellani A, Di Vita M, Zanghi A, et al. Splenic rupture after colonoscopy: report of a case and review of literature. *World J Emerg Surg.* 2008;3:8.
3. Wherry DC, Zehner H Jr. Colonoscopy-fiberoptic endoscopic approach to the colon and polypectomy. *Med Ann Dist Columbia.* 1974;43:189–192.
4. Fishback SJ, Pickhardt PJ, Bhalla S, et al. Delayed presentation of splenic rupture following colonoscopy: clinical and CT findings. *Emerg Radiol.* 2011;18:539–544.
5. Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos P, Nobre J, Gonçalves C, Aniceto C: Splenic Rupture as a Complication of Colonoscopy. *GE Port J Gastroenterol* 2017;24:188–192.
6. Aubrey-Bassler FK, Sowers N: 613 cases of splenic rupture without risk factors or previously diagnosed disease: a systematic review. *BMC Emerg Med* 2012; 12:11.
7. Li S, Gupta N, Kumar Y, Mele F: Splenic laceration after routine colonoscopy, a case report of a rare iatrogenic complication. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017;2:49.
8. García-García MJ, Castañera-González R, Martín-Rivas B, Gómez Ruiz M, Rivero Tirado MI: Splenic rupture after colorectal cancer screening. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107:705–706.
9. Abunnaja S, Panait L, Palesty JA, Macaron S: Laparoscopic splenectomy for traumatic splenic injury after screening colonoscopy. *Case Rep Gastroenterol* 2012;6:624–628.
10. Corcillo A, Aellen S, Zingg T, Bize P, Demartines N, Denys A: Endovascular treatment of active splenic bleeding after colonoscopy: a systematic review of the literature. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013; 36: 1270–1279.

UNA RARA COMPLICACIÓN DE ÚLCERA GÁSTRICA GIGANTE: PENETRACIÓN A PÁNCREAS.

A RARE COMPLICATION OF GIANT GASTRIC ULCER: PENETRATION TO THE PANCREAS.

C. Diéguez-Castillo¹, A. Roa-Colomo¹, E. Moya-Sánchez², J.G. Martínez²

¹Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

²Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

Se presenta el caso clínico de un paciente que acude a Urgencias de nuestro Hospital con sintomatología de hemorragia digestiva alta. En la gastroscopia urgente se encuentra una imagen de una complicación de las úlceras gástricas: la penetración a órganos adyacentes (en este caso, a páncreas). Las imágenes endoscópicas y radiológicas resultan llamativas e ilustrativas para el lector.

Palabras clave: úlcera gástrica gigante, úlcera penetrante, endoscopia digestiva alta.

Abstract

We present the case of a patient in the emergency services of our hospital with symptoms of upper gastrointestinal bleeding. An urgent gastroscopy showed gastric ulcers penetrating adjacent organs (pancreas). The endoscopic and radiological images are striking and illustrative for the reader.

Keywords: giant gastric ulcer, penetrating ulcer, upper digestive endoscopy.

Descripción del caso

Un varón de 53 años, bebedor y fumador, con antecedentes de pancreatitis aguda alcohólica, acude a urgencias por melenas desde hace una semana y dos episodios sincopales. No refiere hematemesis. No ha ingerido AINES. Asocia epigastralgia que mejora con la ingesta. A la exploración se encuentra estable hemodinámicamente, con estado general conservado. El abdomen es anodino y el tacto rectal muestra heces melénicas. En la analítica destaca Urea 91 con creatinina normal, Hb 5,9 g/dL, 19.530

CORRESPONDENCIA

Amparo Roa Colomo
Hospital Universitario San Cecilio.
18012 Granada
amparo.roa.colomo@gmail.com

Fecha de envío: 02/05/2018
Fecha de aceptación: 28/05/2018

leucocitos y PCR 122. La radiografía simple de abdomen no muestra signos de neumoperitoneo. Se realiza endoscopia digestiva alta urgente objetivando un gran nicho ulceroso excavado en curvatura menor, con abundantes restos hemáticos, pero sin evidenciar sangrado activo (Figura 1). Ante la sospecha de úlcera penetrante a órganos adyacentes se realiza TC abdominal. Se objetiva extensa erosión de la pared de la curvatura menor gástrica, identificando un defecto de la misma, que se encuentra contenido en su mayor parte por la transición cuerpo-cola del páncreas y el tejido graso adyacente (Figuras 2 y 3). Ingresa en Cirugía General, optando por tratamiento conservador ante la estabilidad del paciente. A las 72 horas se realiza *second-look*, evidenciando la úlcera previamente descrita con fondo fibrinado y se toman biopsias descartando malignidad (Figura 4).

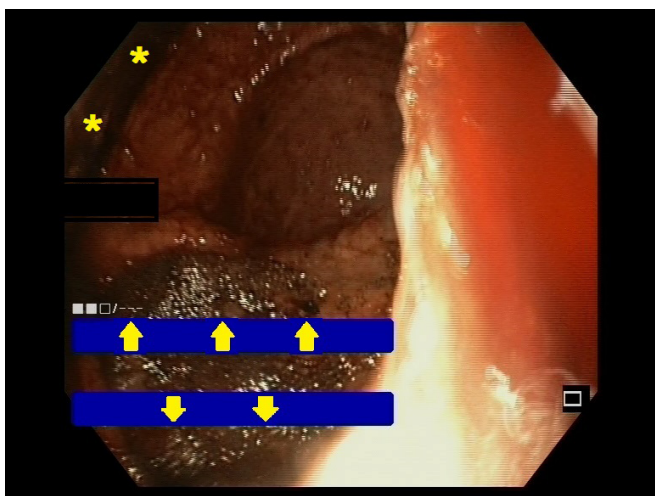


Figura 1
Úlcera gástrica gigante excavada (flechas) con restos hemáticos (asteriscos).



Figura 2
Adelgazamiento de pared gástrica en nicho ulceroso (flecha).



Figura 3
Úlcera gástrica (asterisco) con diámetro máximo de 45 mm (línea). Cola de páncreas (flecha).

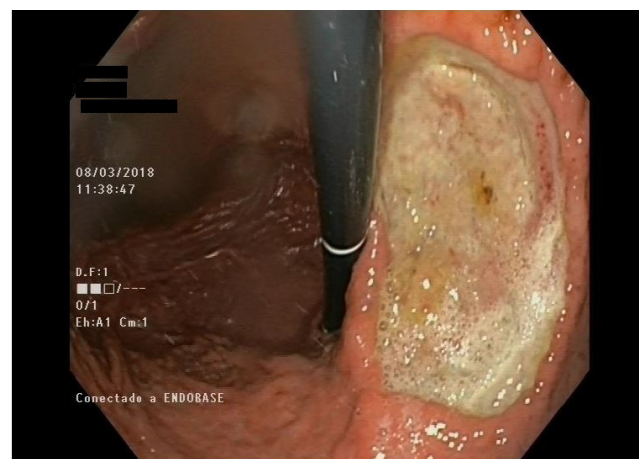


Figura 4
Úlcera gástrica gigante en curvatura menor con fondo fibrinado.

La enfermedad ulcerosa péptica se localiza habitualmente en el estómago y en la primera porción duodenal. Las complicaciones graves de esta entidad son: hemorragia, perforación, penetración y obstrucción¹.

La perforación ocurre en un 2-10% de las úlceras pépticas, afectando a la pared anterior del duodeno en un 60% y en el caso de las úlceras gástricas, antro (20%) y curvatura menor (20%)². La penetración ulcerosa es una complicación rara, patológicamente similar a la perforación, en la que la úlcera erosiona otro órgano adyacente, como el hígado o el páncreas en lugar de la cavidad peritoneal. En orden descendente de frecuencia, puede afectar a los siguientes órganos: páncreas, omento gastrohepático, conductos biliares, hígado, mesocolon, colon y vasos sanguíneos.

Las úlceras penetradas pueden cursar con graves complicaciones entre las que se incluyen los abscesos periviscerales, la erosión de estructuras vasculares con shock hipovolémico secundario, la erosión de la arteria cística o la hemobilia. También se han descrito casos de fistulización del conducto pancreático en úlceras duodenales penetradas².

El diagnóstico de esta entidad comporta un reto en la práctica clínica habitual ya que los síntomas son inespecíficos en muchas ocasiones. En el caso de la penetración a páncreas se puede encontrar una pancreatitis focal que eleva los niveles de amilasa sólo en un 20% de los pacientes³. Esta complicación se puede reconocer mediante endoscopia digestiva alta, como en nuestro caso clínico. Se recomienda la realización de un TC abdominal para realizar un diagnóstico definitivo no invasivo³. En los casos que cursan clínicamente con peritonitis, se debe llevar a cabo

cirugía urgente que será la que determine el diagnóstico. En los pacientes con úlceras penetradas que mantienen un estado general conservado y en los que no se evidencian signos de peritonismo ni inestabilidad hemodinámica, se puede llevar a cabo un tratamiento conservador con vigilancia estrecha de las posibles complicaciones que puedan surgir.

Nuestro caso clínico ilustra una complicación de una úlcera gigante en curvatura menor: la penetración a páncreas, que se trató de forma conservadora con éxito.

Bibliografía

1. Shibukawa, N; Ouchi, S; Wakamatsu, S; et al. A Rare Case of Gastric Ulcer Penetrating the Pancreas that was Successfully Managed by Conservative Therapy. *Intern Med* 56 (2017): 2277-2279.
2. Fujihara, S; Mori, H; Nishiyama, N; et al. Giant gastric ulcer penetrating into the pancreas. *Arab Journal of Gastroenterology* 13 (2012): 158-160.
3. Madrazo, BL; Halpert, RD; Sandler, MA; et al. Computed Tomographic Findings in Penetrating Peptic Ulcer. *Radiology* 153 (1984): 751-754.

COLECISTITIS AGUDA GANGRENOSA COMO COMPLICACIÓN DE COLECISTOPATÍA CRÓNICA. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS Y CORRELACIÓN PATOLÓGICA.

ACUTE GANGRENOUS CHOLECYSTITIS AS A COMPLICATION OF CHRONIC CHOLECYSTOSIS. RADIOLOGICAL FINDINGS AND PATHOLOGICAL CORRELATION.

E. Moya-Sánchez¹, L. Fernández-Navarro², V. Medina-Salas³

¹Hospital General Básico de Baza. Granada.

²Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

³Centro de salud Almanjáyar. Granada.

Resumen

La colecistitis aguda gangrenosa es una complicación frecuente de la colecistitis aguda y produce un aumento de la morbimortalidad.

Esta a su vez, puede ocurrir en el seno de un paciente con colecistitis crónica, condicionando un cambio en el tratamiento para mejorar el pronóstico, por lo que es importante conocer los hallazgos por imagen característicos que traducen la fisiopatología de estas entidades y su correlación macroscópica.

Palabras clave: colecistitis, gangrenosa, membranas.

Abstract

Acute gangrenous cholecystitis is a frequent complication of acute cholecystitis and produces an increase in morbidity and mortality.

This, in turn, can occur in a patient with chronic cholecystitis, conditioning a change in treatment to improve prognosis, so it is important to know the characteristic image findings that translate the pathophysiology of these entities and their macroscopic correlation.

Keywords: cholecystitis, gangrenous, membranes.

CORRESPONDENCIA

Elena Moya Sánchez
Hospital General Básico de Baza
18800 Baza (Granada)
elemoya89@gmail.com

Fecha de envío: 09/06/2018

Fecha de aceptación: 11/07/2018

Descripción del caso

Mujer de 82 años, con antecedentes de alergia al contraste yodado, hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 1, que acude al servicio de urgencias por dolor en epigastrio e hipocondrio derecho de 6 días de evolución, náuseas y fiebre de 38°C.

En la exploración el abdomen es blando y depresible con molestias a la palpación profunda en hipocondrio derecho sin signos de irritación peritoneal. Murphy negativo. Analíticamente destaca PCR de 91 mg/L y 11x10³/microL leucocitos, sin neutrofilia.

Se realiza ecografía de abdomen y TC abdominopélvico sin contraste intravenoso donde se observa la vesícula biliar aumentada de tamaño con marcado aumento del grosor parietal, principalmente en el fundus (flecha Figuras 1A y 1B). Aquí se aprecian varias imágenes quísticas intramurales (cabeza de flecha Figuras. 1A y 1B). La luz vesicular está casi totalmente contraída, sin evidencia de litiasis en su interior. Asocia cambios inflamatorios de la grasa perivesicular con infiltración líquida laminar (Figura 1C).

Debido a la buena situación clínica de la paciente se decide tratamiento conservador con antibioterapia y analgesia, teniendo que interrumpirse a las 48 horas debido a un progresivo empeoramiento clínico y analítico por lo que se decide practicar una intervención quirúrgica urgente.

Se realiza colecistectomía laparoscópica y se envía a estudio anatomopatológico la pieza quirúrgica para su análisis macroscópico e histológico (Figura 1D), con el resultado de colecistitis mixta: colecistitis aguda gangrenosa y colecistitis crónica.

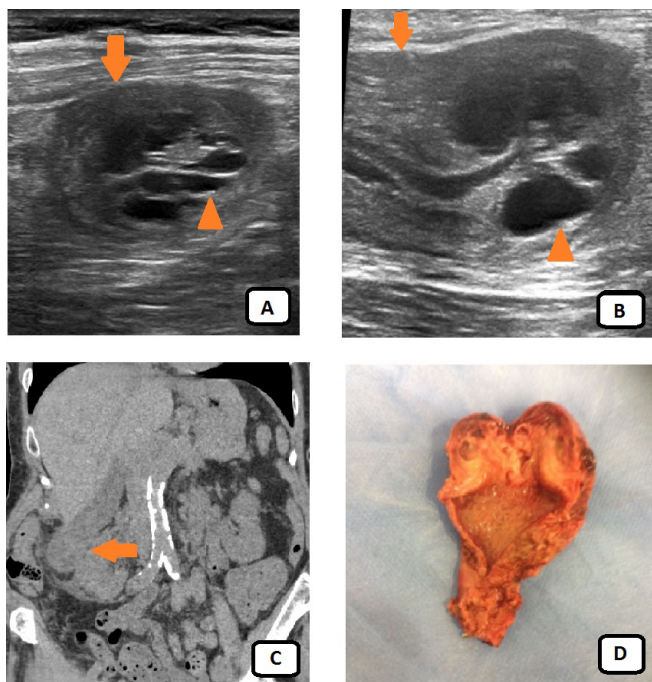


Figura 1

Mujer de 82 años con colecistitis aguda gangrenosa. Ecografía (A y B): vesícula biliar aumentada de tamaño con marcado aumento del grosor parietal, principalmente en el fundus (flecha), donde se aprecian varias imágenes quísticas intramurales (cabeza de flecha). TC abdominopélvico sin contraste intravenoso (C): cambios inflamatorios de la grasa perivesicular con infiltración líquida laminar (flecha). Pieza de colecistectomía (D): colecistitis mixta (crónica y gangrenosa): capa serosa engrosada con mucosa deslustrada e irregular. No hay signos de perforación.

La colecistitis aguda es la patología inflamatoria aguda más frecuente de la vesícula¹. Suele deberse hasta en el 95% de los casos a la impactación de un cálculo en el cuello vesicular o en el conducto cístico^{2,3}.

El 40% de los pacientes con colecistitis aguda desarrollan complicaciones⁴. Dentro de ellas, destaca la colecistitis aguda gangrenosa, que condiciona un aumento de la morbimortalidad y ocurre del 2-29% de las colecistitis agudas^{1,5}.

La obstrucción del conducto cístico da lugar a un aumento de la presión intraluminal que condiciona una marcada distensión vesicular con compromiso vascular. Esto desemboca en la necrosis de su pared apareciendo hemorragia intramural o abscesos, que traducen los hallazgos característicos ecográficos en la colecistitis aguda gangrenosa: membranas intraluminales, gas en el interior de la pared o de la luz vesicular, disrupción parietal o aparición de abscesos perivesiculares^{1,6}, añadidos a los hallazgos clásicos de la colecistitis aguda no complicada, que incluyen la combinación de colelitiasis, aumento del grosor parietal vesicular (>3-5 mm), líquido perivesicular y Murphy ecográfico positivo (en el caso de la colecistitis aguda gangrenosa, este puede ser negativo, debido probablemente a la denervación vesicular y a la necrosis asociada)⁶.

Otros signos menos específicos son la distensión vesicular o la presencia de barro biliar, pudiendo o no visualizar el cálculo impactado en el cuello o en el conducto cístico.

Un signo muy específico de colecistitis aguda gangrenosa es la estratificación parietal, que alterna áreas hiperecicas e hipoeicas. Está presente hasta en el 40% de los pacientes¹.

La tomografía computerizada es muy específica para el diagnóstico de esta patología, con una especificidad del 96%⁴. Los hallazgos son la disminución del realce parietal o realce estratificado, membranas intraluminales al igual que en la ecografía, defectos parietales y la presencia de abscesos pericolecistíticos².

Se han propuesto como factores predisponentes encontrando asociación estadísticamente significativa la diabetes, la fiebre, el sexo masculino así como el nivel de leucocitos (>15.000 células/mL) y la velocidad de sedimentación⁷.

La complicación más importante de la colecistitis aguda gangrenosa es la perforación, causada por la necrosis transmural, aumentando en este caso la tasa de mortalidad al 60%.

Por otro lado, la colecistitis crónica, ocurre en su mayoría en pacientes con colelitiasis que pueden asociar historia de cólicos biliares o colecistitis aguda recurrente. Los hallazgos ecográficos comunes son el engrosamiento parietal y la distensión vesicular con barro biliar, sin embargo, destacan la ausencia de inflamación y de líquido pericolecistítico¹.

El tratamiento de la colecistitis aguda gangrenosa con o sin perforación es combinado. Incluye tratamiento quirúrgico urgente mediante colecistectomía y desbridamiento así como antibioterapia. El tratamiento con drenaje percutáneo puede ser considerado para aquellos pacientes no candidatos a cirugía.

El manejo de la colecistitis crónica no complicada es diferente, tratándose mediante colecistectomía programada. No obstante, en el transcurso de una colecistitis crónica pueden desarrollarse complicaciones como en nuestro caso y producirse la inflamación aguda gangrenosa que condiciona un cambio en el tratamiento del paciente para evitar otras complicaciones ulteriores como la posibilidad de perforación y así mejorar el pronóstico y lograr la disminución de la morbimortalidad de esta patología.

Bibliografía

1. Smith EA, Dillman JR, Elsayes KM, Menias CO, Bude RO. Cross-sectional imaging of acute and chronic gallbladder inflammatory disease. *AJR*. 2009;192: 188-196.
2. Chawla A, Bosco JI, Lim TC, Srinivasan S, Teh HS, Shenoy JN. Imaging of acute cholecystitis and cholecystitis-associated complications in the emergency setting. *Singapore Med J*. 2015;56: 438-444.
3. O'Connor OJ, Maher MM. Imaging of cholecystitis. *AJR*. 2011;196: W367-W374.
4. Watanabe Y, Nagayama M, Okumura A, Amoh Y, Katsube T, Suga T, et al. MR imaging of acute biliary disorders. *RadioGraphics*. 2007;27: 477-495.
5. Bennet GL, Rusinek H, Lisi V, Israel GM, Krinsky GA, Slywotzky CM, et al. CT findings in acute gangrenous cholecystitis. *AJR*. 2002;178: 275-281.
6. Runner GJ, Corwin MT, Siewetr B, Eisenberg RL. Gallbladder wall thickening. *AJR*. 2014;202: W1-W12.
7. Arias PM, Albornoz PD, Cervetti MR, Pasarín MA. Factores predictivos de colecistitis aguda gangrenosa. *Rev Chil Cir*. 2017;69: 124-128.