

REVISIONES TEMÁTICAS

- 68 Hepatotoxicidad aguda por paracetamol**
Acetaminophen acute hepatotoxicity
García García AM, Cobos Rodríguez J, García Ferreira AJ, García Cortés M
- 76 Manejo de la enfermedad hepática metabólica grasa**
Management of fat metabolic hepatic disease
Lucena A, Sánchez Torrijos Y, Ampuero Herrojo J

CASOS CLÍNICOS

- 84 Vólvulo intestinal asociado a divertículo yeyunal: ¿Causa o hallazgo incidental?**
Small bowel volvulus associated with jejunal diverticula: ¿cause or incidental finding?
Moreno Moraleda I, Delgado Maroto A, Calvo Bernal MM, Rico Morales MM

IMAGEN DEL MES

- 89 Tumor fibroso solitario mesentérico: claves para el diagnóstico.**
Mesenteric solitary fibrous tumor: keys to diagnosis.
Garrido Márquez I, Dávila Arias C, Moya Sánchez E
- 92 Pseudoaneurisma de la arteria mesentérica superior en el interior de necrosis encapsulada como complicación infrecuente de pancreatitis necrotizante**
Pseudoaneurysm of the superior mesenteric artery inside a walled-off necrosis as an uncommon complication of necrotizing pancreatitis
Perez Naranjo P, Moya Sánchez E
- 95 Apendicitis aguda como origen de hemorragia digestiva baja**
Acute appendicitis as a cause of lower gastrointestinal bleeding
Abellán-Alfocea P, Martínez- Cara JG, Ortega-Suazo EJ, Redondo-Cerezo E
- 97 Diverticulosis de localización inusual: yeyunoileal.**
Diverticulum of unusual location: jejunioileal.
Díaz Alcázar MM, Martín-Lagos Maldonado A, Ruiz Rodríguez AJ
- 99 Signo de Grey Turner en la pancreatitis aguda**
Grey Turner sign in acute pancreatitis
Pardillos Tomé A, Marcilla Córdoba F, Comín Orce A
- 101 Pileflebitis asociada a diverticulitis aguda: una complicación infrecuente.**
Pylephlebitis associated with acute diverticulitis: an unusual complication.
Garrido Márquez I, Moyano Portillo A, Moya Sánchez E
- 103 Obstrucción de intestino delgado secundaria a migración de sonda de gastrostomía**
Duodenal obstruction secondary to percutaneous endoscopic gastrostomy tube migration
Pardillos Tomé A, Artal Ortín A, Sarriá Octavio de Toledo L



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.



VOLUMEN 43 • Número 2
MARZO- ABRIL 2020

Depósito Legal: M-26347-1978
Registro de com. 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

>> Junta Directiva de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva**PRESIDENTE**

Á. Pérez Aísa

VICEPRESIDENTE

M. Rodríguez Téllez

**VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA
ORIENTAL**

F. Gallego Rojo

**VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA
OCCIDENTAL**

J. Ampuero Herrojo

SECRETARIO

J.G. Martínez Cara

TESORERO

J.J. Puente Gutiérrez

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
Documentos de consenso
Novedades y Puesta al día en Gastroenterología y Hepatología
Casos Clínicos
Casos clínicos con vídeo o Videoforum
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.
- Documentos de consenso.
- Casos clínicos.
- Casos clínicos con videos o Videoforum.
- 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 y en inglés
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 y en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 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.

Documentos de consenso: los textos sobre Documentos de consenso no tienen limitación de extensión en cuanto a texto o imágenes y tablas. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de

vídeos. No es aconsejable un número superior a 10 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 y en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 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.

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.
- 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 y en inglés. 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.

Casos Clínicos con Videos o Videoforum: 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 Videoforum 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 videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los videos deberán aportarse en formato AVI, MPEG, MP4 O MOV, y a una resolución recomendada de alta calidad (720p o 1080p). No deben contener datos personales de los pacientes. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su edición, que no deber ser superior a 10 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. No deben exceder de 2GB. Los videos se deberán enviar a la siguiente dirección de correo: webmaster@sapd.es

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 y en inglés.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 y en inglés. 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.
- 9º Videos.

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 videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, 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 y en inglés.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 y 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 y en inglés. 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 y 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 la 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, Malfetheriner 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, Rajiman 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 pagina 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 pagina 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 diferenciados y con alto contraste respecto al fondo. Los gráficos, símbolos y letras, serán de tamaño suficiente para poderse identificar claramente al ser reducidos. 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 influir 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

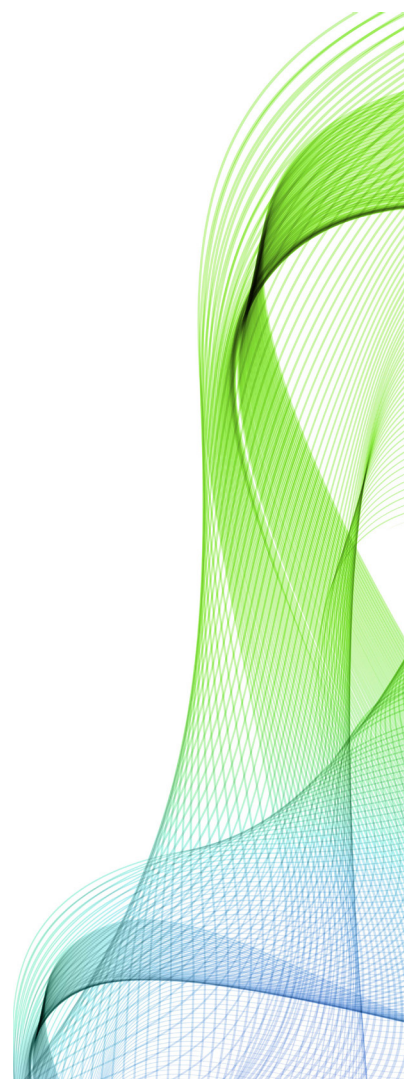
declaración de Helsinki de 1975 (<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>) y ha sido aprobado por el comité ético de la institución donde se ha realizado el estudio.

- **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.



HEPATOTOXICIDAD AGUDA POR PARACETAMOL

ACETAMINOPHEN ACUTE HEPATOTOXICITY

García García AM¹, Cobos Rodríguez J¹, García Ferreira AJ², García Cortés M^{1,3}

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

²Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Quirón Salud. Málaga.

³Departamento de Medicina de la Universidad de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y CIBERehd.

Resumen

El paracetamol es el medicamento antipirético y analgésico más utilizado en el mundo. La lesión hepática debida a una sobredosis intencional o no de este fármaco es una situación común que los médicos deben tener en cuenta. La toxicidad que puede producir implica vías metabólicas que tienen lugar en los microsomas de los hepatocitos y puede manifestarse como una hipertransaminasemia asintomática o puede llegar a producir una insuficiencia hepática aguda. La clínica es variada y generalmente ocurre en cuatro fases secuenciales. Para establecer la necesidad de tratamiento con N-acetilcisteína se utiliza el nomograma Rumack-Mathew ya que puede reducir la progresión a un fallo hepático si se administra de manera precoz tras una sobredosis aguda. Sin embargo en algunos pacientes seleccionados puede ser necesario el trasplante hepático.

Palabras clave: toxicidad por paracetamol, hepatotoxicidad, acetaminofeno, APAP, Insuficiencia Hepática Aguda (IHA).

Abstract

Acetaminophen is the most used antipiretic and analgesic drug around the world. Liver injury due to intentional and non-intentional overdose is a common situation the clinicians must be aware of. It involves metabolic pathways which take place in the microsomes within the hepatocytes. Clinical manifestations may vary from asymptomatic hypertransaminasemia to acute liver failure although it usually occurs in four sequential phases. To establish the need of treatment with N-acetylcysteine, the Rumack-Mathew nomogram is used. The use of this drug can reduce the progression to acute liver failure if given early after acute overdose, but in some selected patients a liver transplantation might be necessary.

Keywords: paracetamol toxicity, hepatotoxicity, APAP, acetaminophen, Acute Liver Failure (ALF).

Introducción

El daño hepático inducido por fármacos (drug-induced liver injury; DILI) es un efecto adverso frecuente dado que una gran cantidad de compuestos, incluyendo medicinas alternativas y productos de herboristería, son metabolizados a nivel hepático. Este daño puede manifestarse con mayor frecuencia como una hipertransaminasemia leve asintomática, sin embargo también puede inducir en algunos casos una enfermedad hepática grave que puede evolucionar a un fallo hepático fulminante con encefalopatía, coagulopatía e ictericia.

CORRESPONDENCIA

Alberto Manuel García García
Hospital Universitario Virgen de la Victoria
29010 Málaga.
albergarcias@gmail.com

Fecha de envío: 15/03/2020

Fecha de aceptación: 26/03/2020

El acetaminofeno (N-acetil-p-aminofenol), también conocido como APAP en los Estados Unidos o paracetamol en Europa y el resto de países, se introdujo en la práctica clínica en 1955. Su empleo se ha extendido hasta el punto de convertirse en el analgésico/antipirético más utilizado en el mundo. Es más, es el componente de cientos de medicamentos de dispensación con y sin receta y la población suele subestimar su toxicidad. Además un porcentaje no desdeñable de pacientes ingiere cantidades excesivas de paracetamol porque no entienden la posología o no saben que se encuentra en más de uno de los medicamentos que están tomando.

Aunque a las dosis terapéuticas habituales (hasta 4000 mg al día) se considera un fármaco seguro^{1,2}, desde 1966 se conoce que la sobredosificación puede producir necrosis hepática. Desde entonces la incidencia de hepatotoxicidad (HTX) por paracetamol ha ido en aumento y hoy día se trata de uno de los medicamentos que más frecuentemente causa DILI¹⁻⁴.

Epidemiología

En países como Estados Unidos o Reino Unido es el principal responsable de DILI siendo a su vez la causa más frecuente de fallo hepático agudo (con hasta el 50% de los casos) y suponiendo un 20% de las indicaciones de trasplante hepático^{1-3,5}.

En España la intoxicación por paracetamol es mucho menos frecuente que en estos países aunque hay poco publicado al respecto. En un análisis retrospectivo a nivel nacional donde se analizó la causa de 267 casos de fallo hepático agudo, la sobredosis por paracetamol solo lo fue en 6 de ellos (2,24%)⁶. El fármaco más comúnmente responsable de DILI en España es la amoxicilina-ácido clavulánico.

Farmacocinética

El paracetamol está disponible en presentación tanto de liberación inmediata como de liberación sostenida. La dosis terapéutica máxima es de 80mg/kg/día en niños y 4g/día en adultos. Se absorbe rápida y completamente en el duodeno con una biodisponibilidad de entre el 60% y el 98%. La vida media de eliminación varía de dos a cuatro horas y se ha visto alargada en pacientes que desarrollan HTX. Se metaboliza principalmente en el hígado y tiene una distribución uniforme por todos los tejidos siendo eliminado en su mayor parte a través del riñón⁷.

Toxicidad bioquímica

La toxicidad producida por el paracetamol es de tipo intrínseco o dependiente de dosis. El metabolismo de paracetamol tiene lugar en el interior de los microsomas hepáticos. A dosis terapéuticas, el 85-90% se metaboliza a conjugados de sulfato y glucurónido. Estos metabolitos conjugados se excretan posteriormente en la orina junto con aproximadamente un 2% que se excreta sin cambios⁷. El paracetamol restante se metaboliza mediante el sistema enzimático citocromo P450 hepático (en concreto por la subfamilia P2E1) por acción de las oxidasas mixtas generando un intermedio tóxico y altamente reactivo, el N-acetil-para-benzoquinoneimina (NAPQI)⁸⁻¹². Las dosis adecuadas de paracetamol producen una pequeña cantidad de NAPQI que se conjuga rápidamente con glutatión hepático formando compuestos

de cisteína y mercaptano no tóxicos que se excretan en la orina. Sin embargo, con dosis tóxicas las vías de sulfatación y glucuronidación se saturan y se desvía más paracetamol a las enzimas del citocromo y se metaboliza a NAPQI. Cuando las reservas de glutatión hepático se agotan en aproximadamente un 70-80%, el NAPQI comienza a formar enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo en las moléculas de cisteína y lisina formando aductos de proteínas que producen disfunción mitocondrial mediante un daño oxidativo que conduce a la necrosis hepatocelular^{7,10}.

Factores que influyen en la HTX por paracetamol

Alcohol

La influencia que ejerce el alcohol como factor de riesgo de DILI por paracetamol es diferente en la ingesta aguda y en el consumo crónico de esta sustancia. Los autores de una guía de consenso americana¹³ observaron que la toxicidad hepática por una sobredosis aguda de paracetamol fue menor en aquellos pacientes que realizaron la ingesta junto con alcohol en comparación con los que no lo consumieron: 5,1% frente al 15,2% respectivamente. Esto es debido a que el alcohol es un sustrato del citocromo P2E1 (CYP2E1) y tras una ingesta aguda compite por este con el paracetamol, confiriendo al paciente cierto papel protector frente al desarrollo de HTX.

En cambio, un consumo crónico de alcohol aumenta la síntesis y actividad del CYP2E1, siendo el efecto contrario al descrito y por lo tanto, aumentando el riesgo de toxicidad por el medicamento. Por otro lado, el consumidor crónico de alcohol está a menudo desnutrido, tiene más probabilidades de tener un período de ayuno reciente y suele tardar más tiempo en demandar atención médica, factores que pueden aumentar aún más el riesgo de daño hepático como se describe más adelante^{14,15}.

Enfermedad hepática crónica

Los pacientes con una enfermedad hepática crónica que no ingieren alcohol de manera habitual parecen no tener un riesgo mayor de lesión hepática inducida por paracetamol^{13,16,17}; sin embargo, el metabolismo de este se reduce en el hígado cirrótico. La vida media de eliminación en esta población de pacientes se prolonga un promedio de 2-2,5 horas y la actividad de la enzima citocromo P450 es más baja y no se puede inducir, lo que les confiere cierta hepatoprotección tras una sobredosis¹⁸.

Medicamentos

El uso concomitante de ciertos medicamentos o productos de herboristería puede predisponer a la HTX en ausencia de sobredosis y puede empeorar el pronóstico de una sobredosis intencional.

Como ejemplos de medicamentos que alteran la actividad de CYP2E1 tenemos anticonvulsivantes como la Carbamazepina o la Fenitoína, antituberculosos como la Isoniacida o la Rifampicina y productos de herboristería como la hierba de san Juan o el Germander³.

Por otro lado, fármacos como el Trimetoprim-Sulfametoxazol, los opioides y la Zidovudina pueden potenciar la HTX del paracetamol al competir por las vías de glucuronidación, lo que resulta en un aumento del metabolismo del paracetamol dependiente del CYP2E1¹⁹.

A su vez, los opioides pueden reducir los niveles de glutatión y potenciar por tanto el daño hepático⁷.

Otros

La desnutrición y un período de ayuno reciente predisponen al desarrollo de HTX dado que la glucuronidación (que depende normalmente de las reservas de carbohidratos hepáticos) se ve reducida y las reservas de glutatión están agotadas en estos pacientes¹⁹.

La edad puede influir en el metabolismo del paracetamol. Los pacientes mayores de 40 años tienen más probabilidades de desarrollar DILI o insuficiencia hepática aguda (IGA), requerir un trasplante hepático o morir tras una sobredosis⁴. Sin embargo, los niños pequeños probablemente estén protegidos gracias a un mayor suministro y regeneración de glutatión y una mayor actividad de las enzimas de conjugación²⁰.

El humo del tabaco contiene inductores del CYP1A2, aumentando por tanto el metabolismo oxidativo. En una revisión danesa se observó que el consumo de tabaco es un factor de riesgo independiente para la mortalidad tras una sobredosis de paracetamol, sin importar la cantidad de tabaco consumido y siendo mayor aún si se asociaba a la toma de alcohol²¹.

Varios estudios se han centrado en determinar la relación entre el daño hepático producido por el paracetamol y la presencia de obesidad o enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHNA) dada la creciente incidencia de estas en los últimos años. Aunque ambas se asocian a una mayor actividad del citocromo P2E1, los estudios han mostrado un riesgo de 4 a 7 veces mayor de desarrollar DILI en pacientes con EHNA, no así en los pacientes con obesidad²².

Manifestaciones clínicas

La clínica inicialmente es leve e inespecífica, no permitiendo predecir de forma fiable la HTX posterior. Sin embargo, los médicos debemos reconocer rápidamente la intoxicación por paracetamol para minimizar la morbi-mortalidad de los pacientes. El curso clínico de la sobredosis de paracetamol se puede dividir en cuatro etapas secuenciales (**Tabla 1**).

Etapas I: En las primeras 24 horas después de una sobredosis, los pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar una serie de manifestaciones inespecíficas como náuseas, vómitos, diaforesis, palidez, letargo y malestar¹⁹. Las concentraciones séricas de AST y ALT suelen ser normales, pero pueden aumentar a las 8 a 12 horas después de la ingesta en pacientes con intoxicaciones graves²³.

Etapas II: El estadio 2 es aquel que transcurre desde las 24 a 72 horas tras la ingesta. Inicialmente los síntomas de la etapa

I se resuelven y los pacientes parecen mejorar clínicamente, pero a medida que avanza esta etapa desarrollan hepatomegalia dolorosa¹⁹.

De los pacientes que desarrollan lesión hepática, más de la mitad tendrá una elevación de la AST en las primeras 24 horas y el resto lo hará antes de 72 horas²³. En esta fase también se pueden observar un alargamiento del tiempo de protrombina (TP) y aumento de la bilirrubina total junto con alteraciones de la función renal (aproximadamente en el 1-2% de los pacientes)²⁴.

Etapas III: Las anomalías de la función hepática alcanzan su nivel máximo a las 72 a 96 horas después de la sobredosis de paracetamol. Los síntomas sistémicos de la etapa I reaparecen junto con ictericia y encefalopatía hepática (EH). Se produce una marcada elevación de las enzimas hepáticas (a menudo mayor de 10.000 UI / L), un mayor alargamiento del TP y niveles de bilirrubina más elevados. También podemos observar hipoglucemia y acidosis láctica. La insuficiencia renal aguda se da en más del 50% de los pacientes con insuficiencia hepática severa. La muerte ocurre con mayor frecuencia en esta etapa, generalmente a partir de un fallo multiorgánico¹⁹.

Etapas IV: Los pacientes que sobreviven a la etapa III inician generalmente al 4º día una fase de recuperación que se completa unos 7 días después de la sobredosis, aunque esta recuperación puede ser más lenta en los pacientes de mayor gravedad. Se produce una mejoría clínica y analítica progresiva, si bien la recuperación histológica puede tardar hasta 3 meses. Cuando se produce la recuperación, esta es completa; dado que no se ha descrito la enfermedad hepática crónica como secuela de la intoxicación por paracetamol¹⁹.

En cuanto a la enfermedad renal aguda (Acute Kidney Injury; AKI), la incidencia de disfunción renal está relacionada con la gravedad del DILI.

Podemos observar elevaciones de urea y creatinina en sangre junto con proteinuria, hematuria y cilindros de células granulares y epiteliales en el análisis de orina. Se puede producir una necrosis tubular aguda o daño del endotelio vascular.

La función renal mejora hasta normalizarse entre 1 y 4 semanas tras la ingesta, aunque puede requerirse diálisis durante el episodio agudo. Parece que la administración de N-acetilcisteína, utilizada para disminuir la toxicidad hepática por paracetamol, no tiene efecto protector sobre el riñón²⁴.

Diagnóstico

Ante una sospecha de intoxicación aguda intencional o fortuita por paracetamol, lo primero que deberemos solicitar es una analítica básica que incluya hemograma, coagulación, bioquímica con transaminasas, gasometría y los niveles de paracetamol en sangre, ya que la concentración sérica del fármaco es la base para diagnosticar una intoxicación aguda y determina la necesidad o no de tratamiento. Se debe determinar a las 4 horas de la ingesta o a la llegada a urgencias si el tiempo desde la misma es mayor o se desconoce. En este último supuesto se deberá repetir 4 horas después.

Tabla 1. Curso clínico de la sobredosis por paracetamol: Estadíos clínicos.				
Características evolutivas	ESTADIO 1	ESTADIO 2	ESTADIO 3	ESTADIO 4
Tiempo aparición	0,5-24 horas	24-72 horas	72-96 horas	96 horas-14 días
Manifestaciones clínicas	Asintomáticos Nauseas Vómitos Diaforesis Letargo Malestar	Mejoría clínica Dolor HCD Hepatomegalia	Nauseas Vómitos Diaforesis Ictericia Encefalopatía hepática	Mejoría progresiva
Alteraciones analíticas	AST, ALT: - Normal - ↑8-12h intox. graves	AST, ALT ↑↑ TP y Bt ↑ IRA	AST, ALT ↑↑↑ TP y Bt ↑↑ Hipoglucemia Acidosis láctica IRA en >50% con IHA severa Muerte	Normalización progresiva

Abreviaturas: ALT: alanin-aminotransferasa; AST: aspartato-aminotransferasa; BT: bilirrubina total; TP: tiempo de protrombina; HCD: hipocondrio derecho; IHA: insuficiencia hepática aguda; IRA: insuficiencia renal aguda.

Ante toda sospecha debemos obtener un historial que contenga el momento de la ingesta, la dosis, la intención (es decir, autolítica o no), el patrón de uso (dosis únicas o repetidas) y la existencia de comorbilidades que puedan predisponer al desarrollo de una lesión hepática (como el consumo crónico de alcohol, uso de anticonvulsivantes o ayuno reciente).

El riesgo de DILI se predice mejor al relacionar el tiempo de la ingesta con la concentración sérica de paracetamol. Sin embargo el historial de dosis no debe utilizarse para predecir la toxicidad, ya que los diferentes estudios no han encontrado correlación entre la cantidad de paracetamol ingerida y la concentración sérica del fármaco²⁵.

La relación entre los niveles y el tiempo desde la ingesta se evalúa de acuerdo con el nomograma de Rumack-Matthew modificado para determinar la necesidad de una terapia con N-acetilcisteína (NAC)²⁶ (Figura 1).

Las concentraciones séricas extraídas antes de las cuatro horas pueden no representar valores máximos y por tanto no deben utilizarse (franja violeta, figura 1). Usando este enfoque, los pacientes con concentraciones séricas de paracetamol por encima de la línea que conecta los 150 mcg/mL a las 4 horas y 18,8 mcg/mL a las 16 horas se consideran en “riesgo posible” de hepatotoxicidad (línea verde, figura 1) y tienen por tanto indicación de tratamiento con NAC²⁷⁻²⁹.

El nomograma original, basado en un gran número de pacientes con sobredosis no tratados con antídoto, relacionó la concentración sérica de paracetamol con el momento de la ingesta como predictor de toxicidad. Los pacientes con concentraciones séricas por encima de la línea de toxicidad hepática probable (línea azul, figura 1) tienen un 60% de incidencia de DILI grave (definida como AST mayor de 1000 UI / L) y una tasa de mortalidad del 5%^{30,31}.

Por último, los pacientes no tratados con concentraciones séricas por encima de la línea de alta toxicidad hepática (línea roja, figura 1) tienen una incidencia del 90% de toxicidad grave y una tasa de mortalidad de hasta el 24%^{30,31}.

La línea de tratamiento en el nomograma se modificó posteriormente situándose un 25% más baja que la original^{29,32}(flecha naranja, figura 1). Este margen de seguridad se creó para permitir variaciones en las mediciones de paracetamol entre los laboratorios y posibles errores en el tiempo estimado de la ingesta. La tasa de errores del nomograma con la línea modificada es extraordinariamente baja. El margen de seguridad del 25% probablemente protege a los pacientes susceptibles que tienen un mayor riesgo de desarrollar DILI (por ejemplo, usuarios crónicos de alcohol)^{8,3334}.

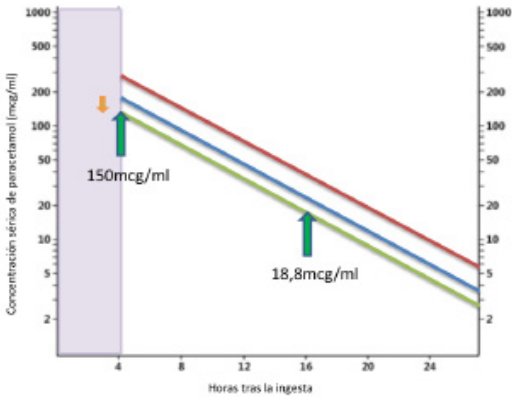


Figura 1
Nomograma de Rumack-Matthew. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 3. (Línea verde: toxicidad hepática posible; línea azul: toxicidad hepática probable; línea roja: alta toxicidad hepática; flecha naranja y franja violeta: ver texto).

Nuevos biomarcadores

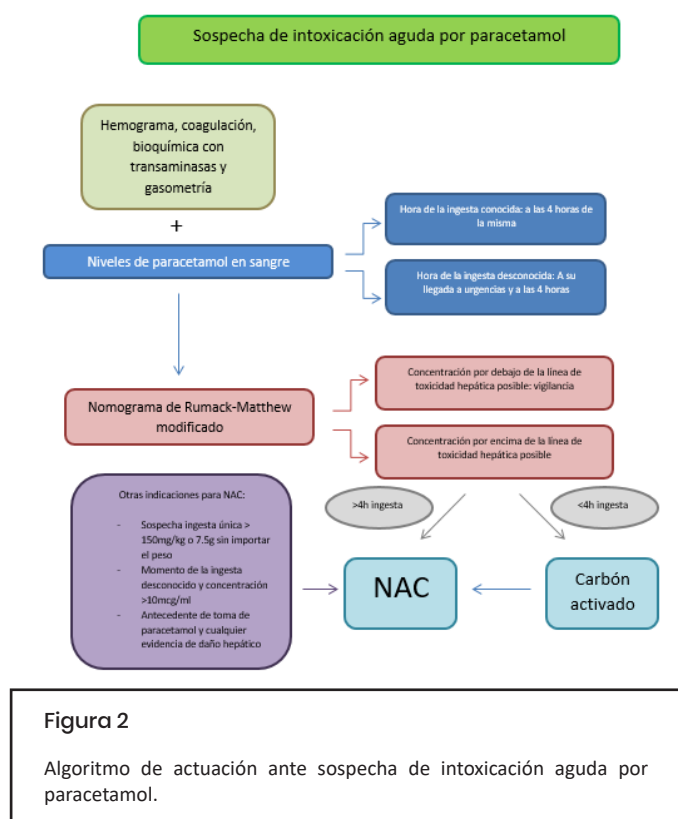
La detección de uno o más biomarcadores puede ser útil en los casos en los que el riesgo de toxicidad por paracetamol no esté claro. Se han detectado niveles elevados de aductos paracetamol-

proteína mediante cromatografía líquida de alta presión en pacientes con sobredosis³⁵. Por otro lado se han investigado diferentes marcadores de daño y muerte mitocondrial como la glutamato deshidrogenasa o el DNA nuclear o mitocondrial¹¹. A nivel epigenético, los microRNA y en concreto el miRNA-122, se han identificado como potenciales biomarcadores precoces en el reconocimiento de la toxicidad inducida por el paracetamol en un estadio previo a la elevación de las aminotransferasas³⁶.

La detección de estos biomarcadores séricos puede ayudar en la toma de decisiones futuras de diseños terapéuticos y evaluaciones de trasplantes, así como para identificar futuras dianas terapéuticas.

Tratamiento

Tras una intoxicación aguda el paciente requiere una estabilización inicial y el tratamiento de los diferentes síntomas que pueden aparecer y que se han descrito previamente. Por otro lado, el tratamiento de la sobredosis de este fármaco se basa en la descontaminación gastrointestinal con carbón activado, en la administración de NAC que actúa como antídoto y en el tratamiento del daño hepático (Figura 2).



DESCONTAMINACIÓN GASTROINTESTINAL

Los pacientes adultos que se presenten menos de 4 horas tras una ingesta de paracetamol potencialmente tóxica probablemente se benefician de la realización de una descontaminación gastrointestinal. En este sentido, está establecido el tratamiento con carbón activado a dosis de 1g/kg de peso hasta un máximo de 50 gr vía oral salvo que existan contraindicaciones³⁷.

Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento con carbón activado reduce las concentraciones séricas de paracetamol, la probabilidad de desarrollar lesión hepática y de requerir tratamiento con NAC y que es más efectivo que el lavado gástrico o los vómitos inducidos^{37,38}.

N-ACETILCISTEÍNA

Aunque persiste cierta controversia sobre su mecanismo de acción, la mayoría de los toxicólogos creen que la N-acetilcisteína previene la lesión hepática restaurando las reservas de glutatión hepático³⁹.

Las indicaciones de tratamiento con NAC son las siguientes:

- Concentración sérica de paracetamol al menos 4 horas desde la ingesta por encima de la línea de tratamiento del nomograma modificado.
- Sospecha de ingesta única de más de 150 mg/kg (7,5 g de dosis total sin importar el peso) si no se puede determinar la concentración sérica.
- Momento de la ingesta desconocido y una concentración sérica > 10 mcg/ml.
- Antecedentes de toma de paracetamol y cualquier evidencia de lesión hepática.

Si se administra NAC dentro de las 8 horas posteriores a la ingesta, la toxicidad grave es poco frecuente y la muerte es extremadamente rara. Incluso cuando se administra más tarde, en pacientes con evidencia de IHA, logra disminuir la mortalidad y mejora la función hepática y cerebral^{29,40,41}.

Las reacciones adversas más comúnmente asociadas a la administración de NAC son la anafilaxia con la administración intravenosa y los vómitos con la administración oral. Respecto a la anafilaxia, diferentes estudios prospectivos sugieren que entre el 10-20% de los pacientes tratados con NAC intravenosa desarrollan una reacción de hipersensibilidad no mediada por IgE. La gravedad de la misma puede variar desde eritema no pruriginoso hasta una insuficiencia respiratoria persistente⁴². En cuanto a la tolerancia digestiva, aproximadamente un tercio de los sujetos tratados con NAC oral desarrolla náuseas o vómitos. La tolerabilidad se puede mejorar mediante la dilución a una solución al 5% en coca-cola o zumo⁴³ o mediante la administración de antieméticos, donde se ha descrito que el Ondansetrón es un antiemético eficaz ampliamente usado en este contexto⁴⁴.

Si un paciente vomita en la primera hora posterior a una dosis oral, esta se debe administrar nuevamente. Los vómitos persistentes a pesar de la terapia antiemética son una indicación para la administración endovenosa.

Existen varios protocolos y vías de administración de NAC: (Tabla 2).

Tabla 2. Protocolos de tratamiento con NAC.

Protocolo de administración de NAC	Descripción
IV 20h	- Dosis de carga inicial de 150 mg/kg durante 15-60 minutos - Infusión a 12,5 mg/kg/h durante 4h - Infusión a 6,25 mg/kg/h durante 16h
IV 20h simplificado	- Infusión a 50 mg/kg/h durante 4h - Infusión a 6,25 mg/kg/h durante 16h
IV 12h	- Dosis de carga inicial de 50 mg/kg durante 2h - Infusión a 20 mg/kg/h durante 10h
Oral 72h	- Dosis de carga de 140mg/kg - Dosis de 70mg/kg cada 4 horas, 17 dosis

Protocolo de 20 horas IV: se ha utilizado en el Reino Unido desde la década de 1970. Es un régimen de dosificación complejo en el que se administra inicialmente una dosis de carga de 150 mg/kg IV durante 15 a 60 minutos. Tras esta dosis inicial se comienza con una perfusión a 12,5 mg/kg/h durante 4 horas que finalmente se reduce a la mitad durante 16 horas más^{32,45-47}.

Protocolo simplificado de 20 horas IV: A diferencia del protocolo estándar, en el protocolo simplificado no se administra dosis de carga inicial si no que se comienza directamente con una perfusión a 50 mg/kg/h durante 4 horas que posteriormente se reduce a 6,25 mg/kg/h durante 16 horas más.

La experiencia en Europa, Australia y Estados Unidos y los resultados de un gran estudio retrospectivo indican que las reacciones anafilácticas durante el tratamiento con NAC IV pueden reducirse utilizando un régimen simplificado de dos bolsas en lugar del régimen tradicional de tres bolsas. En el estudio, las reacciones anafilácticas ocurrieron en el 10% de los 389 pacientes tratados con el régimen estándar, en comparación con el 4,3% de los 210 pacientes tratados con un régimen modificado⁴⁸.

Protocolo de 12 horas IV: Para el protocolo de 12 horas, la dosis de carga es de 50 mg/kg/h durante dos horas, seguida de una infusión a 20 mg/kg/h durante 10 horas más.

La perfusión se detiene una vez que el INR sea inferior a 1,3, la concentración de ALT inferior a 100 IU/L y la concentración sérica de paracetamol inferior a 20 mg/L. Si estos criterios no se cumplen, se debe continuar la perfusión de NAC.

Un pequeño ensayo controlado y aleatorizado comparó los pacientes tratados con el protocolo de 12 horas que tiene una tasa más lenta de infusión de dosis de carga con el protocolo estándar. Con el protocolo modificado se registró una tasa significativamente menor de vómitos y de reacciones anafilácticas⁴⁹.

Protocolo oral de 72 horas: el protocolo de dosificación oral de 72 horas se ha utilizado con éxito en los Estados Unidos durante más de 30 años. Consiste en administrar una dosis de carga de 140 mg/kg, seguida de repetidas dosis de 70 mg/kg cada cuatro horas, con un total de 18 dosis^{32,46,47}.

Duración del tratamiento tras una ingesta aguda:

Se deben determinar niveles de ALT cuando esté finalizando el protocolo. Si estos están elevados o la concentración sérica de paracetamol es detectable, se deberá continuar con una perfusión de 6,25 mg/kg/h IV o 70 mg/kg oral cada 4 horas y solicitar nuevos niveles de paracetamol y ALT a las 12 horas. Se puede detener el tratamiento cuando la concentración sérica de paracetamol sea indetectable, se compruebe un claro descenso de la ALT y el INR sea <2.

Trasplante hepático

La gran mayoría de los pacientes que desarrolla HTX tras una ingesta aguda de paracetamol se recupera con un tratamiento adecuado. En cambio, la admisión en un centro trasplantador es vital para aquellos pacientes que desarrollan datos de IHA como encefalopatía hepática (EH), coagulopatía o acidosis metabólica. Estos pacientes tienen una supervivencia libre de trasplante de tan solo el 36%⁵⁰.

Existen diferentes sistemas de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática (KCH, MELD, SOFA, APACHE II), siendo el más utilizado el del King's College. Los investigadores de este hospital desarrollaron un modelo pronóstico basado en dos grupos de pacientes con fallo hepático agudo, en unos inducido por el paracetamol y otros con una etiología diferente. En los pacientes con DILI por paracetamol la presencia de un pH menor de 7,3 o un lactato mayor de 3,5 a las 4 horas o de 3 a las 12 horas con una correcta reposición de volumen son criterios para indicar el trasplante. En ausencia de estos criterios, pacientes que presentan una EH III-IV, un INR >6.5 y una creatinina > 3.4 han mostrado tener peor pronóstico y por lo tanto serían así mismo candidatos a trasplante hepático.

Conclusiones

Una sobredosis por paracetamol puede ser fatal y la población general a menudo subestima los peligros potenciales del mismo. Las dosis máximas recomendadas diarias para evitar esta eventualidad son de 80/mg/kg en niños y 4g en adultos.

Existen una serie de factores de riesgo para desarrollar DILI tras una ingesta aguda de paracetamol, algunos de ellos son la ingesta crónica de alcohol, los medicamentos que afectan el sistema enzimático CYP2E1, la desnutrición y la edad avanzada.

El riesgo de toxicidad se predice mejor al relacionar el tiempo de la ingesta con la concentración sérica de paracetamol, el cual se evalúa de acuerdo con el nomograma de Rumack-Matthew modificado para determinar la necesidad de una terapia NAC que idealmente se deberá iniciar antes de 8 horas.

Las reacciones adversas más frecuentes tras la administración de NAC son las reacciones anafilácticas (IV) y los vómitos (VO) que son menos frecuentes con los protocolos simplificados.

El trasplante hepático es una opción terapéutica para aquellos pacientes que cumplan criterios de mal pronóstico.

Bibliografía

1. Herndon CM, Dankenbring DM. Patient perception and knowledge of acetaminophen in a large family medicine service. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2014; 28: 109–116.
2. Clark R, Fisher JE, Sketris IS, Johnston GM. Population prevalence of high dose paracetamol in dispensed paracetamol/opioid prescription combinations: an observational study. *BMC Clin Pharmacol.* 2012; 12: 11.
3. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013; 17: 587–607.
4. Michna E, Duh MS, Korves C, Dahl JL. Removal of opioid/acetaminophen combination prescription pain medications: assessing the evidence for hepatotoxicity and consequences of removal of these medications. *Pain Med.* 2010; 11: 369–378.
5. Watson WA, Litovitz TL, Klein-Schwartz W, et al. 2003 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2004; 22: 335.
6. Escorsell A, Mas A, De la Mata M et al. Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver transplantation.* 2007. Volume13, Issue10. 1389-1395.
7. McGill MR, Jaeschke H. Metabolism and disposition of acetaminophen: recent advances in relation to hepatotoxicity and diagnosis. *Pharm Res.* 2013; 30: 2174–2187.
8. Jaeschke H, McGill MR, Ramachandran A. Oxidant stress, mitochondria, and cell death mechanisms in drug-induced liver injury: lessons learned from acetaminophen hepatotoxicity. *Drug Metab Rev.* 2012; 44: 88–106.
9. Jaeschke H, Williams CD, Ramachandran A, Bajt ML. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity. *Liver Int.* 2012; 32: 8–20.
10. Yuan L, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver injury. *Clin Liver Dis.* 2013; 17: 507–518.
11. McGill MR, Sharpe MR, Williams CD, Taha M, Curry SC, Jaeschke H. The mechanism underlying acetaminophen-induced hepatotoxicity in humans and mice involves mitochondrial damage and nuclear DNA fragmentation. *J Clin Invest.* 2012; 122: 1574–1583.
12. Jaeschke H, McGill MR. Cytochrome P450-derived versus mitochondrial oxidant stress in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicol Lett.* 2015; 235: 216–217.
13. Dart RC, Erdman AR, Olson KR et al. (2006) Acetaminophen Poisoning: an Evidence-Based Consensus Guideline for Out-of-Hospital Management, *Clinical Toxicology*, 44: 1, 1-18).
14. Chødt FV, Lee WM, Bondesen S, et al. Influence of acute and chronic alcohol intake on the clinical course and outcome in acetaminophen overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:707.
15. Whitcomb DC, Block GD. Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. 1994; 272: 1845–1850.
16. Waring WS, Stephen AF, Malkowska AM, Robinson OD. Acute ethanol coingestion confers a lower risk of hepatotoxicity after deliberate acetaminophen overdose. *Acad Emerg Med.* 2008; 15: 54–58.
17. Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. 1988; 29: 1153–1157.
18. Farrell GC, Cooksley WG, Powell LW. Drug metabolism in liver disease: activity of hepatic microsomal metabolizing enzymes. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 483.
19. Yoon E et al. Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity: a Comprehensive Update. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 131.
20. Rumore MM, Blaiklock RG. Influence of age-dependent pharmacokinetics and metabolism on acetaminophen hepatotoxicity. *J Pharm Sci.* 1992; 81: 203–207.
21. Schmidt, L.E. and Dalhoff, K. (2003), The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 18: 979-985.
22. Michaut A, Moreau C, Robin MA et al. Acetaminophen-induced liver injury in obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2014; 34: 171–
23. Singer AJ et al. The temporal profile of increased transaminase levels in patients with acetaminophen-induced liver dysfunction. *Ann Emerg Med* 1995; 26: 49.
24. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol.* 2008; 4: 2–6.
25. Ambre J, Alexander M. Liver toxicity after acetaminophen ingestion. Inadequacy of the dose estimate as an index of risk. *JAMA* 1977; 238: 500.
26. Rumack, BH; Matthew, H (1975). "Acetaminophen poisoning and toxicity". *Pediatrics*. 55(6): 871–6.
27. Gosselin S, Hoffman RS, Juurlink DN, et al. Treating acetaminophen overdose: thresholds, costs and uncertainties. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51: 130.
28. Rumack BH, Peterson RC, Koch GG, Amara IA. Acetaminophen overdose. 662 cases with evaluation of oral acetylcysteine treatment. *Arch Intern Med* 1981; 141: 380.
29. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 1557.
30. Prescott LF. Paracetamol overdosage. Pharmacological considerations and clinical management. *Drugs* 1983; 25: 290.
31. Prescott LF, Illingworth RN, Critchley JA, et al. Intravenous N-acetylcysteine: the treatment of choice for paracetamol poisoning. *Br Med J* 1979; 2: 1097.
32. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 3-20.

33. Vale JA, Proudfoot AT. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. *Lancet* 1995; 346:547.
34. Bridger S, Henderson K, Glucksman E, et al. Deaths from low dose paracetamol poisoning. *BMJ* 1998; 316: 1724.
35. Xie Y, McGill MR, Dorko K, Kumer SC, Schmitt TM, Forster J, et al. Mechanisms of acetaminophen-induced cell death in primary human hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014; 279: 266–274.
36. Thulin P, Nordahl G, Gry M, Yimer G, Aklilu E, Makonnen E, et al. Keratin-18 and microRNA-122 compliment alanine aminotransferase as novel safety biomarkers for drug-induced liver injury in two human cohorts. *Liver Int*. 2014; 34: 367–378.
37. Underhill TJ, Greene MK, Dove AF. A comparison of the efficacy of gastric lavage, ipecacuanha and activated charcoal in the emergency management of paracetamol overdose. *Emergency Medicine Journal* 1990; 7: 148-154.
38. Spiller, Henry A. et al. A prospective evaluation of the effect of activated charcoal before oral N-acetylcysteine in acetaminophen overdose. *Annals of Emergency Medicine*, Volume 23, Issue 3, 519 – 523.
39. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther*. 1973; 187: 211–7.
40. Smilkstein MJ, Bronstein AC, Linden C, et al. Acetaminophen overdose: a 48-hour intravenous N-acetylcysteine treatment protocol. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 1058.
41. Prescott LF. Treatment of severe acetaminophen poisoning with intravenous acetylcysteine. *Arch Intern Med* 1981; 141: 386.
42. Kerr F et al. The Australasian Clinical Toxicology Investigators Collaboration randomized trial of different loading infusion rates of N-acetylcysteine. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 402.
43. Yip L, Dart RC. A 20-hour treatment for acute acetaminophen overdose. *N Engl J Med* 2003; 348: 2471.
44. Clark RF, Chen R, Williams SR, et al. The use of ondansetron in the treatment of nausea and vomiting associated with acetaminophen poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 163.
45. Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008; 47: 395–405.
46. Heard KJ. Acetylcysteine for acetaminophen poisoning. *N Engl J Med*. 2008; 359: 285–292.
47. Chun LJ, Tong MJ, Busuttill RW, Hiatt JR. Acetaminophen hepatotoxicity and acute liver failure. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43: 342–349.
48. Anselm Wong & Andis Graudins(2016) Simplification of the standard three-bag intravenous acetylcysteine regimen for paracetamol poisoning results in a lower incidence of adverse drug reactions, *Clinical Toxicology*, 54: 2, 115-119.
49. Gray A, Dear J, Thanacoody R, et al. Reducing adverse effects from intravenous N-Acetylcysteine treatment of paracetamol poisoning; principal results of the Scottish and Newcastle antemetic ore: treatment for paracetamol poisoning (SNAP) randomised controlled trial. *Emergency Medicine Journal* 2013; 30: 867-868.
50. Craig, D.G.N., Lee, A., Hayer, P.C et al (2010), Review article: the current management of acute liver failure. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 31: 345-358.

MANEJO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METABÓLICA GRASA

MANAGEMENT OF FAT METABOLIC HEPATIC DISEASE

Lucena A¹, Sánchez Torrijos Y¹, Ampuero Herrojo J²

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. Instituto de Biomedicina de Sevilla. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas. Universidad de Sevilla.

Resumen

La enfermedad hepática metabólica grasa es la primera causa de hepatopatía crónica a nivel mundial, y se prevé que el número de casos aumente considerablemente en los próximos años, debido al estilo de vida actual. Su prevalencia se encuentra positivamente correlacionada con el síndrome metabólico, así como con cada una de sus variables. Asimismo, también es destacable su asociación con numerosas enfermedades inmunomediadas.

Aunque el diagnóstico definitivo continúa siendo histológico, se han desarrollado numerosos índices serológicos que determinan el riesgo de presentar tanto esteatosis hepática como fibrosis, principal factor pronóstico de la evolución de la enfermedad. Estos métodos no invasivos son apoyados por diferentes técnicas de imagen, entre las que destaca la elastografía transitoria.

La principal estrategia terapéutica en la esteatosis hepática metabólica es la intervención en el estilo de vida. Las intervenciones más comunes están centradas en la pérdida de peso, siendo la dieta mediterránea la más beneficiosa y eficaz, así como en la realización de una actividad física moderada de forma habitual. No existe un tratamiento farmacológico aprobado en la actualidad. Sin embargo, existen numerosos tratamientos en régimen de ensayos clínicos en fase avanzada, entre los que destacan ácido obeticolico, elafibranor,

y liraglutide. En este artículo revisamos los métodos diagnósticos más utilizados, así como el manejo posterior que se debe llevar a cabo en estos pacientes.

Palabras clave: enfermedad hepática metabólica grasa, esteatosis hepática, esteatohepatitis, fibrosis hepática.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of chronic liver disease in Western countries, with a growing incidence in the coming years. Its prevalence is positively correlated to the metabolic syndrome and, consequently, to the single components. Besides, a strong association with numerous immunomodulated diseases has also been reported.

Although the definitive diagnosis of NAFLD is based on histology, different non-invasive serum tests have been developed to determine the presence of liver steatosis and fibrosis, which represents the main prognostic factor of this entity. Besides, there are non-invasive imaging methods, based predominantly on elastography, which can complete the diagnosis and grading the disease.

Lifestyle intervention is the main therapeutic strategy in NAFLD. It is focused on weight loss, changing the diet pattern (Mediterranean diet is the most beneficial and useful), and performing a frequent moderate physical activity. Currently, there is no pharmacological treatment approved for NAFLD. However, plenty of drugs are currently being tested in randomized clinical trials. In this article, we review an overall approach on NAFLD, ranging from the most used diagnostic methods to the subsequent therapeutic management that should be carried out in these patients.

CORRESPONDENCIA

Javier Ampuero Herrojo
Hospital Universitario Virgen del Rocío
41013 Sevilla
jampuero-ibis@us.es

Fecha de envío: 18/02/2020

Fecha de aceptación: 01/03/2020

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease steatosis, steatohepatitis, liver fibrosis.

Introducción

La enfermedad hepática metabólica grasa (EHMG) es la patología hepática más prevalente a nivel mundial, con un 25% de población afecta¹. Engloba un amplio espectro de lesiones hepáticas, que abarcan desde la esteatosis simple a la esteatohepatitis. Mientras que la esteatosis simple es una entidad generalmente benigna, la esteatohepatitis puede progresar a fibrosis ocasionando secundariamente cirrosis con sus consecuentes complicaciones. Exceptuando una leve alteración de las enzimas de función hepática, carece de síntomas hasta estadios avanzados. En este punto radica la trascendencia de la sospecha clínica en pacientes que presenten factores riesgo asociados a EHMG.

Cuándo sospechar EHMG

Se encuentra ampliamente descrita la estrecha relación con el síndrome metabólico (SMet). De hecho, la prevalencia de EHMG aumenta paralelamente con la del SMet, tanto en su conjunto como con cada una de sus variables de forma independiente, en especial la obesidad² y diabetes mellitus (DM). Hasta en el 50-70% de los pacientes con obesidad se ha demostrado la existencia de EHMG, siendo el porcentaje mayor en aquellos con obesidad de predominio abdominal. La acumulación de grasa visceral y la disfuncionalidad del tejido adiposo en sujetos con un índice de masa corporal dentro de la normalidad se ha correlacionado con una mayor incidencia de EHMG³. Además, hasta el 95% de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica presentan esta entidad⁴. En el caso de (DM), la prevalencia oscila entre el 60-80%^{5,6}, relacionándose a su vez con la gravedad de la enfermedad hepática. Dada la asociación bidireccional existente entre ambas entidades, es preceptivo descartar DM en los pacientes con EHMG mediante la evaluación anual de Hb1Ac. En aquellos casos donde coexisten DM y obesidad, la prevalencia de NAFLD es casi universal³. Por otro lado, hasta un 50% de los pacientes con dislipemia presentan también EHMG⁷.

Si bien los componentes del síndrome metabólicos son los factores de riesgo fundamentales para la esteatosis hepática, también está descrita en pacientes con normo e incluso bajo peso. En este contexto, es importante resaltar la relación entre EHMG y numerosas enfermedades inmunomediadas. Un ejemplo de esto, es la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Se ha demostrado un aumento de incidencia de EHMG en pacientes con EII, principalmente en los casos con evolución más larga de enfermedad intestinal, independientemente de la edad al diagnóstico⁸. En los pacientes con EII, la EHMG presenta menor asociación con factores de riesgo metabólico sugiriendo así que el desarrollo de la patología hepática pueda estar influenciada por la actividad inflamatoria de la propia EII más que con los factores metabólicos tradicionalmente descritos^{9,10}. Otros factores de riesgo independientes en la EII son la edad avanzada, los factores de riesgo metabólico, el uso de metotrexato y la cirugía previa¹¹. En algunas publicaciones se ha propuesto que una EII de curso grave se relaciona con mayor riesgo de fibrosis hepática¹².

Otra relación con enfermedades inmunomediadas descrita es la enfermedad psoriásica, donde se ha objetivado una incidencia

1,5-3 veces mayor de EHMG que en el resto de la población¹³. Además, una enfermedad dermatológica de características agresivas se ha correlacionado con un mayor riesgo de fibrosis, similar a lo que ocurre con la EII¹⁴. El vínculo patogénico entre la psoriasis y la EHMG es la inflamación crónica y la resistencia periférica a la insulina. Este es el punto común fundamental de relación con otras numerosas enfermedades que están siendo actualmente descritas, como el síndrome de ovario poliquístico¹⁵ o la hidradenitis supurativa¹⁶.

Cómo evaluar de forma no invasiva la EHMG

El gold estándar para el diagnóstico definitivo de EHMG continúa siendo la biopsia hepática. Además, se trata de la única técnica por el momento capaz de detectar la presencia de esteatohepatitis, usando el NAS score (que representa la suma de los grados de esteatosis, balonización e inflamación lobulillar). No obstante, se trata de una técnica invasiva, no exenta de riesgos, que presenta como limitación fundamental la variabilidad interobservador^{17,18}. Por este motivo, se debe realizar únicamente en pacientes seleccionados para confirmación diagnóstica, descartando otras posibles causas de hepatopatía¹⁹. En este escenario, surge la necesidad de desarrollar alternativas diagnósticas no invasivas, basadas en biomarcadores y pruebas de imagen, con el objetivo de identificar el riesgo de EHMG y su gravedad (reduciendo la necesidad de realizar estudio histológico).

Esteatosis hepática

No existen determinaciones analíticas aisladas que permitan detectar esteatosis hepática. La elevación de transaminasas, marcador comúnmente usado como dato de sospecha de hepatopatía, puede estar elevado hasta 2-3 veces respecto a su valor normal. Sin embargo, la normalidad de las mismas no excluye la existencia de EHMG. De hecho, existe una normalidad de la bioquímica hepática en un gran número de pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis hepática^{20,21}, en probable relación a la disminución gradual de las reacciones necroinflamatorias en las fases avanzadas de fibrosis.

La cuantificación de la esteatosis hepática carece de utilidad en la práctica clínica habitual, a excepción de la valoración de respuesta al tratamiento en ensayos clínicos. A pesar de ello, se han desarrollado numerosos índices séricos difícilmente comparables entre sí por haberse validado con estándares diferentes (biopsia hepática, ecografía o RM)²². De ellos, el *Fatty Liver Index* y el *Hepatic Steatosis Index* se han validado de forma independiente con valores de AUROC similares para el diagnóstico de esteatosis²³. Un inconveniente de estos tests es que predicen la existencia o ausencia de esteatosis pero no la cuantifican.

La ecografía es una técnica de imagen inocua utilizada para la detección de esteatosis hepática. Se observa un aumento de la ecogenicidad del parénquima hepático en relación con la corteza renal. Sin embargo, la sensibilidad diagnóstica de la misma se reduce notablemente cuando la infiltración grasa es menor del 30%^{24,25}, así como en los pacientes que presentan obesidad²⁶. Por tanto, la ausencia de la misma no descarta la existencia de EHMG en presencia de factores de riesgo bien conocidos.

Otra herramienta capaz de confirmar o descartar la esteatosis es el *Controlled Attenuation Parameter* (CAP). El CAP se basa en la atenuación del ultrasonido a través del hígado en una medición que se realiza de forma simultánea a la elastografía transitoria, de forma que se correlaciona con la infiltración de grasa hepática. Recientemente se han propuesto límites 248 dB para identificar una esteatosis >5%²⁷.

Finalmente, existen varias técnicas mediante resonancia magnética (RM) para la cuantificación de grasa hepática. La espectroscopia por resonancia magnética (MRS) registra de manera no invasiva las señales de protones en función de su frecuencia de resonancia²⁸. La intensidad de la señal en las frecuencias correspondientes al agua o la grasa se pueden cuantificar, infiriéndose la fracción de señal de grasa²⁹. Sin embargo, MRS tiene una aplicabilidad escasa ya que requiere métodos sofisticados para su procesamiento. Otra de las técnicas mediante RM es el Proton Density Fat Fraction (PDFF), capaz de medir la densidad de protones de hidrógeno de la grasa normalizada a partir de la densidad total de protones de hidrógeno de todas las especies de protones móviles. Las principales ventajas de PDFF sobre MRS son la simplicidad de uso en cualquier equipo de RM y la capacidad de cuantificar la esteatosis hepática en todo el hígado (a diferencia de la espectroscopia que lo realiza en pequeñas áreas)^{30,31}.

Fibrosis hepática

El factor pronóstico más importante de la EHMG es la fibrosis, por lo que el objetivo principal será identificar a pacientes en riesgo de fibrosis avanzada. Para ello, se han desarrollado numerosos marcadores séricos no invasivos basados en parámetros clínicos y analíticos³². Los utilizados con mayor frecuencia son el NAFLD Fibrosis Score (NFS) y el FIB 4, ambos validados externamente y con un área bajo la curva alrededor de 0,8 para diagnosticar fibrosis avanzada³³. Recientemente se ha publicado un nuevo método no invasivo, denominado Hepamet Fibrosis Score, que ha demostrado aumentar la precisión diagnóstica significativamente respecto a los tests previos (área bajo la curva de 0,85)³⁴. Se calcula mediante 6 variables: albúmina, plaquetas, AST, HOMA, edad y sexo. Las ventajas que presenta sobre el resto de índices radica en la capacidad de disminuir los pacientes presentes en riesgo de fibrosis indeterminada y una mayor precisión diagnóstica en pacientes con edad avanzada, obesidad o DM.

Los índices séricos para la detección de la fibrosis deben ser apoyados por técnicas complementarias de imagen. Debido a su sencillez y adecuada precisión, la elastografía transitoria es la herramienta más utilizada para descartar grados de fibrosis avanzada, así como para la monitorización de la misma. Se deben realizar al menos 10 mediciones con un porcentaje de validez mayor del 60% y un IQR inferior al 30%.

Por último, la elastografía por resonancia magnética es la técnica de imagen más precisa para evaluar el grado de fibrosis hepática^{37,38}. El principal inconveniente de la misma es el elevado coste económico. Por este motivo, se reserva a casos en los que sea de especial importancia el establecimiento exacto del grado de fibrosis y para ensayos clínicos.

Aproximación terapéutica de la EHMG

Intervención en el estilo de vida

La intervención en el estilo de vida supone la primera línea de tratamiento en pacientes con EHMG. Dentro de dicha intervención, se incluye el abandono del sedentarismo, la actividad física moderada y la implementación de una dieta saludable³⁹.

El sedentarismo, definido como la inactividad física durante la mayor parte de vigilia, está asociado con obesidad, DM, resistencia a la insulina, Smet y enfermedad cardiovascular⁴⁰. Así, estudios experimentales muestran que períodos de inactividad física prolongada y la falta de contracción de los músculos de las extremidades inferiores induce anomalías metabólicas al suprimir la lipoproteína lipasa y la insulina del músculo esquelético, que a su vez se asocia con la resistencia insulínica periférica^{41,42}. De esta manera, se demuestra una asociación directa entre el sedentarismo y la EHMG; hipótesis que quedó demostrada por Ryu *et al.*, quienes confirmaron que el sedentarismo incrementaba la prevalencia de EHMG en función del tiempo de inactividad⁴³. Además, otros estudios prospectivos han demostrado que los individuos físicamente activos son menos propensos a desarrollar complicaciones metabólicas, como la resistencia a la insulina o DM⁴⁴ (factores de riesgo de EHMG), por lo que se sugiere que una actividad física mínima puede proporcionar beneficios en estos pacientes.

Por su parte, el ejercicio físico se define como un conjunto de actividades planificadas y repetitivas que se realizan con el objetivo de mejorar la forma física. En la actualidad, el ejercicio físico se considera uno de los pilares fundamentales para el tratamiento de la EHMG, independientemente de la pérdida de peso, ya que mejora el daño hepático y las características histológicas de la enfermedad, con reducción de hasta un 20-30% de la cantidad de lípidos intrahepáticos⁴⁵. En diversos estudios se ha comprobado que no existen diferencias entre el ejercicio físico aeróbico y el de resistencia⁴⁶. En particular, en un metaanálisis publicado recientemente⁴⁷, se objetivó cómo tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia mejoraron la esteatosis hepática sin diferencias significativas en la duración, frecuencia o período de ejercicio. Por ello, en pacientes con dificultad para el ejercicio aeróbico, se puede recomendar la realización de ejercicio físico de resistencia. En estudios a largo plazo, se ha observado cómo el ejercicio físico mantenido durante 12 meses es capaz de inducir una disminución de grasa hepática, obesidad abdominal y presión arterial hasta un año después de la intervención⁴⁸.

Si bien es cierto que el ejercicio físico tiene un efecto significativo sobre la EHMG, sus efectos son parciales en comparación con la pérdida de peso, por lo que hay que tener en cuenta que reducir el mismo mediante dieta producirá mayor beneficio que el ejercicio físico como única intervención⁴⁹. Vilar-Gómez *et al.*⁵⁰, en un estudio prospectivo, sometió a 293 pacientes con esteatohepatitis (confirmada histológicamente) a dieta hipocalórica baja en grasas y ejercicio físico (caminar 200 min/semana) durante 52 semanas, con sesiones instructivas cada 8 semanas. Con una pérdida del 5% de peso, el 58% de los pacientes presentaron resolución de la esteatohepatitis y un 88% reducción de 2 puntos en el NAS score. Además, en los pacientes que perdieron más del 10% de su peso, el 100% presentaron mejoría de la esteatosis, el 90% resolución de la

Guías de práctica clínica	Objetivo de pérdida de peso	Restricción dietética
EASL-EASD-EASO (1)	Reducción del 7 - 10% → mejora de enzimas hepáticas e histología.	Reducción energética de 500–1,000 kcal → pérdida de peso de 500–1,000 g / semana. Ingesta de grasas baja/moderada y de carbohidratos moderada/alta. Dietas cetogénicas bajas en carbohidratos / altas en proteínas. Evitar las bebidas y alimentos que contienen fructosa.
AASLD (2)	Reducción del 3 - 5% → mejora de la esteatosis. Reducción del 7 - 10% → mejora histológica del NASH, incluyendo fibrosis.	Dieta mediterránea. Dieta hipocalórica (reducción diaria de 500–1,000 kcal).
AAEP (3)	Reducción ≥ 7%.	Dieta mediterránea. 50-60% de hidratos de carbono y 20-25% de lípidos. Evitar bebidas y alimentos industriales que contengan fructosa.

Figura 1

Recomendaciones sobre pérdida de peso y restricción dietética.

Guías de práctica clínica	Actividad física
EASL-EASD-EASO (1)	Actividad física aeróbica de intensidad moderada en 3–5 sesiones para un total de 150–200 min / semana. El entrenamiento de resistencia también es efectivo. La actividad física tiene una relación dosis-respuesta.
AASLD (2)	El ejercicio de intensidad moderada mejora la esteatosis hepática.
AAEP (3)	Actividad física (150-200 min a la semana) mejora las alteraciones metabólicas y la esteatosis hepática.

1. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016 Jun;64(6):1388–402.
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* [Internet]. 2018;67(1):328–57. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/hep.29367>
3. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA, et al. Documento de consenso. Manejo de la enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA). Guía de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 May;41(5):328–49.

Figura 2

Recomendaciones sobre actividad física.

esteatohepatitis y el 81% redujeron al menos un grado de fibrosis hepática.

Independientemente de que la dieta sea hipo o isocalórica, la composición de la misma es determinante para la EHM, siendo la dieta mediterránea la considerada más efectiva⁵¹. Así, la dieta mediterránea se caracteriza por alto consumo de frutas, verduras, legumbres, frutos secos, cereales, aceite de oliva (como fuente principal de grasa), y una baja ingesta de carnes rojas, carnes procesadas y dulces. Aunque es una dieta rica en grasas, estas son principalmente grasas monoinsaturadas y poliinsaturadas con omega-3, jugando un papel beneficioso, no sólo en la EHM, sino también en el síndrome metabólico y en la enfermedad cardiovascular⁵². Se ha demostrado que la dieta mediterránea reduce la esteatosis hepática y mejora la sensibilidad a la insulina en comparación con una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos, independientemente de la pérdida de peso⁵³.

En conclusión, la intervención en el estilo de vida es el primer paso en el tratamiento de la EHM, basada en una dieta mediterránea y ejercicio físico adaptado a la capacidad individual, teniendo en cuenta que la pérdida de peso resulta enormemente efectiva para la mejoría e incluso resolución de la misma. Las recomendaciones de las principales guías de práctica clínica quedan recogidas en las **figuras 1 y 2**.

Fármacos en ensayos clínicos

En la actualidad existen numerosos fármacos en investigación para el tratamiento de la EHM. En esta revisión discutiremos los resultados de los fármacos que han completado al menos sus ensayos clínicos Fase II.

Elafibranor

Elafibranor es un fármaco bien tolerado que actúa como agonista dual de los receptores PPAR α y δ ⁵⁴. Los receptores PPAR actúan como factores de transcripción, regulando tanto el metabolismo lipídico y glucídico, como la homeostasis energética

y la respuesta inflamatoria⁵⁵. En 2011 se empezó a evaluar como posible tratamiento para la EHGNA, comprobando que mejoraba tanto la sensibilidad a la insulina como la dislipemia, disminuyendo a su vez los valores de las enzimas hepáticas⁵⁶. Posteriormente, elafibranor demostró un efecto protector en el hígado de ratas para la esteatosis, la inflamación y la fibrosis, además de mejorar los marcadores de disfunción hepática, disminuir la acumulación de lípidos intrahepáticos e inhibir expresión génica de la cascada inflamatoria y profibrótica⁵⁷. Basándose en los resultados anteriores, Ratzliff *et al.*⁵⁸ realizaron un ensayo clínico fase IIb en 2016 donde aleatorizaron a pacientes con esteatohepatitis confirmada histológicamente (sin cirrosis), a recibir elafibranor 80 mg, 120 mg o placebo durante un año. La dosis de 120 mg fue superior a placebo, tanto en la resolución histológica de esteatohepatitis (sin empeorar la fibrosis) como en la mejoría de NAS score (20% vs. 11%; $p=0,018$). Las enzimas hepáticas, el perfil lipídico y glucídico, y los marcadores de inflamación sistémica también se redujeron significativamente. Es importante destacar que, aunque el fármaco fue bien tolerado, se observó un ligero incremento de las cifras de creatinina (reversible tras la suspensión del mismo). En la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico fase III que evalúa la eficacia y seguridad de elafibranor en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica que finalizará en 2021 (ClinicalTrials.gov: NCT02704403).

Ácido obetónico

El receptor FXR regula tanto el metabolismo del colesterol, mediante la síntesis de ácidos biliares, como el metabolismo glucídico y lipídico, al suprimir la expresión génica de genes implicados en la gluconeogénesis y el metabolismo de las lipoproteínas^{59,60}. El receptor FXR juega también un papel importante en la cascada inflamatoria, ya que su activación reduce la expresión de citoquinas proinflamatorias en los macrófagos⁶¹. Todo ello hace que el ácido obetónico (OCA), agonista de dicho receptor, sea un potencial fármaco que puede aportar grandes beneficios en pacientes con EHM. En 2015 se llevó a cabo el ensayo clínico FLINT (Fase II) que incluyó pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (sin cirrosis) con el objetivo de evaluar el tratamiento con OCA oral (25 mg al día) durante 72 semanas⁶². Se comprobó que el 45% de los pacientes del grupo OCA mejoraron

su histología hepática (definida como mejoría > 2 puntos en NAS score, sin empeoramiento de la fibrosis) en comparación con el 21% de pacientes del grupo placebo ($p=0,0002$), incluyendo además mayor beneficio en términos de esteatosis hepática, inflamación, balonización y fibrosis. Sin embargo, la proporción de pacientes con resolución de la esteatohepatitis no difirió en ambos grupos. En otro ensayo clínico fase II, se evaluó el impacto de OCA sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes con EHMG y DM tipo 2, evidenciándose una mejoría del 24% en pacientes tratados frente a un empeoramiento del 5% en aquellos que recibieron placebo⁶³. En cuanto a efectos adversos, el fármaco presenta prurito como evento adverso más frecuente⁶⁴, así como aumento del colesterol total y LDL (0.38 mmol/L (IC95%: 0.16-0.60) $p=0.0009$; 0.45 mmol/L (IC95%: 0.26-0.65) $p=0.0001$, respectivamente) y disminución del HDL (-0.06 mmol/L (IC95%: -0.10-0.01) $p=0.01$), con resolución de los mismos al finalizar el tratamiento.

Por todo ello, se necesitan más estudios para conocer y evaluar el efecto del fármaco en pacientes con EHMG, tanto en la resolución de la enfermedad como en los posibles efectos adversos que puedan aparecer. Así, se está llevando a cabo el estudio REGENERATE y el estudio REVERSE, ensayos clínicos en fase III, con el fin de estudiar la seguridad y la eficacia del OCA en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica a largo plazo con fibrosis 2/3 y cirrosis hepática, respectivamente (ClinicalTrials.gov: NCT02548351, NCT03439254).

Liraglutide

GLP-1 es una hormona intestinal cuya secreción depende de la presencia de alimentos ricos en carbohidratos y grasas en la luz del intestino delgado⁶⁵; desempeña múltiples funciones en la homeostasis metabólica, como la secreción de insulina al promover el crecimiento, diferenciación y regeneración de la célula beta pancreática, la disminución del vaciamiento gástrico y del apetito, la disminución de la producción hepática de glucosa y la mejora de la sensibilidad periférica a la insulina, así como el aumento del gasto cardíaco^{66,67}. Liraglutide es un análogo GLP-1 de larga duración (resistente a la enzima dipeptidil peptidasa-4) aprobado en pacientes con DM tipo 2, con gran eficacia en el control glucémico y en la pérdida de peso. Dado que la DM es un importante componente del síndrome metabólico y está asociada con el desarrollo de la EHMG, los efectos de liraglutide pueden ser de utilidad en estos pacientes. En el ensayo clínico LEAN (Fase II)⁶⁸ se evaluó la eficacia de liraglutide frente a placebo durante 48 semanas en pacientes con esteatohepatitis confirmada histológicamente. Nueve (39%) de los 23 pacientes del grupo tratado con liraglutide tuvieron resolución completa de la esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis, en comparación con 2 (9%) de 22 pacientes del grupo placebo. Además, dos (9%) de 23 pacientes en el grupo de liraglutide versus ocho (36%) de 22 pacientes en el grupo de placebo tuvieron progresión de fibrosis. También se obtuvieron datos de mejoría en el peso y cifras de glucemia y lipogénesis. Aunque son necesarios más estudios para valorar los resultados a largo plazo, los hallazgos de este tipo de fármacos (agonistas GLP-1) son bastante prometedores.

Cenicriviroc

Las células de Kupffer juegan un importante papel en la patogenia de la lesión hepática, ya que son responsables de la

activación de las células estrelladas a través de la producción de citoquinas pro-inflamatorias y pro-fibróticas⁶⁹, promoviendo así la fibrosis. CCR2 y CCR5 son receptores de quimiocinas que se expresan principalmente en células inmunes, como las células de Kupffer, activando la cascada anteriormente descrita. Cenicriviroc actúa inhibiendo dichos receptores, demostrando en modelos animales que disminuye la fibrosis y la inflamación inducida por la dieta⁷⁰. En el ensayo clínico Fase IIb CENTAUR⁷¹ se evaluó la eficacia de cenicriviroc 150 mg frente a placebo en 289 pacientes con esteatohepatitis (NAS score ≥ 4 con ≥ 1 en cada componente) y fibrosis hepática en estadio no cirrótico. Tras finalizar un año de tratamiento, la proporción de pacientes que presentaron ≥ 2 puntos de mejora en NAS score con ≥ 1 punto de reducción en inflamación sin empeoramiento de la fibrosis fue similar en ambos grupos (16% con cenicriviroc vs. 19% placebo; $p=0,52$). De forma similar, la resolución de esteatohepatitis sin empeoramiento de la fibrosis también fue similar en ambos grupos (8% vs. 6%; $p=0,49$). En cambio, la mejora en la fibrosis ≥ 1 sin empeoramiento de la esteatohepatitis fue mayor en pacientes que recibieron cenicriviroc (20% vs. 10%; $p=0,02$). Los biomarcadores de inflamación sistémica (PCR, IL-6, IL-1 β y fibrinógeno) y de activación de monocitos (sCD14) disminuyeron en pacientes tratados con cenicriviroc. Además, la tolerabilidad y la seguridad fueron comparables a placebo. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase III para comprobar su eficacia en pacientes con esteatohepatitis y fibrosis (ClinicalTrials.gov: NCT03028740).

Selonseritib

La enzima ASK1 (activada por marcadores de inflamación como el TNF α) es capaz de promover fibrosis hepática a través de la vía p38 / JNK⁷². Selonsertib, inhibidor selectivo de ASK1, ha demostrado en modelos animales mejorar significativamente la esteatosis hepática, la inflamación y la fibrosis asociados a esteatohepatitis⁷³. Loomba et al realizaron un ensayo clínico fase II en el que se evaluó la seguridad y la eficacia de selonsertib, solo o en combinación con simtuzumab, en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica y fibrosis hepática en estadio 2 o 3⁷⁴. Tras 24 semanas de tratamiento, el 43% (13/30 pacientes) de los pacientes que recibieron 18 mg de selonsertib y el 30% (8/27 pacientes) de los que recibieron 6 mg presentaron reducción de al menos un estadio de fibrosis hepática, frente al 20% (2/10 pacientes) de los que recibieron únicamente simtuzumab. Ante estos resultados, en 2017 se iniciaron dos ensayos clínicos Fase III, STELLAR-3 y STELLAR-4, donde se evaluaba la eficacia de selonsertib en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis, respectivamente^{75,76}. Sin embargo, ambos ensayos se suspendieron en 2019 debido a que en el análisis intermedio no se consiguió el objetivo primario. Así, en el STELLAR-4 se objetivó que el 14,4% de los pacientes tratados con selonsertib a 18 mg y el 12,5% tratados con la dosis de 6 mg lograron regresión de la cirrosis hepática, en comparación con 12,8% de los que recibieron placebo. De igual manera, en el STELLAR-3, el 9,3% de los pacientes tratados con selonsertib 18 mg y el 12,1% de los pacientes tratados con 6 mg lograron una mejoría de al menos un estadio de fibrosis hepática tras 48 semanas de tratamiento, frente a 13,2% con placebo.

Conclusiones

La enfermedad hepática metabólica grasa es una entidad cada vez más frecuente, siendo indispensable distinguir aquellos sujetos que van a evolucionar y progresar (peor pronóstico) de

los que permanecerán estables. Para ello, se han desarrollado una serie de métodos no invasivos que permiten estadificar a los pacientes en bajo o alto riesgo de fibrosis hepática avanzada, según una combinación de parámetros analíticos, epidemiológicos, de imagen y elastográficos. El pilar fundamental del tratamiento es la intervención en el estilo de vida, modificando el patrón de la dieta y la ingesta calórica, así como implementando medidas encaminadas hacia la realización de ejercicio físico de forma regular. En un segundo escalón quedan las intervenciones farmacológicas, ya que tienen que finalizar los ensayos clínicos Fase III en marcha que permitirán elucidar quiénes se beneficiarán finalmente de estos tratamientos.

Bibliografía

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease- Metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. *Semin Liv Dis.* 2008;28:380-385.
3. EASL, EASD, EASO. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388-1402.
4. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Umemura A, Baba S, Obuchi T, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. *Front Endocrinol* 2014;5:164.
5. Bril F, Cusi K. Management of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2017;40:419-430.
6. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, et al. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:83-95.
7. Wu KT, Kuo PL, Su SB, Chen YY, Yeh ML, Huang CI, et al. Non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with the ratios of total cholesterol and triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol. *J Clin Lipidol* 2016;10:420-425.
8. Bargiggia S, Maconi G, Elli M, Molteni P, Ardizzone S, Parente F et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(5):417-420.
9. Glassner K, Malaty HM, Abraham BP. Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Among Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017;23(6):998-1003.
10. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH, Butt MI, McCullough AJ, Shen B. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7(8):279-285.
11. Zou ZY, Shen B, Fan JG. Systematic Review with Meta-analysis: Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(11):1764-1772.
12. Sartini A, Gitto S, Bianchini M, Verga MC, Di Girolamo M, Bertani A et al. Non-alcoholic fatty liver disease phenotypes in patients with inflammatory bowel disease. *Cell Death Dis* 2018;9(2):87.
13. Carrascosa JM, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Oliveira-Martin A. Psoriasis and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(6):506-514.
14. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chávez-Tapia N, Méndez-Sánchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(4):656-662.
15. Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycysticovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: An update meta-analysis. *Reprod. Health* 2018;15(1):77.
16. Durán-Vian C, Arias-Loste MT, Hernández JL, Fernández V, González M, Iruzueta P et al. High prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among hidradenitis suppurativa patients independent of classic metabolic risk factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(11):2131-2136.
17. Bedossa P. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitisC. *Hepatology.* 1994;20:15-20.
18. Vuppalanchi R, Unalp A, Van Natta ML, Cummings OW, Sandrasegaran KE, Hameed T, et al. Effects of liver biopsy sample length and number of readings on sampling variability in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:481-486.
19. Aller R, Fernández-Rodríguez C, Lo Iacono O, Bañares R, Abad J, Carrión JA et al. Consensus document. Management of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Clinical practice guideline. *Gastroenterol Hepatol* 2018;41(5):328-349.
20. Harman DJ, Ryder SD, James MW, Wilkes EA, Card TR, Aithal GP et al. Obesity and type 2 diabetes are important risk factors underlying previously undiagnosed cirrhosis in general practice: a cross-sectional study using transient elastography. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:504-515.
21. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37(6):1286-1292.
22. Stern C, Castera L. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis. *Hepatol Int.* 2017;11(1):70-78.
23. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzliff V et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1209-1222.
24. Lee SS, Park SH, Kim HJ, Kim SY, Kim MY, Kim DY, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations. *J Hepatol* 2010;52:579-585.
25. Baršić N, Lerošić I, Smirčić-Duvnjak L, Tomašić V, Duvnjak M. Overview and developments in noninvasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2012;18:3945-3954.

26. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, Swarowsky AM, Toneto MG, Glock L, et al. The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14:635-637.
27. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of Controlled Attenuation Parameter (CAP) Technology for Assessing Steatosis. *J Hepatol* 2017;66(5):1022-1030.
28. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:729-49.
29. Loomba R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions. *J Hepatol* 2018;68(2):296-304.
30. Meisamy S, Hines CD, Hamilton G, Sirlin CB, McKenzie CA, Yu H, et al. Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy. *Radiology* 2011;258(3):767-775.
31. Di Martino M, Pacifico L, Bezzi M, Di Miscio R, Sacconi B, Chiesa C, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy, proton density fat fraction and histological analysis in the quantification of liver steatosis in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2016;22(39):8812-8819.
32. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, Hiriart JB, Lannes A, Le Bail B, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65(3):570-578.
33. Castera L. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease/ non-alcoholic steatohepatitis: Non-invasive tests are enough. *Liver Int* 2018;38:67-70.
34. Ampuero J, Pais R, Aller R, Gallego-Durán R, Crespo J, García-Monzón C, et al. Development and Validation of Hepamet Fibrosis Scoring System A Simple, Noninvasive Test to Identify Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Advanced Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* (2019), doi:10.1016/j.cgh.2019.05.051.
35. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, et al. Impact of controlled attenuation parameter on detecting fibrosis using liver stiffness measurement. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(7):989-1000.
36. Puigvehí M, Broquetas T, Coll S, García-Retortillo M, Cañete N, Fernández R, et al. Impact of anthropometric features on the applicability and accuracy of FibroScan® (M and XL) in overweight/obese patients. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017;32:1746-1753.
37. Hsu C, Caussy C, Imajo K, Chen J, Singh S, Kaulback K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17(4):630-637.
38. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, Sarrazin C, Bojunga J, Zeuzem S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4):960-974.
39. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017 Oct;67(4):829-46.
40. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 20;162(2):123-32.
41. Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes.* 2007 Nov 1;56(11):2655-67.
42. Wang H, Knaub LA, Jensen DR, Young Jung D, Hong E-G, Ko H-J, et al. Skeletal muscle-specific deletion of lipoprotein lipase enhances insulin signaling in skeletal muscle but causes insulin resistance in liver and other tissues. *Diabetes.* 2009 Jan 1;58(1):116-24.
43. Ryu S, Chang Y, Jung H-S, Yun KE, Kwon M-J, Choi Y, et al. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2015 Nov;63(5):1229-37.
44. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2006 Nov 1;29(11):2518-27.
45. Kwak M-S, Kim D. Non-alcoholic fatty liver disease and lifestyle modifications, focusing on physical activity. *Korean J Intern Med.* 2018 Jan 1;33(1):64-74.
46. Shamsoddini A, Sobhani V, Ghamar Chehreh ME, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepat Mon.* 2015 Oct 10;15(10):e31434.
47. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017 Jan;66(1):142-52.
48. Zhang H-J, Pan L-L, Ma Z-M, Chen Z, Huang Z-F, Sun Q, et al. Long-term effect of exercise on improving fatty liver and cardiovascular risk factors in obese adults: A 1-year follow-up study. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Feb;19(2):284-9.
49. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *J Hepatol.* 2012 Jan;56(1):255-66.
50. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015 Aug;149(2):367-378.e5.
51. Eslamparast T, Tandon P, Raman M. Dietary Composition Independent of Weight Loss in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2017 Jul 26;9(8):800.
52. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013 Apr 4;368(14):1279-90.
53. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2013 Jul;59(1):138-43.

54. Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, Zair Y, Sauvinet V, Noel B, et al. Dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2923–30.
55. Quintero P, Arrese M. Nuclear control of inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: Therapeutic potential of dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonism. *Hepatology*. 2013;58(6):1881–4.
56. Cariou B, Zaïr Y, Staels B, Bruckert E. Effects of the new dual PPAR α/δ agonist GFT505 on lipid and glucose homeostasis in abdominally obese patients with combined dyslipidemia or impaired glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2011;34(9):2008–14.
57. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013;58(6):1941–52.
58. Ratzu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leheret P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147–1159e5.
59. Lambert G. The Farnesoid X-receptor Is an Essential Regulator of Cholesterol Homeostasis. *J Biol Chem*. 2003 Jan 17 [cited 2017 Feb 2];278(4):2563–70.
60. Ma K, Saha PK, Chan L, Moore DD. Farnesoid X receptor is essential for normal glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2006;116(4):1102.
61. Wang Y-D, Chen W-D, Wang M, Yu D, Forman BM, Huang W. Farnesoid X receptor antagonizes nuclear factor κ B in hepatic inflammatory response. *Hepatology*. 2008 Nov [cited 2017 Feb 18];48(5):1632–43.
62. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Mar;385(9972):956–65.
63. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid x receptor agonist Obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574–582.e1.
64. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 18 [cited 2017 Feb 18];375(7):631–43.
65. Yusta B, Baggio LL, Koehler J, Holland D, Cao X, Pinnell LJ, et al. GLP-1R Agonists Modulate Enteric Immune Responses Through the Intestinal Intraepithelial Lymphocyte GLP-1R. *Diabetes*. 2015 Jul;64(7):2537–49.
66. Escalada FJ. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014 Sep;143:2–7.
67. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology*. 2007 May;132(6):2131–57.
68. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet (London, England)*. 2016 Feb;387(10019):679–90.
69. Ju C, Tacke F. Hepatic macrophages in homeostasis and liver diseases: from pathogenesis to novel therapeutic strategies. *Cell Mol Immunol*. 2016 May 24;13(3):316–27.
70. Lefebvre E, Moyle G, Reshef R, Richman LP, Thompson M, Hong F, et al. Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis. Sookoian SC, editor. *PLoS One*. 2016 Jun 27;11(6):e0158156.
71. Friedman SL, Ratzu V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology*. 2018 May;67(5):1754–67.
72. Brenner C, Galluzzi L, Kepp O, Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J Hepatol*. 2013 Sep;59(3):583–94.
73. Di Prospero NA, Artis E, Andrade-Gordon P, Johnson DL, Vaccaro N, Xi L, et al. CCR2 antagonism in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Nov;16(11):1055–64.
74. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology*. 2018 Feb 26;67(2):549–59.
75. Gilead Announces Topline Data From Phase 3 STELLAR-3 Study of Selonsertib in Bridging Fibrosis (F3) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from: http://natap.org/2019/HCV/050819_01.htm
76. Gilead Announces Topline Data From Phase 3 STELLAR-4 Study of Selonsertib in Compensated Cirrhosis (F4) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from: http://www.natap.org/2019/HCV/022719_01.htm

VÓLVULO INTESTINAL ASOCIADO A DIVERTÍCULO YEYUNAL: ¿CAUSA O HALLAZGO INCIDENTAL?

SMALL BOWEL VOLVULUS ASSOCIATED WITH JEJUNAL DIVERTICULA: ¿CAUSE OR INCIDENTAL FINDING?

Moreno Moraleda I, Delgado Maroto A, Calvo Bernal MM, Rico Morales MM

Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería.

Resumen

Los divertículos de intestino delgado constituyen una causa poco frecuente de enfermedad diverticular complicada; sin embargo, hasta un 30% de pacientes con divertículos yeyunoileales desarrollan complicaciones.

La obstrucción intestinal secundaria a diverticulosis intestinal puede deberse a la presencia de un enterolito, adherencias, invaginación y/o vólvulo intestinal. El tamaño de los divertículos parece correlacionarse con complicaciones obstructivas, siendo los divertículos de más de 3 cm de tamaño los que se han visto relacionados con la presencia de complicaciones adicionales, como ocurre en nuestro caso.

El vólvulo intestinal es una patología infrecuente en adultos, que se produce generalmente como consecuencia de una alteración anatómica por ausencia de fijación o fijación más estrecha de las asas intestinales al mesenterio. Como se plantea en nuestro caso, en algunos estudios se ha demostrado su asociación con la presencia de divertículos de gran tamaño.

El diagnóstico es complejo, debido a la presencia de una clínica común a otras patologías y a la ausencia de unos criterios claros de diagnóstico por prueba de imagen. La patología diverticular no se incluye habitualmente en el diagnóstico diferencial de la obstrucción de intestino delgado y, en muchas ocasiones, se requiere una exploración quirúrgica en la que se confirme este diagnóstico.

Presentamos un caso de obstrucción intestinal secundaria a un vólvulo intestinal asociado a diverticulosis de intestino delgado, cuyo diagnóstico fue tardío debido a la ausencia de correlación de los síntomas de la paciente con la presencia de divertículos en las pruebas de imagen.

Palabras clave: vólvulo de intestino delgado, diverticulosis yeyunal, obstrucción intestinal.

Abstract

Small bowel diverticula are a rare cause of complicated diverticular disease; however, up to 30% of patients with jejunoileal diverticula develop complications.

Intestinal obstruction secondary to small bowel diverticulosis may be due to the presence of an enterolith, adhesions, invagination, and / or intestinal volvulus. The size of the diverticula seems to correlate with obstructive complications, as well as diverticula of more than 3 cm which have been related to the presence of additional complications, as occurs in our case.

CORRESPONDENCIA

Isabel Moreno Moraleda
Complejo Hospitalario Torrecárdenas
04009 Almería
isa_19_92@hotmail.com

Fecha de envío: 09/04/2020

Fecha de aceptación: 20/04/2020

Small bowel volvulus is a rare pathology in adults, which generally occurs as a consequence of an anatomical alteration due to the absence of fixation or closer fixation of the intestinal loops to the mesentery. As stated in our case, some studies have shown its association with the presence of large diverticula.

The diagnosis is complex, due to the presence of a clinic common to other pathologies and the absence of clear diagnostic criteria for imaging tests. Diverticular pathology is not usually included in the differential diagnosis of small bowel obstruction and, in many cases, requires a surgical exploration in which this diagnosis is confirmed.

We present a case of intestinal obstruction secondary to a small bowel volvulus associated with jejunal diverticulosis, whose diagnosis was late due to the absence of correlation of the patient's symptoms with the presence of diverticula on imaging tests.

Keywords: small bowel volvulus, jejunal diverticula, intestinal obstruction.

Introducción

Los divertículos del intestino delgado son infrecuentes y generalmente asintomáticos, descubriéndose en la mayoría de casos de forma incidental en personas de edad avanzada. Las complicaciones agudas comunes se producen entre un 8-30% de los pacientes con divertículos yeyunales, e incluyen: diverticulitis, hemorragia, perforación y obstrucción intestinal¹.

La obstrucción mecánica de intestino delgado ocurre en 2,3-4,6% de los casos de obstrucción intestinal, causada por adherencias o estenosis debido a diverticulitis, invaginación intestinal de la región diverticular y/o vólvulo del segmento intestinal que contiene los divertículos².

El vólvulo intestinal asociado a diverticulosis yeyunoileal es una patología inusual con un limitado número de casos presentados en la literatura médica. Se trata de una emergencia abdominal grave infradiagnosticada, y en la que una intervención quirúrgica tardía puede tener consecuencias nefastas.

La presencia de divertículos en intestino delgado nos puede ayudar en el diagnóstico de esta patología ya que, si no se encuentra otra etiología, pueden justificar la presencia de un cuadro suboclusivo e incluso obstrucción intestinal en estos pacientes³.

Presentamos un caso de obstrucción intestinal secundaria a un divertículo yeyunal de gran tamaño.

Caso Clínico

Mujer de 70 años, diabética y sin intervenciones quirúrgicas abdominales previas, que acude a urgencias por cuadro de diarrea y vómitos de dos semanas de evolución con pérdida de 12 Kg de peso asociada. En la exploración destaca abdomen distendido, timpánico a la percusión, con peristaltismo disminuido y sin signos de irritación peritoneal. En la radiografía de abdomen se observan

asas de intestino delgado y cámara gástrica dilatadas, con niveles hidroaéreos en su interior.

Ante la sospecha de obstrucción intestinal, se solicita TC de abdomen en urgencias, en el que se observa un aumento de calibre de cavidad gástrica, 1ª y 2ª porción duodenal sin objetivarse causa obstructiva, con presencia de al menos dos divertículos duodenales de hasta 5 cm (uno de ellos próximo al ángulo de Treitz) que se considera un hallazgo incidental.

La paciente se había realizado un estudio endoscópico un mes antes por dispepsia y alteración del hábito intestinal, con gastroscopia normal y colonoscopia con hallazgo de divertículos en sigma.

Ante la sospecha de cuadro suboclusivo, se trata de forma conservadora con fármacos antieméticos y procinéticos, sonda nasogástrica para descompresión y nutrición parenteral. Se solicita tránsito intestinal en el que únicamente se observa la presencia de divertículos intestinales de gran tamaño, sin localizar zona de estenosis ni causa obstructiva (Figura 1). Tras realizar tránsito intestinal, la paciente evoluciona de forma favorable y se consigue que cedan los vómitos; sin embargo, al reiniciar tolerancia oral comienza de nuevo la clínica.



Figura 1

Tránsito intestinal. Divertículos intestinales.

Dada la persistencia de los síntomas, se solicita entero-RM. En esta se observa un cambio abrupto de calibre de las asas a nivel de ángulo de Treitz coincidente con imagen diverticular yeyunal de 5-6 cm de diámetro (Figura 2).

Ante la alta sospecha de origen diverticular del cuadro obstructivo de la paciente, dado la ausencia de cirugías previas y descartadas otras opciones diagnósticas con persistencia de la clínica, se decide realizar una laparotomía exploradora. En esta se evidencia la presencia de un vólvulo intestinal y múltiples divertículos

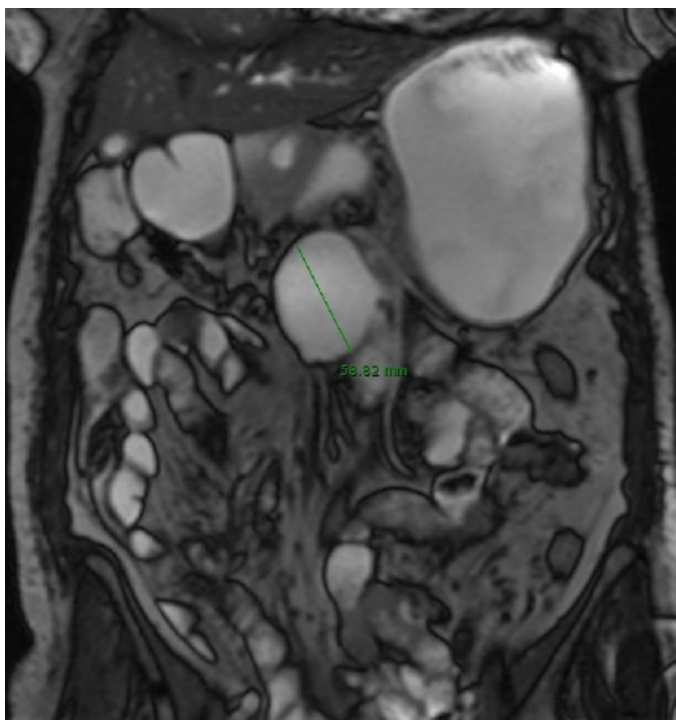


Figura 2

Enter-RM. Divertículo yeyunal.

yeyunales de diferente tamaño, destacando la presencia de un divertículo de > 5 cm a nivel de ángulo de Treitz (Figura 3).



Figura 3

Laparotomía. Vólvulo intestinal y divertículo yeyunal.

Debido a que el segmento intestinal afectado es viable y no se observan cambios isquémicos o necrosis, se decide rotación del vólvulo e intervención mediante resección del segmento con mayor número de divertículos, que incluye al divertículo de mayor tamaño, y anastomosis termino-terminal (Figura 4).



Figura 4

Laparotomía. Diverticulosis yeyunal.

El postoperatorio cursa favorablemente y la paciente puede ser dada de alta con buena tolerancia a dieta oral, sin incidencias. El examen de la pieza quirúrgica no evidencia adherencias, bandas fibrosas o alteración anatómica, confirmándose en el estudio anatomopatológico ingurgitación de los vasos mesentéricos alrededor de la región diverticular como origen de la malrotación secundaria.

Discusión

La diverticulosis yeyunoileal constituye una entidad rara dentro de la patología diverticular, con una tasa de incidencia que varía entre 0,5-2,3% en pruebas de imagen y hasta 7% en los estudios de autopsia⁴. La diverticulosis sintomática de intestino delgado se localiza en el 79% de los casos en duodeno y en el 18% de los casos en yeyuno o íleon, presentando el 60% de los pacientes diverticulosis colónica de forma concomitante⁵.

Los trastornos de la motilidad intestinal con aumento de la presión intraluminal se consideran los principales factores etiológicos para su desarrollo. Se cree que se desarrollan como resultado de anomalías en el peristaltismo, discinesia intestinal y altas presiones segmentarias intraluminales, observándose con mayor frecuencia en neuropatías/miopatías viscerales y trastornos del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers-Danlos, la esclerosis sistémica progresiva y el lupus eritematoso sistémico⁶.

La incidencia aumenta con la edad, no tiene predilección de género. Se clasifican como congénitos o adquiridos, intra y extraluminales y, según su ubicación anatómica, como duodenal, yeyunal, ileal o yeyunoileales. Los divertículos yeyunoileales (a excepción del divertículo de Meckel) son pseudodivertículos causados por una herniación de la mucosa y la submucosa a través de la capa muscular en el punto donde los vasos sanguíneos penetran en la pared intestinal⁷.

La mayoría son asintomáticos y no requieren tratamiento; aunque en algunas ocasiones pueden presentar síntomas inespecíficos: saciedad temprana, hinchazón, disconfort abdominal y diarrea/esteatorrea debido a sobrecrecimiento bacteriano. Las complicaciones que requieren intervención quirúrgica se producen en un 8%-30% de los pacientes e incluyen: diverticulitis, hemorragia, perforación y obstrucción intestinal^{1,8}. La obstrucción intestinal mecánica ocurre en el 2,3-4,6% de los casos y puede surgir de la formación de enterolitos, intususcepción o vólvulo.

La literatura actual sugiere que la incidencia anual del vólvulo del intestino delgado es de 1,7 a 5,7 por cada 100.000 adultos en los países occidentales. Con mayor frecuencia, se atribuye a anomalías congénitas o cirugías abdominales previas y, si no se trata, puede dar lugar a isquemia e infarto intestinal⁹.

El vólvulo de intestino delgado puede clasificarse como primario o secundario. El vólvulo primario ocurre en pacientes que no presentan alteraciones anatómicas, y representa entre el 10-22% de todos los casos de vólvulo de intestino delgado en el mundo occidental. Entre los factores etiológicos implicados se encuentran: mesenterio de mayor tamaño, inserción más estrecha del asa intestinal, déficit de grasa mesentérica y la presencia de un gran volumen de aire intestinal¹⁰.

El vólvulo secundario es mucho más frecuente y ocurre en pacientes que presentan una alteración anatómica congénita o adquirida, como adherencias, bandas fibrosas o malformaciones. El divertículo del intestino delgado, como el que se observa en nuestra paciente, también se ha asociado con el desarrollo de vólvulo, encontrándose en un estudio que la incidencia de divertículo de intestino delgado en pacientes con vólvulo intestinal es de hasta un 35%¹¹. En este estudio, de los casos de vólvulo de intestino delgado comprobados quirúrgicamente, se describió la presencia de adherencias en más de la mitad de los casos y la presencia de un divertículo de gran tamaño aislado, sin una descripción específica de la presencia de adherencias o raíz mesentérica estrecha, en un 25% de los casos.

El divertículo de gran tamaño (a excepción del divertículo de Meckel) rara vez se menciona en la literatura médica como causa de vólvulo intestinal y, consecuentemente, de obstrucción intestinal. Aunque los verdaderos mecanismos fisiopatológicos no están claros, un divertículo de gran tamaño puede favorecer la aparición de un vólvulo intestinal al desencadenar una rotación anormal del intestino delgado y dificultar su retorno a una posición normal.

La presentación clínica del vólvulo intestinal suele ser inespecífica, a menos que se produzca una obstrucción aguda con signos de peritonitis y/o respuesta inflamatoria sistémica. Las pruebas complementarias, especialmente la tomografía computarizada y la angiografía, mejoran la precisión diagnóstica preoperatoria; aunque, desafortunadamente, es difícil diagnosticar con precisión los signos de isquemia intestinal (engrosamiento de la pared intestinal y líquido libre peritoneal), vólvulo ("signos de remolino") u obstrucción completa de intestino delgado (asas intestinales dilatadas). La laparoscopia diagnóstica, en estos casos, es muy útil para evaluar pacientes con clínica refractaria, curso complicado y sin un diagnóstico claro¹².

El tratamiento quirúrgico se lleva a cabo en aproximadamente el 8,5% de todos los pacientes con diverticulosis yeyunal. Se recomienda principalmente resección del segmento afectado con anastomosis primaria término-terminal, incluso en caso de perforación o estenosis peridiverticular, para evitar complicaciones adicionales. No se aconseja diverticulectomía porque se ha relacionado con perforación postquirúrgica, sepsis y muerte. La resección debe limitarse solo al segmento involucrado o al segmento con el divertículo de mayor tamaño en caso de diverticulosis múltiple de intestino delgado. En caso de vólvulo intestinal, el principal determinante para reducir la morbilidad y la mortalidad, es el diagnóstico y tratamiento precoz. La rotación manual del vólvulo puede ser suficiente si el segmento intestinal es viable y no presenta signos de compromiso vascular; sin embargo, para evitar la recurrencia del vólvulo, se aconseja realizar una fijación del asa intestinal y/o una resección del segmento intestinal afectado¹³.

En nuestro caso, tras valorar diversas posibilidades diagnósticas, consideramos la posibilidad de que el divertículo yeyunal de gran tamaño fuera la causa del cuadro obstructivo que presentaba la paciente. No pudimos evidenciarlo en las pruebas de imagen (endoscopia, tránsito EGD, TC, entero-RM); sin embargo, tras la intervención quirúrgica, se demostró lo que planteábamos al demostrar la presencia de cambios isquémicos alrededor del divertículo y la presencia de vólvulo intestinal a dicho nivel.

Los divertículos de intestino delgado de gran tamaño podrían desempeñar un papel importante en la aparición de vólvulo de intestino delgado y, consecuentemente, se podrían definir como uno de los factores responsables de la obstrucción de intestino delgado en adultos.

En caso de obstrucción intestinal en la que no encontremos una causa mecánica objetivable se deben considerar las alteraciones morfológicas de intestino delgado, especialmente cuando en las pruebas de imagen se evidencien divertículos a nivel de intestino delgado, aún en ausencia de signos de complicación.

Bibliografía

1. Eckhauser FE, Zelenock GB, Freier DT. Acute complications of jejuno-ileal pseudodiverticulosis: Surgical implications and management. *Am J Surg*. 1979; 138(2):320-3.
2. Bree E, Grammatikakis J, Christodoulakis M, Tsiftsis D. The clinical significance of acquired jejunoileal diverticula. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(12):2523-8.
3. De Peuter B, Box I, Vanheste R, Dymarkowski S. Small-bowel diverticulosis: imaging findings and review of three cases. *Gastroenterol Res Pract* 2009; 549853.
4. Akhrass R, Yaffe MB, Fischer C, et al. Small-bowel diverticulosis: perceptions and reality. *J Am Coll Surg* 1997; 184:383.
5. Kassahun WT, Fangmann J, Harms J, Bartels M, Hauss J. Complicated small-bowel diverticulosis: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(15):2240-2242.

6. Transue DL, Hanna TN, Shekhani H, et al. Small bowel diverticulitis: an imaging review of an uncommon entity. *Emerg Radiol* 2017; 24:195.

7. Krishnamurthy S, Kelly MM, Rohrmann CA, Schuffler MD. Jejunal diverticulosis. A heterogenous disorder caused by a variety of abnormalities of smooth muscle or myenteric plexus. *Gastroenterology*. 1983; 85:538–547.

8. Oukachbi N, Brouzes S. Management of complicated duodenal diverticula. *J Visc Surg* 2013; 150:173.

9. Sekar GP, Subha TV, Selvaraj B, Usman MM. Small bowel volvulus due to multiple jejuna diverticulae – a rare case report. *International Journal of Recent Trends in Science And Technology*. 2014; 11:207–9.

10. A, Ottinger LW. Acute small bowel volvulus in adults: A sporadic form of strangulating intestinal obstruction. *Ann Surg*. 1992; 216(2):135–41.

11. Chou CK, Mark CW, Wu RH, Chang JM. Large diverticulum and volvulus of the small bowel in adults. *World Journal of Surgery*. 2005; 29: 80–2.

12. Eckhauser FE, Zelenock GB, Freier DT. Acute complications of jejuno-ileal pseudodiverticulosis: surgical implications and management. *Am J Surg* 1979; 138:320.

13. Maršik L, Ferko A, Jaroš E, Jon B, Hadzi Nikolov D. Jejunoileal diverticula as a rare cause of acute abdomen. Report of three cases. *Folia Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4(2):56–60.

TUMOR FIBROSO SOLITARIO MESENTÉRICO: CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO.

MESENTERIC SOLITARY FIBROUS TUMOR: KEYS TO DIAGNOSIS.

Garrido Márquez I, Dávila Arias C, Moya Sánchez E

Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Resumen

El tumor fibroso solitario es una rara neoplasia de origen mesenquimal que normalmente aparece en la pleura, pero no de forma exclusiva. Es importante conocer que podemos encontrarlo en localizaciones extrapleurales, como es el caso del mesentérico.

El diagnóstico preoperatorio es difícil debido a las manifestaciones clínicas inespecíficas, por lo que en muchas ocasiones se realiza mediante el análisis histológico tras la extirpación quirúrgica.

Existen hallazgos radiológicos que pueden orientar hacia su diagnóstico y posible malignización, por lo que son de gran importancia para realizar un correcto abordaje y manejo preoperatorio.

Palabras clave: tumor fibroso solitario, hemangiopericitoma, tomografía computarizada.

Abstract

Solitary fibrous tumor is a rare neoplasm of mesenchymal origin that normally appears in the pleura, but not exclusively. It is important to know that we can find it in extrapleural locations, such as the mesenteric.

Preoperative diagnosis is difficult due to nonspecific clinical manifestations, consequently it is often performed by histological analysis after surgical excision. There are radiological findings that can guide their diagnosis and possible malignancy, so they are very important to perform a correct preoperative diagnosis and treatment.

Keywords: fibrous solitary tumour, hemangiopericytoma, computed tomography.

Introducción

El tumor fibroso solitario (TFS) es una neoplasia infrecuente de origen mesenquimal que afecta a las partes blandas. Suelen estar muy vascularizados y son propensos a la degeneración mixoide¹. Se pueden originar en cualquier parte del organismo, pero es más frecuente encontrarlos en el retroperitoneo y extremidades inferiores.

Su manifestación clínica más frecuente es como masa dolorosa que comprime estructuras vecinas.

CORRESPONDENCIA

Elena Moya Sánchez
Hospital Universitario Clínico San Cecilio
18016 Granada
elemoya89@gmail.com

Fecha de envío: 05/01/2020

Fecha de aceptación: 12/04/2020

Los hallazgos radiológicos son inespecíficos, por lo que en muchas ocasiones el diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia o extirpación quirúrgica^{1,2}. Debido a estas particularidades es importante conocer su origen, las posibles localizaciones anatómicas así como los hallazgos radiológicos más característicos que nos ayuden a identificarlo con mayor precisión.

El pronóstico generalmente es bueno. Su tratamiento definitivo consiste en extirpación quirúrgica amplia, si bien, dado que son tumores hipervascularizados, se está investigando la utilidad de los fármacos antiangiogénicos.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una paciente de 55 años sin antecedentes personales de interés, que consultó por sensación de masa en parrilla costal izquierda, con aumento de tamaño progresivo y molestias difusas inespecíficas en epigastrio e hipocondrio izquierdo, junto con astenia y pérdida de peso de aproximadamente 5 kg en 2 meses.

A la exploración el abdomen se encontró blando y depresible con elevación en región subcostal izquierda, dura e indolora. A la palpación se apreció empastamiento y sensación de masa en hipocondrio y flanco izquierdos. Los parámetros analíticos (hemograma y bioquímica) estaban en rango de normalidad.

Se realizó radiografía de tórax y abdomen (Figuras 1A y 1B) en la que se apreció una masa calcificada en región de hipocondrio izquierdo por lo que se completó el estudio inicial mediante ecografía (Figuras 1B y 1C), demostrándose la presencia de dicha masa de ecogenidad heterogénea, sin poder determinar claramente su dependencia. Para ello, se realizó tomografía computarizada (TC) abdominopélvica con contraste intravenoso en fase portal que confirmó dichos hallazgos. Se determinó la presencia de una gran tumoración sólida polilobulada de contornos bien definidos con áreas centrales de degeneración quística y calcificaciones groseras en su interior. Comprime y desplaza caudalmente al páncreas, riñón izquierdo y bazo y hacia la derecha al lóbulo hepático izquierdo, presentando íntimo contacto con el mismo (Figura 2).

Se tomó biopsia de la tumoración con resultados histológicos e inmunohistoquímicos compatibles con TFS (Figura 3). Estos se caracterizan por tratarse de una neoplasia mesenquimal con patrón vascular ramificado. Entre las estructuras vasculares de tamaño variable se encuentran células fibroblásticas, focos de hialinización y degeneración quística con abundantes áreas de necrosis. Las técnicas de inmunohistoquímica mostraron positividad citoplásmica para CD34 y CD99 y nuclear para Bcl 2.

Discusión

El TFS (conocido clásicamente como hemangiopericitoma) es una neoplasia infrecuente de origen mesenquimal que afecta a las partes blandas. Suelen estar muy vascularizados y son propensos a la degeneración mixoide.

Fue descrito por primera vez en la pleura por Klemperer y Rabin en 1931¹. Actualmente la OMS distingue dos variantes en

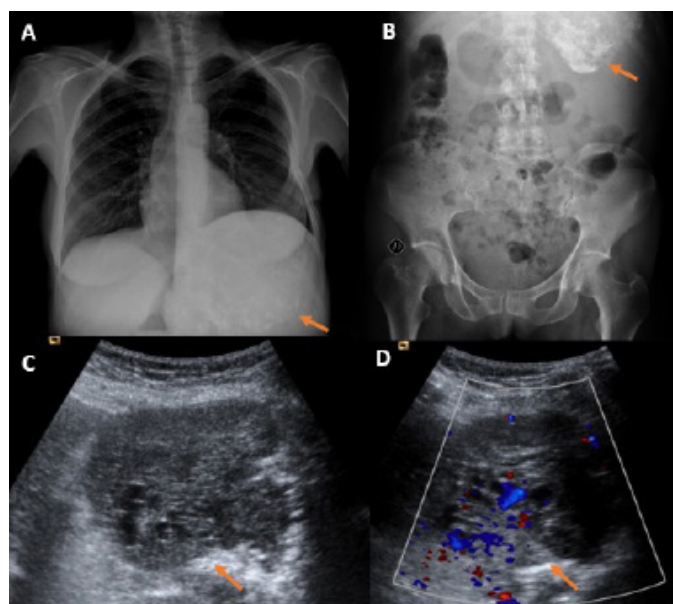


Figura 1

A y B: radiografías de tórax y abdomen donde se ve una masa en hipocondrio izquierdo con calcificaciones groseras (flechas). C y D: ecografía abdominal en la que se confirma dicha masa de ecogenidad heterogénea y con vascularización a la exploración Doppler.

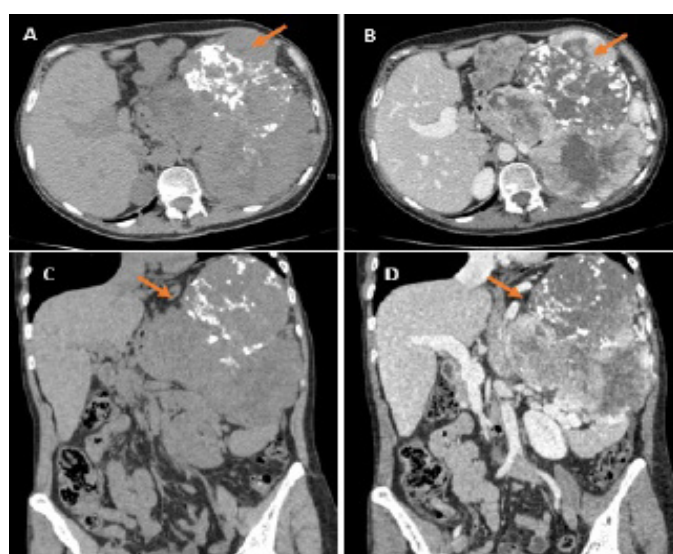


Figura 2

TC abdominopélvica axial (A y B) y reconstrucción coronal (C y D) sin y con contraste intravenoso en la que se confirman los hallazgos anteriores correspondientes a TFS (flechas): masa voluminosa de densidad heterogénea, con calcificaciones y áreas de degeneración quística, localizada en flanco izquierdo que desplaza caudalmente al páncreas, riñón izquierdo y bazo y presenta contacto íntimo con lóbulo hepático izquierdo.

base a la histología: la celular, más frecuente en adultos y limitada al retroperitoneo y extremidades inferiores, y la fibrosa, que se puede encontrar en cualquier localización del organismo.

La clínica de inicio es inespecífica, siendo lo más frecuente que se manifieste como una masa poco dolorosa que comprime estructuras vecinas.

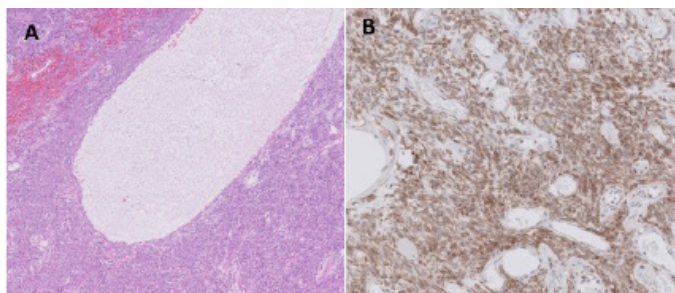


Figura 3

Imágenes histológicas: (A) Tinción hematoxilina eosina en la que se aprecia neoplasia mesenquimal con patrón vascular ramificado así como células fibroblásticas, focos de hialinización y degeneración quística con abundantes áreas de necrosis. (B): inmunohistoquímica que demuestra amplia positividad para el marcador nuclear Bcl-2 característico del tumor fibroso solitario.

Bibliografía

1. Ginat DT, Bokhari A, Bhatt S, Dogra V. Imaging features of solitary fibrous tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:487-495.
2. Fernández A, Conrad M, Gill RM, Choi WT, Kumar V, Behr S. Solitary fibrous tumor in the abdomen and pelvis: A case series with radiological findings and treatment recommendations. *Clinical imaging* 2018;48:48-54.
3. Alampady K, Shanbhogue, Srinivasa R, Prasad , Naoki Takahashi, Raghunandan Vikram, Atif Zaheer, Kumaresan Sandrasegaran. Somatic and Visceral Solitary Fibrous Tumors in the Abdomen and Pelvis: Cross-sectional Imaging Spectrum. *Gastrointestinal Imaging* 2011;31:393-409.
4. Robbins SL, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Saunders; 2010.
5. Chick JF, Chauhan NR, Madan R. Solitary fibrous tumors of the thorax: nomenclature, epidemiology, radiologic and pathologic findings, differential diagnoses, and management. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200: 238-48.
6. Carnerero Herrera V, Domínguez-Pérez A, González-Martín R, Nacarino-Mejías V, Alcázar Iribarren-Marín M. Tumor fibroso solitario abdominal. Una rara neoplasia de origen vascular. *Gastroenterol Hepatol* 2010;33:578-581.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio anatomopatológico, no obstante, las técnicas de imagen ayudan al mismo. En ecografía veremos una masa relativamente definida, hipocogénica aunque a veces su ecogenicidad es heterogénea, y con alta señal Doppler color que indica alta vascularización.

La TC con contraste intravenoso suele revelar una masa de partes blandas e hipervascularizada. Los hallazgos sugerentes de comportamiento maligno son la presencia de calcificaciones distróficas, realce heterogéneo con zonas necróticas en su interior e invasión de estructuras vecinas².

En resonancia magnética la masa suele ser isointensa respecto al músculo en secuencias T1 y de intensidad variable en secuencias potenciadas en T2³. La presencia de focos lineales o redondeados de baja intensidad indica baja celularidad, alto contenido en colágeno y bajo movimiento de protones.

Histológicamente, se aprecia una matriz colágena con células fusiformes que puede incluir áreas de necrosis, cambios quísticos o mixoides, calcificaciones, hemorragia, aumento de la vascularización, atipia o malignidad⁴.

La inmunohistoquímica también juega un papel importante, encontrándose el marcador CD34 en el 75% de los tumores benignos del tórax, las proteínas Bcl-2 y vimentina en los tumores benignos de cualquier localización, y las proteínas S-100 y p53 en los malignos⁵.

El pronóstico generalmente es bueno, si bien existe un pequeño porcentaje de casos (15-20%) con comportamiento maligno (6). El tratamiento definitivo consiste en extirpación quirúrgica con límites amplios, si bien se está investigando la utilidad de los fármacos antiangiogénicos dado que son tumores hipervascularizados⁶.

PSEUDOANEURISMA DE LA ARTERIA MESENTERICA SUPERIOR EN EL INTERIOR DE NECROSIS ENCAPSULADA COMO COMPLICACION INFRECUENTE DE PANCREATITIS NECROTIZANTE

PSEUDOANEURYSM OF THE SUPERIOR MESENTERIC ARTERY INSIDE A WALLED-OFF NECROSIS AS AN UNCOMMON COMPLICATION OF NECROTIZING PANCREATITIS

Pérez Naranjo P, Moya Sánchez E

Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

Resumen

La pancreatitis aguda es una entidad clínica grave con una incidencia anual de 5-80/100.000 habitantes en la población general. Es importante conocer las complicaciones derivadas de la pancreatitis aguda para un buen diagnóstico, tratamiento precoz y mejorar el pronóstico.

Una de estas complicaciones es la formación de pseudoaneurismas. Presentamos el caso de un paciente con un pseudoaneurisma trilobulado dependiente de arteria mesentérica superior contenido en el interior de un área de necrosis encapsulada que se manejó de forma mínimamente invasiva mediante embolización selectiva con buena respuesta clínica.

CORRESPONDENCIA

Elena Moya Sánchez
Hospital Clínico Universitario San Cecilio
18016 Granada
elemoya89@gmail.com

Fecha de envío: 20/01/2020

Fecha de aceptación: 26/03/2020

Palabras clave: pancreatitis, pseudoaneurisma, tomografía computerizada, vascular.

Abstract

Acute pancreatitis is a serious clinical entity with an annual incidence of 5-80/100,000 in the general population. It is important to know the complications derived from acute pancreatitis to get a correct diagnosis, early treatment and to improve the prognosis.

One of these complications is the formation of pseudoaneurysms. We present the case of a patient with a pseudoaneurysm dependent on the superior mesenteric artery contained within an area of walled-off necrosis that was managed minimally invasively by selective embolization with good clinical response.

Keywords: pancreatitis, pseudoaneurysm, computed tomography, vascular.

Introducción

Presentamos el caso de un paciente con antecedentes de pancreatitis necrotizante que posteriormente desarrolló pseudoaneurismas dependientes de la arteria mesentérica superior (AMS) contenidos en el interior de una colección compatible con necrosis encapsulada debido a su tiempo de evolución. El tratamiento consistió en la embolización supraselectiva con microcoils con buen resultado angiográfico y clínico.

Caso Clínico

Paciente de 53 años, de hábito enólico, en seguimiento por el Servicio de Aparato Digestivo por pancreatitis necrotizante en 2018 con colecciones necróticas agudas con signos de sobreinfección, que acude a urgencias por epigastralgia de 10 días de evolución que se ha acentuado en las últimas 24 horas.

A la exploración se apreció abdomen doloroso en hipogastrio irradiado a ambos flancos abdominales, asociado a vómitos biliosos y deposiciones diarreicas, con defensa voluntaria sin signos de irritación peritoneal.

Análíticamente destacó alteración de la coagulación con tiempo de protrombina del 50%, INR 1.5 y neutrofilia sin leucocitosis y elevación de PCR.

Ante la clínica aguda y la discordancia entre la historia clínica y la exploración física, se llevó a cabo de forma urgente un angio-TC abdominopélvico, visualizándose una imagen trilobulada hipercaptante dependiente de arteria mesentérica superior (AMS) englobada en el interior de una colección líquida (necrosis encapsulada) que asocia moderados cambios inflamatorios en vecindad, llegando al diagnóstico de pseudoaneurismas dependientes de la AMS.

El paciente se ingresó a cargo del Servicio de Aparato Digestivo desde donde se solicitó arteriografía diagnóstica y terapéutica por parte del servicio de radiología vascular intervencionista, llevándose a cabo cateterización y arteriografía selectiva de AMS con embolización endovascular de la misma por colis con buena evolución clínica y alta.

Discusión

La pancreatitis aguda es una entidad clínica grave con una incidencia anual de 5-80 por 100.000 habitantes en la población general, siendo las dos etiologías más frecuentes (80%) los cálculos biliares y el consumo excesivo de alcohol¹.

Es importante conocer las posibles complicaciones derivadas de la pancreatitis aguda para un buen diagnóstico, tratamiento precoz y así disminuir su alta morbilidad (próxima al 50 %) y poder mejorar el pronóstico del paciente².

La verdadera incidencia de formación de pseudoaneurismas como complicación vascular por pancreatitis no está bien establecida, aunque generalmente es baja.

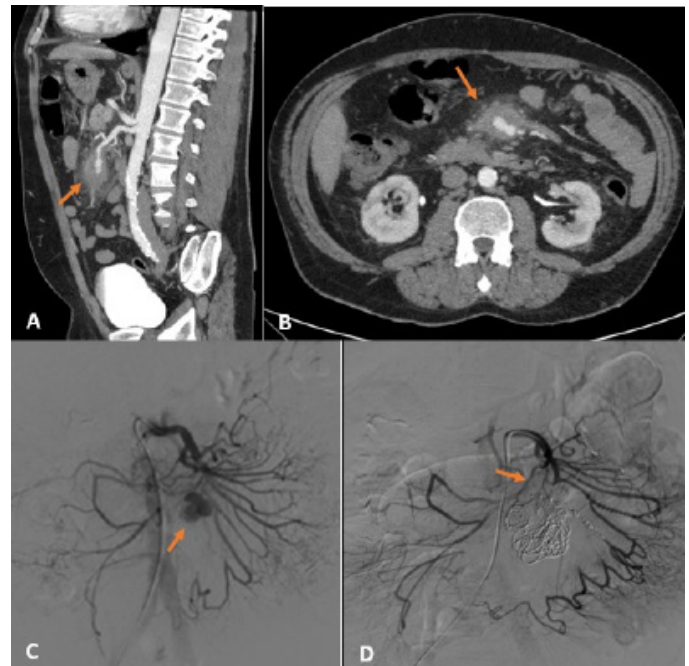


Figura 1

Figuras 1A y 1B: Angio-TC abdominopélvico reconstrucción sagital (A) y axial (B) en el que se aprecia una imagen hipercaptante de morfología redondeada, con tres lóbulos, dependiente de arteria mesentérica superior (flechas), en el interior de un área de necrosis encapsulada de menor densidad, secundaria a pancreatitis aguda necrotizante previa. Figura 1C: arteriografía diagnóstica con cateterización selectiva de la arteria mesentérica superior que tras la administración de contraste se visualiza la presencia de un pseudoaneurisma trilobulado en arteria mesentérica superior. Figura 1D: arteriografía selectiva tras embolización con microcoils de la arteria lesionada así como del pseudoaneurisma, comprobando buen resultado angiográfico posterior.

En este sentido, las ramas arteriales más frecuentemente afectadas en el contexto de la pancreatitis aguda por proximidad al mismo son la arteria esplénica (50%), la arteria gastroduodenal (20-50%) y las arterias pancreaticoduodenales (20-30%). El resto de arterias suele afectarse sobre un 10% de los casos, siendo excepcional la afectación de la arteria mesentérica superior (1-3%), como en nuestro caso^{1,3}.

Se han sugerido diferentes mecanismos para explicar la formación de pseudoaneurismas, entre ellas las dos teorías más comúnmente aceptadas se relacionan por un lado con proceso inflamatorio por la liberación de enzimas proteolíticas (fundamentalmente elastasa y tripsina pancreáticas), lo que provoca la autodigestión del tejido pancreático y la fragilidad y erosión de la pared de los vasos adyacentes, y la segunda teoría se debe a la presencia de pseudoquistes que erosionan y debilitan la pared de los vasos pancreáticos y peripancreáticos^{1,3}.

La clínica varía desde un hallazgo incidental hasta un shock hemodinámico secundario a hemorragia por rotura del pseudoaneurisma. Estos pseudoaneurismas pueden romperse provocando un sangrado autolimitado o masivo a la cavidad peritoneal o retroperitoneal, la luz del tracto gastrointestinal, conductos biliopancreáticos o pseudoquiste pancreático, no determinando el tamaño del pseudoaneurisma el riesgo de rotura⁴.

En relación con el diagnóstico de los pseudoaneurismas secundarios a pancreatitis agudas disponemos de múltiples herramientas radiodiagnósticas, siendo la angio-TC la prueba de primera elección, con una sensibilidad del 95%⁵, ya que nos permite establecer el tamaño real de la lesión y adquirir un estudio vascular para determinar si existe rotura del mismo por extravasación del contraste. No obstante, la prueba gold standard en estos casos sería la arteriografía, que tiene la ventaja obvia de realizar un tratamiento endovascular de pseudoaneurisma en el mismo acto³.

Estas lesiones siempre requieren tratamiento, independientemente de su tamaño y de la presencia de síntomas, por ello el tratamiento conservador no es recomendable debido a la alta tasa de rotura y una mortalidad de hasta el 90% de los casos no tratados³.

En términos generales el objetivo principal del tratamiento es la exclusión del saco aneurismático, existiendo muchas opciones de tratamiento con tal fin.

Históricamente dichos aneurismas se reparaban mediante cirugía reconstructiva pero debido a su elevada morbimortalidad (50-100%)³, ha quedado reemplazado tras la aparición de técnicas intervencionistas mínimamente invasivas, con menor riesgo de mortalidad.

Así se consigue la exclusión del saco aneurismático mediante la embolización y/o la colocación de un stent en la arteria afectada^{3,5}. Típicamente estos dispositivos se colocan distales al pseudoaneurisma y luego proximales con el propósito de evitar el relleno colateral. Generalmente los pseudoaneurismas no se llenan de stent porque puede causar la expansión así como la ruptura de la pared frágil del mismo⁵.

Bibliografía

1. Fernández-Crehuet Serrano C, Rodríguez Molina A, Muñoz Bravo C, Rodríguez Molina M. Pseudoaneurisma de arteria mesentérica: complicación infrecuente secundaria a pancreatitis aguda. *Journal Archivos de Medicina* 2013; 9:4doi: 10.3823/120.
2. Carrión I, Escalada J, Sánchez JJ, del Pozo JA. Psedoaneurisma secundario a pancreatitis. A propósito de dos casos. *Radiología* 1998; 40:263-82.
3. Pantoja Peralta C, Moreno Gutiérrez A, Gómez Moya B. Superior mesenteric artery pseudoaneurysm due to chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 40:532-534.
4. Argibay Filgueira AB, Maure Noia B, Lamas Domínguez P, Martínez-Vázquez C. Pseudoaneurysm of splenic artery as complication of pancreatitis. *An. Med. Interna* 2006; 23:197-198.
5. Franco Verde MD, Elliot K. Fishman MD Pamela T. Johnson, MD. Arterial Pseudoaneurysms Complicating Pancreatitis: Literature Review. *J Comput Assist Tomogr* 2015; 39:7-12.

APENDICITIS AGUDA COMO ORIGEN DE HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

ACUTE APPENDICITIS AS A CAUSE OF LOWER GASTROINTESTINAL BLEEDING

Abellán Alfocea P, Martínez Cara JG, Ortega Suazo EJ, Redondo Cerezo E

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

Se presenta un caso de hemorragia digestiva baja secundaria a apendicitis aguda supurativa y cuyo diagnóstico se alcanza por colonoscopia. Se trata de una forma atípica tanto de presentación como de diagnóstico de la apendicitis aguda, cuya imagen endoscópica es importante conocer para la detección de otros casos en el futuro.

Palabras clave: apendicitis, hemorragia digestiva baja, colonoscopia.

Abstract

We present a case of lower gastrointestinal bleeding secondary to acute suppurative appendicitis, which is diagnosed by colonoscopy. This is an atypical way of both presentation and diagnosis of acute appendicitis, whose endoscopic image is important to learn about for the detection of other cases in the future.

Keywords: appendicitis, lower gastrointestinal bleeding, colonoscopy.

Introducción

La apendicitis aguda es una causa frecuente de abdomen agudo y su diagnóstico está basado en pruebas de imagen. El

diagnóstico endoscópico de esta entidad es inusual, y los pocos casos descritos corresponden a presentaciones atípicas en las cuales las pruebas de imagen o la clínica no fueron concluyentes.

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de una mujer de 69 años, con antecedentes de hipertensión y diabetes, que ingresa en nuestro centro por hemorragia digestiva baja anemizante. No asocia clínica de dolor abdominal ni fiebre y la exploración abdominal es anodina. Se realiza endoscopia digestiva baja, en la que se aprecian algunos restos hemáticos a lo largo del colon sin causa que lo justifique. En ciego se aprecia ostium apendicular edematoso, con sangrado espontáneo, que protruye en ciego, con pus emergiendo del orificio, sugerente de apendicitis aguda (Figuras 1 y 2). Ante los hallazgos se solicita ecografía abdominal urgente en la que se visualiza engrosamiento apendicular, hiperemia de su pared, base retrocecal y signos inflamatorios periapendiculares compatible con apendicitis aguda evolucionada (Figuras 3 y 4). Tras el diagnóstico la paciente se somete a apendicectomía laparoscópica, sin complicaciones y cesando el sangrado.

Discusión

Las principales causas de hemorragia digestiva baja sin repercusión hemodinámica son hemorroidales o relacionadas con patología neoplásica. Las hemorragias digestivas agudas, por lo general, tienen un origen diverticular o en lesiones de tipo vascular, mientras que en pacientes jóvenes nos debemos plantear las malformaciones vasculares, como el Dieulafoy, o anatómicas, como el divertículo de Meckel¹.

La hemorragia digestiva baja secundaria a una apendicitis aguda es una presentación muy inusual, cuyo diagnóstico puede

CORRESPONDENCIA

Patricia Abellan Alfocea
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Av. de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada
patriabellan91@gmail.com

Fecha de envío: 05/02/2020

Fecha de aceptación: 17/02/2020

ser complejo si no existe una sospecha diagnóstica, y en el cual la localización del sitio de sangrado es crucial para proceder a una intervención adecuada¹. Son pocos los casos descritos en la literatura y en su mayoría se deben a apendicitis evolucionadas no intervenidas o apendicitis granulomatosas².

La colonoscopia no forma parte de las técnicas diagnósticas de la apendicitis aguda, incluso en algunas ocasiones la exploración podría complicar el proceso, pero en casos como el que presentamos es una herramienta fundamental para alcanzar el diagnóstico y el tratamiento adecuado. Por otro lado, algunos autores postulan el papel de la colonoscopia en el tratamiento de esta entidad ya que se han descrito varios casos de drenaje o de extracción endoscópica de fecalitos impactados^{3,4}. Aun así, son muy pocos los casos publicados sobre estas técnicas, y actualmente la colonoscopia no tiene un papel establecido ni en el diagnóstico ni en el tratamiento de la apendicitis aguda.

Bibliografía

1. Chung KS, Gao JP. Massive Lower Gastrointestinal Bleeding from the Appendix. Gut Liver 2011; 5(2): 234-237.
2. Magaz Martínez M, Martín López J, De la Revilla Negro J, González Partida I, de Las Heras T, Sánchez Yuste MR, et al. Sangrado apendicular: una causa excepcional de hemorragia baja. Rev Esp Enferm Dig 2016; 108 (7): 437-9.
3. Li-Ping Y, Xin-Li M, Hai Y, Bi-Li H, Lin-Hong Z, Yu Z. Endoscopic retrograde appendicitis techniques for the treatment of patients with acute appendicitis. Z Gastroenterol. 2018 agosto; 56 (8): 899-904.
4. Hsu CW. Colonoscopic removal of a giant appendiceal faecolith without appendectomy for acute appendicitis - a video vignette. Colorectal Dis. 2018 Nov;20(11):1056.

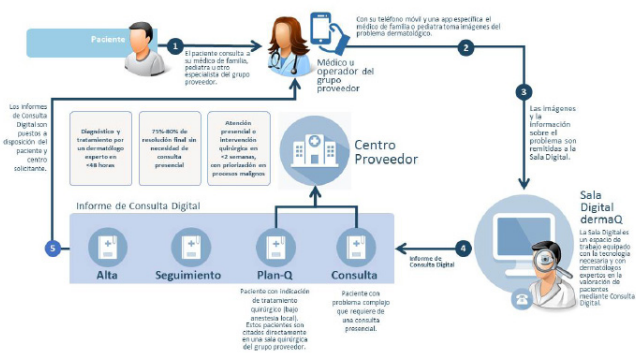


Figura 1

Se aprecia ostium apendicular edematoso y salida de contenido hemático a través de este.

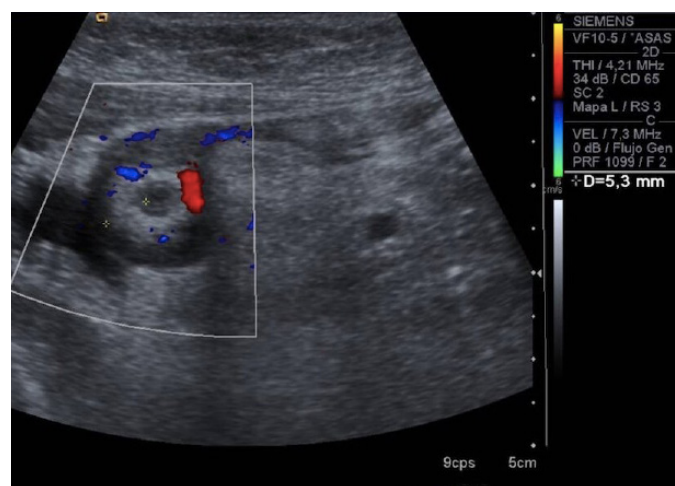


Figura 3

Corte transversal de apéndice cecal por ecografía abdominal, donde se aprecia el engrosamiento de la pared y datos de hiperemia sugerentes de inflamación aguda.



Figura 2

Se aprecia ostium apendicular protuyente y edematoso en el polo cecal.



Figura 4

Corte longitudinal por ecografía abdominal donde apreciamos el aumento de tamaño del apéndice cecal.

DIVERTICULOSIS DE LOCALIZACIÓN INUSUAL: YEYUNOILEAL

DIVERTICULUM OF UNUSUAL LOCATION: JEJUNOILEAL

Díaz Alcázar MM, Martín-Lagos Maldonado A, Ruiz Rodríguez AJ

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

Resumen

La diverticulosis yeyunoileal es rara. Se estima que su prevalencia en pruebas de imagen es menor del 2%.

Mujer de 63 años que consulta por dolor en hemiabdomen inferior y hasta 10-15 deposiciones diarias. En tomografía computarizada abdominal se objetivan hallazgos compatibles con diverticulitis aguda de íleon no complicada.

La diverticulosis yeyunoileal es mucho más infrecuente que en colon y duodeno. La diverticulitis es su complicación más frecuente. Es más habitual en edad avanzada, fundamentalmente a partir de la década de los 60 años. Es asintomática o produce sintomatología inespecífica. El diagnóstico es difícil y precisa de pruebas de imagen, por lo que probablemente esté infradiagnosticada. Es infrecuente que las complicaciones sean graves o recurrentes.

Palabras clave: diverticulosis, diverticulitis, yeyunoileal.

CORRESPONDENCIA

María del Mar Díaz Alcázar
Hospital Universitario Clínico San Cecilio
18016 Granada
mmardiazalcazar@gmail.com

Fecha de envío: 18/02/2020

Fecha de aceptación: 29/02/2020

Abstract

Jejunoileal diverticulosis is an uncommon entity. Its prevalence on imaging tests is estimated to be less than 2%.

A 63-year-old woman who consults for pain in the lower hemiabdomen and up to 10-15 daily stools. Abdominal computed tomography shows uncomplicated acute diverticulitis of the ileum.

Jejunoileal diverticulosis is much less common than at the colon and duodenum. Diverticulitis is the most common complication. It is more frequent in older patients, mainly over 60 years of age. It is asymptomatic or produces non-specific symptoms. The diagnosis is difficult and relies on imaging tests, so it is probably under-diagnosed. Complications are rarely severe or recurrent.

Keywords: diverticulosis, diverticulitis, jejunoileal.

Cuerpo

La diverticulosis yeyunoileal es rara. Se estima que su prevalencia en pruebas de imagen es menor del 2%^{1,2}.

Mujer de 63 años que consulta por dolor en hemiabdomen inferior y hasta 10-15 deposiciones diarias sin productos patológicos de pocos días de evolución. Analíticamente destaca elevación de reactantes de fase aguda. Se realiza tomografía computarizada abdominal que

objetiva íleon redundante con divertículos y engrosamiento parietal difuso, así como hipercaptación parietal y estriación de la grasa circundante, con pequeña lengüeta de líquido libre y adenopatías locorregionales reactivas, todo ello en relación con diverticulitis aguda no complicada (Figuras 1 y 2). Buena evolución clínica con antibioterapia empírica.



Figura 1

Corte transversal de tomografía computarizada abdominal en que se objetivan divertículos en íleon y colon.



Figura 2

Corte coronal de tomografía computarizada abdominal en que se visualiza engrosamiento parietal difuso de íleon y divertículos a ese nivel y en colon.

La diverticulosis yeyunoileal es un hallazgo infrecuente, mucho más rara que en colon y duodeno^{1,2}. Coexiste en el 30–75% de los pacientes con diverticulosis colónica³. La diverticulitis yeyunoileal, como en el caso presentado, es su complicación más frecuente, sin considerar el divertículo de Meckel, y puede aparecer en hasta el 6% de los casos^{1,2}. Habitualmente los divertículos se desarrollan en el borde mesentérico del intestino delgado y son múltiples³. Son más habituales en yeyuno proximal, y la probabilidad de encontrarlos disminuye cerca de la válvula ileocecal³. Suelen desarrollarse en individuos de edad avanzada, fundamentalmente a partir de la década de los 60 años¹⁻³. La fisiopatología de la diverticulosis yeyunoileal es desconocida². Las hipótesis se centran en alteraciones del músculo liso o el plexo mientérico, discinesia intestinal o aumento de la presión intraluminal². Es asintomática o produce sintomatología inespecífica, salvo complicación como diverticulitis, sangrado o perforación¹⁻³. El diagnóstico es difícil y precisa de pruebas de imagen, por lo que probablemente esté infradiagnosticada^{1,2}. No hay consenso sobre el tratamiento, en parte por su baja frecuencia, aunque es raro que se precise cirugía¹⁻³. Es infrecuente que las complicaciones derivadas de la diverticulosis yeyunoileal sean graves o recurrentes^{1,3}.

Bibliografía

1. Lebert P, Millet I, Ernst O, Boulay-Coletta I, Corno L, Taourel P et al. Acute jejunoileal diverticulitis: multicenter descriptive study of 33 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210(6):1245-1251.
2. Lebert P, Ernst O, Zins M. Acquired diverticular disease of the jejunum and ileum: imaging features and pitfalls. *Abdom Radiol* 2019;44:1734-1743.
3. Ramistella AM, Brenna M, Fasolini F, De Monti M. Jejuno-ileal diverticulitis: A disorder not to underestimate. *Int J Surg Case Rep* 2019;58:81-84.

SIGNO DE GREY TURNER EN LA PANCREATITIS AGUDA

GREY TUNER SIGN IN ACUTE PANCREATITIS

Pardillos Tomé A¹, Marcilla Córdoba F², Comín Orce A³

¹Hospital Ernest Lluch. Calatayud, Zaragoza.

²Hospital de Alcañiz. Teruel.

³Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen

Se expone el caso de un paciente con pancreatitis aguda necrótica, que presentó en las primeras 48 horas equimosis de ambos flancos a nivel lumbar, conocido como signo de Grey Turner. En el contexto de la pancreatitis aguda, la presencia de este signo se asocia a mayor gravedad y mortalidad.

Palabras clave: pancreatitis aguda, equimosis, necrosis.

Abstract

We expose the case of a patient with acute necrotic pancreatitis, who presented in the first 48 hours ecchymosis of both flanks at the lumbar level, known as the Grey Turner sign. In the context of acute pancreatitis, the Grey Turner sign is associated with greater severity and mortality.

Keywords: acute pancreatitis, ecchymosis, necrosis.

Introducción

El signo de Grey Turner es la equimosis cutánea de los flancos a nivel lumbar, consecuencia de la difusión de un hematoma retroperitoneal hasta la piel. Se ha descrito en menos del 2% de los casos de pancreatitis aguda, indicando mayor gravedad y mortalidad. Este signo no es exclusivo de la pancreatitis aguda, si no que puede presentarse también en otras entidades.

Caso clínico

Presentamos el caso de un varón de 48 años que acude a Urgencias por presentar en las últimas 48 horas dolor abdominal epigástrico irradiado en cinturón y vómitos. Es hipertenso, dislipémico, fumador activo y refería consumo moderado de alcohol hasta hace 2 meses. El paciente se encontraba taquicárdico (90 lpm), inquieto, con intenso dolor y sudoración profusa. A la exploración destacaba equimosis de ambos flancos a nivel lumbar, más acusado en el lado izquierdo. Presentó amilasemia elevada (2047 U/l) y leucocitosis (23.500/ μ l), siendo la función renal, hematocrito, plaquetas y coagulación normales. Mediante TAC realizado durante su ingreso se observó engrosamiento y edema difuso del páncreas junto con necrosis del 75% de éste, líquido libre en ambos flancos, fosa ilíaca izquierda y pelvis. Se confirmó la existencia de litiasis biliar. Presentó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica mantenido durante más de 48 horas, aunque sin criterios de fallo orgánico, evolucionando lentamente de forma favorable. En TAC de control

CORRESPONDENCIA

Ana Pardillos Tomé
Hospital Ernest Lluch.
50299. Calatayud, Zaragoza.
apardtome@hotmail.com

Fecha de envío: 26/02/2020

Fecha de aceptación: 17/03/2020

a las 4 semanas del episodio, se observó una colección necrótica organizada pancreática (walled-off necrosis), que requirió drenaje endoscópico por clínica de compresión.



Figura 1

Signo de Grey Turner observando equimosis a nivel de flanco izquierdo.



Figura 2

Equimosis lumbar derecha en el mismo paciente.

Discusión

El signo de Grey Turner es la equimosis cutánea de los flancos a nivel lumbar, descrito por primera vez en 1920¹. Es consecuencia de la extensión de un hematoma retroperitoneal hasta la piel a través de los espacios pararenales posteriores y la musculatura lumbar. Se ha descrito en el 1,17% de los pacientes con pancreatitis aguda², aunque no es exclusivo de esta entidad, pudiendo aparecer en otras situaciones como traumatismos, hepatocarcinoma, ruptura de embarazo ectópico o hipertensión portal. En ocasiones se asocia al signo de Cullen, observando en este caso equimosis a nivel periumbilical, consecuencia de la difusión de un hematoma a través del ligamento redondo del hígado. Más infrecuente son los signos de Fox y Bryant, equimosis de la parte superior del muslo y del escroto respectivamente. Los signos cutáneos de la pancreatitis aguda son poco frecuentes, pero cuando aparecen suelen indicar peor pronóstico y mayor mortalidad, hasta en el 37% de los casos³.

Bibliografía

1. Turner GG. Local discoloration of abdominal wall as a sign of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1920;7:394-395.
2. Dickson AP, Imrie CW. The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;159(4):343-347.
3. Mookadam F, Cikes M. Cullen and Turner's signs. *N Eng J Med* 2005;353:1386.

PILEFLEBITIS ASOCIADA A DIVERTICULITIS AGUDA: UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE.

PYLEPHLEBITIS ASSOCIATED WITH ACUTE DIVERTICULITIS: AN UNUSUAL COMPLICATION.

Garrido Márquez I, Moyano Portillo A, Moya Sánchez E

Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

Resumen

La pileflebitis consiste en una trombosis séptica de la vena porta o sus ramas. Es una entidad rara, pero con una elevada morbimortalidad, cuyo origen suele estar en una infección intraabdominal. Dentro de ellas, la más frecuente es la diverticulitis aguda, si bien a su vez esto es raro dentro de esta patología dado que tan solo el 3% de las diverticulitis pueden ocasionarla.

El diagnóstico precoz mediante TC abdominal es de elección para evitar complicaciones tales como la sepsis abdominal y la isquemia intestinal. La ecografía-doppler también puede aportar datos importantes para demostrar la presencia de trombosis.

En cuanto al tratamiento, suele ser conservador, mediante antibióticos de amplio espectro. La cirugía se reservará para casos refractarios.

Palabras clave: pileflebitis, diverticulitis aguda, TC abdominal, ecografía.

Abstract

Pylephlebitis consists of a septic thrombosis of the portal vein or its branches. It is a rare entity, but with a high morbidity and mortality, whose origin is usually in an intra-abdominal infection. Among them, the most frequent is acute diverticulitis, although in turn this is rare in this pathology since only 3% of diverticulitis can cause it.

Early diagnosis by abdominal CT is of choice to avoid complications such as abdominal sepsis and intestinal ischemia. Doppler ultrasound can also provide important data to demonstrate the presence of thrombosis.

Keywords: pylephlebitis, acute diverticulitis, abdominal CT, ultrasound.

Introducción y presentación del caso

Presentamos un caso de un varón de 69 años con antecedentes de HTA y diverticulosis que consultó por fiebre de 39º y dolor en hipogastrio. A la exploración, el abdomen se encontraba blando y depresible, doloroso a la palpación en hipogastrio y fosa ilíaca izquierda, sin signos de peritonismo. Se solicitó analítica completa, donde únicamente destacó neutrofilia (93,7%) sin leucocitosis y PCR de 52,6 mg/l. Ante estos hallazgos, se solicitó TC abdominopélvica con contraste intravenoso en fase portal, que

CORRESPONDENCIA

Elena Moya Sánchez
Hospital Clínico Universitario San Cecilio
18016 Granada
elemoya89@gmail.com

Fecha de envío: 28/02/2020

Fecha de aceptación: 29/03/2020

evidenció un segmento de sigma con numerosos divertículos en su luz y cambios inflamatorios de la grasa adyacente (Figuras 1A y 1B). En el parénquima hepático se visualizó gas en el interior de ramas venosas portales así como en venas mesentéricas (Figuras 1C y 1D), hallazgos compatibles con pileflebitis asociada.

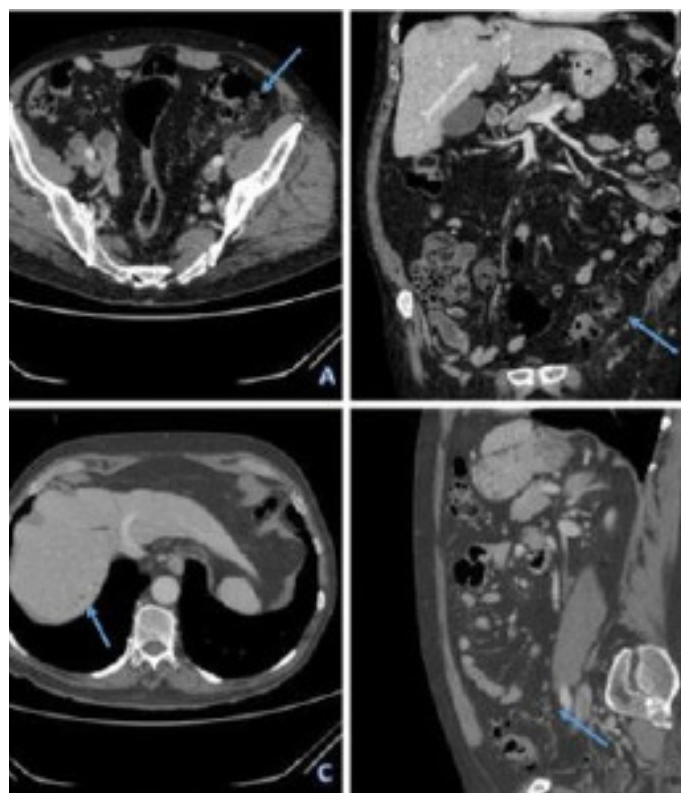


Figura 1

Figura 1: TC abdominopélvica con contraste i.v. en fase portal. 1A (axial) y 1B (coronal): divertículos en sigma asociados a hiperdensidad y reticulación de la grasa del meso adyacente, compatible con diverticulitis aguda (flechas). 1C (axial): gas en el interior de ramas venosas portales compatible con pileflebitis (tromboflebitis séptica de la vena porta) y 1D (sagital): gas en el interior de ramas venosas mesentéricas (flechas).

El paciente fue dado de alta con el diagnóstico de diverticulitis aguda complicada y tratamiento conservador consistente en dieta blanda, antibioterapia de amplio espectro y analgesia habitual en caso de dolor. En revisión posterior, había mejorado clínicamente encontrándose asintomático y los parámetros analíticos se encontraban en rango de normalidad.

Discusión

La pileflebitis es una entidad poco frecuente pero con una elevada morbilidad, que consiste en una trombosis séptica de la vena porta o sus ramas. Suele relacionarse con infecciones intraabdominales que deben tener un drenaje hasta el sistema venoso portal, principalmente con la diverticulitis aguda seguida de la apendicitis aguda y la colangitis^{1,2}. Dicho drenaje lleva hacia el hígado la sangre procedente de las venas mesentéricas superior, inferior y esplénica. Al existir un sitio de infección, esto puede dar lugar a émbolos sépticos que migran hasta el hígado hasta provocar trombosis portal y produciendo abscesos, principalmente en el

lóbulo derecho debido al alto flujo de la vena mesentérica superior (34% de los casos)³, de ahí su elevada mortalidad.

Los agentes etiológicos más frecuentemente implicados son el *Bacteroides fragilis* seguido de la *Escherichia coli*. La clínica puede ser desde asintomática hasta fiebre, dolor abdominal e ictericia.

La prueba de elección para el diagnóstico definitivo es la TC abdominopélvica⁴, en la que apreciaremos gas intraluminal en las venas del sistema portomesentérico y en ocasiones podremos ver el defecto de repleción venoso en relación con el trombo séptico. A estos hallazgos pueden asociarse colecciones intraabdominales o abscesos hepáticos, entre otros, en función de la gravedad del paciente⁵.

La ecografía Doppler también puede aportar información interesante al demostrar la presencia del trombo y alteraciones en el flujo portomesentérico.

El tratamiento se basa en antibióticos de amplio espectro durante 4-6 semanas, pudiendo asociarse anticoagulantes si existe un estado de hipercoagulabilidad subyacente, aunque esto último es controvertido⁶, pues no hay clara evidencia de que mejore el pronóstico. La cirugía se reserva para casos de no respuesta o complicación (drenaje de colecciones, isquemia intestinal, etc).

Conclusión

Si bien la pileflebitis es una entidad infrecuente, es necesario saber que es una posible complicación de las infecciones intraabdominales tales como la diverticulitis, establecer un diagnóstico precoz y reconocer los hallazgos en las pruebas de imagen para así poder mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía

- Martín-Lagos Maldonado A, Gallart-Aragón T, Gómez-Sánchez J. Pileflebitis secundaria a diverticulitis aguda: importancia del diagnóstico precoz. RAPD Online. 2019; 42: 99-100.
- Ostiz-Llanos M, Ostiz-Zubieta S, Zozaya-Urmeneta JM, Huarte-Muniesa MP, García-Sanchotena JL. Tromboflebitis séptica de la vena porta (pileflebitis): diagnóstico y tratamiento a propósito de dos casos. RAPD Online. 2013; 36: 201-205.
- Casallo Blanco S, Muñoz Ruiz AI, Marcos Sánchez F, de Matías Salces L, Blanco González J, Castañeda Bergamín C. Pileflebitis secundaria a diverticulitis. An Med Interna 2006; 23: 593-595.
- Ramírez Avilés EM, Núñez García EA, Choa Chenhalls R, Santín Rivero J. Pileflebitis como complicación de diverticulitis. An Med (Mex) 2015; 60: 287-290.
- Falkowski AL, Cathomas G, Zerk A, Rasch H, Tarr FE. Pylephlebitis of a variant mesenteric vein complicating sigmoid diverticulitis. Radiology Case; 2014; 8: 37-45.
- Lee BK, Ryu HH. A case of pylephlebitis secondary to cecal diverticulitis. J Emerg Med. 2012; 42: 81-5.

OBSTRUCCIÓN DE INTESTINO DELGADO SECUNDARIA A MIGRACIÓN DE SONDA DE GASTROSTOMÍA

DUODENAL OBSTRUCTION SECONDARY TO PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY TUBE MIGRATION

Pardillos Tomé A¹, Artal Ortín A², Sarriá Octavio de Toledo L²

¹Hospital Ernest Lluch. Calatayud, Zaragoza.

²Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Resumen

La inserción de la sonda de gastrostomía percutánea es un procedimiento seguro con bajo índice de complicaciones. Presentamos el caso de un paciente portador de gastrostomía, en el que se colocó una sonda de tipo Foley que migró a intestino delgado a través del píloro, produciendo un cuadro de obstrucción duodenal. Esta complicación es más frecuente con sondas tipo Foley, por lo que se recomienda el recambio precoz en las primeras 24 horas a una sonda de gastrostomía con adecuado sistema de sujeción a la pared abdominal.

Palabras clave: gastrostomía, obstrucción duodenal, sonda Foley.

Abstract

Percutaneous endoscopic gastrostomy tube insertion is a safe procedure, with low complication rate. We present the case of a patient with gastrostomy, in which a Foley catheter was placed,

causing a duodenal obstruction due to its migration through the pylorus. This complication is more frequent with Foley catheter, so early replacement in the first 24 hours is recommended for a gastrostomy tube with adequate abdominal wall attachment system.

Keywords: gastrostomy, duodenal obstruction, Foley catheter.

Introducción

Se considera que la gastrostomía endoscópica percutánea es un procedimiento seguro. No obstante, es conveniente conocer sus posibles complicaciones y su manejo adecuado. La migración de la sonda de gastrostomía es un hecho poco frecuente, aunque debe ser considerada en pacientes portadores de gastrostomía que presenten clínica de vómitos e intolerancia a la nutrición.

Caso clínico

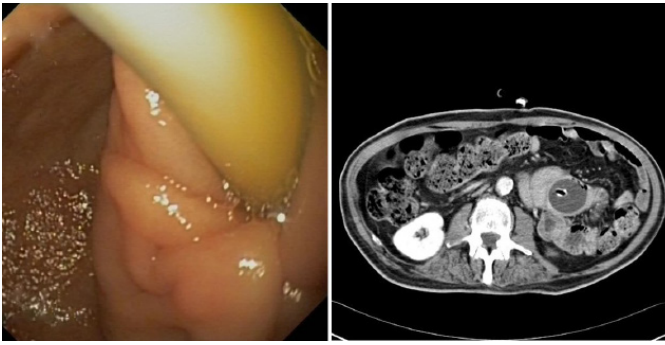
Presentamos el caso de un varón de 64 años portador de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG) desde que presentó nueve meses antes parada cardiorrespiratoria debida a coma mixedematoso, sufriendo situación de encefalopatía anóxica posterior. En la residencia donde residía se extrajo accidentalmente la sonda de alimentación y fue sustituida por una de tipo Foley.

CORRESPONDENCIA

Ana Pardillos Tomé
Hospital Ernest Lluch.
50299. Calatayud, Zaragoza.
apardtome@hotmail.com

Fecha de envío: 02/03/2020

Fecha de aceptación: 07/04/2020

**Figura 1**

A. Gastroscoopia en la que se observa la introducción de la sonda Foley a través del píloro. B. Corte transversal de TAC observando balón inflado de la sonda a nivel de yeyuno.

Bibliografía

1. Schrag SP, Sharma R, Jaik NP et al. Complications related to percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) tubes. A comprehensive clinical review. *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16:407-18
2. McGovern R, Barkin JS, Goldberg RI, et al. Duodenal obstruction: A complication of percutaneous endoscopic gastrostomy tube migration. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1037-8.
3. Barosa R, Santos C, Fonseca J. Gastric outlet obstruction: an unusual adverse event of percutaneous endoscopic gastrostomy. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(1),53-4
4. Kadakia SC, Cassaday M, Shaffer RT. Comparison of Foley catheters as replacement gastrostomy tube with commercial replacement gastrostomy tube: A prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 1994;40(2 Pt 1):188-93.

Días después ingresa por vómitos e intolerancia a la nutrición. La exploración fue normal. Analíticamente destacaba colestasis con valores de bilirrubina total 1,55 mg/dl, GGT 224 U/L y FA 325 U/L. Se llevó a cabo una endoscopia digestiva alta, observando migración de la sonda a través del píloro con impactación del globo distal a nivel de yeyuno proximal. Tras retirada de ésta, se observa una úlcera extensa en rodilla duodenal secundaria al decúbito. En TAC se comprueba que el extremo de la sonda se localiza a nivel de yeyuno, provocando distensión gástrica y oclusión de intestino delgado. Tras retirada de la sonda y colocación de botón se resuelve la clínica y se normaliza la colestasis, siendo ésta última secundaria a obstrucción del drenaje biliar a nivel de la papila duodenal.

Discusión

La inserción de una sonda de gastrostomía percutánea es un procedimiento seguro con escasas complicaciones: menores (6%) y mayores (3%)¹. La oclusión de intestino delgado es una complicación descrita aunque infrecuente de la PEG, producida por la migración de la sonda a través del píloro^{2,3}. Las sondas de tipo Foley son fáciles de colocar y se encuentran accesibles en la mayoría de residencias y centros sanitarios, pero al no disponer de un sistema de sujeción externa a la pared abdominal presentan el riesgo de que se produzca la migración de la sonda a duodeno. Para evitar esta complicación es importante el recambio precoz a una sonda PEG adecuada preferiblemente en las primeras 24 horas⁴.