

## 01 EDITORIAL

- Salutación del Comité Organizador de la XLI Reunión de la SAPD. J.M. Rodríguez-Laiz **8**

## 02 ORIGINALES

- Hernia de Spiegel en la infancia. Una revisión de 40 hernias de la literatura. L. Moles-Morenilla **10**  
- Factores asociados a la consecución de Respuesta Viral Sostenida en infección por el virus C de la hepatitis (VHC) en genotipos 1 y 4, una vez que se consigue la respuesta intra-tratamiento. J.M. Navarro-Jarabo, I. Méndez-Sánchez, P. Moreno-Mejías, N. Montiel-Quetzal, A. Pérez-Aisa, J.M. Rosales-Zabal, V. Aguilar-Urbano, F. Rivas-Ruiz, †E. Perea-Milla **16**

## 03 REVISIONES TEMÁTICAS

- Complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). Identificación, prevención y manejo. F.J. Gallego-Rojo, F. Gallardo-Sánchez, J.G. Martínez-Cara **22**  
- Avances en el tratamiento de tumores digestivos del tracto superior: cáncer gástrico, esofágico, pancreático, y biliar. ¿ha cambiado algo en los últimos cinco años? J. Alcaide-García, R.M. Villatoro-Roldán, D. Pérez-Martín, A. Rueda-Domínguez **37**  
- Utilidad de las pruebas de aliento en el manejo de las enfermedades digestivas. V.M. Aguilar-Urbano, A. Pérez-Aisa, I.M. Méndez-Sánchez **47**

## 04 PUESTA AL DÍA: GUÍA DE NUTRICIÓN HOSPITALARIA

- Anexo I (Capítulo 8): Vademécum dietas enterales. M. Cameán-Fernández **55**  
- Capítulo 9. Vademécum preparados intravenosos. M. Cameán-Fernández **67**  
- Capítulo 10. Fármacos administrados por sonda. M. Cameán-Fernández **75**  
- Anexo II (Capítulo 10): Fármacos administrados por sonda. M. Cameán-Fernández **79**

## 05 SESIÓN CLÍNICA

- Varón de 36 años con antecedente de enolismo crónico que ingresa con disnea, ictericia y descompensación hidrópica. F. Argüelles-Árias, J.A. Porfirio-Camacho, J.R. Armas-Padrón, G. Guarda-Muratori, M.J. Pareja-Megía **94**

## 06 CASOS CLÍNICOS

- Abdomen agudo por perforación vesical en el contexto de cistitis enfisematosa. F. López-Bernal, Z. Valera-Sánchez, M. Flores-Cortés, F. Pareja-Ciuró, E. Prendes-Sillero **108**  
- Isquemia cecal como debut de síndrome antifosfolípido primario. F. López-Bernal, F. Pareja-Ciuró, M. Flores-Cortés, Z. Valera-Sánchez, E. Prendes-Sillero **110**

## 07 IMAGEN DEL MES

- Lesiones nodulares hepáticas bilaterales en paciente colecistectomizada. M. Jiménez-Sáenz, R. Romero-Castro, A. Talegón, F. Pellicer-Bautista **112**  
- Hamartomatosis biliar múltiple. Diagnóstico mediante RMN abdominal. J.M. Pérez-Pozo, F. Martínez-Alcalá, F. Martínez-Alcalá García **117**



## >> Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva - [www.sapd.es](http://www.sapd.es)



**DIRECTOR**  
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

**DIRECTOR ADJUNTO**  
Javier Romero Vázquez (Sevilla)

**SUBDIRECTOR**  
Jose M<sup>o</sup> Navarro Jarabo (Marbella)  
Antonio Garrido Serrano (Sevilla)

**SECRETARIOS DE REDACCIÓN**  
R. Andrade Bellido (Hepatología)  
F. Docobo Durántez (Cirugía)  
M.<sup>o</sup> Isabel Lucena (Farmacología Clínica)  
H. Pallarés Manrique (Endoscopia)  
M. A. Macías Rodríguez (Ecografía)  
M. Fernández-Dovale Martín (Cirugía)  
M. Rodríguez Téllez (Gastroenterología)

**REDACTORES**  
J. L. Martín Ruiz (Endoscopia)  
J. de Teresa Galván (Redactor Jefe)  
M. Valenzuela Barranco (Ecografía)

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

J. Aguilar Reina (Sevilla)  
J. Esteban Carretero (Almería)  
M. Castro Fernández (Sevilla)  
M. de la Mata García (Córdoba)

A. Domínguez Macías (Huelva)  
J. M.<sup>o</sup> García Gil (Granada)  
J. M.<sup>o</sup> Garijo Forcada (Jaén)

### COMITÉ EDITORIAL

E. Baeyens Cabrera (Jaén)  
A. Bonetti Munnigh (Almería)  
A. Caballero Plasencia (Granada)  
I. Carmona Soria (Sevilla)  
F. J. Casado Caballero (Granada)  
M. Casado Martín (Almería)  
A. Caunedo Álvarez (Sevilla)  
A. Domínguez Muñoz (Málaga)  
J. M.<sup>o</sup> Esteban Carretero (Cádiz)  
F. J. Fernández Pérez (Málaga)  
A. Galindo Galindo (Sevilla)  
F. Gallego Rojo (Almería)  
M. García Montero (Granada)  
F. Gómez Camacho (Córdoba)  
A. González Galilea (Córdoba)

P. Guerrero Jiménez (Sevilla)  
J. Guilarte López-Mañás (Granada)  
A. López Cano (Cádiz)  
M. López-Cantarero Ballesteros (Granada)  
A. Maté Hurtado (Málaga)  
F. Nogueras López (Granada)  
H. Pallarés Manrique (Huelva)  
P. Rendón Unceta (Cádiz)  
J. M. Rodríguez Láiz (Almería)  
R. Romero Castro (Sevilla)  
M. Romero Gómez (Sevilla)  
J. Rosell Pradas (Granada)  
H. Sánchez Martínez (Almería)  
M.<sup>o</sup> J. Soria de la Cruz (Cádiz)

### COMITÉ INTERNACIONAL

**COORDINADOR COMITÉ INTERNACIONAL**  
J. M. Herrerías Gutiérrez

F. Bernal Sahagún (Méjico)  
A. D. Jorge (Córdoba. Argentina)  
M. Mascarhenas (Oporto. Portugal)  
E. Monteiro (Lisboa. Portugal)  
J. R. Nogueira de Rojas (Irapuato. Méjico)  
S. Peña (Amsterdam. Holanda)

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

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

**PRESIDENTE**  
José Luis Márquez Galán (Sevilla)

**VICESECRETARIO**  
Andrés Sánchez Yagüe (Marbella)

### VICEPRESIDENTES

**TESORERO**  
Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

**Andalucía Oriental**  
Raúl Andrade Bellido (Málaga)

**DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD**  
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

**Andalucía Occidental**  
Juan Francisco de Dios Vega (Córdoba)  
Luisa Castro Laria (Sevilla)

**DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB**  
Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

**SECRETARIO**  
Javier Romero Vázquez (Sevilla)

**VOCALES A LA PRESIDENCIA**  
Manuel Fernández Dovale Martín (Sevilla)  
Manuel Macías Rodríguez (Cádiz)

**Vol. 33**  
**Número 1**  
**Enero-Febrero 2010**

Depósito Legal: **M-26347-1978**  
**Registro de comunicación de soporte válido: 07/2**  
**ISSN: 1988-317X**

### Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.  
Edificio Centris  
Glorieta Fenando Quiñones s/n  
Planta Baja Semisótano  
Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)  
Tlf. 954 15 75 56  
Fax. 954 15 00 42  
Email: [sulime@sulime.net](mailto:sulime@sulime.net)  
Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

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

### A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Originales  
Revisiones Temáticas y Puestas al día  
Sesiones clínicas y Anatomoclínicas  
Casos Clínicos  
Imágenes del mes  
Artículos comentados  
Cartas al Director

### B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

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

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

**2. Contenidos de la RAPD:** Los números regulares de la RAPDOnline incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Puestas al día sobre temas que, por su amplitud, requieran la publicación en varios números de la revista.
- Sesiones clínicas o anatomoclínicas.
- Casos clínicos.
- Imágenes del mes.
- Artículos comentados.
- Cartas al Director.

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

**3. Envío de manuscritos:** La vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (<http://www.sapd.es>), ingresando en la página de la RAPDOnline y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A través de él se accederá a las direcciones electrónicas que se pueden utilizar para enviar los archivos, o eventualmente a una Página Web Central de manuscritos construida para este fin. En cualquier caso, la dirección RAPDOnline@sapd.es y las contenidas en el botón "Con-

tacto", situado en la página de acceso de la propia RAPDOnline, se pueden utilizar para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

El envío del manuscrito debe incluir:

- Carta de Presentación, según un formato establecido ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Archivos Específicos del propio trabajo científico.
- Si el manuscrito es admitido para publicación debe remitirse el Formulario de Transferencia de Derechos de Autor ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_transferenciaderechosdeautor.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc)) y si procediera la Declaración de Conflictos de Interés ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc)).

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

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

### A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Se refieren a la extensión aconsejada y a la estructura de cada tipo de manuscrito. Como unidad básica de extensión para el texto, en cualquiera de las contribuciones, se considera una página de 30-31 renglones, espaciados 1.5 líneas, con letra de tamaño 12, con 75-80 caracteres sin espacios por renglón y un total de 400-450 palabras por página. Los textos deberán enviarse revisados con el corrector ortográfico y en formato editable en todas sus aplicaciones (texto principal, figuras, leyendas o pies de figuras, tablas, gráficos, dibujos).

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:
  - 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
  - 2º Tipo de colaboración: Original.
  - 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
  - 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
  - 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
  - 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras y debería estar estructurado en a) Introducción y Objetivos; b) Material y Métodos; c) Resultados, y d) Conclusiones.
- 2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.
- 3º Texto: Incluirá los siguientes apartados: a) Introducción, b) Material y Métodos, c) Resultados, d) Discusión, e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Agradecimientos.
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Revisión Temática o Puesta al día.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

**Sesiones clínicas y Anatomoclínicas:** Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos:

- **Formato A.** Sesiones Clínicas: Formato convencional, en el trabajo asistencial diario actual, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final del diagnóstico bien fundada en una exploración complementaria de la naturaleza que sea.

- **Formato B.** Sesiones Anatomoclínicas: Formato clásico, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una

extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: sesión Clínica o sesión Anatomoclínica.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto A: Con la Exposición del clínico ponente del caso clínico, en la que se podrá intercalar la intervención de otros especialistas participantes.
- 2º Texto B: Con la Exposición del clínico ponente del diagnóstico diferencial y su juicio clínico final.
- 3º Texto C: Con la Exposición por parte del clínico o del especialista correspondiente del dato diagnóstico fundamental (modelo Sesión Clínica), o del Patólogo de los resultados morfológicos definitivos (Modelo Sesión Anatomoclínica).
- 4º Imágenes: Las imágenes irán intercaladas en el texto de cada uno de los participantes.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.
- 8º Opcional un resumen de la discusión suscitada después del diagnóstico definitivo final.

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

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Caso Clínico.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 2º Descripción del caso clínico.
- 3º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 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.

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

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

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Imagen del mes.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Descripción del caso clínico.
- 2º Comentarios a la imagen.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Pies de figuras.

**Artículos comentados:** Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología. En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad, a cargo de grupos de uno o más autores designados entre los miembros de la SAPD. El comentario sobre un trabajo novedoso publicado, por parte de cualquier otro miembro de

la SAPD, será favorablemente considerado por el Comité editorial, como una contribución valiosa.

La extensión de los textos en la sección de Artículos Comentados no debe ser superior a 10 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y, salvo excepciones, sólo se considera la inserción de tablas que ayuden a entender los contenidos. El número de autores dependerá de los que hayan participado en la elaboración de la sección.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.
- 2º Tipo de colaboración: Artículos comentados.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 2º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_cartapresentacionrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc)).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Cartas al Director.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto del manuscrito.
- 2º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

## B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

### Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Stamatakis M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaipoulou 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 página del trabajo.

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

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

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

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

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

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

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

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

gos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

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

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

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

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

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1\_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

Las fotografías de los pacientes deben evitar que estos sean identificables. En el caso de no poderse conseguir, la publicación de la fotografía debe ir acompañada de un permiso escrito ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_formulariopermisosrapdonline.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_formulariopermisosrapdonline.doc)).

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

- Vídeos: Los 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 enviar por escrito una carta de cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPDOnline ([http://www.sapd.es/public/modelo\\_transferenciaderechosdeautor.doc](http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc)). No obstante, para evitar el retraso en el envío del original a producción, esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPDOnline. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centris. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

**Conflicto de intereses:** Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras

personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

Los autores deben declarar la existencia o no de conflictos de intereses en la Carta de Presentación, pero no están obligados a remitir un Formulario de Declaración de Conflictos, cuando se envía el manuscrito. Este se requerirá posteriormente, siempre que sea necesario, cuando el manuscrito sea admitido.

Las Becas y Ayudas con que hayan contado los autores para realizar la investigación se deben especificar, al final del manuscrito en el epígrafe de Agradecimientos.

**Estadísticas:** No es el objetivo de la RAPDOnline, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations ([http://www.sapd.es/public/guidelines\\_statistical\\_articles\\_medical\\_journals.pdf](http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf)). Ann Intern Med 1988; 108:266-73.

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

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

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

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

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

**Otros documentos y normas éticas:**

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

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

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

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

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

# SALUTACIÓN DEL COMITÉ ORGANIZADOR DE LA XLI REUNIÓN DE LA SAPD

**J. M. Rodríguez-Laiz**

Presidente de la XLI Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. España.

Queridos amigos:

Ha sido para nosotros un honor que la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (S.A.P.D.), nos haya encomendado la tarea de organizar su Reunión anual en nuestra ciudad este año.

El Comité Organizador Local ha sido confeccionado contando con el pasado, el presente y el futuro de la especialidad en nuestra ciudad, incluyendo profesionales del ámbito público y privado procurando acoger todas las subespecialidades del aparato digestivo, así como todos los Hospitales de la provincia, y creemos haber contado con las personas de más relevancia y con más arraigo tanto en la SAPD, como en la gastroenterología y hepatología de nuestro área geográfica.

Este Congreso tendrá lugar del Jueves 21 al Sábado día 23 de Octubre, como muchos de vosotros ya sabréis, y es nuestra vocación confeccionar un programa atractivo para poder convocar a la mayor parte de especialistas consolidados y en formación de nuestra comunidad.

Hemos elegido el Hotel Barceló Cabo de Gata para la realización de la Reunión por aunar, al tiempo, una ubicación turísticamente atractiva, unas instalaciones modernas y versátiles y una calidad hostelera envidiable. Su proximidad a la ciudad de Almería, la buena comunicación con la Red de Carreteras del Estado, su cercanía al Aeropuerto de nuestra ciudad y su contigüidad con el Parque Natural del Cabo de Gata, hacen de nuestra elección el mejor destino posible.

En el ámbito científico, como por todos es sabido, la estructura del congreso permanece inalterable en los últimos años destacando las mesas de comunicaciones y los denominados "temas de controversia" que son encomendados a especialistas de gran relevancia de dentro y fuera de nuestra comunidad por la Junta Directiva de nuestra Sociedad. El programa se completa con una Conferencia Inaugural en cuya temática estamos trabajando sopesando diferentes posibilidades y que trataremos sea atractiva, así como una Magistral para la que contaremos con un experto de fuera de nuestras fronteras, versando sobre un tema del ámbito de nuestra extensa especialidad.

Como podéis comprobar estamos francamente ilusionados con recibirlos en nuestra ciudad, así como con realizar una Reunión realmente atractiva y trabajamos en la posibilidad de incluir algunos aspectos nuevos que dinamicen este tipo de reuniones que, sin duda alguna, sirven de estímulo para los nuevos especialistas y de vínculo para tantos otros que sin ellas estarían huérfanos de la formación continuada.

Os esperamos.

José Manuel Rodríguez Laiz.  
Presidente de la XLI Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.

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



www.infogastro.es

**Servicio Bibliográfico**

Solicitud y envío gratuito de artículos

**Formación Médica Continuada**

Proyecto Yamada (acreditado)

GH Continuada

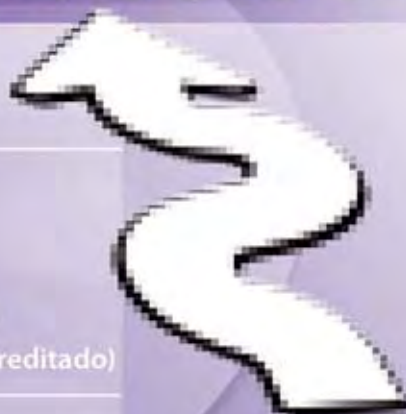
Estrategias Clínicas en Digestivo (acreditado)

Lesiones por AINE y medidas de prevención (acreditado)

**Calculadora de Digestivo**

**Banco de imágenes**

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



NEX-00-0000-A

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

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

# HERNIA DE SPIEGEL EN LA INFANCIA. UNA REVISIÓN DE 40 HERNIAS DE LA LITERATURA.

L. Moles-Morenilla, J. M. Sánchez-Blanco, A. Galindo-Galindo, M. Márquez-Muñoz, G. Recio-Moyano, D. Gómez-Rubio

Servicio de Cirugía General. Hospital N. S. de Valme. Sevilla.

## Resumen

**Introducción y objetivos.** Las hernias de Spiegel pediátricas representan el 3 % de todas las hernias de Spiegel publicadas. El objetivo de este trabajo es analizar los aspectos clínicos y diagnósticos de estas peculiares hernias para mejorar su manejo.

**Material y métodos.** Analizamos retrospectivamente a los pacientes pediátricos con hernia de Spiegel y reparación quirúrgica recogidos en la literatura, entre 1943 y 2006. Se revisa la presentación clínica y su diagnóstico. Se aplicó estadística descriptiva con cálculo de porcentajes y medias.

**Resultados.** Se presentan 33 pacientes menores de 16 años tratados quirúrgicamente de 40 hernias de Spiegel. La media de edad fue 3 años. Había 26 varones. Eran bilaterales 7. Referían masa abdominal 16 y dolor 7. En la exploración se encontró masa abdominal en 28 ocasiones. Anomalías asociadas: criptorquidia 22, hernia inguinal 5 y hernia umbilical 2. La ecografía se utilizó en 6 pacientes, siendo diagnóstica en 4. En 28 casos el diagnóstico fue preoperatorio. En 5 pacientes el diagnóstico preoperatorio fue incorrecto. Se realizó cirugía de urgencias en 7 pacientes.

**Conclusiones.** La asociación de hernia de Spiegel congénita y criptorquidia ipsilateral se presenta en el 48%

de los pacientes infantiles, pudiendo representar un nuevo síndrome. Los síntomas más importantes de estas hernias en niños son dolor abdominal (21%) y sensación de masa (48%). En el 84% de los pacientes se palpa una masa en la pared abdominal. Es frecuente el retraso diagnóstico, produciéndose complicaciones y cirugía de urgencias en el 21% de los pacientes. La ecografía abdominal es un procedimiento de gran valor en casos de duda diagnóstica. Se realiza un diagnóstico incorrecto en el 15% de los pacientes. El diagnóstico de hernia de Spiegel deberá considerarse en todo niño con dolor abdominal atípico, aunque no presente masa abdominal.

**Palabras clave:** Hernia de Spiegel. Criptorquidia. Ecografía. Infancia.

## Abstract

**Introduction.** Spigelian hernias in childhood are uncommon, 3% of all patients. The aim of this study was to analyze the clinical and diagnostic factors of paediatric Spigelian hernias.

**Patients and method.** A retrospective review of worldwide literature for infants and children who had undergone surgical repair of a Spigelian hernia from 1950 to 2006. Descriptive statistical techniques were applied and percentages and means were calculated.

**Results.** There were 33 patients in whom 40 Spigelian hernias were repaired, 26 males and 7 hernias were bilateral. The mean age was 3 years. Symptoms most commonly included an intermittent mass (n = 16) and abdominal pain (n = 7). These patients presented palpable

### CORRESPONDENCIA

L. Moles-Morenilla  
C/ Camilo José Cela 3, 3º-2. Sevilla 41018.  
Tel. 954662445.

luismoles@wanadoo.es

mass (n = 28) on physical examination. Associated defects: umbilical hernia (n = 2), inguinal hernia (n = 5), cryptorchidism (n = 22). Ultrasonography was used in 6 patients and correctly diagnosed the hernia in 4. A preoperative diagnosis was performed in 28 patients and five cases were misdiagnosed. Seven patients required emergent operations.

**Conclusions.** Interestingly 48% of children with Spigelian hernias had ipsilateral cryptorchidism, which may constitute a new syndrome. Symptoms most commonly included abdominal pain (21%) and intermittent abdominal mass (48%). These patients presented palpable mass (84%) on physical examination. Many of the patients (21%) required emergent operations. Likewise complications rates are high. If the diagnosis is in doubt the use of ultrasound should be considered. A Spigelian hernia may be misdiagnosed easily (15%). Spigelian hernia can be considered in children with nontypical abdominal pain.

**Key words:** Spigelian hernia. Criptorquidism. Ultrasonography. Childhood.

## Introducción

La hernia de Spiegel (HS) es un defecto en la aponeurosis de Spiegel, por fuera del borde lateral de la vaina del recto anterior del abdomen. En menores de 16 años suponen el 3% de todas las hernias ventrales laterales espontáneas publicadas. El interés clínico de estas hernias proviene de su dificultad diagnóstica, ya que son intersticiales, situándose bajo la aponeurosis del oblicuo mayor. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variables. Hay que destacar la frecuente asociación con criptorquidia ipsolateral. No son raras las complicaciones y el diagnóstico incorrecto. Se recomienda la ecografía en los casos de duda diagnóstica. El objetivo de este trabajo es analizar los aspectos clínicos y diagnósticos de los pacientes menores de 16 años operados de hernia de Spiegel, descritos en la literatura.

## Pacientes y métodos

Se examinó, de forma retrospectiva en la base de datos Medline (1943-2006), a los pacientes pediátricos con reparación quirúrgica de hernia de Spiegel. Las hernias postraumáticas se excluyeron. El diagnóstico de HS fue confirmado mediante intervención quirúrgica. Este estudio incluye 21 artículos de la literatura<sup>1-21</sup>, con 33 pacientes y 40 HS.

Se recogieron las variables demográficas (edad, sexo), la localización herniaria, el contenido del saco herniario, las anomalías asociadas, forma de diagnóstico (clínico, por técnicas diagnósticas complementarias o intraoperatoriamente) y la forma de tratamiento quirúrgico (urgente o programado). Se aplicó estadística descriptiva con cálculo de porcentajes y medias. Los factores predisponentes y los aspectos etiopatogénicos se analizaron en un trabajo previo<sup>22</sup>.

**Tabla 1. Características clínicas de 33 pacientes pediátricos con reparación quirúrgica de hernia de Spiegel.**

<b>Edad media (años)</b>	3
<b>Varones/ mujeres</b>	26/7
<b>Localización</b>	
Izquierda	11
Derecha	15
Bilateral	7
<b>Síntomas</b>	
Masa abdominal	11
Dolor y masa abdominal	5
Dolor	2
Vómitos	6
<b>Signos</b>	
Masa abdominal	28 (85%)
<b>Diagnóstico preoperatorio</b>	28 (85%)
<b>Cirugía de urgencias</b>	7 (21%)

## Resultados

De los 33 pacientes intervenidos eran varones 26 (79%) y mujeres 7 (21%). La media de edad era de 3 años (intervalo, 26 días-15 años). En cuanto al lado afectado ver **Tabla 1**. Eran infraumbilicales 28 hernias. En un caso la localización fue subcutánea. El orificio herniario tenía un tamaño medio de 2 cm. El contenido del saco herniario: vacío o no informado 10, testículo 9, intestino delgado y testículo 6, epiplón 4, intestino delgado 3, sigmoides y testículo 1, intestino delgado y epiplón 1, ovario 1, intestino delgado, colon derecho, mesenterio y epiplón 1.

Anomalías asociadas: hernia inguinal 5, hernia umbilical 2, criptorquidia 22 (10 ipsolaterales y 6 bilaterales) y anomalías osteomusculares 2. Un paciente presentó HS derecha, hernia inguinal izquierda y hernia umbilical. Otro paciente presentó HS bilateral, hernia inguinal bilateral y hernia umbilical.

Los síntomas estaban ausentes o no informados en 12 pacientes, referían una masa abdominal 11, dolor y masa abdominal 5, vómitos 6, irritabilidad 3, náuseas 1, apetito disminuido 1 y crisis de llanto 1. Los hallazgos en la exploración fueron: ausentes o no informados 5, masa abdominal 28, defecto musculofacial 2, área sensible 1, signo del rebote 1, coloración azulada de la piel 1, agitación 1, palidez 1 y afectación del estado general 1. Se presentó incarceration en 3 pacientes, estrangulación en 3 y obstrucción intestinal en 1.

Se realizaron radiografías simples de abdomen en cinco pacientes con los siguientes resultados: 1 normal, dos estudios con niveles hidroaéreos de intestino delgado,

1 con obstrucción parcial de intestino delgado y 1 con "aire extraluminal". La ecografía se utilizó en 6 pacientes, estableciendo un diagnóstico correcto en 4. Los hallazgos ecográficos fueron los siguientes: 1/ Masa intestinal bajo la piel. 2/ Asas intestinales en el plano intermuscular. 3/ Defecto facial, hernia de Spiegel conteniendo intestino delgado y testículo derecho. 4/ Hernia de Spiegel conteniendo asas intestinales y testículo izquierdo. Reducción del intestino con la guía de ultrasonidos. 5/ Ecografía negativa. 6/ Obstrucción intestinal con imagen sugestiva de hernia inguinal encarcerada.

El diagnóstico fue preoperatorio en 28 pacientes (85%), exclusivamente clínico en 24 y confirmado con ecografía en 4. El diagnóstico de presunción fue de hernia inguinal en 4 pacientes y de apendicitis aguda en uno. Se realizó intervención programada en 26 casos y urgente en 7 (21%).

## Discusión

Las hernias de Spiegel (HS) en menores de 16 años representan el 3% de las HS publicadas. Al ser hernias intersticiales plantean una dificultad diagnóstica. La media de edad es de 3 años, lo cual sugiere una causa congénita. Las HS de la infancia son más frecuentes en varones y presentan pocos factores predisponentes. Las HS se sitúan en la línea semilunar, que señala la transición de músculo a aponeurosis en el músculo transverso del abdomen. Infraumbilicalmente las fibras de los músculos oblicuo menor y transverso son casi paralelas, lo que acrecienta el riesgo de herniación. Cuando se encuentran caudalmente a los vasos epigástricos inferiores se denominan HS bajas. La mayoría de las HS se localizan por debajo del músculo oblicuo mayor. La asociación entre hernia de Spiegel y criptorquidia ipsolateral ocurre en el 48% de todos los pacientes, pudiendo significar un nuevo síndrome<sup>2, 22</sup>. Algunos autores defienden que la HS congénita predispone a la aparición de criptorquidia ipsolateral<sup>8-10</sup> al disminuir la presión intraabdominal el testículo no descendería al escroto y pasaría al saco de la HS, siguiendo la vía de menor resistencia. Otra hipótesis propone que en ciertos casos la HS en la infancia es secundaria a criptorquidia ipsolateral. El testículo no descendido se acompañaría de un processus vaginalis que formaría un saco potencial. Al aumentar la presión intraabdominal se abriría el saco potencial originando una HS<sup>2</sup>.

Las HS en la infancia pueden ser asintomáticas, descubriéndose al explorar el abdomen o durante una intervención quirúrgica. La clínica es inespecífica, dependiendo del contenido sacular. Los síntomas más frecuentes son el dolor abdominal (21%) y la sensación de masa (48%). El dolor se localiza en el hemiabdomen inferior, aumentando con los esfuerzos y la tos, mientras el decúbito lo alivia<sup>13</sup>. La masa suele ser intermitente y localizada en el borde externo del músculo recto, aumentando al toser y llorar. El retraso diagnóstico es frecuente, produciendo complicaciones (21%). Hemos encontrado encarceración en el 9% de los pacientes,

estrangulación en el 9% y obstrucción intestinal en el 3%. En la mayoría de los casos se palpa una masa (85%) en la pared abdominal anterior, reducible en ocasiones (en 6 de los pacientes revisados) y apreciándose el borde del orificio herniario pocas veces. Al explorar al paciente debemos buscar criptorquidia (48%).

Cuando los signos son imprecisos se recomiendan exploraciones reiteradas<sup>8</sup>, ya que la tumoración herniaria suele ser intermitente. La radiografía simple es útil si se aprecian imágenes gaseosas de asas intestinales en situación extraabdominal (1 caso), siendo aconsejables las proyecciones tangenciales; o al existir obstrucción intestinal (3 casos). Sin embargo este examen convencional no es capaz de evidenciar el contenido epiploico en el saco herniario. Cuando el diagnóstico es dudoso en niños se recomienda la realización de ecografía, que es inocua, barata, fácil de realizar y efectiva, aunque es operador dependiente. Se trata de un estudio complementario que no sustituye a una historia y exploración física completos. En pacientes con criptorquidia la ecografía puede identificar el testículo no descendido dentro del saco herniario (2 casos en los artículos revisados)<sup>5</sup>. La ecografía en manos expertas puede demostrar un defecto en la aponeurosis del músculo transverso abdominal, o la presencia de una masa móvil debajo del oblicuo mayor, un asa intestinal llena de aire en la pared abdominal o epiplón intrasacular. La maniobra de Valsalva sirve para apreciar el movimiento deslizante de los contenidos del saco por el orificio herniario. Cuando un asa intestinal atraviesa el defecto aponeurótico puede observarse la imagen típica en "reloj de arena". La ecografía facilita la localización exacta del defecto, su tamaño, el contenido del saco y las relaciones de vecindad, permitiendo un correcto abordaje quirúrgico. La ecografía también es útil para realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos de la pared abdominal. En los casos estudiados en este trabajo se realizaron 6 ecografías (en el período 2000-2006), siendo diagnósticas en 4<sup>2, 5, 7, 8</sup>. Levy describió una reducción herniaria durante la exploración ecográfica<sup>5</sup>.

Otros métodos diagnósticos como la TC helicoidal o la laparoscopia diagnóstica no se han descrito en los pacientes pediátricos, pudiendo utilizarse en casos de diagnóstico difícil<sup>2</sup>. Hemos encontrado cinco diagnósticos incorrectos (15%), al confundirse la HS con una hernia inguinal (4 casos) o con una apendicitis aguda (un caso). El diagnóstico preoperatorio correcto se realizó en 28 pacientes (85%). El diagnóstico diferencial hay que realizarlo con procesos en la pared abdominal (hernia inguinal, abscesos, serosas y tumores) o con lesiones intraabdominales (apendicitis, colecistitis, obstrucción intestinal, quiste de ovario y tumores intestinales)<sup>13</sup>. Los pacientes que precisaron cirugía urgente fueron 7 (21%) (3 por encarceración, 3 por estrangulación y 1 por obstrucción intestinal). Las intervenciones programadas fueron 26.

En conclusión, en relación con la clínica y diagnóstico de las HS pediátricas y con las limitaciones propias de los estudios retrospectivos, presentamos las siguientes conclusiones:

1. La media de edad es de 3 años.

2. Las HS pediátricas son más frecuentes en varones, en proporción 4:1.

3. Son bilaterales en el 21% de los casos.

4. Se presentan hernias asociadas (inguinales o umbilicales) en el 15% de los pacientes.

5. Plantean una dificultad diagnóstica por ser hernias intersticiales.

6. La asociación criptorquidia y hernia de Spiegel ipsilateral congénita se presenta en el 48% de todos los pacientes, pudiendo representar un nuevo síndrome.

7. Los síntomas más importantes son dolor abdominal (21%) y sensación de masa (48%).

8. En el 85% de los pacientes se palpa una masa en la pared abdominal.

9. Es frecuente el retraso diagnóstico, produciendo complicaciones y cirugía de urgencias en el 21% de los pacientes.

10. La ecografía abdominal es un procedimiento de gran valor en casos de duda diagnóstica.

11. Se realiza un diagnóstico preoperatorio incorrecto en el 15% de los pacientes.

12. El diagnóstico de HS deberá considerarse en todo niño con dolor abdominal atípico, aunque no presente una masa abdominal.

10. Silberstein PA, Kern IB, Shi ECP. Congenital Spigelian hernia with cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1208-10.

11. Walton JM, Bass JA. Spigelian hernias in infants: report of two cases. *Can J Surg* 1995; 38: 95-7.

12. Wright JE. Spigelian hernia in childhood. *Pediatr Surg Int* 1994; 9: 170-1.

13. Pul N, Pul M. Spigelian hernia in children. Report of two cases and review of the literature. *Yonsei Med J* 1994; 35: 101-4.

14. Graivier L, Bronsther B, Feins NR, Mestel AL. Pediatric lateral ventral (Spigelian) hernias. *South Med J* 1988; 81: 325-6.

15. Graivier L, Bernstein D, RuBane F. Lateral ventral (Spigelian) hernias in infants and children. *Surgery* 1978; 83: 288-90.

16. Jarvis PA, Seltzer MH. Pediatric Spigelian hernia: a case report. *J Pediatr Surg* 1977; 12: 609-10.

17. Costantino L, Contestabile D, Rocca E. Strangulated Spigelian hernia in a child. *Riv Chir Pediatr* 1974; 16: 236-43.

18. Graivier L, Alfieri AL. Bilateral Spigelian hernias in infancy. *Am J Surg* 1970; 120: 817-9.

19. Bertelsen S. The surgical treatment of Spigelian hernia. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 122: 567-72.

20. Hurwitt ES, Borow M. Bilateral Spigelian hernias in childhood. *Surgery* 1955; 37: 963-8.

21. Paul M, Hill WCO. Spigelian hernia, with report on a case. *Br J Surg* 1943; 30: 385-7.

22. Moles L, Gómez D, Sánchez JM, Galindo A, Recio G, Brox A. El nuevo síndrome de hernia de Spiegel congénita y criptorquidia. Análisis de 16 casos. *Cir Esp* 2008; 84: 154-7.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Durham MM, Ricketts RR. Congenital Spigelian hernia and cryptorchidism. *J Pediatr Surg* 2006; 41:1814-7.

2. Raveenthiran V. Congenital Spigelian hernia with cryptorchidism: probably a new syndrome. *Hernia* 2005; 9:378-80.

3. Vaos G, Gardikis S, Zavras N. Strangulated low Spigelian hernia in children: report of two cases. *Pediatr Surg Int* 2005; 21:736-8.

4. Torres A, Cabello R, García C, Garrido M, García P, Martínez A. Hernia de Spiegel: A propósito de 2 casos asociados a criptorquidia. *Cir Pediatr* 2005; 18: 99-100.

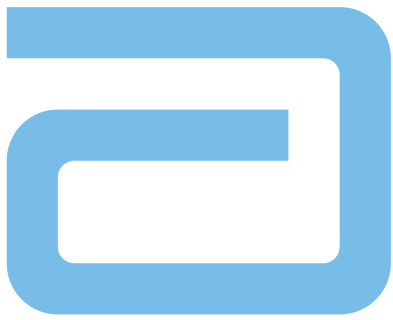
5. Levy G, Nagar H, Blachar A, Ben-Sira L, Kessler A. Pre-operative sonographic diagnosis of incarcerated neonatal Spigelian hernia containing the testis. *Pediatr Radiol* 2003; 33: 407-9.

6. Losanoff JE, Richman BW, Jones JW. Spigelian hernia in a child: case report and review of the literature. *Hernia* 2002; 6:191-3.

7. White JJ. Concomitant Spigelian and inguinal hernias in a neonate. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 659-660.

8. Al-Salem AH. Congenital Spigelian hernia and cryptorchidism: cause or coincidence? *Pediatr Surg Int* 2000; 16: 433-6.

9. Ostlie DJ, Zercella JY. Undescended testicle associated with Spigelian hernia. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1426-8.



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



En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

 **HUMIRA**  
adalimumab

 **Abbott**  
A Promise for Life



## Originales

# FACTORES ASOCIADOS A LA CONSECUCCIÓN DE RESPUESTA VIRAL SOSTENIDA EN INFECCIÓN POR EL VIRUS C DE LA HEPATITIS (VHC) EN GENOTIPOS 1 Y 4, UNA VEZ QUE SE CONSIGUE LA RESPUESTA INTRA-TRATAMIENTO

J.M. Navarro-Jarabo<sup>1, 2</sup>, I. Méndez-Sánchez<sup>1</sup>, P. Moreno-Mejías<sup>1</sup>, N. Montiel-Quetzal<sup>3</sup>, A. Perez-Aísa<sup>1</sup>, J.M. Rosales-Zabal<sup>1</sup>, V. Aguilar-Urbano<sup>1</sup>, F. Rivas-Ruiz<sup>2, 4</sup>, †E. Perea-Milla<sup>2, 4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

<sup>2</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBEResp).

<sup>3</sup>Servicio de Microbiología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

<sup>4</sup>Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

† In memoriam

## Resumen

**Introducción.** La curación de la infección por virus C depende fundamentalmente de factores asociados al virus (genotipo y carga viral). No obstante, hay otros factores del huésped que también influyen en la eficacia del tratamiento, sobre todo en genotipos malos respondedores (1 y 4). Es posible que estos factores influyan en la consecución de Respuesta Viral Sostenida (RVS) una vez alcanzada la negativización del virus en plasma durante el tratamiento.

**Objetivos.** Pretendemos analizar qué variables se han relacionado con la RVS en pacientes que consiguen respuesta viral a semana 12 (RVP).

**Material y método.** Se escogen pacientes con genotipos 1/ 4, y se analiza la respuesta sostenida (RVS) y Respuesta Precoz a 12 semana (RVP) según criterios estándar. Se determinan variables basales e intra-tratamiento (coincidiendo con la determinación de la carga viral de semana 12) que se

asocian a RVS una vez conseguida la RVP. Se realiza análisis estadístico con paquete SPSS 11.0.

**Resultados.** De un total de 95 pacientes con genotipos 1/4 tratados, se consigue RVS en 48 (50.5%). Del total, en 78 pacientes se tenía información de carga viral a semana 12. Se consiguió RVP en 64 (82.1%), y no-RVP en 14 (17.9%). Las variables basales que se asociaron a RVS en los 64 que tuvieron RVP fueron: Adherencia óptima a tratamiento ( $p < 0.001$ ), RNA negativo a semana 4 (0.047), edad (41.1 vs 46,  $p 0.013$ ), peso (73.1 vs 81.1,  $p 0.029$ ), GGT basal (48.3 Vs 90.6,  $p < 0.001$ ), niveles basales de triglicéridos (Tg) (106.1 vs 140.2,  $p 0.046$ ). Las variables intratratamiento asociadas a RVS fueron: Glucemia (95.1 vs 100,  $p 0.017$ ), AST (27.7 vs 36.2,  $p 0.05$ ), GGT (29.8 vs 55.8,  $p 0.009$ ) y Tg (146 vs 282.2,  $p 0.014$ ). Estas variables sin embargo no se relacionaron con la consecución de RVP.

**Conclusiones.** Una adherencia óptima al tratamiento es un factor fuertemente asociado a la eficacia del tratamiento, sobre todo en los casos en que hay una respuesta viral más lenta. La respuesta virológica rápida se asocia a mayor respuesta terapéutica. Los factores relacionados con trastorno metabólico (peso, triglicéridos elevados, glucemia, GGT) parecen influir negativamente en la consecución de RVS cuando se consigue respuesta intra-tratamiento, pero no influyen en la consecución de ésta última.

### CORRESPONDENCIA

J.M. Navarro-Jarabo  
Unidad de Aparato Digestivo. Empresa Pública Hospital  
Costa del Sol. A-7 Km 187 s/n. Marbella. Málaga.

jmnjarabo@gmail.com

## Introducción

La respuesta al tratamiento con Interferón pegilado y ribavirina en la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) depende sobre todo de factores relacionados con el virus. Como es bien conocido, los genotipos 1 y 4 responden peor (40-50%), que los genotipos 2 y 3 (70-80%), de forma que un tratamiento más corto es suficiente para obtener respuesta en éstos últimos. El segundo factor en importancia es la carga viral (CV), de forma que cuando está elevada empeora la respuesta al tratamiento<sup>1</sup>.

Además de los factores virales, existen otros que dependen del huésped y que también condicionan la eficacia del tratamiento. Entre ellos se han descrito la raza, la edad, el sobrepeso, la fibrosis avanzada, la adherencia al tratamiento y la esteatosis hepática<sup>2</sup>. En los últimos años se viene estudiando la influencia polimorfismos en los genes implicados en las síntesis de proteínas que intervienen en la respuesta antiviral. De estos, el más consistente, publicado recientemente, relaciona la respuesta al tratamiento en el genotipo 1 con determinadas variantes del gen IL28B, implicado en la síntesis de un grupo de citoquinas emparentadas con la familia de los interferones y la IL-10<sup>3</sup>. Otra de las condiciones del huésped que tiene gran protagonismo como factor de impacto negativo en la respuesta al tratamiento es el estado de insulino-resistencia (IR)<sup>4</sup>, más frecuente en la infección por VHC que en la población general, y que se relaciona directamente con la CV y la fibrosis<sup>5</sup>. La conveniencia de intentar mejorar el estado de IR con ejercicio físico o con fármacos específicos como la metformina, se ha explorado obteniendo resultados parciales, significativos al menos en el sexo femenino<sup>6</sup>.

De los estudios de registro se extrajo el concepto de que la respuesta viral al tercer mes de tratamiento tenía una alta capacidad para predecir a los no respondedores de forma que, hoy día, en los genotipos 1 y 4 hay consenso generalizado en suspender la medicación cuando no se alcanza respuesta virológica precoz (RVP), definida ésta como una caída de al menos 2 logaritmos en la CV al tercer mes respecto del valor de la CV basal<sup>7</sup>. Si la RVP es útil en la clínica para definir a los no respondedores, la respuesta virológica rápida (RVR), definida como RNA-VHC indetectable a la semana 4 del tratamiento, es útil para definir al subgrupo de pacientes en los que hay más probabilidad de lograr RVS. La RVR tiene la aplicabilidad clínica de permitir acortar duración de tratamiento en un subgrupo de pacientes con CV basal baja, o plantear la prolongación en el caso que ésta no se consiga en pacientes con CV basal alta<sup>8</sup>.

Una vez alcanzada la RVP, la probabilidad de alcanzar RVS es aproximadamente del 70%<sup>7</sup>. El enfoque de analizar los factores que influyen en conseguir respuesta o tener una recidiva una vez alcanzada la respuesta intra-tratamiento no ha sido suficientemente estudiado en investigación clínica. La importancia de detectar estos factores adquiere relevancia sobre todo en aquellos pacientes infectados con genotipos 1 y 4. Por éste motivo, nos propusimos analizar cuáles fueron los factores que se asociaron a conseguir RVS respuesta al tratamiento en nuestros pacientes infectados con los genotipos

1 y 4, una vez alcanzada la respuesta intra-tratamiento.

## Material y métodos

Estudio ambispectivo realizado en pacientes mono-infectados por el VHC, tratados con Peg-IFN (alfa 2a/alfa 2b) y ribavirina siguiendo criterios de tratamiento individualizado (a la carta), tanto en dosificación de ribavirina (administrada con dosis de inicio >15 mg/kg) como en duración de tratamiento (48 ó 72 semanas). El período de estudio fue desde 2005 a 2007, durante el cual se registraron en una base de datos protocolizada los sucesivos tratamientos de nuestra consulta del Hospital Costa del Sol.

El protocolo de control durante el tratamiento que se siguió en todos los casos fue el recomendado en guías de práctica clínica: Determinación de RVP al tercer mes, continuidad del tratamiento en aquellos que la conseguían y retirada del mismo en caso contrario. En los casos de obtener RVP pero con CV detectable, se evaluó nuevamente al 6º mes, considerando como no respondedores aquellos que persistían con CV detectable. La ausencia de respuesta suponía retirada de tratamiento.

Se incluyen para el análisis sólo los tratamientos de pacientes mono-infectados por genotipos 1 ó 4 que obtuvieron RVP. Por tanto, se excluyeron del análisis aquellos pacientes considerados como no respondedores (caída < a 2 logaritmos en la CV a semana 12), aunque sí se analizaron aquellos que tuvieron RVP sin negativización de CV, en los que se suspendió el tratamiento por persistencia de la misma en la semana 24. La variable dependiente que se analizó fue la RVS definida como CV negativa después de 24 semanas del fin del tratamiento. En un subgrupo de pacientes se pudo disponer de respuesta virológica rápida (RVR) estimada a semana 4 de tratamiento, considerándose como tal cuando la determinación de RNA-VHC era negativa a semana 4. La cuantificación de carga viral se hizo por PCR-real time, con límite de detección en 15 UI/dl.

Se determinaron las siguientes variables independientes:

1) CV basal: Se definió como alta o baja según un punto de corte en 600.000 UI/dl<sup>9</sup>; 2) Variables demográficas y antropométricas basales (edad, sexo, peso, BMI, raza); 3) Variables analíticas basales e intra-tratamiento (en este caso coincidiendo con la determinación de RNA a 12 semana): Glucemia (mg/dl), AST (UI/dl), ALT (UI/dl), GGT UI/dl, Triglicéridos (mg/dl), Colesterol(mg/dl), Hb (g/dl), neutrófilos (cifra absoluta), recuento de plaquetas, hemoglobina nadir y desarrollo de anemia definida como <10 gr/dl; 4) Condición de cirrosis definida por datos compatibles en la biopsia o datos ecográficos/endoscópicos que hicieran incontrovertible el diagnóstico; 5) Tratamiento previo en caso de que tal tratamiento hubiese llegado a su fin; 6) Dosificación definida como óptima cuando el paciente mantenía dosis de tratamiento a lo largo del mismo, o los cambios en la dosificación se hacían

en función del peso, sub-óptima cuando los pacientes recibían menos dosis de las inicialmente prescritas, bien por falta de adherencia al mismo o por efectos adversos que obligaban a disminuir la dosis de Peg-IFN y/o Ribavirina, y retirada bien por ineficacia o por efectos adversos intolerables para el paciente; y 7) Duración del tratamiento( 48 ó 72 semanas).

El análisis estadístico se realiza con paquete SPSS 11.0, haciéndose el estudio descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas, y de distribución de frecuencias para las cualitativas. En el análisis bivariado se tomó como variable principal el resultado del tratamiento para la comparación de subgrupos, para las variables continuas se utilizó la U de Mann-Whitney para muestras no apareadas y el test de rangos de Wilcoxon para muestras apareada, y en cuanto a las variables cualitativas se utilizó el test de la Chi-cuadrado, o de Fisher en su caso. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

## Resultados

De un total de 120 tratamientos registrados, en el momento del análisis 25 están aún pendientes de resultado de CV al 6º mes post-tratamiento, de los que por tanto no se dispone de RVS. Se alcanzó RVS en 48/95 (50.5%). Del estos 95 pacientes, en 17 no pudimos disponer del dato de CV al 12 semana. De los 78 restantes, en 14 no se alcanzó la respuesta intra-tratamiento (RVP) y por tanto quedaron para el análisis 64 tratamientos. De ellos en 44 se logró RVS, lo que supone el 68.8% y en 20 (31.2%) no se consiguió la misma. Ambos grupos fueron el objeto de nuestro análisis.

Los resultados se resumen en las **tablas 1a y 1b**. En relación a las variables cualitativas, ni el género, ni la carga viral, ni la presencia de cirrosis, ni la condición de naïve o retratamiento, influyeron en la RVS. Aunque la CV basal no alcanzó diferencias significativas, sí se observó una tendencia a mejor respuesta en CV baja respecto a la CV alta (78,9% vs 65.9%). Sólo la dosificación óptima y el haber conseguido una RVR al mes se asociaron a RVS. No obstante, la duración del tratamiento (48 vs 72 semanas) no alcanzó ninguna significación. De destacar que de los 4 pacientes que se curaron del subgrupo de tratados durante 24 semanas, sólo en un caso el motivo de la retirada fue por efectos adversos.

Respecto a las variables cuantitativas representadas en la **tabla 1b**, obtuvimos que de los valores basales, los pacientes con menos edad alcanzaban más frecuentemente RVS, con un diferencial de más de 5 años entre respondedores y no respondedores. También los pacientes con más peso y con mayor BMI (aunque éste sin significación estadística) tuvieron peor respuesta. También los valores basales más elevados de triglicéridos y GGT se asociaron con significación estadística a peor respuesta. No obstante los valores de glucemia basal, aunque fueron más bajos en los respondedores, no alcanzaron significación estadística. Los datos referentes al recuento de las series del hemograma (no reflejados en la tabla), no se asociaron con la obtención de RVS.

**Tabla 1a. Variables cualitativas asociadas a RVS en caso de tener RVP.**

	RVS	n/ N (%)	p
<b>Género</b>			0.6
	Varón	35/52 (67.3%)	
	Mujer	9/12 (75%)	
<b>Carga Viral</b>			0.3
	Alta	29/44 ( 65.9%)	
	Baja	15/19 (78.9%)	
<b>Cirrosis</b>			0.4
	Si	5/8 ( 65%)	
	No	38 /53 ( 71.7%)	
<b>Tratamiento previo</b>			0.2
	Si	5/9 (55.6%)	
	No	39/53 ( 73.6%)	
<b>Adherencia</b>			< 0.01
	Óptima	38/45 ( 84.4%)	
	Subóptima	4/7 ( 57.1%)	
	Retirada	2/11 (18.2%)	
<b>RVR</b>			0.04
	Si	7/8 ( 81.3%)	
	No	12/27 ( 44%)	
<b>Duración</b>			0.4
	< 48 sem	4/14 (32%)	
	48 sem	26/32 ( 81.3%)	
	72 sem	13/17 ( 76.5%)	

De las variables analizadas intra-tratamiento (semana 12), los valores de glucemia más bajos sí se asociaron a RVS, del mismo modo que lo hicieron la AST, la GGT y los triglicéridos. Como se puede deducir, en muchas de estas variables, tanto basales como intra-tratamiento, subyace de fondo un trastorno metabólica. Desafortunadamente el escaso tamaño muestral ha impedido hacer un análisis de regresión logística adecuado, aunque en un intento aplicando las variables con más poder de significación, la única variable asociada a RVS que se extrajo fue la dosificación óptima.

Quisimos analizar si estos parámetros que se encontraban relacionados con la RVS, también se asociaban a la obtención de RVP. Para ello comparamos al grupo 14 paciente no respondedores a semana 12, con 86 en los que sí que se obtuvo RVP. En este caso la adherencia no se incluyó ya que es una variable que se determinó al final del tratamiento, y como podemos observar en las **tablas 2a y 2b**, ninguna de las variables cualitativas tuvo efecto alguno, y

**Tabla 1b. Variables cuantitativas asociadas a RVS en caso de tener RVP.**

	RVS (X-Ds) n= 44	No RVS (X-Ds) n=20	Sig
<b>Edad</b>	41.1 (9.3)	46.2 (7.2)	0.01
<b>BMI</b>	25.2 (3.1)	27.1 (3.1)	0.07
<b>Peso</b>	73.1 (11.1)	81.1 (12.4)	0.03
<b>Glucemia basal</b>	94.8(14.1)	99.5 (16.1)	0.2
<b>Glucemia intratratamiento</b>	95.1 (25.1)	100.4 (12.4)	0.02
<b>AST basal</b>	60.9 (34,5)	58.9 (22.9)	0.66
<b>AST intratratamiento</b>	27.7 (12.2)	36.2 (17.8)	0.05
<b>ALT basal</b>	104.8 (56.3)	75.4 (33.6)	0.06
<b>ALT intratratamiento</b>	27.7 (15.5)	32.7 (21.2)	0.6
<b>GGT basal</b>	48.3 (61.2)	90.6 (62.1)	0.001
<b>GGT intratratamiento</b>	29.2 ( 32.1)	55.8 (62.1)	0.009
<b>TG basal</b>	106.1 (69.7)	140.2( 74.1)	0.04
<b>TG intratratamiento</b>	146 ( 161,1)	282 ( 271)	0.01
<b>Colesterol basal</b>	178.1 (33.1)	182.9 (22.5)	0.4
<b>Colesterol intratratamiento</b>	157.7 (32.8)	164.7 (44.3)	0.8
<b>Dosis (mg/kg)</b>	15.8 ( 2.3)	15.6 (1.6)	0.8

de las cuantitativas, ninguna variable basal de las encontradas como asociadas a RVS se encontró asociada a conseguir RVP. En este caso sólo se encontró, como es lógico suponer, las variables intra-tratamiento del perfil hepático.

## Discusión

El tratamiento con Peg-IFN alfa y ribavirina provoca una respuesta que consta de dos fases, la primera consiste en la eliminación viral de la sangre, que depende de los factores virales, y una segunda de consolidación en la que el objetivo es evitar la recidiva cuando se suspende la medicación. En esta fase probablemente influyan factores del huésped, aunque no se han estudiado suficientemente.

En nuestro estudio hemos constatado que una vez que se obtiene la RVP, hay factores que se relacionan con la consecución de RVS. Uno de estos factores es la edad, de forma que la mediana de edad de los respondedores es más de 5 años menor que la de los no respondedores. Nuestros resultados, en este sentido, coinciden con los descritos en la literatura<sup>2</sup>. No coincide, no obstante, el que no hayamos encontrado influencia del sexo, probablemente debido a que al administrar la dosis de ribavirina en relación al peso, y haber asegurado unas dosis de inicio de al menos 15 mg/kg de peso, garantice que no hallamos infradosificado a los hombres respecto a las mujeres. Es conocido por los estudios de registro el impacto del peso en la eficacia terapéutica<sup>7, 10</sup>, al condicionar la dosificación final. También

en nuestro análisis, el peso aparece como factor de impacto negativo, pero habida cuenta de que no hemos infra-dosificado a los pacientes, probablemente el efecto del peso se deba a que haya de fondo un trastorno metabólico. El BMI, aunque no alcanza significación estadística, también ha resultado mayor en no respondedores que en respondedores (27.1 vs 25.2, p 0.07). Coincidiendo con esto, también los parámetros analíticos basales en los que se ha encontrado significación estadística, como la GGT (p 0.001), o los triglicéridos (p 0.04) se pueden asociar a un sustrato metabólico alterado. Estos parámetros también se repiten cuando se analizan las variables intratratamiento, en las que nuevamente la GGT y triglicéridos son más bajos en respondedores que en no respondedores. En este caso también la mediana de glucemia obtenida es mayor en no respondedores que en respondedores (100.4 vs 95.1, p 0.02). En los últimos años el cuerpo de evidencia de que un estado de insulinoresistencia (IR) se encuentra elevado en la infección por VHC y que además afecta a la severidad de la fibrosis<sup>5</sup>, tiene relación con la carga viral<sup>11</sup> y tiene impacto negativo en la respuesta a tratamiento, es cada vez mayor<sup>6, 12</sup> y no sólo en genotipo 1, sino también en genotipos 2 y 3<sup>13</sup>. En un ensayo clínico multicéntrico español recientemente publicado en el que se exploraba si la adición de metformina al tratamiento combinado mejoraba la respuesta, se pudo constatar como en aquellos casos en los que se conseguía una disminución del HOMA-R por debajo de 2 a la semana 24 se alcanzaba mayor RVS. Aunque desafortunadamente no hemos determinado el HOMA-R en nuestros pacientes, la diferencia en las cifras de glucemia entre respondedores y no respondedores iría en esta línea. También las cifras de transaminasas intra-tratamiento, aún estando en rango de

**Tabla 2a. Variables cuantitativas asociadas a tener RVP.**

	RVP (X-Ds)	No RVP (X-Ds)	Sig
<b>Neutrófilos intratratamiento</b>	1489 (752)	1978 (1056)	0.05
<b>Plaquetas basal</b>	197 (63)	167 (78)	0.01
<b>Plaquetas intratratamiento</b>	142 (55,9)	115 (51,3)	0.04
<b>AST intratratamiento</b>	30.7 (14.2)	39.2 (11.8)	0.007
<b>ALT intratratamiento</b>	30.2 (16.3)	60.4 (38.6)	0.0001
<b>GGT intratratamiento</b>	40.2 ( 44.1)	62.8 (48.1)	0.005

normalidad, son más bajas en los pacientes respondedores que no respondedores.

Respecto a las variables cualitativas, no hemos encontrado influencia estadísticamente significativa en la carga viral basal, el estatus de cirrosis, en la condición de naïve o retratamiento (aunque sólo hay 9 incluidos en éste grupo), ni tampoco en la duración del tratamiento, de manera que la respuesta obtenida tras 72 semanas de tratamiento es similar a la obtenida con tratamientos de 48 semanas (76.5% y 81.3% respectivamente). Sí que ha fluido en la eficacia el haber conseguido una CV indetectable a semana 4 (RVR), que se asoció a RVS en el 81.3 frente al 44% cuando no se obtenía RVR, alcanzando también significación estadística (p 0.04). Aunque no ha sido objeto del análisis de éste estudio, y no se recogen los resultados, si debemos reseñar cuando analizamos la respuesta en los pacientes que no alcanzaron RVR sí que tuvieron diferente RVS los que hicieron tratamiento durante 48 semanas frente a los que hicieron 72 semanas (25% vs 76.9%, p 0.008). La prolongación del tratamiento se ha mostrado eficaz en pacientes en los que no se alcanza RVR en diferentes estudios<sup>14-16</sup>, aunque en el único en el que el diseño se realizó con una hoja de ruta en la que se aleatorizaba a los pacientes respondedores lentos con carga detectable a semana 12 e indetectable a semana 24, no se obtenía ninguna diferencia por intención de tratar entre los que hicieron 72 y 48 semanas de tratamiento (48 vs 43%, respectivamente), aunque a expensas de una menor adherencia al tratamiento en el grupo de prolongación del mismo<sup>17</sup>.

De todas las variables cualitativas determinadas, ha sido la dosificación óptima en la que se ha encontrado asociación con mayor consistencia estadística. Aunque la definición que hemos usado no es equivalente al estándar habitual de adherencia<sup>18</sup> (alcanzar al menos el 80% de dosis durante al menos el 80% del tiempo de duración), nuestra práctica habitual de manejo de estos pacientes en los que disponemos de consultas especializadas con fácil acceso telefónico, soportes de hospital de día para instrucción en el tratamiento y del servicio de farmacia, nos permite afirmar que alcanzamos éste estándar en nuestra práctica clínica diaria. Un reciente estudio ha demostrado que una mejora asistencial redundante en una mejor RVS gracias a un incremento en la adherencia<sup>19</sup>.

Finalmente, hemos comprobado que los factores asociados a la consecución de la RVS cuando se consigue respuesta intra-tratamiento no guarden relación con los encontrados con la obtención de RVP, dando a entender que una vez que se consigue respuesta viral durante el tratamiento, haya factores del huésped que condicionan el conseguir o no la respuesta final.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M,

**Tabla 2b. Variables cualitativas asociadas a tener RVP.**

	RVS	n/ N (%)	p
<b>Género</b>			0.5
	Varón	67/77 (87.3%)	
	Mujer	18/22 (81%)	
<b>Carga Viral</b>			0.3
	Alta	59/70 ( 84.3%)	
	Baja	24/26 (92.3%)	
<b>Cirrosis</b>			0.1
	Si	15/20 ( 75%)	
	No	64 /73 ( 87%)	
<b>Tratamiento previo</b>			0.5
	Si	12/15 (80%)	
	No	68/79 ( 86.1%)	
<b>RVR</b>			0.3
	Si	10/10 ( 81.3%)	
	No	46/51 ( 90.2%)	

- Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-55.
2. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: Who responds less well? *Ann Intern Med*. 2004; 140:370-81.
  3. Ge D, Fellay J, Thompson AL, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401
  4. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005; 128:636-41.
  5. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, Voitot H, Boyer N, Ripault MP et al. Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008; 134:416-23.
  6. Romero-Gómez M., Diago M., Andrade RJ, Calleja JL, Salmerón J, Fernández-Rodríguez CM, et al. Treatment of insulin resistance with metformin in naïve genotype 1 chronic C patients receiving peginterferon alfa-2a plus ribavirin. *Hepatology*. 2009 Dec; 50(6):1702-8.
  7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
  8. Poordad F, Reddy KR, Martin P. Rapid virologic response: a new milestone in the management of chronic hepatitis C. *Clin Infect Dis* 2008; 46:78-84.
  9. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006; 44:97-103.
  10. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-65.
  11. Harrison SA. Correlation between insulin resistance and hepatitis C viral load. *Hepatology* 2006; 43:1168-69.
  12. D'Souza R, Sabin CA, Foster GR. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1509-15.
  13. Poustchi H, Negro F, Hui J, Cua IH, Brandt LR, Kench JG, et al. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *J Hepatol* 2008; 48:28-34.
  14. Sanchez-Tapias JM, Diago M, Escartin P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131:451-60.
  15. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130:1086-97.
  16. Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis C genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46:1688-94
  17. Buti M, Lurie Y, Zakharova NG, Blokhina, NP, Horban A, Sarrazin C, et al. Extending treatment duration in chronic hepatitis C genotype 1-infected slow responders: Final results of the SUCCEED study. *J Hepatol*. 2009; 50 suppl 1: S58
  18. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. International hepatitis interventional therapy group. Adherence to treatment combination therapy enhances sustained response in genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123:1061-69
  19. M. Garcia-Retortillo, I. Cirera, M. Gimenez, C. Marquez, J. Galeras, P. Castellvi, R, et al. The impact of a multidisciplinary support programme on adherence and efficacy of hepatitis C treatment. *J Hepatol* 2008; 48 suppl: S294-S295.

# COMPLICACIONES DE LA COLANGIOPANCREATROGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA (CPRE). IDENTIFICACIÓN, PREVENCIÓN Y MANEJO.

F. J. Gallego-Rojo, F. Gallardo-Sánchez, J. G. Martínez-Cara

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Empresa Pública Hospital de Poniente. El Ejido. Almería. España.

## Introducción

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) es una técnica diagnóstica y sobre todo terapéutica de gran utilidad en el manejo de las enfermedades biliopancreáticas. Se trata posiblemente del procedimiento más complejo de la endoscopia digestiva<sup>1</sup>. No obstante, desde su inicio ha estado estigmatizada por la presencia de complicaciones (sobre todo la pancreatitis aguda, y en menor medida la colangitis, hemorragia postesfinterotomía y la perforación retroperitoneal)<sup>2,3</sup>. Con el desarrollo de técnicas como la ultrasonografía endoscópica (USE) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM), con tasas de complicaciones prácticamente nulas, ha quedado relegada a fines exclusivamente terapéuticos. Además, la implantación de la cirugía laparoscópica en el tratamiento de la coledocolitiasis y coledocolitiasis con un porcentaje de complicaciones bajo, obliga a disminuir las relacionadas con la CPRE<sup>4</sup>. En el momento actual, es necesario hacer un uso racional de todas las herramientas disponibles no invasivas que ayuden al diagnóstico de las enfermedades de las vías biliares y el páncreas. Establecer una clara valoración individualizada de cada paciente e indicación conociendo la relación riesgo-beneficio de la CPRE es fundamental. La realización de una

buena técnica, la experiencia del endoscopista y la identificación precoz junto al correcto manejo de las complicaciones son cruciales en este sentido<sup>5</sup>.

## Frecuencia y clasificación de las complicaciones de la CPRE

La incidencia global de complicaciones relacionadas con la CPRE es variable según las series, oscilando entre un 4-16 %, con una mortalidad del 0-1.5 %<sup>6,8</sup>. La tasa de complicaciones mayores es del 4-5 %<sup>7</sup>. Esta variabilidad es debida a la falta de uniformidad de criterios de la definición de las complicaciones y el pequeño tamaño muestral de muchos estudios<sup>1,3,6</sup>. No obstante, tal y como expone García Cano<sup>9</sup>, el porcentaje real de complicaciones quizás sea mayor del que aparece en la mayoría de los estudios. Por ejemplo, según Baillie y colaboradores, en un estudio prospectivo por medio de una encuesta telefónica realizada en su centro en los 30 días siguientes a la realización de la técnica, la tasa de complicaciones post CPRE llegó al 50 %. La pancreatitis aguda leve expresada como una ligera epigastralgia fue la complicación descubierta con más frecuencia<sup>10</sup>. Otro aspecto importante en este sentido, es la filosofía para imputarse complicaciones. Es llamativo observar como aquellos estudios que analizan fármacos para reducir la pancreatitis aguda post-CPRE, encuentran una tasa de esta complicación en la serie control mayor a los estudios<sup>11</sup>.

Desde el año 1991 existen unos criterios de consenso para definir las complicaciones típicas de la CPRE que ayuden a una identificación y manejo correcto<sup>12</sup>. **Tabla 1.**

### CORRESPONDENCIA

F. J. Gallego-Rojo  
C/Narciso Yepes nº 18.  
Urb. Nueva Aguadulce. Aguadulce, Almería.

fgallegorojo@hotmail.com

**Tabla 1. Definición de consenso y severidad de las complicaciones típicas de la CPRE.**

	Leve	Moderada	Grave
<b>Hemorragia</b>	Hematemesis o melenas, caída de la Hb > 2gr/dl, no necesidad de transfusión	Transfusión (4 unidades o menos), no necesidad de tratamiento angiográfico o quirúrgico	Transfusión (5 unidades o más), necesidad de tratamiento angiográfico o quirúrgico
<b>Perforación</b>	Posible perforación ó escasa fuga de contraste (o colección pequeña), tratable con hidratación, dieta absoluta y antibióticos 3 días o menos	Perforación confirmada con RX, tratada médicamente 4-10 días	Tratamiento médico durante mas de 10 días o necesidad de intervención (drenaje radiológico o cirugía)
<b>Pancreatitis</b>	Dolor típico con elevación de la amilaseemia al menos 3 veces el valor normal 24 horas post-CPRE. Requiere ingreso menor de 3 días	Pancreatitis que requiere ingreso hospitalario 4-10 días	Pancreatitis que requiere hospitalización > 10 días, existencia de complicaciones locales o necesidad de intervención
<b>Infección</b>	Fiebre > 38°C durante > 24-48 h	Fiebre o sepsis que requiere > 3 días de ingreso hospitalario, tratamiento endoscópico o percutáneo	Presencia de shock séptico o necesidad de tratamiento quirúrgico

La frecuencia de las diferentes complicaciones descritas en los trabajos y metanálisis con mayor número de pacientes incluidos se expone en la **tabla 2**<sup>3, 6-8</sup>.

Una clasificación práctica de las complicaciones de la CPRE es diferenciarlas en aquellas directamente relacionadas con la técnica y las indirectas. Las complicaciones directas a su vez se pueden subdividir en precoces (suelen ser también las típicas) como la pancreatitis aguda, la colangitis/colecistitis, la hemorragia postesfinterotomía y la perforación duodenal y tardías con una presentación menos frecuente (estenosis papilar postesfinterotomía, recidiva de coledocolitiasis y colangitis, complicaciones derivadas de la colocación de prótesis biliares

y pancreáticas como son las migraciones y roturas en el interior de los conductos biliopancreáticos).

Las complicaciones indirectas ocurren en órganos alejados del lugar donde se realiza la técnica y son fundamentalmente de tipo cardiopulmonar<sup>13</sup>. En muchas ocasiones están relacionadas con los métodos de sedación empleados y el estado patológico previo del paciente.

### Factores generales de riesgo de complicaciones en la CPRE

Se definen tres grupos de factores de riesgo de

**Tabla 2. Complicaciones detalladas de algunas series de CPRE.**

Características del estudio	Freeman, 1996; Multicéntrico, solo esfinterotomías <sup>6</sup>	Loperfido, 1998; un solo centro <sup>7</sup>	Masci, 2001; multicéntrico <sup>8</sup>	García-Cano, 2003; un solo centro <sup>9</sup>	Christensen, 2004; un solo centro <sup>15</sup>
<b>Número</b>	2347	2769	2444	507	1177
<b>Severidad estudiada</b>	Todas	Moderada-grave	Moderada-grave	Todas	Todas
<b>Porcentaje global complicaciones</b>	9.8 %	4 %	4.95 %	10.85 %	15.9 %
<b>Pancreatitis</b>	5.4 %	1.3 %	1.8 %	5.5 %	3.8 %
<b>Hemorragia</b>	2 %	0.76 %	1.13 %	1.6 %	0.9 %
<b>Perforación</b>	0.34 %	0.58 %	0.57 %	1.4 %	1.1 %
<b>Colangitis</b>	1 %	0.87 %	0.57 %	1.6 %	5 %
<b>Colecistitis</b>	0.5 %	0.1 %	0.2 %		
<b>Mortalidad</b>	0.4 %	0.4 %	0.12 %	0.79 %	1 %

**Tabla 3. Factores descritos que pueden relacionarse con un mayor riesgo de complicaciones en la CPRE.**

Relacionados con el paciente	Endoscopista	Técnicas realizadas
<b>Paciente joven (&lt; 60 años)</b>	Escasa experiencia	CPRE terapéutica
<b>Sexo femenino</b>	< 50 esfinterotomías/año	Precorte
<b>Ausencia de ictericia</b>		Esfinterotomía pancreática
<b>Colédoco &lt; 8 mm</b>		Canulación difícil
<b>Indicación poco clara</b>		Esfinteroplastia con balón sin esfinterotomía
<b>Sospecha de DEO*</b>		Colocación de endoprótesis
<b>Comorbilidad asociada</b>		Dilatación de estenosis
<b>Divertículo yuxtapapilar</b>		
<b>Cirugía gástrica previa</b>		

\*Disfunción del esfínter de Oddi.

complicaciones típicas de la CPRE: relacionados con el paciente, con el endoscopista y con la técnica<sup>14</sup>. En la **tabla 3** se resumen dichos factores.

#### Factores relacionados con el paciente:

Lo más importante es establecer una buena indicación. Los pacientes con mayores riesgos son aquellos que generalmente menos se beneficiarán de una CPRE (o dicho de otra forma, los que menos la necesitan)<sup>16</sup>. Como se ha dicho anteriormente, hay que eludir las CPRE con objetivos exclusivamente diagnósticos y usar métodos menos peligrosos como la USE y la CPRM. En esta misma línea, pacientes del sexo femenino, menores de 60 años con mínima dilatación de la vía biliar o pancreática y dolor abdominal sin ictericia o colestasis bioquímica, tienen un riesgo de complicaciones (fundamentalmente pancreatitis aguda) mayor. Un grupo especial son los pacientes con sospecha de disfunción del esfínter de Oddi (DEO) cuyas tasas de pancreatitis pueden ser superiores al 25 %<sup>17</sup>.

Los pacientes muy enfermos (colangitis graves) y comorbilidades importantes (insuficiencia cardíaca, respiratoria, renal, etc.), inmunodeprimidos y portadores de coagulopatías también tienen una mayor tasa de complicaciones<sup>18</sup>. La presencia de divertículos en el área papilar y otras alteraciones anatómicas (por ejemplo cirugía Billroth II y cirugía de la obesidad) pueden tener también mayor número de complicaciones por las dificultades técnicas asociadas<sup>19</sup>.

#### Factores relacionados con el endoscopista:

Aunque no está establecido completamente, hay muchos estudios que afirman una mayor tasa de éxito y menor porcentaje de complicaciones en aquellos endoscopistas que realizan más de 50 papilotomías al año o más de una papilotomía a la semana<sup>20</sup>. No obstante, estas diferencias no

parecen apreciarse en la tasa de complicaciones graves y mortalidad global.

#### Factores relacionados con la técnica:

En algunos estudios la CPRE terapéutica (relacionadas con la esfinterotomía sobre todo) tiene tasas de complicaciones mayor que la diagnóstica (9.8% vs. 5.3%)<sup>7</sup>. No obstante en otros trabajos las complicaciones más graves pueden llegar a ser ligeramente mayor en la CPRE diagnóstica (0.7% vs. 0.3 %)<sup>14</sup>.

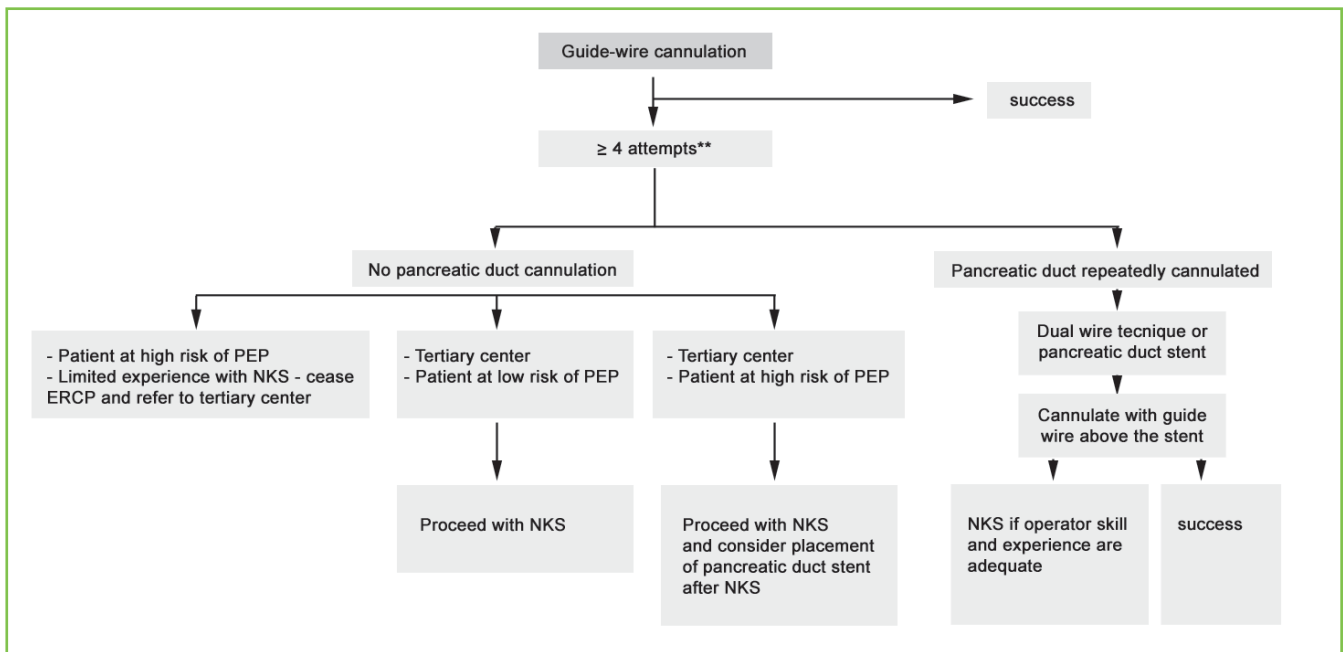
Otros factores de riesgo descritos son la esfinterotomía pancreática (pancreatitis aguda 7%), el uso del precorte (mayor riesgo de pancreatitis, perforación retroperitoneal y hemorragia), la esfinteroplastia con balón sin papilotomía y las colocaciones de prótesis biliares y pancreáticas (colangitis, migración y rotura intraductal)<sup>14</sup>.

En una excelente actualización sobre la canulación biliar publicada recientemente en la revista *Endoscopy* se expone un algoritmo de decisión que refleja la importancia de estos 3 grupos de factores de riesgo descritos (**Figura 1**)<sup>21</sup>.

## Pancreatitis aguda

### Definición de Pancreatitis Aguda:

Dolor abdominal con elevación de la amilasa por encima de tres veces el valor normal en las 24 horas posteriores al procedimiento, y que requiere de al menos dos días de estancia hospitalaria. De este modo, aunque la elevación transitoria de las enzimas pancreáticas se produce de forma frecuente tras la realización de una CPRE (75% de los casos), dicha elevación no siempre está relacionada con la aparición



**Figura 1**

Algoritmo de actuación propuesto durante la canulación biliar. ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. NKS, esfinterotomía de precorte con esfinterotomo de aguja. PEP, pancreatitis post-CPRE. \*\*El número de intentos variará según el riesgo individualizado del paciente de pancreatitis post-CPRE (PEP) y la experiencia del endoscopista<sup>20</sup>.

de una pancreatitis. De igual forma, un grupo significativo de pacientes presentan dolor abdominal sin elevación de la amilasa después del procedimiento. Ninguna de las dos situaciones son por sí mismas diagnósticas de pancreatitis aguda. Se trata de la complicación más frecuente de la CPRE, ocurriendo en un 1,3-7,2% de las series.

Con el objetivo de unificar criterios a la hora de definir y clasificar la pancreatitis aguda post-CPRE se realizó una conferencia de consenso en 1991 gradando dicha

complicación en base a los días de hospitalización y a las intervenciones requeridas: pancreatitis leve: requiere ingreso hospitalario durante 2-3 días. Moderada: hospitalización de 4-10 días. Severas (20%): requieren más de diez días de estancia hospitalaria. Desarrollo de necrosis, pseudoquistes o abscesos, precisando drenaje percutáneo o desbridamiento quirúrgico o resultando en muerte<sup>14</sup>.

El mecanismo fisiopatológico de la pancreatitis aguda no es conocido de forma exacta, si bien parece ser

**Tabla 4. Factores de riesgo para pancreatitis post-CPRE en análisis multivariante.**

Loperfido y cols (1998) <sup>7</sup>	Masci y cols (2001) <sup>3</sup>	Freeman y cols (2001) <sup>22</sup>	Vandervoort y cols (2002) <sup>23</sup>	Christensen y cols (2004) <sup>15</sup>	Cheng y cols (2006) <sup>24</sup>
<b>Edad &lt; 70 años</b>	Edad < 60 años	Sospecha DEO*	Citología CP	Edad < 40 años	Edad < 60 años
<b>No dilatación conducto biliar</b>	Precorte	Canulación difícil	Canulación difícil	Dilatación conducto biliar	Dilatación conducto biliar
<b>Opacificación conducto pancreático</b>	Fallo en extracción de coledocolitiasis	Opacificación conducto pancreático	Dolor durante CPRE	Colocación stent biliar	Nº de inyecciones de contraste del CP
		Sexo femenino			Sospecha DEO
		Pancreatitis post-CPRE previa	Pancreatitis post-CPRE previa		Pancreatitis post-CPRE previa
		Dilatación biliar de papila sin esfinterotomía	Presencia de pancreatitis crónica		Esfinterotomía de la papila menor
		Esfinterotomía pancreática			
		Bilirrubina normal			
		Ausencia de pancreatitis crónica			

\*Disfunción del esfínter de Oddi. En negrita aquellos factores con significación estadística en más de un estudio.

**Tabla 5. Indicaciones sugeridas para la colocación de endoprótesis pancreáticas para evitar la pancreatitis post-CPRE.**

Sugeridas de forma general	Sugeridas ocasionalmente
Sospecha DEO*	Pacientes con bajo riesgo (ancianos, ictericia obstructiva, obstrucción CP)
Pancreatitis post-CPRE previa	Precorte que comienza por encima del orificio papilar (infundubulotomía)
Canulación difícil con manipulación pancreática	Manipulación del CP** con guía en la canulación en pacientes de bajo riesgo
Precorte que comienza en el orificio papilar	Duda sobre la viabilidad en colocar una prótesis pancreática con guía
Esfinterotomía pancreática	
Esfinteroplastia con balón sin esfinterotomía	
Ampulectomía	

\*DEO: Disfunción del esfínter de Oddi; CP: Conducto pancreático.

multifactorial (químico, mecánico, hidrostático, enzimático, microbiológico, térmico). El edema de la papila de Vater producido por la manipulación durante los intentos de canulación desencadena una obstrucción al flujo de salida del jugo pancreático, produciéndose la activación de enzimas proteolíticas intracelulares, la autodigestión del tejido pancreático y la activación de la cascada inflamatoria.

Existen una serie de factores de riesgo en relación a la pancreatitis aguda post-CPRE (Tabla 4). La edad menor de 60 años, la canulación difícil, la opacificación con contraste y el número de inyecciones de contraste en el conducto pancreático, la sospecha de DEO y los antecedentes de pancreatitis post-CPRE son los factores que más se repiten en el análisis multivariante de los diferentes estudios.

### Métodos para reducir la pancreatitis aguda post-CPRE:

Se han ensayado múltiples estrategias con el fin de prevenir la pancreatitis post-CPRE, sobre todo en aquellas exploraciones que a priori presentan factores de riesgo para su desarrollo.

### Selección de pacientes:

Una adecuada selección de los candidatos a realizar una CPRE es probablemente el factor más determinante a la hora de reducir la tasa de pancreatitis aguda. Actualmente disponemos de técnicas de diagnóstico para la patología biliopancreática (ecografía, TAC, CPRM, USE) que han reducido el papel de la CPRE diagnóstica, reservándose casi exclusivamente su utilización con fines terapéuticos. De hecho, tanto la CPRM como la USE presentan una sensibilidad similar a la CPRE para el diagnóstico de coledocolitiasis con una morbilidad mínima.

Como se ha descrito con anterioridad las mayores tasas de complicaciones ocurren en un grupo de pacientes que se van a beneficiar poco o nada de una CPRE. Por lo tanto el método más efectivo para disminuir la pancreatitis post CPRE es no realizar intervenciones innecesarias<sup>24</sup>.

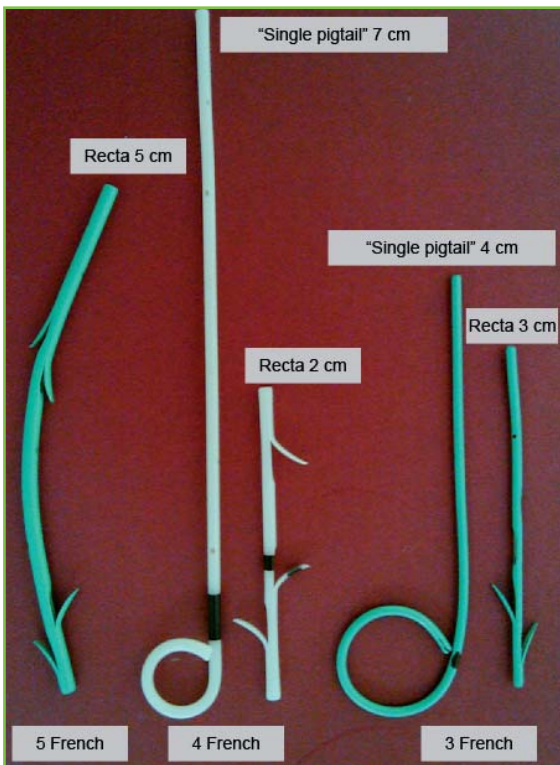
### Profilaxis farmacológica:

Se han propuesto numerosos tratamientos farmacológicos con el fin de reducir la tasa de pancreatitis post-CPRE, aunque de forma práctica el beneficio clínico es prácticamente nulo.

La somatostatina y octreótido reducen la secreción pancreática reduciendo en consecuencia la hipertensión ductal<sup>25</sup>. El gabexate es un inhibidor sintético de la proteasa que también han sido utilizados<sup>26</sup>. No obstante, aunque algunos estudios habían sugerido que tanto la somatostatina como el gabexate podrían reducir la tasa de pancreatitis aguda, un metanálisis reciente no demostró beneficios<sup>27</sup>. El Octreótido incluso incrementa la presión basal del esfínter de Oddi.

La nitroglicerina sublingual o transdérmica es un agente capaz de reducir el espasmo del esfínter de Oddi. Su administración ha resultado efectiva tal y como recogen dos estudios randomizados<sup>28,29</sup>. Presenta la ventaja de su precio y las limitaciones de su utilización en pacientes hipotensos o que toman fármacos antihipertensivos.

El alopurinol bloquea la producción de radicales libres. No demostrado beneficios en estudios randomizados. La interleukina-10 interfiere en la cascada inflamatoria de las citocinas. Los estudios realizados no arrojan resultados concluyentes<sup>30</sup>. La heparina en un estudio sugiere un efecto beneficioso aunque ningún estudio randomizado lo confirma. Los corticosteroides, en tres estudios prospectivos controlados han fracasado a la hora de demostrar beneficios en la utilización de corticoides periprocedimiento. El nifedipino es inefectivo en la prevención de pancreatitis.



**Figura 2**

Prótesis pancreáticas usadas para la prevención de pancreatitis post-CPRE en nuestro centro. De izquierda a derecha: endoprótesis de 5 Fr de polietileno de 5 cm con doble flap interno (se cortan previo a la inserción. Actualmente disponible sin flaps; Wilson Cook Endoscopy); prótesis de 4 Fr de 7 cm con "pig-tail duodenal" sin flaps internos de material blando (Hoobs Medical); prótesis de 4 Fr de 2 cm recta con flap interno de material blando (Hoobs Medical); endoprótesis de 4 cm de 3 Fr con "single pigtail duodenal" sin flap interno y prótesis de 3 Fr de 3 cm de longitud sin flap interno, ambas de polietileno (Wilson Cook Endoscopy).

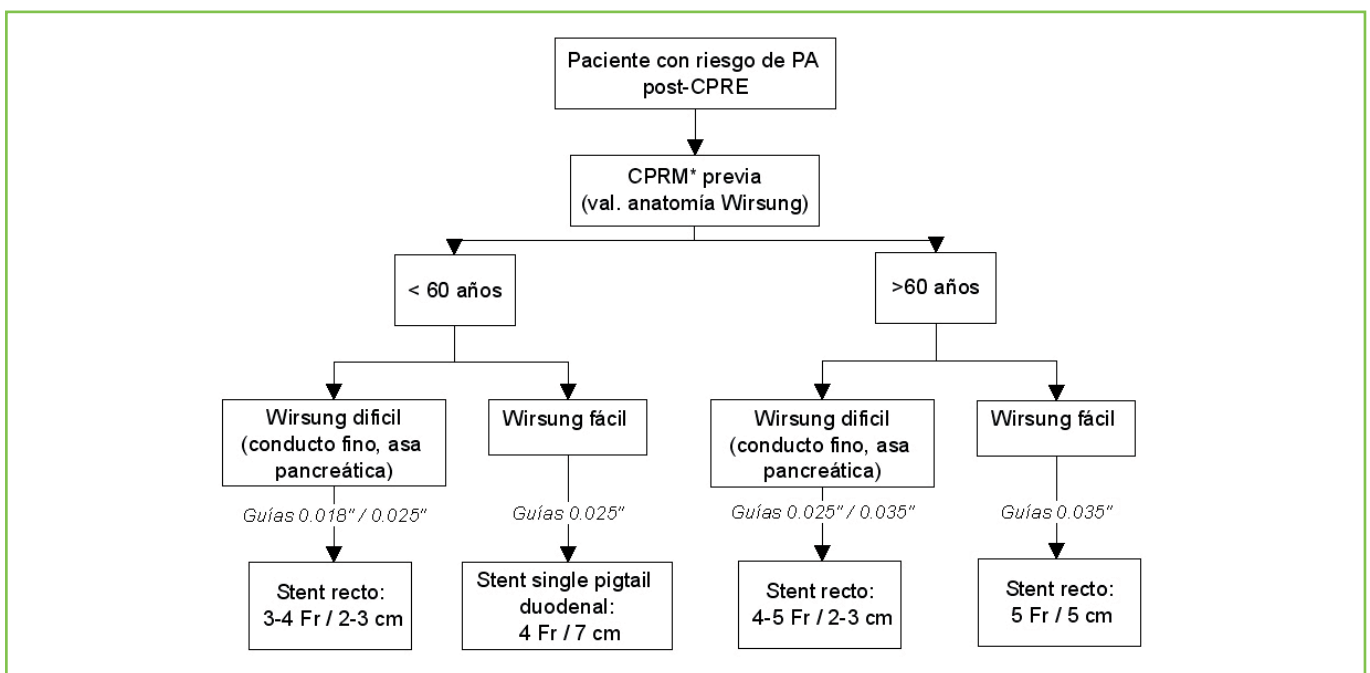
### Factores técnicos durante la realización de la CPRE:

Una canulación difícil se considera como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de pancreatitis. Estudios prospectivos muestran que una canulación selectiva de la vía biliar con guía puede prevenir las inyecciones de contraste en el conducto pancreático y reducir el daño ductal químico o por presión<sup>31</sup>. El daño térmico papilar puede contribuir a la génesis de una pancreatitis aguda post-CPRE. El uso de coagulación causa más daño tisular y edema papilar que la aplicación de corriente de corte pura en algunos estudios aunque otros no ha encontrado diferencias.

### Prótesis pancreáticas:

La colocación de prótesis pancreáticas profilácticas durante unos días es la técnica más efectiva para disminuir de forma significativa la tasa de pancreatitis post-CPRE debido al mantenimiento del flujo del jugo pancreático. De hecho, un metanálisis concluye una reducción en la tasa de pancreatitis aguda post-CPRE de un 18-28% a un 5-14% tras su utilización en un grupo de pacientes con características de alto riesgo<sup>32,35</sup>. No obstante existen una serie de cuestiones no resueltas al respecto. En este sentido es importante identificar el subgrupo de pacientes que realmente se beneficiarían de la colocación de una prótesis pancreática, el tiempo que debe mantenerse la prótesis en el conducto pancreático para ser eficaz, cuales son las potenciales complicaciones asociadas a su colocación y que tipo de guías y prótesis son las adecuadas<sup>36</sup>.

En la **tabla 5** se exponen las indicaciones clínicas sugeridas para la colocación de una prótesis pancreática



**Figura 3**

Algoritmo propuesto en nuestro centro para la colocación de stents pancreáticos profilácticos de pancreatitis post-CPRE. PA, pancreatitis aguda. CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética.

profiláctica. La DEO, la canulación difícil y la esfinterotomía de precorte son las situaciones más comunes.

No está establecido el tiempo que debe mantenerse una prótesis pancreática para ser eficaz, pero parece que unas 3-6 horas para pacientes de riesgo medio y 24-48 horas para pacientes de alto riesgo (DEO) son suficientes. Se han descrito complicaciones relacionadas con la colocación de prótesis pancreáticas como una alta tasa de pancreatitis aguda si el intento de colocación es fallido (29 %) <sup>37</sup>, estenosis del conducto pancreático y desarrollo consecuente de pancreatitis aguda recurrente e incluso pancreatitis crónica <sup>36</sup>. Por fortuna estas complicaciones ocurren con muy poca frecuencia.

Respecto al tipo de guías y prótesis a emplear existe gran controversia. Las características de la prótesis pancreática ideal serían: fácil colocación, permanencia el tiempo necesario para ejercer la prevención, migración distal fácil en 2-3 días que eluda la necesidad de extracción endoscópica posterior, sin riesgo de migración interna y fabricadas con material blando que no produzcan lesiones del conducto pancreático. En nuestro centro se dispone de varios tipos de prótesis, la mayoría rectas de entre 3-5 Fr y de 3-7 cm de longitud (**figura 2**). Para las prótesis de 3 Fr se requiere una guía de 0.018", que no son compatibles actualmente con los sistemas de intercambio rápido y que por lo tanto tienen una longitud de 450 cm que hacen más engorroso su manejo. Las prótesis de 4 Fr se insertan con guías de 0.025" y las de 5 Fr con guías de 0.035", siendo de colocación más fácil y compatibles con dichos sistemas de intercambio. Nuestra sistemática de actuación, siguiendo las recomendaciones de Freeman <sup>37</sup> se basa en las características del paciente (edad e indicación sobre todo), técnica realizada y anatomía del conducto

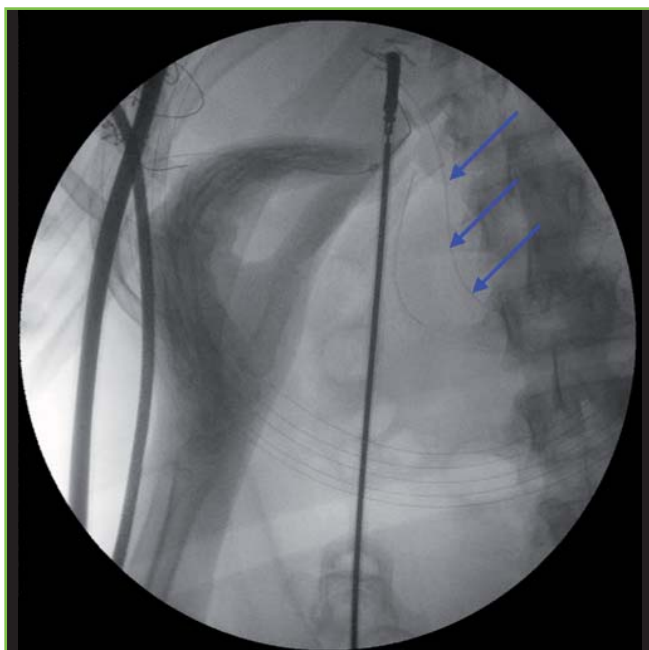
pancreático valorada ésta última con CPRM previa o durante la CPRE (**figura 3**).

### Rendezvous laparoscópico:

Una situación controvertida actualmente, sobre todo con la estandarización de las técnicas laparoscópicas es el manejo de los pacientes con colelitiasis y coledocolitiasis.

Nadie duda que lo ideal sea solucionar conjuntamente ambos problemas en un solo acto intervencionista (colecistectomía laparoscópica y CPRE). No obstante, en la actualidad, esto se realiza en muy pocos centros por varios motivos. En muchos no hay cirujanos que dominen la exploración laparoscópica de la vía biliar y las técnicas de extracción de coledocolitiasis debido a su complejidad y larga curva de aprendizaje <sup>38</sup>. Además, incluso en centros con experiencia, la existencia de coledocolitiasis y colédocos de pequeño calibre (< 8 mm) aumenta claramente el riesgo de lesiones de la vía biliar con graves consecuencias para el paciente. La alternativa para estos enfermos es la realización conjunta de la CPRE y la colecistectomía laparoscópica en un solo acto, pero esta estrategia no suele utilizarse por problemas de tipo organizativo entre los servicios de cirugía y endoscopia digestiva. Por lo tanto, la mayoría de los centros suelen realizar primero la CPRE y posteriormente la colecistectomía laparoscópica.

Existe un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE en esta situación clínica: pacientes jóvenes, sexo femenino, antecedentes de pancreatitis aguda post-CPRE y con un colédoco menor de 8 mm de diámetro <sup>7, 8, 22-24</sup>.



**Figura 4**

Paso transpapilar de una guía "Jagwire" (Boston Scientific) de 0.035" (flechas) a través del conducto cístico (control fluoroscópico) por vía laparoscópica.



**Figura 5**

Captura de guía de 0.035" (Jagwire; Boston Scientific) en duodeno durante el rendezvous laparoscópico con asa de polipectomía.

Con objeto de minimizar el riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE y realizar la colecistectomía laparoscópica en un mismo acto, algunos autores han usado con éxito la denominada técnica de rendezvous laparoscópico<sup>39,43</sup>. Consiste en introducir una guía estándar de CPRE (generalmente de 0.035" tipo "Jagwire" de Boston-Scientific) a través del conducto cístico una vez disecado y tras realizar una pequeña incisión por parte del cirujano, con el objeto de que pase a la 2ª porción duodenal de forma transpapilar y bajo control fluoroscópico (**figura 4**). Una vez conseguido el paso de la guía, el endoscopista introduce el duodenoscopio capturándola con un asa de polipectomía, extrayéndola por el canal de trabajo (**figura 5**). Posteriormente se monta el papilotomo sobre la guía y se realiza la CPRE. A continuación el cirujano finaliza la colecistectomía. La tasa de éxito es superior al 95 % y el porcentaje de pancreatitis aguda es inferior al 1 %. Esto es debido al mínimo traumatismo papilar que se produce con este método de canulación.

En nuestro centro realizamos la técnica con un protocolo específico desde hace año y medio. Tras una serie de 20 casos hemos conseguido la canulación con el método de rendezvous en el 90 % de los casos (se usó el método estándar en las fallidas) y la resolución definitiva del problema en el 85 % (en los 3 casos donde no se consiguió extraer la coledocolitiasis, se colocó una prótesis biliar transitoria, solucionando el problema con una 2ª CPRE estándar a los 2 meses).

### Tratamiento:

El tratamiento de las PA post-CPRE no difiere de las originadas por otras causas. En cualquier caso, un precoz diagnóstico y una hiperhidratación agresiva pueden tener una repercusión importante en la evolución de esta complicación al mejorar la microperfusión de la glándula pancreática y por tanto evitar la progresión del edema a la necrosis.

## Sepsis de origen biliar

Por consenso, se define infección post CPRE a todo proceso febril tras la realización de la técnica mayor de 38° C que no se explica por otras causas. Se considera moderada si requiere ingreso hospitalario superior a tres días tras la CPRE o requiere tratamiento endoscópico o quirúrgico no urgente y grave si aparece shock séptico y precisa tratamiento quirúrgico urgente<sup>12</sup>.

### Colangitis:

Aparece entre el 1-5 % de los pacientes. El principal factor de riesgo asociado es el drenaje incompleto de una obstrucción biliar asociada o no a la colocación de una prótesis, sobre todo en estenosis malignas. Al respecto, los tumores de la bifurcación biliar (Klatskin) son una circunstancia de especial riesgo<sup>44</sup>. En estos casos el drenaje unilateral de uno de los lóbulos hepáticos sin relleno de contraste del otro lóbulo en comparación con el drenaje bilateral tiene un riesgo

de colangitis menor.

Otros factores de riesgo asociados son el drenaje combinado percutáneo y endoscópico, la ictericia franca y el bajo volumen de CPRE del centro que realiza la exploración<sup>6,7</sup>.

Las colangitis tardías se producen generalmente asociadas a una obstrucción o disfunción de una prótesis biliar previamente colocado en patología neoplásica o benigna. Es crucial realizar recambios de prótesis biliares plásticas en periodos menores de 12 semanas con un buen control por parte de la unidad de endoscopia en las fechas programadas al respecto<sup>14</sup>. Con las nuevas prótesis metálicas completamente recubiertas, cuando se usan en estenosis benignas parece razonable recambiarlas a los 6 meses.

### Colecistitis:

Se trata de una complicación rara (0.3 %). La presencia de colelitiasis y el relleno de contraste de la vesícula biliar, la presencia de infiltración tumoral del conducto cístico<sup>6</sup>,<sup>8</sup> y el uso de prótesis metálicas recubiertas parecen incrementar el riesgo.

En pacientes con colelitiasis y coledocolitiasis, cuando la CPRE se realiza antes de la colecistectomía laparoscópica electiva, ésta última se debería realizar con la menor demora posible.

### Uso de antibióticos en la CPRE:

Aunque es común en gran parte de las unidades de endoscopias el uso de antibióticos profilácticos en todas las CPRE, no existen en la bibliografía argumentos para esta práctica. Los estudios que apoyan un ligero beneficio en los resultados globales, realmente demuestran que la mejor herramienta es un drenaje efectivo de la obstrucción biliar<sup>45</sup>.

Cotton y cols usan antibióticos orales (ciprofloxacino 500 mgr vo 2-3 horas antes del procedimiento) en aquellas situaciones donde el riesgo de drenaje incompleto es mayor tras la CPRE (tumores de Klatskin, colangitis esclerosante, etc) y pautan antibióticos intravenosos (especialmente piperacilina y tazobactam) si no se ha conseguido<sup>14</sup>.

Especial mención merece la profilaxis de endocarditis bacteriana. Está indicada en pacientes de alto riesgo (portadores de válvulas cardíacas, endocarditis previa, shunt pulmonar quirúrgico y enfermedades congénitas cianóticas) o riesgo intermedio (disfunción valvular, miocardiopatía hipertrófica, prolapso de la válvula mitral con disfunción valvular asociada)<sup>14</sup>. La pauta habitual recomendada es ampicilina 2 gr. iv (vancomicina 1 gr. iv si existe alergia a los B-Lactámicos) y gentamicina 80 mgr iv 30 minutos antes del procedimiento. A las 6 horas del procedimiento se debe administrar amoxicilina 1 gr. vo o ciprofloxacino 500 mgr vo.

## Hemorragia postpapilotomía

### Definición y clasificación:

La incidencia de la hemorragia postpapilotomía varía en función de la definición aplicada. Si se utiliza la que está basada en la repercusión clínica del paciente (evidencia de hemorragia tras la esfinterotomía en forma de hematemesis o melenas junto a disminución de la hemoglobina superior a 2 gr.)<sup>12</sup> su tasa oscila entre el 0.76-2.3%, pero puede ser mayor del 12% (10-48%), si consideramos las que se producen durante la CPRE y que cesan espontáneamente o con tratamiento endoscópico<sup>46</sup>. Un porcentaje importante de sangrados (puede llegar al 50% en algunas series) se producen de forma tardía (> 14 días).

### Factores de riesgo:

Se han clasificado en tres grupos: dependientes del paciente, factores anatómicos y factores técnicos (tabla 6).

Tras la revisión de la bibliografía (estudios multicéntricos), los factores que se han asociado claramente a la hemorragia post-CPRE son la presencia de coagulopatía no corregida, la anticoagulación en los tres días previos al procedimiento, presencia de colangitis, sangrado al inicio de la realización de la papilotomía y el bajo número de casos por endoscopista<sup>47</sup>.

Otros factores posiblemente asociados sin significación estadística en la mayoría de los estudios son la presencia de cirrosis, la dilatación de la vía biliar, la presencia de un divertículo yuxtapapilar, la realización de esfinterotomía de precorte y la coledocolitiasis<sup>47</sup>.

La toma de aspirina o antiinflamatorios, la presencia de un tumor ampular, la longitud de la esfinterotomía y la ampliación de una esfinterotomía previa no parecen aumentar el riesgo de hemorragia. La esfinteroplastia con balón de gran tamaño previa papilotomía para la extracción de coledocolitiasis puede aumentar ligeramente el riesgo de sangrado.

### Prevención:

Aparte de identificar y corregir los factores de riesgo citados, es fundamental valorar los riesgos de revertir

la anticoagulación respecto a los del sangrado de forma individual en cada paciente.

Identificar las condiciones de riesgo tromboembólico junto a una valoración conjunta con hematología nos ayudará a tomar la decisión de discontinuar la anticoagulación o pautar tratamiento con heparina. En cualquier caso, se requieren unas cifras de plaquetas > 50000 con un INR < 1.5. En las indicaciones urgentes de CPRE (por ejemplo colangitis grave) se requiere el uso de plasma fresco<sup>48</sup>.

Para los pacientes con bajo riesgo tromboembólico, es recomendable suspender el tratamiento anticoagulante entre 3-5 días antes de la esfinterotomía. Si el riesgo es alto, se suspende la anticoagulación oral pautando heparina (generalmente subcutánea) a dosis terapéuticas. La reintroducción de los anticoagulantes en los pacientes de bajo riesgo tromboembólico suele hacerse 3 días después de la CPRE (riesgo de hemorragia en este periodo del 10-15 %). Para los pacientes con alto riesgo la heparina debe mantenerse durante los 3-5 días tras el procedimiento y conjuntamente con los anticoagulantes orales hasta que éstos hayan alcanzado los niveles terapéuticos deseados<sup>49</sup>.

Con respecto al uso de aspirina y otros antiagregantes plaquetarios existe una gran controversia. Parece razonable suspenderlos 3 días antes del procedimiento y durante 7-10 días tras éste cuando haya otros factores de riesgo de hemorragia asociados.

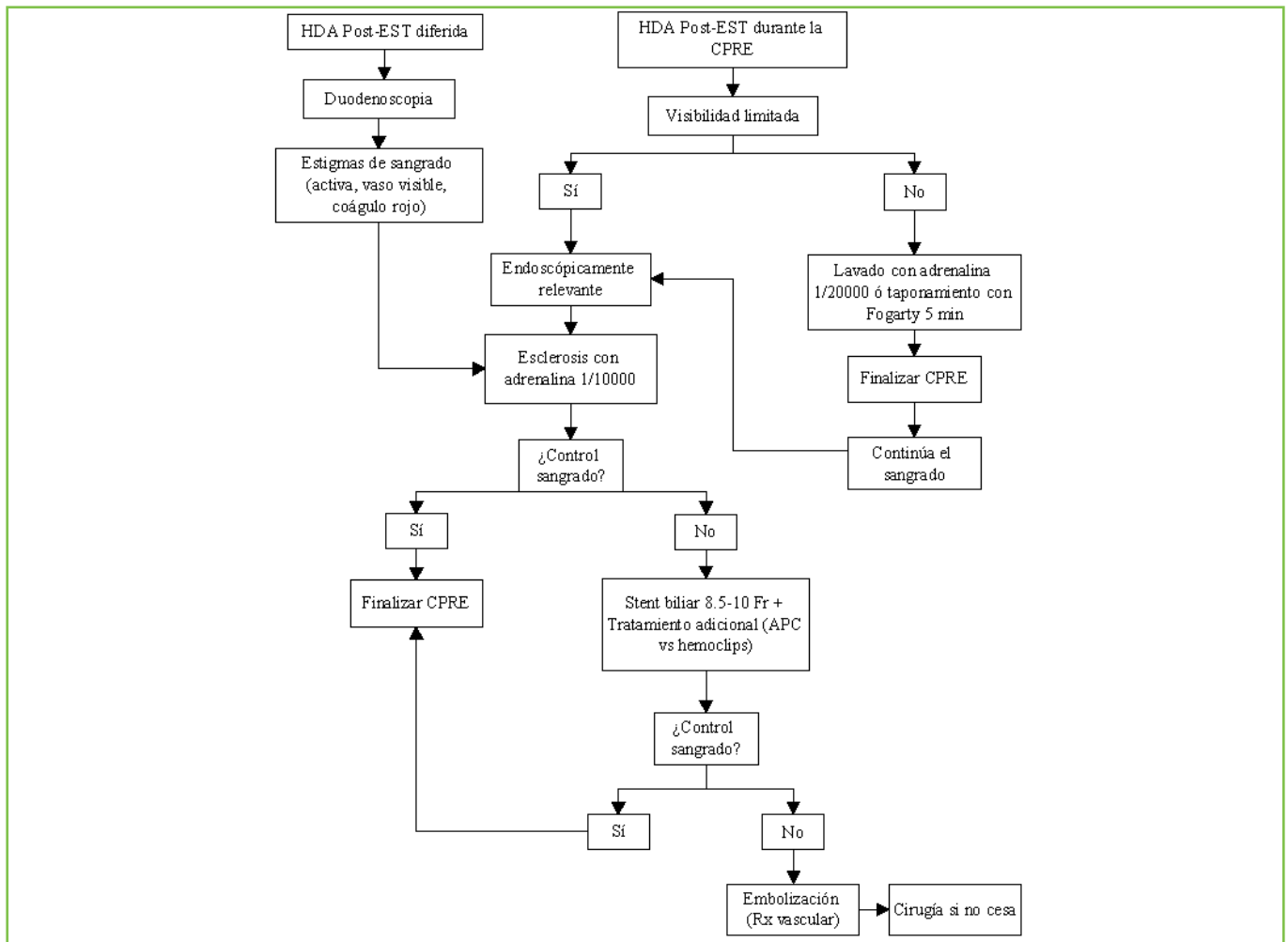
La insuficiencia renal crónica puede ser un factor de riesgo. La disfunción plaquetaria que aparece en esta patología podría ser una de las causas. El tratamiento con desmopresina, hemodiálisis y la corrección de la anemia asociada se han usado como medidas de prevención.

La cirrosis hepática es también un posible factor de riesgo. La corrección con plasma y la administración de plaquetas si su número es menor de 50.000 en las 3 horas previas al procedimiento, son medidas recomendadas.

Otras medidas de prevención son realizar una buena técnica de esfinterotomía (dirección de corte correcto, corte secuencial, evitar cortes amplios en un solo tiempo) y uso de sistemas de mezcla de corriente de corte con coagulación).

**Tabla 6. Factores de riesgo para hemorragia post-CPRE.**

Análisis multivariante		Análisis univariante
Freeman y cols (1996) <sup>6</sup>	Coagulopatía, anticoagulación 3 días antes del procedimiento, colangitis, volumen bajo CPRE, sangrado durante la CPRE	Cirrosis, coledocolitiasis, divertículo periampular, dilatación biliar
Loperfido y cols (1998) <sup>7</sup>	Volumen bajo CPRE	
Masci y cols (2001) <sup>8</sup>	Precorte, estenosis ampular	Colocación de stents
Christensen y cols (2004) <sup>15</sup>	Esfinterotomía, estenosis del conducto pancreático	Coledocolitiasis, extracción de coledocolitiasis



**Figura 6**

Algoritmo para el manejo de la HDA post-esfinterotomía. PA, pancreatitis aguda. CPRM, colangiopancreatografía por resonancia magnética. APC, siglas en inglés de "argón plasma coagulation". EST, esfinterotomía. HDA, hemorragia digestiva alta.

### Tratamiento:

Con fines terapéuticos es recomendable clasificar las HDA postpapilotomía en: endoscópicamente relevantes (campo endoscópico oscuro que impide continuar con la CPRE) y clínicamente relevantes con presentación diferida. Es decir, aquellas situaciones donde habrá que actuar endoscópicamente.

El tratamiento de la HDA postesfinterotomía es similar al usado en la HDA secundaria a úlcus péptico<sup>48</sup>.

Inicialmente, cuando se produce un sangrado tras la papilotomía, es prudente esperar unos dos minutos si es venoso. Si no cede el siguiente paso consiste en lavar con 20 cc de adrenalina diluida con suero salino (1/20000) el área papilar durante otros 2 minutos para posteriormente mantener un balón de Fogarty inflado en la papila (efecto compresivo) durante 5 minutos. Si continúa el sangrado (o es arterial de forma inicial), el siguiente paso es la esclerosis de los márgenes de la papilotomía con adrenalina 1/10000 o 20000, sobre todo en la raíz. El volumen medio utilizado es 5 cc (2-20 cc), evitando las inyecciones en zonas cercanas al orificio pancreático (evita el riesgo de pancreatitis). La

esclerosis se realiza de forma más eficaz cuando se usan agujas especiales con vainas de material más resistentes que el teflón que evitan el colapso del canal por donde se desliza la aguja<sup>50</sup>. La esclerosis es una técnica muy eficaz en alcanzar la hemostasia de la HDA postpapilotomía (96 %) con una tasa de recurrencia de tan solo el 4 %<sup>51</sup>.

Si a pesar del tratamiento esclerosante persiste el sangrado, en nuestro centro, solemos colocar una prótesis biliar de 8.5-10 Fr con el doble objetivo de ejercer una compresión mecánica en la raíz de la papilotomía y servir como referencia para la aplicación de otros métodos endoscópicos (térmicos y/o mecánicos). El tratamiento con argón se ha utilizado con éxito en algunos casos<sup>52</sup>. Los hemoclips aplicados en el vértice de la papilotomía también se han usado en hemorragias de difícil control, sobre todo cuando es arterial. Tienen el inconveniente de que son difíciles de manejar con los duodenoscopios.

Aunque no existe un consenso sobre la estrategia a seguir para las hemorragias persistentes o recidivantes tras el tratamiento inicial, parece razonable un segundo tratamiento endoscópico con un método diferente al inicial (generalmente

**Tabla 7. Clasificación según localización y principal factor de riesgo asociado de las perforaciones relacionadas con la CPRE.**

ALEJADAS DE LA PAPILA	PAPILARES Ó INTRADUCTALES
Hipofaringe (introducción del endoscopio)	Periampulares (esfinterotomía)
Esofágicas (estenosis/dilataciones)	Intraductales (instrumentación con cestas, guías y prótesis)
Gástricas (estenosis y deformidades antropilóricas/dilataciones)	Evidencia de solo aire retroperitoneal
Pared duodenal (impactación prótesis)	

APC–argón plasma coagulation- o hemoclips) y si fracasara, intentar la embolización angiográfica. La necesidad de la cirugía es inferior al 0.5 % de los casos. En la **figura 6** se expone el algoritmo de actuación que realizamos en nuestro centro ante una hemorragia postesfinterotomía.

## Perforaciones relacionadas con la CPRE

Se trata de una complicación poco frecuente (0.3-1.2%) pero que puede tener consecuencias fatales (mortalidad potencial del 5-36 %). Es muy importante reconocer de forma precoz durante el acto endoscópico o en las primeras horas tras su realización esta complicación y manejarla de forma correcta. Una actitud demasiado agresiva (quirúrgica) en algunas perforaciones relacionadas con la papilotomía puede tener consecuencias fatales para el paciente<sup>53, 54</sup>.

### Factores de riesgo:

La realización de una CPRE larga y compleja, la edad superior a los 65 años, estenosis del tubo digestivo alto, la cirugía gástrica tipo Billroth II, una dilatación de la vía biliar extrahepática superior a 14 mm, la sospecha de disfunción del esfínter de Oddi (DEO), la dilatación de estenosis biliopancreáticas, el uso de precorte y la presencia de divertículos yuxtapapilares se reconocen como potenciales situaciones de riesgo<sup>54</sup>.

### Clasificación de las perforaciones relacionadas con la CPRE:

En la **tabla 7** se expone una clasificación simple de las perforaciones relacionadas con la CPRE desde el punto de vista topográfico. Desde el punto de vista temporal y en estrecha relación con el diagnóstico y el tratamiento, estas perforaciones se clasifican a su vez en dos grupos: aquellas identificadas durante el acto endoscópico (suelen estar alejadas de la papila, no relacionadas con la esfinterotomía y requerir en muchos casos tratamiento quirúrgico urgente) y las que se diagnostican tras el acto endoscópico (suelen estar relacionadas con la papilotomía y la instrumentación endoscópica y resolverse en un porcentaje alto de casos con tratamiento conservador).

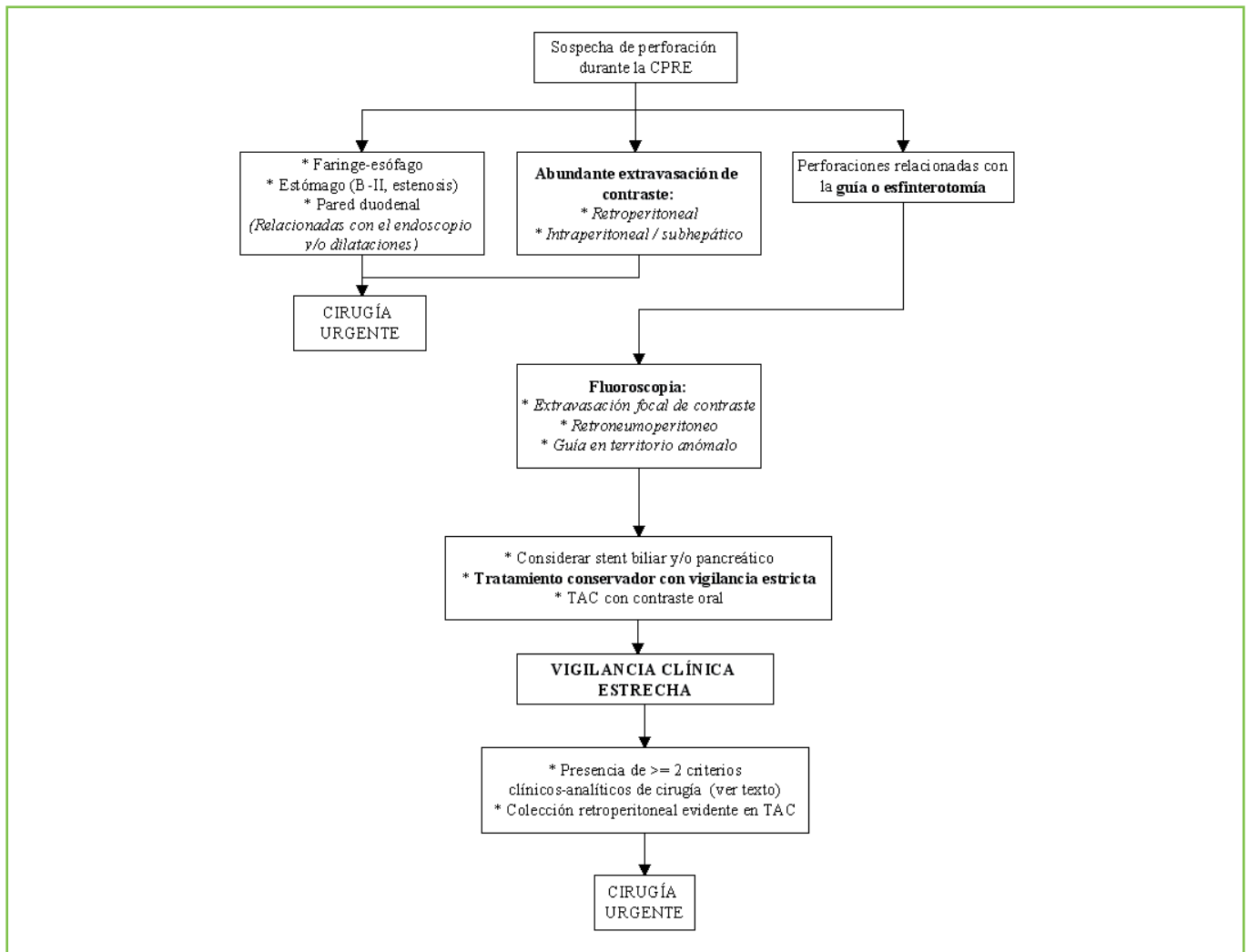
### Diagnóstico:

Las perforaciones que se identifican durante la realización de la CPRE suelen ocurrir en lugares lejanos a la papila y la pared duodenal. Una serie de factores anatómicos y situaciones relacionadas con la endoscopia predisponen a su aparición. Así una introducción difícil del endoscopio en el esófago predispone a la perforación de la hipofaringe y la presencia de estenosis en esófago medio o distal (sobre todo de tipo péptico) a la perforación esofágica. La aparición de enfisema subcutáneo cervical y neumomediastino en la fluoroscopia establece el diagnóstico<sup>53</sup>.

Para las perforaciones gástricas y duodenales, la existencia de deformidades y estenosis antropilóricas y duodenales de tipo péptico, la cirugía Billroth II (riesgo de desgarro de la anastomosis por tracción del asa aferente en la introducción del duodenoscopio) son factores de riesgo relacionados. En estos casos la aparición de neumoperitoneo establece el diagnóstico.

Las perforaciones duodenales relacionadas con la papilotomía se pueden diagnosticar durante la CPRE cuando se aprecian las siguientes alteraciones: visualización fluoroscópica de las guías en territorio anómalo (fuera de los conductos biliar y pancreático), extravasación retroperitoneal o intraperitoneal del contraste y presencia de retroneumoperitoneo (a nivel subhepático y circundando la parte superior de la silueta renal derecha)<sup>5</sup>.

Cuando una vez finalizada la CPRE aparece dolor intenso con o sin signos de irritación peritoneal precoz que no mejora con la emisión de gases y con signos de inestabilidad hemodinámica (hipotensión y taquicardia) hay que sospechar la existencia de una perforación. Analíticamente suele aparecer leucocitosis intensa (generalmente mayor de 20.000 leucocitos/dl) con amilasemia normal o ligeramente elevada (< 3 veces el valor normal) en las 4 horas tras la CPRE (a diferencia de la pancreatitis aguda con la que se puede confundir). En estos casos es necesario realizar un TAC abdominal con contraste oral hidrosoluble ya que valora la presencia de retroneumoperitoneo y aire libre intraperitoneal, la extravasación de contraste a la cavidad retroperitoneal y el volumen extravasado y la presencia de colecciones retroperitoneales. Todos estos datos ayudan de forma decisiva a diferenciar el cuadro de una pancreatitis aguda y establecer la indicación de cirugía.



**Figura 7**

Algoritmo para el manejo de las perforaciones durante la realización de la CPRE.

**Tratamiento:**

Como se ha dicho anteriormente, las perforaciones relacionadas con el endoscopio y lejos de la papila requieren cirugía urgente.

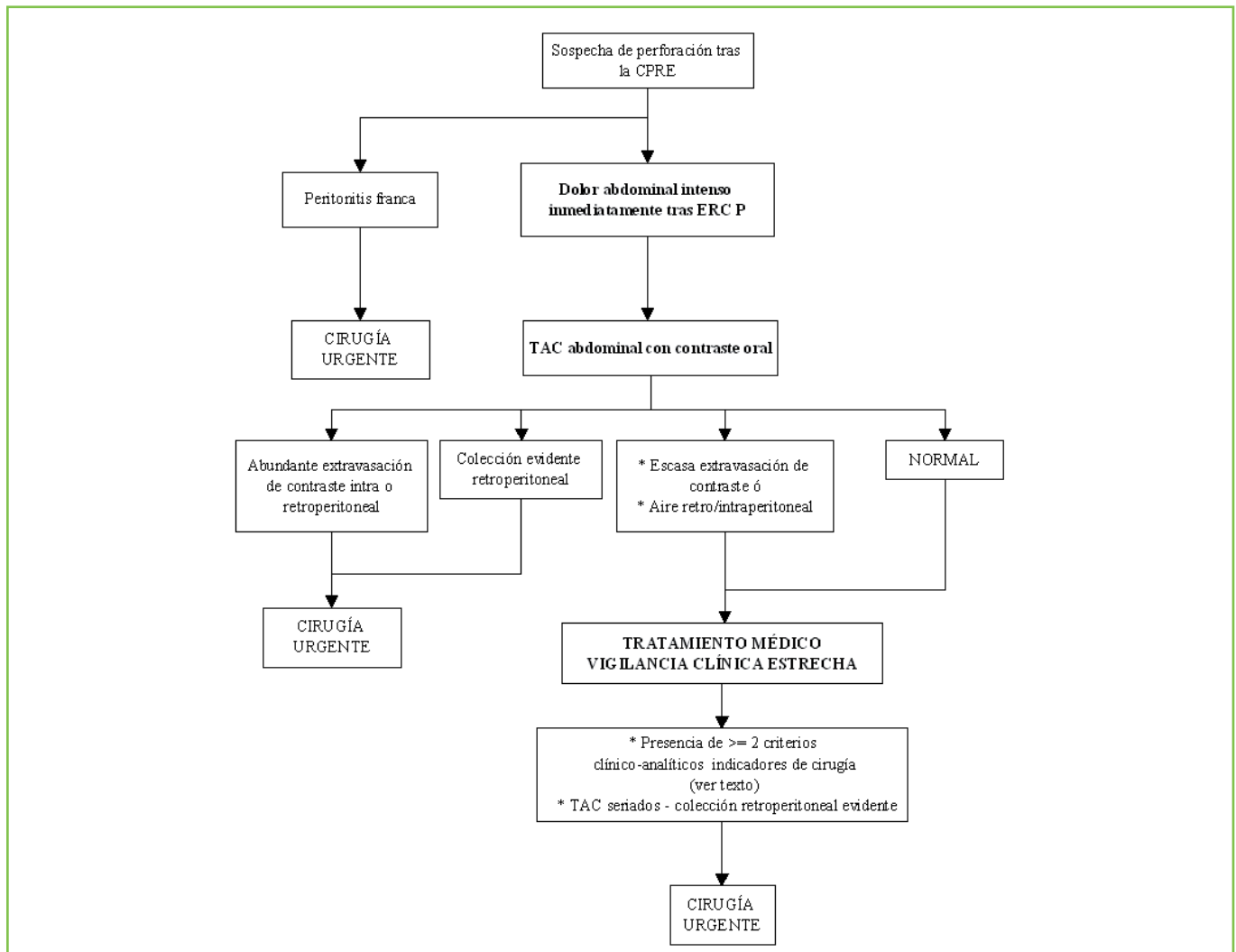
En las perforaciones relacionadas con la papilotomía, si la perforación parece de pequeño tamaño (retroperitoneo, pequeña extravasación de contraste) se recomienda colocar un stent biliar y/o pancreático. Dejar al paciente a dieta absoluta, colocar una sonda nasogástrica a caída libre, hiperhidratación, el uso de antibióticos de amplio espectro por vía iv (cefalosporinas de 3º generación, piperacilina/tazobactam o imipenem; valorando el uso concomitante de aminoglucósidos). Se requiere una vigilancia clínica y analítica estrecha. Las indicaciones de cirugía urgente en estos casos se establecen cuando aparecen dos o más criterios de los que se describen a continuación: irritación peritoneal, hipotensión < 100 mm Hg, hipertermia > 38.5º C, disnea, taquicardia > 100 lpm o leucocitosis >15000 cels/dl.

La presencia de un gran volumen de contraste extravasado y colecciones retroperitoneales en el TAC son también indicación de cirugía. Sin embargo, la presencia de de aire en retroperitoneo/peritoneo o mediastino (independientemente del volumen) no son por si solas indicación de cirugía.

En las **figuras 7 y 8** se expone un algoritmo diagnóstico-terapéutico de las perforaciones diagnosticadas durante la CPRE y en las siguientes horas a su finalización.

**Estenosis papilar postesfinterotomía**

Se trata de una complicación que puede aparecer a los años de realizar la papilotomía con una frecuencia del 1 al 4 %. La definición de esta complicación no está clara. Para algunos autores el criterio es la imposibilidad de extraer un balón de Fogarty inflado a 2 ml por la papilotomía y para otros



**Figura 8**

Algoritmo para el manejo de las perforaciones durante la realización de la CPRE.

se define como la presencia de un orificio postesfinterotomía menor de 5 mm al retirar un balón de Fogarty inflado con dicho diámetro. Se manifiesta clínicamente como colestasis bioquímica, con o sin ictericia, recurrencia de coledocolitiasis y pancreatitis aguda recurrente. El diagnóstico se establece con las alteraciones clínico-analíticas descritas y el hallazgo en las pruebas de imagen (sobre todo ecografía abdominal y CPRM) de una dilatación variable de la vía biliar extrahepática y a veces intrahepática. La CPRE confirma el diagnóstico y se utiliza como herramienta terapéutica. Se distinguen dos tipos de estenosis, la denominada ampular o tipo I, donde la estenosis se limita a la porción intraduodenal del orificio biliar y suele tratarse con una ampliación de la papilotomía y la tipo II, cuya longitud se extiende más proximalmente al conducto biliar y que requiere tratamiento con dilatación con balón y/o colocación de múltiples stents plásticos con objeto de dilatar secuencialmente la estenosis (se realizan recambios de las prótesis cada 3 meses con seguimientos de 1-2 años observando la evolución). Cuando fracasa el tratamiento endoscópico está indicada la cirugía con derivación biliodigestiva<sup>55</sup>.

## Complicaciones cardiopulmonares relacionadas con la CPRE

En los últimos años, la mayoría de las CPREs se realizan con sedación profunda usando fármacos como el propofol, o incluso la anestesia general en casos seleccionados. Los pacientes de edad avanzada con factores de riesgo cardiopulmonares tienen mayor predisposición a este tipo de complicaciones, por lo que es crucial una cuidadosa evaluación preanestésica en colaboración con los anestesiólogos y cardiólogos y una vigilancia estrecha y una monitorización estrecha de las constantes vitales con pulsioxímetro y si es posible con registro electrocardiográfico y capnógrafo<sup>14,9</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Huibregtse K. Complications of endoscopic sphincterotomy and their prevention. *N Engl J Med* 1996; 335: 961-3.
2. Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano

- MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781-8.
3. García-Cano LJ, Gonzalez-Martin JA, Morillas-Arino J, Morillas Ariño J, Pérez García JL, Pérez Vigara MG, et al. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography. A study in a small ERCP unit. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:163-73.
  4. Cohen S, Bacon BR, Berlin JA, Fleischer D, Hecht GA, Loehrer PJ Sr, et al. National Institutes of Health state-of-the-science conference statement: ERCP for diagnosis and therapy, January 14-16, 2002. *Gastrointest Endosc* 2002;56:803-9.
  5. Rochester J. Risks of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and sphincterotomy. *Tech Gastrointest Endosc* 2008;10:14-21.
  6. Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al: Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996; 335:909-18.
  7. Loperfido S, Angelini G, Benedetti G, Chilovi F, Costan F, De Berardinis F, et al: Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Gastrointest Endosc* 1998;48:1-10.
  8. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al: Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:417-423.
  9. García-Cano J. Complicaciones de la CPRE. *Rev ACAD* 2008;12:15-20.
  10. Baillet J. Complications of ERCP, en ERCP and its applications, IM Jacobson, editor. Lippincott-Raven. Filadelfia, 1998:37-54.
  11. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, et al. Medical treatment can diminish pancreatic damages after ERCP: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7.
  12. Cotton PB, Lehman G, Vennes J, Geenen JE, Russell RC, Meyers WC et al. Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus. *Gastrointest Endosc* 1991; 37: 383-93.
  13. García-Cano J. Severe cardiogenic pulmonary edema precipitated by a therapeutic ERCP. *Endoscopy* 2004;36:567-8.
  14. Cotton PB, Leung J. *Advanced digestive Endoscopy: ERCP*, Blackwell Publishing, editor. Massachusetts, 2006:339-403.
  15. Christensen M, Matzen P, Schulze S, Rosenberg J.: Complications of ERCP: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:721-31.
  16. Cotton PB. ERCP is most dangerous for people who need it least. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 535-6.
  17. Freeman ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:S273-82.
  18. Leung JW, Chung SC, Sung JJ, Banez VP, Li AK. Urgent endoscopic drainage for acute suppurative cholangitis. *Lancet* 1989; 1 (8650): 1307-9.
  19. Shemesh E, Klein E, Czerniak A, Coret A, Bat L. Endoscopic sphincterotomy in patients with gallbladder in situ: the influence of periampullary duodenal diverticula. *Surgery* 1990; 107: 163-6.
  20. Rabenstein T, Schneider HT, Nicklas M, Ruppert T, Katalinic A, Hahn EG, et al. Impact of skill and experience of the endoscopist on the outcome of endoscopic sphincterotomy techniques. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 628-36.
  21. Bourke MJ, Costamagna G, Freeman ML. Biliary cannulation during endoscopic retrograde cholangiopancreatography: core technique and recent innovations. *Endoscopy* 2009; 41:612-17.
  22. Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Bjorkman DJ et al: Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 425-434.
  23. Vandervoort J, Soetikno RM, Tham TC, Wong RC, Ferrari AP Jr, Montes H et al: Risk factors for complications after performance of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:652-56.
  24. Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Standards of Practice Committee. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 633-38.
  25. Vila JJ, Jiménez FJ, Prieto C, Borobio E, Juanmartiñena JF, Borda F. Utility of bolus somatostatin administration in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a controlled, non-randomized study. *Gastroenterol Hepatol*. 2006; 29:231-36.
  26. Andriulli A, Leandro G, Niro G, Mangia A, Festa V, Gambassi G, et al. Pharmacologic treatment can prevent pancreatic injury after ERCP: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:1-7.
  27. Andriulli A, Clemente R, Teruzzi V, Suriani R, Sigillito A, Leandro G, et al. Gabexate or somatostatin administration before ERCP in patients at high risk for post-ERCP pancreatitis: a multicenter placebo-controlled randomized clinical trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56: 488-95.
  28. Sudhindran S, Bromwich E, Edwards PR. Prospective randomized double-blind placebo- controlled trial of glyceryl trinitrate in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-induced pancreatitis. *Br J Surg* 2001;88:1178-82.
  29. Moreto M, Zaballa M, Casado I, Merino O, Rueda M, Ramirez K, et al. Transdermal glyceryl trinitrate for prevention of post-ERCP pancreatitis: a randomized double-blind trial. *Gastrointest Endosc* 2003;57:1-7.
  30. Dumot JA, Conwell DL, Zuccaro G, Vargo JJ, Shay SS, Easley KA, et al. A randomized double blind study of interleukin 10 for prevention of ERCP-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2098-102.
  31. Lella F, Bagnolo F, Colombo E, Bonassi U. A simple way of avoiding post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2004 Jun;59:830-4.
  32. Singh P, Das A, Isenberg G, Wong RC, Sivak MV Jr, Agrawal D et al: Does prophylactic pancreatic stent placement reduce the risk of post-ERCP acute pancreatitis? A metaanalysis of controlled trials. *Gastrointest Endosc* 2004; 60:544-50.
  33. Fazel A, Quadri A, Catalano MF, Meyerson SM, Geenen JE.. Does a pancreatic duct stent prevent post-ERCP pancreatitis? A prospective randomized study. *Gastrointest Endosc* 2003;57:291-94.
  34. Harewood GC, Pochron NL, Gostout CJ. Prospective, randomized, controlled trial of prophylactic pancreatic stent placement for endoscopic snare excision of the duodenal ampulla. *Gastrointest Endosc* 2005;62:367-70.
  35. Sofuni A, Maguchi H, Itoi K, Katanuma A, Hisai H, Niido T et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis by an endoscopic pancreatic spontaneous dislodgement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1339-46.
  36. Freeman ML. Pancreatic Stents for Prevention of Post-Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1354-65.
  37. Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004;5:8-14.
  38. Petelin JB. Surgical management of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(Suppl): 183-89.

39. Lella F, Bagnolo F, Rebuffat C, Scalambra M, Bonassi U, Colombo E. Use of the laparoscopic-endoscopic approach, the so-called "rendezvous" technique, in cholecystocholecolithiasis. *Surg Endosc* 2006; 20: 419-23.
40. Huntington TR, Bohlman TW. Laparoscopic biliary guide wire: a simplified approach to choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 1997 Mar; 45:295-7.
41. Hong DF, Xin Y, Chen DW. Comparison of laparoscopic cholecystectomy combined with intraoperative endoscopic sphincterotomy and laparoscopic exploration of the common bile duct for cholecystocholecolithiasis. *Surg Endosc* 2006; 20: 424-27.
42. Rábago LR, Vicente C, Soler F, Delgado M, Moral I, Guerra I, et al. Two-stage treatment with preoperative endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) compared with single-stage treatment with intraoperative ERCP for patients with symptomatic cholelithiasis with possible choledocholithiasis. *Endoscopy* 2006; 38: 779-86.
43. Iodice G, Giardiello C, Francica G, Sarrantonio G, Angelone G, Cristiano S et al. Single-step treatment of gallbladder and bile duct stones: a combined endoscopic-laparoscopic technique. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 336-38.
44. Sherman S. Endoscopic drainage of malignant hilar obstruction: is one biliary stent enough or should we work to place two? *Gastrointest Endosc* 2001;53:681-4.
45. Harris A, Chan CH, Torres-Viera C, Hammett R, Carr-Locke D. Meta-analysis of antibiotic prophylaxis in endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endoscopy* 1999;31:718-24.
46. Mellinger, JD, Ponsky, JL. Bleeding after endoscopic sphincterotomy as an underestimated entity. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:465-69.
47. Freeman, ML. Adverse outcomes of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S273-S282.
48. Lincoln EVVC Ferreira MD, PhD and Todd H Baron MD. Post-Sphincterotomy Bleeding: Who, What, When, and How. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2850-58.
49. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel JL, Goldstein JF, Johanson J. et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55:775-79.
50. Wilcox, CM, Canakis, J, Monkemuller, KE, Bondora AW, Geels W. Patterns of bleeding after endoscopic sphincterotomy, the subsequent risk of bleeding, and the role of epinephrine injection. *Am J Gastroenterol* 2004;99:244-48.
51. Leung JW, Chan FK, Sung JJ, Chung S.. Endoscopic sphincterotomy-induced hemorrhage: A study of risk factors and the role of epinephrine injection. *Gastrointest Endosc* 1995;42:550-54.
52. Oviedo, JA, Barrison, A, Lichtenstein, DR. Endoscopic argon plasma coagulation for refractory postsphincterotomy bleeding: Report of two cases. *Gastrointest Endosc* 2003;58:148-51.
53. Assalia A, Suissa A, Ilivitzki A, Mahajna A, Yassin K, Hashmonai M, Krausz MM. Validity of clinical criteria in the management of endoscopic retrograde cholangiopancreatography related duodenal perforations. *Arch Surg*. 2007; 142(11):1059-64.
54. Enns R, Eloubeidi MA, Mergener K, Jowell PS, Branch MS, Pappas TM, Baillie J. ERCP-related perforations: risk factors and management. *Endoscopy*. 2002; 34(4):293-8.
55. Veldkamp MC, Rauws EA, Dijkgraaf MG, Fockens P, Bruno MJ. Iatrogenic ampullary stenosis: history, endoscopic management, and outcome in a series of 49 patients. *Gastrointest Endosc*. 2007; 66(4):708-16.

# AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS DEL TRACTO SUPERIOR: CÁNCER GÁSTRICO, ESOFÁGICO, PANCREÁTICO, Y BILIAR. ¿HA CAMBIADO ALGO EN LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS?

J. Alcaide-García, R.M. Villatoro-Roldán, D. Pérez-Martín, A. Rueda-Domínguez

Área de Oncología. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

## Resumen

Los tumores del tracto digestivo superior son diagnosticados con frecuencia en estadio avanzado, lo que les confiere un pobre pronóstico. La investigación en estas neoplasias tiene el objetivo de mejorar el control tumoral tras la resección quirúrgica en el caso de enfermedad localizada resecable, y de mejorar la supervivencia y la calidad de vida en el caso de la enfermedad diseminada.

En el cáncer gástrico, la QT perioperatoria se ha establecido como una alternativa a la QT-RT para el tratamiento adyuvante. En la paliación, la adición de taxanos aumenta la eficacia de la QT, pero el incremento paralelo de la toxicidad obliga a seleccionar los pacientes candidatos. El manejo del cáncer de esófago sigue presentando cuestiones pendientes de resolver, tales como la necesidad de cirugía tras la QT-RT concomitante en la enfermedad localizada. En el adenocarcinoma pancreático, la QT adyuvante con gemcitabina ha demostrado su beneficio, y se siguen ensayando

las combinaciones con intención paliativa, principalmente en pacientes con buen estado general. Los tumores del tracto biliar continúan siendo tumores de difícil manejo, con pobres resultados tanto en la adyuvancia como en la paliación, si bien en la enfermedad avanzada se recomienda el uso de QT, en base a los datos disponibles.

El conocimiento de la biología molecular de los tumores ofrece una nueva vía de investigación, desarrollándose nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares, como el EGFR o el HER2.

## Introducción

La oncología del área gastrointestinal abarca un amplio abanico de tumores, diferentes entre sí. Los tumores que afectan al tracto digestivo superior, si bien son menos frecuentes que otros tumores digestivos como el cáncer colorrectal, suponen un importante problema de salud por su alta letalidad. Se han llevado a cabo importantes esfuerzos en investigación, con el objetivo de intentar mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes que se ven afectados. En este trabajo revisaremos los principales avances en el manejo de estos tumores conseguidos en los últimos años. Concretamente destacaremos las novedades en el abordaje del cáncer gástrico, esofágico, pancreático y biliar. También resaltaremos cómo el

### CORRESPONDENCIA

Julia Alcaide - García  
Avda. Carlos Haya. N° 202, BL 2, 3°, P4.  
CP 29010. MÁLAGA.

alcaidejulia@hotmail.com

mejor conocimiento de la biología molecular del cáncer se ha trasladado al campo terapéutico. Esto ha supuesto entre otras novedades, la introducción de nuevos agentes dirigidos contra dianas moleculares, que asociados a los tratamientos clásicos pretenden potenciar el efecto antitumoral.

## Cáncer gástrico

En Europa, el cáncer gástrico ocupa el sexto lugar en incidencia en hombres y el quinto en mujeres<sup>1</sup>. España presenta una tasa estimada para 1998 de 23,04 casos por 100.000 habitantes, algo superior a la media de la Unión Europea. Sin embargo, al analizar la mortalidad en España, este tumor se sitúa en el cuarto puesto en importancia en hombres (por detrás de pulmón, próstata y colon) y el tercero en mujeres (después del de mama y el colorrectal). Su supervivencia sigue siendo mala, inferior al 30% a los 5 años en nuestro país.

La resección quirúrgica del tumor primario es la base del tratamiento para la enfermedad localizada, y la única opción terapéutica con intención curativa, pero sólo se puede ofrecer al 40% de los pacientes. Cuando el tumor se encuentra limitado al estómago y es mínimamente invasivo (estadio IA), la cirugía consigue la curación hasta en el 90% de los casos. Sin embargo, la detección del cáncer gástrico precoz es poco común en los países occidentales. La situación más frecuente al diagnóstico de la enfermedad resecable es que se encuentre localmente avanzada, es decir, cuando el tumor se extiende a través de la pared gástrica, infiltrando más allá de la submucosa, y existen metástasis en los ganglios perigástricos<sup>2</sup>. En estos casos menos del 30% se curan mediante una gastrectomía. Debido a estos pobres resultados, se han buscado nuevas estrategias terapéuticas para aumentar las tasas de curación, como técnicas quirúrgicas más radicales y la administración de tratamientos complementarios basados en radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT), que aumenten la supervivencia<sup>3,5</sup>.

### Cirugía

Las recomendaciones actuales basadas en la evidencia para el tratamiento quirúrgico del adenocarcinoma gástrico localmente avanzado incluyen la resección con márgenes negativos, evitar la gastrectomía total rutinaria (la gastrectomía subtotal, cuando es posible, es preferible a la total, ya que obtiene una supervivencia comparable pero con menor morbilidad), la pancreatectomía y la esplenectomía, a menos que sean necesarias para obtener márgenes libres. Aunque algunos cirujanos son partidarios de la disección ganglionar D2 (principalmente en países asiáticos), la linfadenectomía D1 es la técnica estándar en Occidente. En esta línea, Jansen, et al.<sup>6</sup> defienden la gastrectomía con linfadenectomía D1, pero reseca entre 20-25 ganglios. Por otra parte, se ha estudiado la posibilidad de un abordaje menos invasivo para tumores gástricos precoces muy seleccionados, como la resección endoscópica mucosa (REM), con datos procedentes de centros japoneses fundamentalmente<sup>7</sup>.

## Tratamiento adyuvante

La necesidad de tratamiento adyuvante es manifiesta, ya que la supervivencia a 5 años es del 40% en el cáncer gástrico clásico y del 10% en el de cardias y la unión gastroesofágica, siendo la tasa de recaídas locales del 40%.

Se han publicado varios meta-análisis desde 1990 que examinan el impacto de la QT adyuvante y los dos más recientes muestran una ventaja significativa en la supervivencia con la QT postoperatoria, pero de tan pequeña magnitud que hace cuestionable un claro beneficio clínico<sup>8,9</sup>. Además, ningún estudio aleatorizado prospectivo individual ha demostrado una evidencia convincente a favor de la QT adyuvante sola, si bien los estudios japoneses son discordantes, ya que encuentran beneficio en la supervivencia con la QT adyuvante basada en UFT<sup>10</sup> y recientemente con S1<sup>11</sup>.

El patrón de recaídas en el cáncer gástrico promueve la utilización de RT, ya que el fracaso locoregional (lecho de gastrectomía, anastomosis o ganglios regionales) aparece en el 87% de los casos, siendo el único lugar de recaída en el 53% de los casos<sup>12</sup>.

La quimioterapia y radioterapia combinadas (QT-RT) administradas de forma adyuvante o postoperatoria es el estándar terapéutico en EE.UU. y está aceptada en Europa, sobre todo para pacientes de alto riesgo y con cirugía insuficiente sin una linfadenectomía D1. Está fundamentada en el estudio americano Intergroup 0116 (INT 0116), en el que se obtuvo un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) con el esquema de MacDonald (5-fluoruracilo y leucovorín más radioterapia) frente a control<sup>13</sup>. La mediana de SG fue de 27 meses en el brazo de cirugía sola frente a los 36 meses alcanzados en el brazo de la cirugía seguida de QT-RT, con un HR de muerte de 1,35 (IC 95%: 1,09-1,66; p=0.005) y de recaída de 1,52 (IC 95%: 1,23-1,86; p<0.001) para los pacientes tratados exclusivamente con cirugía. Con un seguimiento mediano de 7,4 años, se mantiene la ventaja significativa con la QT-RT frente a cirugía sola en la SLE (30 vs 19 meses [HR: 1,52; IC 95%: 1,25-1,85 p<0.001]) y en la SG (35 vs 26 meses [HR: 1,31; IC 95%: 1,08-1,61 p=0.006])<sup>14</sup> (**Tabla 1**). Recientemente fueron presentados los resultados tras más de 10 años de seguimiento, confirmando una vez más un beneficio en SG (HR=1.32, p=0.04) y SLE (HR=1.51, p<0.001)<sup>15</sup>. La QT-RT se mostró superior en todos los subgrupos, excepto en pacientes con histología difusa.

Una de las principales críticas al INT 0116 fue la de cuestionar si la técnica quirúrgica empleada fue la adecuada y si la QT-RT únicamente sirvió para mejorar las deficiencias de una cirugía subóptima, ya que se realizó una linfadenectomía D0 en el 54% de los pacientes. Por otra parte, el esquema de QT utilizado es poco eficaz, y este hecho se manifiesta en que el beneficio obtenido se debió principalmente a la reducción de la recaída locoregional, mientras que las diferencias en las recidivas a distancia fueron menos pronunciadas.

**Tabla 1. Quimio-radioterapia adyuvante en cáncer gástrico resecado (Estudio INT 0116).**

		HR	IC 95%	p	Cirugía sola	Cirugía + QT-RT
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>	NEJM	1,52	(1,23-1,86)	<0,001	19 meses	30 meses
	Update	1,52	(1,25-1,85)	<0,001	19 meses	30 meses
<b>Supervivencia global (mediana)</b>	NEJM	1,32	(1,06-1,64)	0,005	27 meses	36 meses
	Update	1,31	(1,08-1,62)	0,006	26 meses	35 meses

Posteriormente, otro importante estudio fase III (el único aparte del INT0116 que ha demostrado una ventaja significativa en SLE y SG), publicado por Cunningham, et al., ha proporcionado una nueva opción de tratamiento para el cáncer gástrico localizado resecable. Se trata del conocido como MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy), en el que se incluyeron 503 pacientes y que comparaba la administración de QT perioperatoria frente a la cirugía sola<sup>16</sup>. La QT consistió en tres ciclos de ECF (epirrubicina, cisplatino y 5-fluoruracilo) preoperatorios seguidos de cirugía y luego tres ciclos postoperatorios. Con una mediana de seguimiento de 4 años, la QT perioperatoria obtenía un beneficio en SLE y SG (HR de muerte: 0,75; IC 95%: 0,53-0,81 p<0.001), siendo la SG a 5 años del 36% para el grupo tratado con quimioterapia perioperatoria y del 23% para el grupo tratado con cirugía exclusiva. También se observó reducción del tamaño tumoral y de la afectación ganglionar en el grupo de la QT perioperatoria. No se produjo aumento de la morbilidad ni de la mortalidad operatoria con la QT, que fue del 46 y 6%, respectivamente, en ambos brazos.

En el congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) celebrado en 2007, se presentaron los resultados finales del estudio fase III ACCORD07-FFCD 9703 de QT perioperatoria basada en cisplatino y 5-fluoruracilo<sup>17</sup>. Se obtuvo un beneficio en SG y SLE de magnitud similar al alcanzado en el estudio MAGIC, consolidando la QT perioperatoria como un tratamiento de referencia en cáncer gástrico operable (Tabla 2).

No existe ningún estudio hasta el momento que compare la QT perioperatoria con la QT-RT postoperatoria. En la actualidad ambos abordajes terapéuticos son aceptados como tratamientos adyuvantes para el cáncer gástrico, en

función de los medios y experiencia de cada centro. Así, por ejemplo, para aquellos que son remitidos para valoración de tratamiento complementario tras haber sido sometidos a resección quirúrgica de su cáncer gástrico, sólo es posible plantear un tratamiento adyuvante con QT-RT. Y en los casos en los que se valore iniciar la secuencia terapéutica con QT, conviene hacer previamente una correcta estadificación del tumor, así como evaluar la situación clínica del enfermo (sangrado activo, disfagia severa u otras circunstancias que puedan comprometer la administración de QT preoperatoria).

### Tratamiento paliativo

Aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer gástrico debutan con enfermedad avanzada, siendo las localizaciones de metástasis a distancia más frecuentes el hígado, el pulmón, el hueso y la carcinomatosis peritoneal. La QT sistémica prolonga la supervivencia, aunque no existe un claro régimen estándar. Varios estudios aleatorizados han comparado la QT frente al mejor tratamiento de soporte, y han demostrado para la QT un beneficio en supervivencia y en calidad de vida, siendo la supervivencia de 7.5-12 meses con QT y de 3-4 meses sin ella<sup>18, 19</sup> (Tabla 3). Los esquemas de QT en combinación han demostrado mayores tasas de respuestas que la monoterapia. Dentro de las distintas combinaciones, se han evaluado numerosos regímenes de QT sin establecer un claro estándar. Los esquemas ECF (epirrubicina, cisplatino, 5-fluoruracilo) y CF (cisplatino, 5-fluoruracilo) son los regímenes más usados en Europa y EEUU respectivamente. El estudio fase III publicado por Webb, et al.<sup>20</sup> comparaba ECF con el estándar entonces: FAMTX (5-fluoruracilo, adriamicina y metotrexato a altas dosis), encontrando una ventaja para el ECF tanto en respuestas objetivas (45 vs. 21%; p=0.0003) como en mediana de SG (8.7 vs. 6.1 meses; p=0.0005).

**Tabla 2. Quimioterapia perioperatoria para cancer gástrico resecable.**

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia a 5 años
<b>Cunningham, et al. (MAGIC)<sup>16</sup></b>	Cirugía	23%
	Cirugía + QT perioperatoria (ECF)	36%
<b>Boige, et al. (FFCD 9703)<sup>17</sup></b>	Cirugía	24%
	Cirugía + QT perioperatoria (CF)	38%

**Tabla 3. Estudios de quimioterapia paliativa en cáncer gástrico metastásico.**

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia global (meses)	Valor de p
<b>Glimelius, et al (18)</b>	Quimioterapia	8	0.12
	Soporte	5	
<b>Pyrhönen, et al (19)</b>	FEMTX	12.3	< 0.0006
	Soporte	3.1	
<b>Webb, et al (20)</b>	ECF	8.9	< 0.005
	FAMTX	5.7	
<b>Van Cutsem, et al (22)</b>	DCF	9.2	0.02
	CF	8.6	

La supervivencia a 2 años fue del 14 y 5%, respectivamente ( $p < 0.03$ ). Otro gran estudio con 574 pacientes con cáncer esofagogástrico confirmaba el beneficio del ECF<sup>21</sup>.

Recientemente, el esquema DCF (docetaxel, cisplatino, 5-fluoruracilo) se mostraba superior en eficacia al compararse con CF en el estudio TAX-325, tanto en tasa de respuestas (TR) (37 vs. 25%), como en tiempo a la progresión (5.6 vs. 3.7 meses) y supervivencia a 2 años (18 vs. 9%)<sup>22</sup>. En un ensayo fase II aleatorizado se comparó directamente con ECF<sup>23</sup>. El estudio incluyó a 81 pacientes y si bien no tenía poder estadístico suficiente para detectar superioridad, sí se observó una tendencia a favor de DCF en términos de eficacia, tanto en respuesta tumoral (37 vs. 26%) como en supervivencia global (mediana de 10.4 vs. 8.3 meses). Sin embargo, también se evidenció una mayor toxicidad en los pacientes tratados con DCF, siendo más frecuente la neutropenia severa y la fiebre neutropénica, por lo que este esquema debe aplicarse en pacientes seleccionados.

Con estos esquemas la mediana de supervivencia es generalmente inferior a 12 meses. La introducción de nuevos fármacos ha dado lugar a combinaciones de QT con irinotecan, oxaliplatino, capecitabina, S-1 y fármacos dirigidos a dianas terapéuticas como bevacizumab y cetuximab, lo que ha conseguido ampliar las opciones terapéuticas y ha demostrado un discreto incremento en la supervivencia. Concretamente,

en el último congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), se esperaba especialmente la comunicación de los resultados del estudio ToGA, cuyos datos preliminares ya habían sido comunicados en ASCO 2008. En este estudio se ha evaluado la tasa de sobre-expresión de Her2 (proteína de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico o EGFR) en cáncer gástrico (22.1%, aunque varía según la localización tumoral y el subtipo histológico), y se aleatorizaba a los pacientes con positividad para Her2 a recibir 6 ciclos de QT con cisplatino y fluoropirimidina (5-fluoruracilo intravenoso o capecitabina oral) con o sin trastuzumab (anticuerpo monoclonal inhibidor de Her2). Se ha evidenciado un aumento de la SG en el grupo cuyo tratamiento incluía trastuzumab (13.5 vs. 11.1 meses,  $p = 0.0048$ , HR 0.74 95% IC 0.6-0.9), con una tasa de respuestas del 47.3% frente al 34.5% de la rama control ( $p = 0.0017$ ), siendo el perfil de seguridad de las dos ramas similar<sup>24</sup>.

### Cáncer de esófago

La planificación del tratamiento del cáncer esofágico precisa de forma especial la participación de un equipo interdisciplinar coordinado, ya que pueden verse involucrados en el manejo de un mismo paciente procedimientos quirúrgicos, endoscópicos, radioterápicos y quimioterápicos.

**Tabla 4. Quimio-radioterapia concomitante en carcinoma escamoso de esófago localizado inoperable en comparación con radioterapia exclusiva.**

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia a 5 años
<b>Araujo, et al<sup>26</sup></b>	QT-RT (Mitomicina, bleomicina y 5-FU)	16%
	RT	6%
<b>Cooper, et al<sup>27</sup></b>	QT-RT (Cisplatino y 5-FU)	26%
	RT	0%

En relación con la progresiva migración a histología de adenocarcinoma que se ha producido en las últimas décadas en los tumores de esófago distal, es conveniente precisar que este tipo histológico es agrupado en muchas series junto con el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica o gástrico, con los que ciertamente comparte aspectos epidemiológicos, pronósticos y terapéuticos. Hoy en día su manejo se equipara al del adenocarcinoma de origen gástrico.

## Enfermedad localizada

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para pacientes con cáncer esofágico en estadio precoz (estadios I y IIA), que suponen sólo un 10% de los casos diagnosticados. Para aquellos casos en los que la cirugía esté contraindicada, se puede valorar el tratamiento combinado con QT-RT, siendo éste superior a la RT sola<sup>25,27</sup> (**Tabla 4**). En los casos en los que el tumor se encuentra confinado a la mucosa exclusivamente, se puede valorar la resección endoscópica. Sin embargo, una mayoría de casos, aproximadamente el 70%, se presentarán con enfermedad localmente avanzada (estadios IIB y III). En estos estadios, la cirugía aislada no es el tratamiento estándar, ya que en muchos de ellos no será posible la resección completa del tumor (un 30% de los pT3 y un 50% de los pT4), y además, incluso consiguiendo la resección completa tumoral, la supervivencia a largo plazo raramente superará el 20%. Por tanto, es preciso un planteamiento más amplio que el abordaje quirúrgico exclusivo, que será diferente en función del subtipo histológico. El cáncer esofágico escamoso, se beneficia de un tratamiento de QT-RT, que aumenta la tasa de resección quirúrgica completa, el control local y la supervivencia, tal y como se ha demostrado en estudios fase III<sup>28,30</sup> y en al menos dos meta-análisis<sup>31, 32</sup>. Algunos autores sugieren que la QT-RT administrada con intención preoperatoria puede aumentar la mortalidad de la cirugía, y dado el alto número de respuestas completas que se obtiene con dicho tratamiento, y que la supervivencia alcanzada a largo plazo (en torno a un 27% de pacientes con cáncer de esófago escamoso) es similar a la obtenida con la QT-RT seguida de cirugía o la cirugía aislada, podría utilizarse la QT-RT como tratamiento definitivo con intención radical (especialmente para tumores del tercio superior), y reservar la cirugía como terapia de rescate en caso de recidiva. Esto se ve apoyado por los resultados del estudio francés FFCD 9102<sup>33</sup> y del alemán reportado por Stahl, et al.<sup>34</sup>, cuyos resultados a largo plazo fueron comunicados en ASCO 2008<sup>35</sup>. En cuanto al adenocarcinoma, no existen datos suficientes acerca del manejo no quirúrgico, por lo que actualmente se propone para su tratamiento un abordaje multimodal, con QT-RT seguida de cirugía. Como vemos, tanto en el caso del cáncer escamoso como en el del adenocarcinoma, siguen existiendo controversias pendientes de resolver.

## Enfermedad avanzada

La mayoría de los casos de cáncer de esófago son diagnosticados en estadio avanzado, con metástasis a nivel locoregional o a distancia, siendo la supervivencia global en estos casos bastante pobre.

Disponemos de varias opciones terapéuticas orientadas a paliar la sintomatología del paciente con enfermedad avanzada. Entre ellas destaca la administración de QT sistémica, la irradiación del tumor primario o determinadas localizaciones metastásicas con intención paliativa, las técnicas endoluminales para paliar la obstrucción esofágica (dilatación esofágica, ablación por láser, terapia fotodinámica, endoprótesis esofágicas...) y el apoyo nutricional.

Con respecto a la QT paliativa, no existe una evidencia firme de que prolongue la supervivencia en estos casos<sup>36</sup>.

Dos estudios fase III han comparado su administración con el mejor tratamiento de soporte, aunque presentan importantes limitaciones metodológicas que dificultan la interpretación de los resultados<sup>37, 38</sup>. El cisplatino y el 5-fluoruracilo son dos de los fármacos más activos en monoterapia, con tasas de respuesta superiores al 20%. Otros agentes que han demostrado ser activos contra el carcinoma de esófago avanzado son paclitaxel, docetaxel, irinotecan y oxaliplatino. En cuanto a la poli-QT, la combinación de cisplatino y 5-fluoruracilo es una de las más investigadas, presentando tasas de respuesta del 20-50%<sup>39</sup>. Es el esquema usado mayoritariamente en cáncer esofágico. Otras asociaciones que han sido testadas mostrando resultados prometedores son las de cisplatino-paclitaxel, cisplatino-irinotecan, irinotecan-docetaxel, fluoruracilo-leucovorín-irinotecan o fluoruracilo-leucovorín-oxaliplatino.

A pesar de la falta de datos concluyentes, la evidencia disponible apoya el uso de QT en el cáncer de esófago diseminado. Sin embargo, son necesarios estudios aleatorizados que demuestren de forma definitiva el beneficio de dicho tratamiento y establezcan cual es el régimen de QT más eficaz. Los intentos por mejorar la paliación y la supervivencia, tales como la incorporación de nuevos fármacos, constituyen por tanto una prioridad en la investigación clínica. Actualmente los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) están en la vanguardia de las nuevas terapias contra el cáncer. El EGFR es un receptor tirosina kinasa que pertenece a la familia ErbB y se encuentra anormalmente expresado y activado en las células tumorales de muchos tipos de neoplasias. Según diversos estudios, la expresión de EGFR en el cáncer de esófago es de un 30-70%. Su expresión es más frecuente en el cáncer esofágico escamoso que en el adenocarcinoma y se ha correlacionado con un peor pronóstico y una menor respuesta al tratamiento convencional<sup>40</sup>. Cetuximab, un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, es uno de los fármacos más prometedores en el tratamiento de los pacientes con cáncer de esófago. Los datos presentados en los últimos congresos internacionales, sugieren que la adición de cetuximab a la quimio-radioterapia es bien tolerada y muestra una actividad prometedora<sup>41, 42</sup>. Asimismo, la asociación de quimioterapia y cetuximab para el tratamiento en primera y segunda línea del cáncer de esófago avanzado es una nueva estrategia con resultados preliminares esperanzadores<sup>43, 45</sup>.

**Tabla 5. Quimioterapia adyuvante para adenocarcinoma de páncreas reseado (Estudio CONKO-01).**

	Observación	Gemcitabina adyuvante	Valor de p
SLE (mediana)	6.9 meses	13.4 meses	p < 0.001
SLE a 5 años	5.5%	16.5%	
SG (mediana)	22.8 meses	20.2 meses	p = 0.05
SG a 5 años	9%	21%	

## Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas exocrino sigue siendo uno de los mayores desafíos para la oncología. Debido a las dificultades para su diagnóstico, la agresividad de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento sistémico suficientemente efectivo, generalmente menos del 5% de los pacientes sobreviven a los 5 años de su detección. Por ello, la tasa de incidencia y de mortalidad son prácticamente equiparables. La gran mayoría de los pacientes se presentan en estadios avanzados, lo que confiere un mal pronóstico, dada la quimiorresistencia de esta enfermedad. La única modalidad terapéutica potencialmente curativa es la cirugía, pero sólo el 20% de los casos que se diagnostican son candidatos a la resección quirúrgica<sup>46</sup>.

### Enfermedad localizada

La cirugía con la resección completa del tumor en los casos en los que la enfermedad se ha diagnosticado en un estadio localizado, proporciona una supervivencia del 18-24% a los 5 años, siendo la supervivencia media de 11-20 meses. El control definitivo es precario debido a que un alto número de casos recurren a nivel local (más del 50%) y a distancia (en torno al 60% de los casos).

Hasta hace poco los tratamientos adyuvantes existentes sufrían de un escaso interés científico entre los oncólogos, con un pequeño número de ensayos, escaso poder estadístico y lagunas metodológicas importantes. El estudio más reciente con el mayor poder estadístico y más correcto metodológicamente con respecto al tratamiento adyuvante del cáncer de páncreas es el estudio CONKO-001 de Neuhaus et al<sup>47</sup> (Tabla 5). Fue llevado a cabo en Europa y compara gemcitabina tras la cirugía vs. observación. Los pacientes fueron estratificados en función de los márgenes quirúrgicos, el tamaño tumoral y la afectación ganglionar. Se observó un incremento en la SLE en el grupo tratado con gemcitabina en comparación con el grupo control (13.4 vs. 6.9 meses) y también en la SG (22.8 vs. 20.2 meses). Además, este beneficio se comprobó en todos los subgrupos, independientemente de los márgenes, el tamaño tumoral o la afectación ganglionar. Los pacientes que más se beneficiaban del tratamiento adyuvante con gemcitabina eran aquellos sin afectación linfática, con menor tamaño tumoral e, inexplicablemente, aquellos con márgenes quirúrgicos afectados por el tumor (R1, SLE 15.8 meses y en cambio R0, SLE 13.1 meses). Sin embargo, el número de pacientes incluidos en el estudio era insuficiente para sacar conclusiones definitivas en cuanto al análisis de subgrupos. Con respecto al escaso incremento observado en la SG (2.6 meses), siendo

el aumento en la SLE de 6.5 meses, puede explicarse por la administración de tratamientos paliativos que previamente no estaban disponibles o se usaban de manera infrecuente.

En la ausencia de un consenso actual, la mejor evidencia científica disponible sugiere que, fuera de cualquier ensayo clínico, la quimioterapia adyuvante con gemcitabina durante 6 meses usando el esquema del estudio CONKO-001 es el tratamiento de elección tras la resección del cáncer pancreático, para todos los pacientes con un aceptable estado general (ECOG ≤ 2).

Basándonos en las recomendaciones de expertos, el tratamiento adyuvante con QT (basada en 5-fluoruracilo y/o gemcitabina) asociada a RT se indicaría para aquellos pacientes con factores de mal pronóstico a nivel locoregional, principalmente en resecciones con márgenes quirúrgicos positivos.

Con respecto al cáncer de páncreas localmente avanzado, el tratamiento óptimo continúa siendo un tema sometido a debate. Aunque la QT es una opción válida para su tratamiento en pacientes con buen estado general y en los que se ha descartado la existencia de metástasis a distancia, se aconseja preferentemente administrar un tratamiento combinado de QT-RT, seguido de QT basada en gemcitabina. Algunos datos sugieren que otra estrategia que podría ser apropiada es la QT seguida de QT-RT de consolidación, lo que permitiría seleccionar a aquellos pacientes que más se podrían beneficiar del tratamiento combinado, tal y como indican los estudios del GERCOR<sup>48, 49</sup>.

### Enfermedad metastásica

El tratamiento del cáncer pancreático avanzado consiste en la quimioterapia sistémica, indicada para aquellos pacientes con estado general adecuado (ECOG 0-2), con el objetivo de paliar síntomas y aumentar la supervivencia. Tras la publicación del estudio de Burris, et al., la gemcitabina se convirtió en el régimen estándar, al demostrarse superior al 5-fluoruracilo en bolo<sup>50</sup>. Posteriormente se han investigado combinaciones de gemcitabina con otros fármacos, tratando de mejorar los resultados obtenidos con la monoterapia. Entre ellas destacan las asociaciones con fluoropirimidinas orales (capecitabina), con platinos y con erlotinib (pequeña molécula inhibidora de EGFR) (Tabla 6). Con capecitabina se obtuvo un aumento tanto en la supervivencia global como en la tasa de respuestas en un estudio fase III que incluyó 533 pacientes<sup>51</sup>. Sin embargo, los resultados de otro estudio

**Tabla 6. Quimioterapia paliativa en el cáncer de páncreas avanzado.**

Estudio	Brazo de tratamiento	Supervivencia global (meses)	Valor de p
Burris, et al	5-FU	4.41	0.0025
	Gemcitabina	5.65	
Cunningham, et al	Gemcitabina	6	<0.05
	Gemcitabina + Capecitabina	7.4	
Herrmann, et al	Gemcitabina	7.2 / 7.4*	0.23 / 0.014*
	Gemcitabina + Capecitabina	8.4 / 10.1*	
Moore, et al	Gemcitabina	5.91	0.038
	Gemcitabina + Erlotinib	6.24	
Colucci, et al	Gemcitabina	7.2	0.38
	Gemcitabina + Cisplatino	8.3	
Louvef, et al <sup>56</sup>	Gemcitabina	6.9	0.15
	Gemcitabina + Oxaliplatino	8.8	

\* PS 90100 (pacientes con buen PS).

fase III no confirmaban la misma conclusión, aunque sí se vio una mejora en la SG en el subgrupo de pacientes con buen estado general<sup>52</sup>. Con respecto a los platinos, estudios aleatorizados y un meta-análisis<sup>53</sup> apoyan su uso añadidos a la gemcitabina, aunque en ASCO 2009 se comunicaban los resultados del grupo italiano de Colucci (GIP-1), donde no se evidencian diferencias significativas en supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasa de respuestas al comparar gemcitabina más cisplatino frente a gemcitabina sola<sup>54</sup>. La combinación gemcitabina-erlotinib fue testada en un estudio aleatorizado del NCI de Canadá, en base a cuyos resultados recibió la aprobación de la FDA y la EMEA<sup>55</sup>. El incremento de la SG obtenido, aunque estadísticamente significativo (HR 0.82, p 0.038), era escaso (en torno a las 2 semanas) y el alto coste económico que supone, cuestiona el papel de este esquema en el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico. Actualmente la recomendación para el uso de combinaciones se limita a pacientes seleccionados, que mantengan un buen estado general.

## Cáncer del tracto biliar

Los tumores del tracto biliar son poco frecuentes e incluyen tanto el colangiocarcinoma como el cáncer de vesícula biliar. La resección quirúrgica completa es la única opción de tratamiento con intención curativa. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado, y sólo el 10% se presentan de forma localizada y son candidatos a la cirugía.

## Enfermedad localizada

Tras la resección quirúrgica completa, el patrón de recidiva más frecuente es a nivel local. Como estrategia para optimizar el control de la enfermedad tras la cirugía, se han propuesto distintos esquemas de RT, QT y QT-RT adyuvantes, sin que ninguno haya probado un claro beneficio en supervivencia hasta el momento. Por lo tanto, en la actualidad no existe evidencia científica suficiente que apoye la utilización rutinaria de dichos tratamientos adyuvantes.

## Enfermedad metastásica

Con respecto a la enfermedad avanzada, la supervivencia de los pacientes con un tumor de vías biliares metastásico o irresecable es inferior a un año. En estos casos la administración de QT es una práctica cada vez más habitual. Varios estudios han demostrado un beneficio con respecto al mejor tratamiento de soporte en términos de supervivencia y calidad de vida<sup>57</sup>. Sin embargo, existen pocos datos acerca de la eficacia de los distintos regímenes de QT, ya que las series publicadas incluyen un escaso número de pacientes, y habitualmente engloban una miscelánea de tumores de vía biliar, páncreas e hígado. Por ello, el tratamiento estándar para los tumores del tracto biliar metastásicos aún no está establecido. Distintos fármacos citotóxicos han sido estudiados con tasas de respuesta inferiores al 30%<sup>58-60</sup>, aunque no se ha demostrado un claro impacto en la supervivencia. Los agentes que han mostrado más actividad son el 5-fluoruracilo, la gemcitabina, los platinos, la capecitabina y el docetaxel.

Existe, por tanto, la necesidad de desarrollar mejores tratamientos sistémicos basados en el mejor conocimiento de la biología molecular de este tumor. Así, por ejemplo, la expresión de EGFR se encuentra aumentada en los tumores del tracto biliar, y su sobre-expresión se asocia a un peor pronóstico<sup>61</sup>. Basándose en estos hallazgos y el potencial papel terapéutico del bloqueo de EGFR, Gruenberger, et al.<sup>62</sup> presentaron en el congreso ASCO 2008 los resultados de un estudio fase II en el que se combinaba quimioterapia (gemcitabina y oxaliplatino o GEMOX) con cetuximab. Se trataron 22 pacientes, obteniéndose una tasa de respuestas del 58%, con una repuesta completa, y una SLP de 9 meses. Interesa destacar, que un 32% de los pacientes inicialmente irresecables pudo someterse a resección quirúrgica con intención curativa tras recibir el tratamiento sistémico.

En conclusión, el tratamiento de los tumores de vías biliares no ha alcanzado un estándar universal, y actualmente consiste en esquemas basados en gemcitabina, platinos y/o fluoropirimidinas. Los datos de actividad de algunas combinaciones con nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares estimulan a continuar la investigación en estos tumores.

## Conclusiones

Los tumores del tracto digestivo superior suelen presentarse en estadio avanzado, lo que les confiere un pobre pronóstico. La investigación en estas neoplasias tiene el objetivo de mejorar el control tumoral tras la resección quirúrgica en el caso de enfermedad localizada resecable, y de mejorar la supervivencia y la calidad de vida en el caso de la enfermedad diseminada.

En el cáncer gástrico, la QT perioperatoria se ha establecido como una alternativa a la QT-RT para el tratamiento adyuvante. En la paliación, la adición de taxanos aumenta la eficacia de la QT, pero el incremento paralelo de la toxicidad obliga a seleccionar los pacientes candidatos. El manejo del cáncer de esófago sigue presentando cuestiones pendientes de resolver, tales como la necesidad de cirugía tras la QT-RT concomitante en la enfermedad localizada. En el adenocarcinoma pancreático, la QT adyuvante con gemcitabina ha demostrado su beneficio, y se siguen ensayando las combinaciones con intención paliativa, principalmente en pacientes con buen estado general. Los tumores del tracto biliar continúan siendo tumores de difícil manejo, con pobres resultados tanto en la adyuvancia como en la paliación, si bien en la enfermedad avanzada se recomienda el uso de QT, en base a los datos disponibles.

El conocimiento de la biología molecular de los tumores ofrece una nueva vía de investigación, desarrollándose nuevos fármacos dirigidos a dianas moleculares, como el EGFR o el HER2. De este modo, el bloqueo de dichos receptores mediante la administración de cetuximab o trastuzumab, asociados a la QT clásica, mejoran los resultados a nivel de tasa de respuestas y supervivencia, sin un aumento excesivo de

la toxicidad. Son necesarios más estudios aleatorizados que confirmen estos resultados y que puedan dar respuesta a las cuestiones aún pendientes de resolver en estos tumores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
2. Siewert JR, Bottcher K, Roder JD, Busch R, Hermanek P, Meyer HJ. Prognostic relevance of systematic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br J Surg* 1993; 80:1015-1018.
3. Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35:1059-1064.
4. Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohyama S, Sasako M, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11:1441-1447.
5. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
6. Jansen EPM, Boot H, Verheij M, van de Velde CJ. Optimal locoregional treatment in gastric cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4509-4517.
7. Miyata M, Yokohama Y, Okoyama N. What are the appropriate indications for endoscopic mucosal resections for early gastric cancer? Analysis of 256 endoscopically resected lesions. *Endoscopy* 2000; 32:773-778.
8. Janunger Kg, Hafstrom L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40:309-326.
9. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, Tassinari D, Imola M, Fabbri P, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002; 88:21-27.
10. Kinoshita T, Nakajima T, Ohashi Y. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur (UFT) for serosa negative advanced gastric cancer: Results of a randomized trial by national surgical adjuvant study of gastric cancer [Abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 24(Suppl):4021.
11. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med* 2007; 357:1810-1820.
12. Gunderson LL. Gastric cancer: patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:150-161.
13. McDonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-730.
14. McDonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90:166-170.
15. Macdonald JS, Benedetti J, Smalley S, Haller D, Hundahl

- S, Jessup J, et al. Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 [SWOG 9008] [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl): 4515.
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
17. Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, Lasser P, Conroy T, Bouché O, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial [Abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25(Suppl):4510.
18. Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol.* 1997; 8:163-168.
19. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587-591.
20. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil vs. fluoruracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261-267.
21. Ross P, Nicolson M, Cunningham D. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin and protracted venous-infusion fluorouracil with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:1996-2004.
22. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991-4997.
23. Roth AD, Fazio N, Stupp R, Falk S, Bernhard J, Saletti P, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25:3217-3223.
24. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, Shen L, Sawaki A, Lordicket F, et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):LBA4509.
25. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 25:CD002092.
26. Araujo CM, Souhami L, Gil RA, Carvalho R, Garcia JA, Froimchuk MJ, et al. A randomized trial comparing radiation therapy versus concomitant radiation therapy and chemotherapy in carcinoma of the thoracic esophagus. *Cancer* 1991; 67:2258-2261.
27. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA Jr, Al-Sarraf M, et al. Chemotherapy of locally advanced esophageal cancer: long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 1999; 281:1623-1627.
28. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:659-658.
29. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-467.
30. Tougeron D, Di Fiore F, Thureau S, Berbera N, Iwanicki-Caron I, Hamidou H, et al. Safety and outcome of definitive chemoradiotherapy in elderly patients with oesophageal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:1586-1592.
31. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26:1086-1092.
32. Urschel JD, Vasan, H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185:538-543.
33. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160-1168.
34. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310-2317.
35. Stahl M, Wilke H, Lehmann N, Stuschke M, German Oesophageal Cancer Study Group. Long-term results of a phase III study investigating chemoradiation with and without surgery in locally advanced squamous cell carcinoma (LA-SCC) of the esophagus [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):4530.
36. Homs MY, v d Gaast A, Siersema PD, Steyerberg EW, Kuipers EJ. Chemotherapy for metastatic carcinoma of the esophagus and gastro-esophageal junction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4:CD004063.
37. Nicolaou N, Conlan AA. Cyclophosphamide, doxorubicin and celestin intubation for inoperable oesophageal carcinoma. *S Afr Med J* 1982; 61:428-431.
38. Levard H, Pouliquen X, Hay JM. 5-Fluorouracil and cisplatin as palliative treatment of advanced oesophageal squamous cell carcinoma. A multicentre randomised controlled trial. The French Associations for Surgical Research. *Eur J Surg.* 1998; 164:849-857.
39. Ajani JA. Contributions of chemotherapy in the treatment of carcinoma of the esophagus: results and commentary. *Semin Oncol* 1994; 21:474-482.
40. Wang KL, Wu TT, Choi IS. Expression of epidermal growth factor receptor in esophageal and esophagogastric junction adenocarcinomas. *Cancer* 2007; 109:658-667.
41. Sgroi MM, Hanna NH, McCollum AD. Preoperative cetuximab and radiation (XRT) for patients (pts) with surgically resectable esophageal and gastroesophageal (GE) junction carcinomas: a pilot study from the Hoosier Oncology Group and the University of Texas-Southeastern [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:4564.
42. De Vita F, Orditura M, Innocente R. Induction primary CT with folfox-4 and cetuximab followed by RT and cetuximab in locally advanced esophageal cancer (LAEC): analysis of preliminary data from B152 Trial [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl):15524.
43. Pinto C, Di Fabio F, Siena S. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced

gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18:510-517.

44. Lordick F, Lorenzen S, Al-Batran S. Cetuximab and cisplatin/5-FU (CF) versus CF in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus (MESCC): a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):4546.

45. Ku GY, Shah MA, Tang LH. Cetuximab (C225) plus irinotecan/cisplatin (CPT/Cis) for CPT/Cis-refractory esophageal cancer [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):15580.

46. Cutsem EV, Aerts R, Haustermans K, Topal B. Systemic treatment of pancreatic cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:265-274.

47. Neuhaus P, Riess H, Post S, Gellert K, Ridwelski K, Schramm H, et al. CONKO-001: final results of the randomized, prospective multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):LBA4504.

48. Huguet F, Andre T, Hammel P. Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2007; 25:326-331.

49. Krishnan S, Rana V, Janjan NA. Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy. *Cancer* 2007; 110:47-55.

50. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997; 15:2403-2413.

51. Cunningham D, Chau I, Stocken DD, Valle JW, Smith D, Steward W, et al. Phase III randomised comparison of gemcitabine (GEM) versus gemcitabine plus capecitabine (GEM-CAP) in patients with advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5513-5518.

52. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, Glimelius B, Bajetta E, Schüller J, et al. Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:2212-2217.

53. Sultana A, Smith CT, Cunningham D, Starling N, Neoptolemos JP, Ghaneh P. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2607-2615.

54. Colucci G, Labianca R, Costanzo F, Gebbia V, Carteni G, Massidda B, et al. A randomized trial of gemcitabine (G) versus G plus cisplatin in chemotherapy-naive advanced pancreatic adenocarcinoma: The GIP-1 (Gruppo Italiano Pancreas-GOIM/GISCAD/GOIRC) study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2009; 27(Suppl):4504.

55. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figuer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1960-1966.

56. Louvet C, Labianca R, Hammel P, Lledo G, Zampino MG, André T, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3509-3516.

57. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, Jacobsson G, Sellström H, Enander LK, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996;7:593-600.

58. Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. *Oncologist* 2008; 13:415-423.

59. Andre T, Reyes-Vidal JM, Fartoux L, Ross P, Leslie M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine and oxaliplatin in advanced biliary tract carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2008; 99:862-867.

60. Koeberle D, Saletti P, Borner M, Gerber D, Dietrich D, Caspar CB, et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced biliary tract cancers receiving gemcitabine plus capecitabine: a multicenter, phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2008; 26:3702-3708.

61. Yoshikawa D, Ojima H, Iwasaki M, Hiraoka N, Kosuge T, Kasai S, et al. Clinicopathological and prognostic significance of EGFR, VEGF, and HER2 expression in cholangiocarcinoma. *Br J Cancer* 2007; 98:418-425.

62. Gruenberger B, Schueller J, Kaczirek K, Bergmann M, Klose W, Bischof M, et al. Efficacy results of cetuximab plus gemcitabine-oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a single centre phase II study [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26(Suppl):4586.

# UTILIDAD DE LAS PRUEBAS DE ALIENTO EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

V.M. Aguilar-Urbano, A. Pérez-Aisa, I.M. Méndez-Sánchez

Unidad de Digestivo. Pruebas funcionales. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. España.

## Introducción

Actualmente se dispone de numerosas técnicas diagnósticas para el estudio de las enfermedades relacionadas con el aparato digestivo. Muchas de ellas son de carácter invasivo, molestas y no exentas de riesgos para el paciente. Dentro del amplio abanico de oferta diagnóstica se encuentran las pruebas del aliento. Estas técnicas no son invasivas, son bien toleradas por el paciente, carecen en general de riesgos y son, además, muy útiles para el diagnóstico de determinadas enfermedades digestivas. Sin embargo, estas pruebas son en general infrutilizadas por los gastroenterólogos.

Las pruebas del aliento detectan la presencia de un isótopo (habitualmente no radiactivo) o una molécula no isotópica (hidrógeno no marcado isotópicamente) en el aire espirado tras la administración, por vía oral, de diferentes soluciones con distintas sustancias marcadas con estos isótopos, y que son sustratos de diferente rutas enzimáticas, lo que ha permitido una aproximación a los mecanismos fisiopatológicos de diversas enfermedades digestivas de una forma indirecta<sup>1</sup>. Diferenciaremos según el isótopo utilizado (carbono o bien hidrógeno) varias alternativas para estudiar aspectos concretos de la fisiopatología digestiva.

## Pruebas de aliento basadas en la determinación de Carbono

### 1. Diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*.

La infección por *H. pylori* representa un factor importante para el desarrollo de ciertas lesiones gastroduodenales, por lo que su identificación es necesaria en la práctica clínica habitual. Los métodos diagnósticos se han dividido tradicionalmente en directos (demostración del microorganismo mediante biopsia gástrica obtenida por endoscopia; siendo ésta la técnica de referencia) e indirectos (se basan en el estudio y detección de ciertas características de la bacteria o de la respuesta inmune del huésped frente a la infección)<sup>1</sup>. De entre las técnicas indirectas, destaca la prueba del aliento con urea marcada (PAU), basada en la capacidad del *H. pylori* de producir ureasa, la cual hidroliza una solución de urea previamente marcada con <sup>13</sup>C ó <sup>14</sup>C, y se produce NH<sub>3</sub> y CO<sub>2</sub>. Este último es absorbido y excretado por los pulmones a través del aire espirado. La prueba con <sup>13</sup>C (isótopo natural y no radiactivo) puede utilizarse, a diferencia de la prueba con <sup>14</sup>C, en niños y embarazadas<sup>2</sup>. La sensibilidad y especificidad diagnósticas de la prueba del aliento son muy elevadas, y se sitúan entre el 90-100%, e incluso con cifras superiores al 95% cuando únicamente se consideran aquellos protocolos metodológicamente más correctos<sup>2, 3</sup>. La elevada sensibilidad podría ser debida a que la PAU valora la totalidad de la mucosa gástrica, a diferencia de los métodos diagnósticos basados en el análisis de la muestra obtenida por biopsia, que están sujetos a la distribución heterogénea del *H. pylori*. No obstante, el empleo de antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los días previos a la realización de la prueba es una causa demostrada de resultados falsos negativos<sup>4</sup>. Se recomienda que transcurran al

#### CORRESPONDENCIA

V.M. Aguilar Urbano  
Unidad de Digestivo. Pruebas funcionales.  
Hospital Costa del Sol  
Crta. Nacional 340, Km-180. 29600 Marbella. Málaga.

drapereza@hotmail.com

menos 4 semanas desde la finalización de un tratamiento con antimicrobianos hasta la realización de la prueba, y al menos 14 días en el caso de los IBP<sup>5,6</sup>. La especificidad de la PAU es también excelente, aunque pueden obtenerse falsos positivos como consecuencia de la existencia en el estómago de otras bacterias productoras de ureasa, aunque la relevancia clínica de este hecho parece ser muy limitada<sup>1</sup>.

Para confirmar la erradicación de *H. pylori* tras el tratamiento, la prueba que se debe emplear dependerá de la enfermedad de base. La PAU confirma precozmente la desaparición de *H. pylori* tras el tratamiento, a diferencia de las técnicas serológicas, que precisan un período prolongado para objetivar el efecto de la erradicación. Es la técnica de elección cuando no es precisa la gastroscopia, debiéndose comprobar al menos 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento<sup>1,7</sup>.

## 2. Diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina.

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es una complicación frecuente de diferentes enfermedades pancreáticas (pancreatitis crónica, fibrosis quística pancreática, pancreatitis aguda grave, cáncer de páncreas), extrapancreáticas (enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn) y tras cirugía pancreática y gastrointestinal<sup>8</sup>. La IPE avanzada se pone de manifiesto a través de la maldigestión de grasas y proteínas con las consecuencias que se derivan de éstas, si bien éstos aparecen cuando existe una pérdida de la función glandular de al menos un 90%. El reconocimiento de la IPE es de gran relevancia clínica, ya que su correcto tratamiento es el único modo de evitar las complicaciones e incluso la mortalidad clásicamente asociadas a los estados de malnutrición<sup>8</sup>. Los paciente con IPE deben ser tratados siempre que presenten grasa fecal > 15 g/día ó esteatorrea sintomática; no obstante datos recientes sugieren que cualquier paciente con maldigestión secundaria a IPE requiere tratamiento enzimático sustitutivo independientemente de su gravedad y de sus manifestaciones clínicas<sup>13</sup>.

En la actualidad existen numerosos métodos para la evaluar la función pancreática exocrina, test directos y test indirectos<sup>9</sup>. Estos últimos se caracterizan por ser más simples y de más sencilla ejecución que las pruebas directas, si bien son menos sensibles para el diagnóstico de los estadios iniciales de IPE. A continuación detallamos estos test, con especial atención al test aliento con Triglicéridos marcados con C<sup>13</sup> (TG-C<sup>13</sup>), una técnica válida y alternativa para el diagnóstico de IPE.

Los denominados test directos<sup>9</sup> se basan en la recogida de jugo pancreático mediante intubación duodenal tras la estimulación de la glándula pancreática.

- Test secretina y Test secretina-ceruleína: Consiste en la cuantificación de la secreción pancreática de enzimas y bicarbonato en muestras de jugo duodenal obtenidas mediante intubación duodenal durante la estimulación submáxima del

páncreas con secretina y/o colecistoquinina o ceruleína. Se trata del test más eficaz para el diagnóstico de IPE, pero con el inconveniente de su invasividad, complejidad y elevado coste, por lo que su empleo queda reducido a unidades especializadas.

- Test de Lundh: Consiste en la cuantificación de la secreción pancreática de enzimas tras la estimulación pancreática de una comida de prueba. La eficacia de este test es inferior al anterior por ello no se trata de un test recomendable y, de hecho, ha sido prácticamente abandonado.

Los denominados test indirectos valoran la función pancreática mediante la determinación de la concentración de enzimas pancreáticas en el suero ó heces, ó bien evaluando la capacidad de digestión de la glándula mediante la administración de una comida de prueba, por lo que no requieren intubación duodenal.

- Cuantificación de grasa fecal, conocido como Test de Van de Kamer<sup>10, 11</sup>: Es el considerado patrón oro. El test consiste en seguir durante cinco días una dieta con un contenido fijo en grasa (entre 80 y 100 g/día) recogiendo la totalidad de las heces durante los últimos tres días. La cantidad de grasa presente en la muestra se determina mediante homogeneización de las heces, hidrólisis de los triglicéridos en ácidos grasos en álcali, acidificación, extracción en disolvente y tritación de los ácidos grasos. Se considera patológico si existe eliminación superior a 7,5 gr/día. Dicha prueba tiene importantes desventajas que limitan su uso en la práctica clínica como es la recogida de heces durante 3 días<sup>11</sup>, el procesamiento posterior y la dificultad de asegurar la ingesta de la grasa adecuada, motivo por el cual se ha relegado a centros específicos y en situaciones clínicas muy concretas.

- Quimiotripsina y Elastasa-1 en las heces: Consiste en la determinación de dichas enzimas en las heces. Ambas sustancias son productos enzimáticos de secreción pancreática que permanecen relativamente estables a través del transporte del tracto gastrointestinal. La determinación de la actividad de la quimiotripsina en heces ha demostrado una buena correlación respecto a las pruebas, mostrando una sensibilidad del 85%. La elastasa-1 tiene un 100% sensibilidad y una especificidad de 93% para insuficiencia pancreática severa, lo cual sugiere una mayor sensibilidad y especificidad en comparación con quimiotripsina.

- Test pancreolauril: Consiste en administrar una comida de prueba con un marcador (dilaurato de fluoresceína) que es hidrolizado por enzimas pancreáticas y sus metabolitos son absorbidos y medidos en suero. Se ha relegado a centros específicos ya que requieren de unidades de exploraciones funcionales dotadas.

- Test aliento con TG-C<sup>13</sup>: Consiste en la administración oral de sustratos marcados con C<sup>13</sup> en una comida prueba para valorar IPE<sup>12, 13, 14</sup>. Estos sustratos son hidrolizados a lo largo del intestino en proporción a la cantidad de actividad de lipasa pancreática liberándose CO<sub>2</sub><sup>13</sup>, que es absorbido y eliminado con el aire espirado. Se cuantifica la eliminación



**Figura 1**

Espectrofotómetro de infrarrojos.

de  $\text{CO}_2^{13}$  mediante espectrofotómetro de infrarrojos (**Figura 1**) ó espectrofotómetro de masas. Este test se realiza según unas recomendaciones especiales: 1) Suspender el tratamiento de enzimas pancreáticas 48 horas antes de la prueba, 2) Recomendaciones dietéticas: No ingesta de maíz, seguir una dieta pobre en fibra, evitar alimentos como el pan de trigo integral, pan de centeno, pan de salvado, arroz integral, frutos secos, legumbres, verduras, hortalizas y fruta fresca, 3) Ayunas de 8 horas y no fumar en las 6-8 horas previas, ni en el transcurso de la prueba, 4) El día de realización del test, tomar un comprimido de metoclopramida oral, con el fin de atenuar en la medida de lo posible el efecto de la variabilidad interindividual del vaciamiento gástrico, y transcurridos 15 minutos, recoger dos muestras basales, e ingerir la comida de prueba (2 biscottes de pan (15 g) con mantequilla (20 g) y triglicéridos  $\text{C}^{13}$  sobre la misma) y un vaso de agua, y cada 30' y por duplicado, recoger muestras de aliento hasta las 6 horas post-ingestión. El análisis se realiza por espectrofotometría de infrarrojos ó masas que mide las concentraciones de  $^{13}\text{CO}_2$  y  $^{12}\text{CO}_2$  en las pruebas de aliento y aplica las proporciones  $^{13}\text{C} / ^{12}\text{C}$  de aquellas al universalmente reconocido estándar de isótopos estables PDB (Pee Dee Belemnite)  $^{13}\text{C}$ . Se consideran resultados del test el valor máximo de  $\text{CO}_2^{13}$  en aire espirado y el área bajo la curva durante las 6 horas del test. La recuperación acumulada de  $\text{CO}_2^{13}$  se considera normal > 58% con espectrofotometría de masas y >35% con espectrofotometría de infrarrojos. Estos resultados presentan una correlación altamente significativa con la concentración fecal de grasa, validada por el grupo de Domínguez-Muñoz<sup>13</sup>.<sup>15</sup>. Este test de función pancreática permite medir la función pancreática exocrina de un modo rápido, no invasivo y eficaz, y puede ser repetido cuantas veces se considere necesario, de forma que puede ser utilizado no sólo para la detección de IPE sino también para la optimización de su tratamiento

individualizado, por lo que se considera una alternativa válida al test de Van de Kamer<sup>15</sup>.

### 3. Pruebas de aliento para la valoración de la función hepática.

Dado el carácter progresivo de las hepatopatías crónicas, resulta de gran interés intentar el desarrollo de una prueba dinámica que permita al clínico estimar la reserva funcional hepática y definir tanto un pronóstico funcional o vital. Esta valoración funcional podría servir como criterio para determinar el momento preciso de una determinada acción terapéutica. Se han diseñado numerosos métodos que tratan de valorar la función hepática mediante su correlación con diversas rutas metabólicas de predominio hepático. Estas son capaces de confirmar los datos clínico biológicos, de evaluar la actividad de unas rutas enzimáticas concretas y de determinar el impacto de diversas sustancias, farmacológicas o tóxicas sobre una ruta metabólica específica<sup>2</sup>.

- Prueba de aliento en la valoración de la actividad del chito romo P-450. La aminopirina marcada con  $^{13}\text{C}$  tiene una demetilación que sólo depende de la actividad de este citocromo por lo que resultaría fácil determinar su actividad, pero no se ha conseguido demostrar una adecuada correlación con el grado funcional Child-Pugh y se han objetivado interacciones con algunos fármacos<sup>16,17</sup>. Por el contrario, la cafeína marcada con  $^{13}\text{C}$  ha demostrado una buena correlación con la escala funcional de Child-Pugh<sup>18</sup> y también se ha utilizado para determinar el fenotipo en el marco de estudios orientados a detectar posibles interacciones farmacológicas relacionadas con citocromo P-450.

- Prueba de aliento en la valoración de la actividad de las enzimas citosólicas: Hay varias moléculas cuyo metabolismo acontece a nivel del citosol del hígado y estas son susceptibles de ser administradas de forma oral o intravenosa para evaluar la función metabolizadora del hígado que estará disminuida en el contexto de la hepatopatía crónica. La tirosina y la fenilalanina marcadas han demostrado estrecha correlación entre la excreción acumulada de  $^{13}\text{C}$ -fenilalanina a los 45 minutos y el grado histológico de fibrosis según el sistema METAVIR<sup>19</sup>. Se ha empleado la capacidad de eliminación de galactosa para la valoración de la reserva funcional hepática, pero es necesaria la administración intravenosa y repetidas extracciones para su evaluación. La prueba de aliento basada en el metabolismo de la galactosa ha evitado estos inconvenientes y ha demostrado valora pronóstico en la monitorización de la lesión hepática aunque sus inconvenientes estriban en su variabilidad interindividual y en la posible interacción con la hiperglucemia propia de los pacientes diabéticos mal controlados y la interacción con algunos fármacos<sup>20</sup>.

- Prueba de aliento en la valoración de la actividad de las enzimas mitocondriales: Existen varias patologías cuyo origen estriba en un defecto metabólico de las vías enzimáticas mitocondriales del hígado y cuyo sustrato histológico es la esteatosis microvesicular. Puede suceder en el contexto de la gestación, el síndrome de Reye, la toxicidad mediada

por algunos fármacos (ácido valproico, tetraciclinas) y en el enolismo. Para valorar la actividad de diversas rutas enzimáticas mitocondriales se han desarrollado diferentes pruebas de aliento<sup>21</sup>. El ácido cetoisocaproico marcado con <sup>13</sup>C ha servido para monitorizar esta función hepática en alcohólicos e incluso para distinguir la esteatosis hepáticas de origen enólico de las de origen no enólico<sup>22</sup>. La <sup>13</sup>C-metionina se ha utilizado para monitorizar la función hepática mitocondrial en cirróticos enólicos y en pacientes con hepatopatía de otro origen, o para monitorizar la función hepática en casos de intoxicación aguda por ácido valproico<sup>23</sup>.

#### 4. Pruebas de aliento en motilidad gastrointestinal.

Los aspectos de la motilidad gastrointestinal en los que más se ha trabajado son el tiempo de vaciamiento gástrico y el tiempo completo de tránsito orocecal<sup>2</sup>.

- Tiempo de vaciamiento gástrico: Los métodos escintigráficos que se utilizan para su valoración son complicados e incómodos, por lo que se ha desarrollado varias pruebas de aliento que alcanzan una buena correlación con los métodos clásicos de forma cómoda y sencilla. El empleo del ácido octanoico marcado con <sup>13</sup>C resulta el método más reproducible y menos operador dependiente habiendo sido empleado en estudios con interés fisiopatológico, en estudios en los que se ha determinado la influencia de la cantidad o el comienzo de la ingesta en el vaciamiento gástrico<sup>24</sup>.

- Tiempo de tránsito orocecal: No hay mecanismos enzimáticos en el intestino que permitan la digestión de un azúcar como la lactulosa, el sorbitol o la propia glucosa así que estos llegan intactos al colon donde son digeridos por la flora produciendo hidrógeno y metano, dos gases que convenientemente marcados pueden permitir estimar el tránsito digestivo<sup>25</sup>. Pero estos procedimientos pueden presentar inconvenientes técnicos, ya que por sus propiedades osmóticas pueden acelerar el tránsito orocecal por lo que es necesario emplear la menor dosis posible que permita una correlación adecuada con el patrón oro. Recientemente se ha propuesto una prueba de aliento basada en la inulina con hidrógeno marcado, que no presenta los inconvenientes del test de la lactulosa y mantiene buena correlación con los métodos escintigráficos<sup>26</sup>. Se ha propuesto que la combinación de un test de aliento con hidrógeno marcado con otro basado en el <sup>13</sup>C-acetato podría aumentar la eficacia de estos procedimientos para la detección de alteraciones motoras digestivas<sup>27</sup>.

### Pruebas de aliento basadas en la determinación de Hidrógeno espirado

#### 1. Pruebas de aliento en la valoración de la malabsorción de hidratos de carbono:

Una de las aplicaciones en las que más se utilizan las



**Figura 2**

Medidor de Hidrógeno espirado.

pruebas del aliento es para el estudio de la malabsorción de los hidratos de carbono (glucosa, lactosa, fructosa, galactosa). La prueba diagnóstica más empleada para el diagnóstico de la malabsorción de hidratos de carbono es la prueba del aliento con hidrógeno<sup>28</sup>. Cuando existe un déficit de absorción de un hidrato de carbono, al llegar éste al colon es hidrolizado por la flora intestinal y se libera hidrógeno que se difunde a través de la pared colónica y es expulsado a través de los pulmones por el aire espirado (Figura 2), donde puede medirse. Cifras elevadas de hidrógeno excretado en el aire espirado indican la existencia de una malabsorción intestinal del hidrato de carbono administrado<sup>29</sup>.

Dado que la producción de hidrógeno en el intestino es un hecho fisiológico en cualquier persona, la preparación previa a la realización de cualquier prueba de aliento que evalúe la eliminación de hidrógeno es de gran importancia. El paciente debe realizar ayuno de 12 horas previo a la realización de la prueba. Se debe prohibir el consumo de hidratos de carbono no fermentables (evitar alimentos integrales, dieta pobre en fibra, pasta, pan, cereales con fibra) durante 24 horas anteriores a la prueba. No fumar desde la noche anterior a la prueba y durante la realización de la misma no podrá beber, comer, fumar ni caminar. Ello permite que el hidrógeno producido en el colon en las horas previas sea eliminado antes de la exploración<sup>30</sup>.

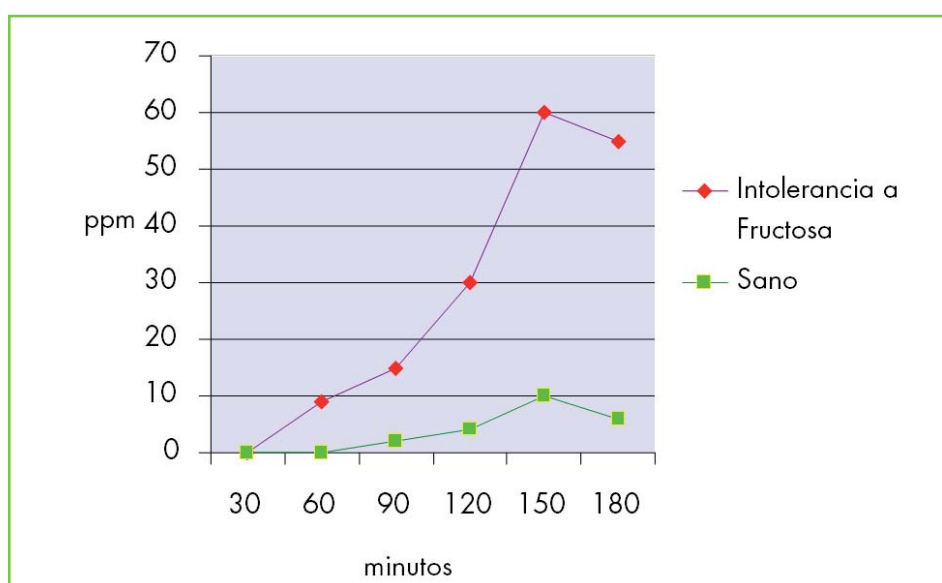
- Malabsorción de Lactosa: La prevalencia de este trastorno es muy elevado en nuestro país (14-32%), dependiendo de las distintas series<sup>29</sup>. Lo que se valora es la actividad de la lactasa, enzima propia de las vellosidades intestinales cuya actividad se pierde a lo largo de la vida en un importante porcentaje de individuos europeos; en ellos, la actividad reducida de esta enzima puede dar lugar a diversos

síntomas tras la ingesta de leche, lo que constituye el cuadro denominado intolerancia a la lactosa. Por otra parte, la actividad de esta enzima puede emplearse como marcador de la integridad de la mucosa del intestino delgado, que puede afectarse en diferentes situaciones, como la enfermedad celíaca. El patrón oro sería la cuantificación de la actividad enzimática en biopsias de intestino delgado. El coste y la incomodidad de este procedimiento han dado paso al desarrollo de pruebas del aliento específicas. Otro test muy utilizado es la prueba de tolerancia a lactosa, que consiste en la determinación de glucosa en sangre a los 0, 30, 60 y 120 minutos tras la toma oral de 50 gramos de lactosa, debiendo aparecer normalmente un aumento de 2 mg/dl de glucosa sérica (si el aumento es menor, sugiere malabsorción de lactosa). Pero la sensibilidad y especificidad de dicha técnica son similares a los del test de aliento, además de ser más invasiva e incómoda en su realización, sobre todo en los pacientes del área pediátrica, por lo que todos estos motivos hacen del test de aliento una mejor alternativa<sup>31</sup>. La fiabilidad diagnóstica de esta prueba está influida por distintas variables, como el sustrato empleado (leche o lactosa), la dosis del sustrato, la duración de la prueba, el intervalo de recogida de las muestras de aire espirado, el tiempo de vaciamiento gástrico y la adaptación de la flora intestinal a la exposición crónica a la lactosa<sup>29, 32</sup>. Actualmente se recomienda la realización de la prueba con una dosis de lactosa de 25-50 gr durante 3 horas y que el paciente realice una dieta libre de lactosa los 7-10 días previos a la prueba<sup>29, 33</sup>. La sensibilidad de esta técnica diagnóstica alcanza el 95%, con un 5% de resultados falsos negativos<sup>29</sup>. La realización conjunta de una prueba del aliento con hidrógeno y <sup>13</sup>C para el estudio de la intolerancia a la lactosa parece que mejora la rentabilidad diagnóstica (sensibilidad 85% y especificidad 65%)<sup>34</sup>.

- Malabsorción de Fructosa: La intolerancia a la

fructosa, también conocida como malabsorción de fructosa, es un desorden metabólico en el cual la fructosa no es tolerada bien debido a la falta de enzima Fructosa 1-Fosfato Aldolasa. Los síntomas posteriores incluyen dolor abdominal severo y vómitos tras la ingestión de fructosa u otros azúcares metabolizados a través de la fructosa 1-fosfato. En niños con intolerancia hereditaria a la fructosa, por la ingestión prolongada de fructosa conduce finalmente a un fallo hepático y/o renal y a la muerte. El tipo más común de intolerancia a la fructosa es muy similar a la intolerancia a la lactosa. La intolerancia a la fructosa puede ser heredada, pero también juegan un papel factores no genéticos. Como con la intolerancia a la lactosa y otras intolerancias a carbohidratos, la mayoría de personas no tendrá problemas con pequeñas cantidades de fructosa. El umbral para los síntomas varía ampliamente entre los individuos, algunas personas tienen problemas con menos de 1 gramo de fructosa, otras pueden comer fácilmente 20 gramos sin ningún problema. Las personas con intolerancia a la fructosa son generalmente más sensibles a otros carbohidratos no digeribles, como polioles (sorbitol y xilitol), rafinosa (habas) e inulina (polifrufructosa) que las personas normales<sup>35</sup>. Esta técnica tiene las mismas limitaciones que para el test de lactosa, realizándose en este caso con una sobrecarga oral de fructosa de 25 a 50 gr. Tanto en el test de lactosa como el de fructosa, lo que pretendemos es obtener una curva de hidrógeno espirado. El paciente debe seguir las recomendaciones descritas previamente. Recogemos primero el nivel basal de H<sub>2</sub> espirado y después damos al sujeto la sobrecarga de fructosa. Posteriormente realizamos determinaciones de H<sub>2</sub> espirado cada 30 minutos, para obtener la curva mencionada (**Figura 3**).

Esta es una entidad escasamente sospechada y cuestionada en estudios previos por su alta prevalencia (hasta un 46 %) en sujetos sanos<sup>36</sup>. Es un trastorno en el cual una



**Figura 3**

Curva de medición de Test de malabsorción de Fructosa.

persona carece de la proteína necesaria para descomponer la fructosa, un azúcar de las frutas que se presenta en forma natural en el cuerpo. La fructosa artificial se utiliza como edulcorante en muchos alimentos, incluyendo los alimentos y bebidas para bebés. La intolerancia a la fructosa se puede dar en dos tipos de enfermedades. En ambas se produce un rechazo a la absorción de fructosa. En el primer caso, una mutación genética hereditaria impide la metabolización de la fructosa. Esta afección ocurre cuando el cuerpo carece de una sustancia llamada aldolasa B, la cual se necesita para descomponer la fructosa. El cuerpo no puede transformar su material de almacenamiento de energía, el glucógeno, en glucosa y, como resultado, el azúcar en la sangre disminuye y se acumulan sustancias peligrosas en el hígado. Los primeros síntomas de la intolerancia a la fructosa son similares a los de la galactosemia (convulsiones, irritabilidad, ictericia, vómitos), mientras que los síntomas posteriores se relacionan más con la enfermedad hepática. En el segundo caso, se produce una malabsorción intestinal de la fructosa generando dolor intestinal, gases y diarrea, de forma idéntica a la intolerancia a la lactosa. Cuando los síntomas son leves, su diagnóstico es difícil.

## 2. Valoración de sobrecrecimiento bacteriano

La composición de la flora tiene una gran variabilidad interindividual, aunque para un mismo individuo permanece constante por largos períodos de tiempo. El crecimiento bacteriano intestinal no es anárquico, sino que está regulado in vivo mediante unos mecanismos que controlan y limitan la flora intestinal. La aparición de una proliferación de la flora de tipo colónico en el intestino delgado que produce alteraciones en la digestión y absorción intestinal, clínicamente conforma el síndrome de sobrecrecimiento bacteriano (SIBO). En el SIBO la concentración bacteriana aumenta hasta 10<sup>7</sup>-10<sup>9</sup> CFU/ml en el intestino delgado (bacterias aerobias y anaerobias)<sup>38</sup>.

El principal mecanismo de defensa contra la sobrecolonización intestinal es la existencia de un flujo unidireccional continuo, orocaudal que depende de una motilidad gastrointestinal preservada. La acidez gástrica es también muy importante para limitar la población bacteriana intestinal, ya que sólo las bacterias más resistentes al ácido (lactobacilos o estreptococos) sobreviven a su paso por el estómago. Otros mecanismos que influyen son: Jugo pancreático, producción de IgA secretora específica (lisozima y análogos de los receptores epiteliales), la propia flora intestinal por interacción con los microorganismos patógenos, factores exógenos (como los antibióticos y otros)<sup>39</sup>. El SIBO aparece cuando se altera alguno de los mecanismos reguladores de la flora intestinal dando lugar a situaciones favorecedoras (enfermedades de base predisponentes). La pérdida de flujo unidireccional intestinal o éstasis intestinal, es el principal mecanismo favorecedor del SIBO. Suele producirse en el seno de enfermedades o situaciones que provocan un éstasis del contenido intestinal o por otras causas que favorezcan la multiplicación de la flora bacteriana habitual existente. Algunas de estas causas son: trastornos primarios de la motilidad intestinal (pseudoobstrucción crónica idiopática, esclerodermia, neuropatía autonómica diabética o amiloidótica), divertículos

duodenales o yeyunales, estenosis y fístulas intestinales, creación quirúrgica de asas ciegas o reservorios ileales, síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn, pérdida del mecanismo valvular ileocecal, hipoclorhidria (gastrectomizados, vagotomía o inducida farmacológicamente), déficit de IgA (especialmente junto con inmunosupresión farmacológica), malnutrición crónica, carencia de secreción biliar (hepatopatía crónica) o pancreática (pancreatitis crónica), edad avanzada<sup>2, 38, 39</sup>.

El SIBO puede cursar de forma asintomática pero, en general, desencadena múltiples trastornos. La alteración metabólica más frecuente en el SIBO es la malabsorción de la grasa. La flora desconjuga los ácidos biliares impidiendo la formación de micelas, lo que conlleva la malabsorción de triglicéridos, que se traduce en la aparición de esteatorrea. El SIBO provoca también malabsorción de vitamina B12 y anemia megaloblástica al unirse la cobalamina a las bacterias en el intestino proximal. Además, en el SIBO se incrementan análogos inactivos de la vitamina B12, y aumenta el catabolismo de la vitamina B12 a cobamidas inactivas por acción de algunas bacterias (*Clostridium*, *E coli* y *Propionibacterium*). La absorción de hidratos de carbono también se altera en el SIBO, produciéndose malabsorción, que se debe sobre todo al consumo intraluminal y a la disminución de disacaridasas locales (lactasa y sucrasa). También existe malabsorción proteica por catabolismo intraluminal, disminución de la absorción y aumento de las pérdidas proteicas, lo que conduce a situaciones de hipoproteinemias severas, incluso manteniendo una ingesta adecuada.

Como en la mayoría de los procesos malabsortivos el SIBO se acompaña de diarrea por:

- Exceso de pérdidas intestinales de agua y electrolitos.
- La colonización bacteriana induce producción de secretagogos como los ácidos grasos hidroxilados (por malabsorción de grasa), ácidos orgánicos osmóticamente activos y alcoholes (por malabsorción de carbohidratos) y ácidos biliares desconjugados.
- Aumento de la actividad motora intestinal, estimulada por alcoholes, ácidos grasos hidroxilados y ácidos biliares desconjugados.

Además de los trastornos en la absorción, el SIBO puede provocar otras alteraciones metabólicas como la esteatosis hepática. Experimentalmente se ha demostrado que la inducción de SIBO mediante la práctica de bypass intestinal provoca esteatosis hepática y que mejora con antibióticos. El aumento de la concentración bacteriana intraluminal mantenida a largo plazo se ha relacionado con la aparición de neoplasias del tubo digestivo a través de la producción de sustancias carcinógenas<sup>42, 43</sup>.

Dada la diversidad de alteraciones que condicionan el SIBO, sus manifestaciones clínicas son muy variadas. El SIBO por sí mismo se manifiesta por diarrea y/o síntomas de malabsorción como pérdida de peso, diarrea, esteatorrea y

cuadros carenciales más o menos desarrollados como ceguera nocturna (déficit de vitamina A), osteomalacia (déficit de vitamina D) o facilidad al sangrado (déficit de vitamina K). La anemia es habitual, generalmente de tipo macrocítico (por déficit de vitamina B12), aunque en ocasiones puede existir componente ferropénico por sangrado digestivo secundario a lesiones en la mucosa. Así, ha servido para justificar los síntomas de dismotilidad que se dan en los pacientes intervenidos de obesidad mórbida mediante un bypass yeyunoileal o la malnutrición de los pacientes gastrectomizados<sup>44, 45</sup>. Además, recientemente se ha intentado atribuir al SIBO un papel en la génesis de los síntomas que se engloban en el cuadro que conocemos como síndrome de intestino irritable<sup>45</sup>.

La demostración de la existencia de SIBO en pacientes susceptibles de padecerlo ha sido tradicionalmente complicada desde el punto de vista técnico, ya que requiere de intubación intestinal, aspiración de contenido intestinal y su cultivo en diferentes medios. Los resultados son de difícil interpretación clínica, ya que el punto de corte en cuanto al número de colonias necesarias para el diagnóstico de SIBO ha sido debatido<sup>40</sup>. El cultivo cuantitativo del aspirado intestinal es el procedimiento considerado de referencia y debe realizarse tanto en medio aerobio como anaerobio. El paciente debe estar en ayunas y no haber recibido antibióticos al menos en las dos semanas previas. Los tubos para la aspiración tienen que estar libres de sustancias antibacterianas y es preferible que sean de pequeño calibre, ya que los primeros volúmenes que se aspiran (2-3 veces el volumen del tubo) se desechan para evitar la presencia de contaminantes. El aspirado intestinal se cultiva lo antes posible para facilitar el cultivo de anaerobios y hay que realizarlo en varios medios para permitir la identificación de los microorganismos. Al realizar el cultivo cuantitativo se considera positivo cuando crecen más de 105 CFU/ml.

Los métodos indirectos se basan en demostrar la existencia de un aumento del metabolismo bacteriano. La única fuente de hidrógeno intestinal son las bacterias que colonizan el intestino, y este gas es un marcador importante para la identificación del SIBO y base del diagnóstico de esta enfermedad mediante pruebas de aliento de eliminación de hidrógeno. Existen distintas pruebas del aliento con hidrógeno para detectar el SIBO en el intestino. Las más comunes emplean, como sustrato, lactulosa, lactosa, glucosa y fructosa. La glucosa es, en teoría, un buen sustrato para estas pruebas, y se ha mostrado útil incluso en pacientes con gastrectomía previa y tránsito intestinal rápido. Sin embargo, la sensibilidad y la especificidad no son muy altas (62 y 83%, respectivamente). La lactulosa, al no absorberse en el intestino delgado, muestra en la prueba de hidrógeno un único pico colónico. La sensibilidad y la especificidad de la prueba del hidrógeno con este sustrato (68 y 44%, respectivamente) son menores que con la glucosa<sup>41</sup>. En cualquier caso, dado que la producción de hidrógeno en el intestino es un hecho fisiológico en cualquier persona, la preparación previa a la realización de cualquier prueba del

aliento con hidrógeno es de gran importancia. La preparación del paciente es la misma que para los otros test de aliento en los que se utilice la determinación de hidrógeno, al igual que el protocolo de recogida de las muestras. Se administran 10 gramos de lactulosa, y se recoge aire espirado en situación basal y cada 20 minutos tras la administración hasta las 3 horas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gisbert JP. Revisión crítica de los métodos diagnósticos de infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2000; 23:135-43.
2. Gisbert JP, González-Lama Y. Pruebas del aliento en el diagnóstico de enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28: 407-16.
3. Parente F, Bianchi Porro G. The (13)C-urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: which procedure and which measuring equipment? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 803-6.
4. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20:1001-17.
5. Sainz R, Borda F, Dominguez E, Gisbert JP. Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig*. 1999; 91: 777-84.
6. Martín de Argila C, Boixeda D. Consideraciones prácticas para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. *Med Clin (Barc)*. 2001; 117: 386-91.
7. Atherton JC. Non-endoscopic tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11 Suppl 1: 11-20.
8. Stevens T, Conwell D. Pancreatic exocrine function tests. In: *UpToDate*, Rose, BD (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2008.
9. Arvanitakis C, Cooke AR. Diagnostic tests of exocrine pancreatic function and disease. *Gastroenterology*. 1978; 74(5 Pt 1):932-48.
10. Van de Kamer JH, Ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in feces. *J Biol Chem*. 1949; 177:347-55.
11. Aparisi L, Martínez-Costa C, Calvete J, Sabater L. ¿Aún es necesaria la manipulación de las heces?. Elastasa fecal vs quimotripsina fecal. En: *Enfermedades del páncreas. Pancreatitis crónica*. Domínguez E, Iglesias JE (eds). La Coruña: Congrega; 2001. Pág 95-104).
12. Adamek RJ, Bödeker C, Szymanski C, Hagemann D, Pfaffenbach B. [13C-mixed triglyceride CO<sub>2</sub> exhalation test. Investigation with an isotope selective, non dispersive infrared spectrophotometer of indirect function of the exocrine pancreas]. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124(5):103-8.
13. Iglesias-García J, Vilariño M, Iglesias-Rey M, Lourido V, Domínguez-Muñoz E. Accuracy of the optimized 13C-Mixed Triglyceride Breath test for the diagnosis of steatorrhea clinical practice. *Gastroenterology* 2003; 124 (Suppl 1): A-631.
14. Martynchuk A.A, Parunyan L.M, Chichula Y.V. Clinical evaluation of 13N-Mixed triglyceride breath test in diagnostic of exocrine pancreatic function in patient with chronic pancreatitis. *Gut* 2003; 52 (Suppl VI): A-169.

15. Dominguez-Muñoz E, Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M. C13-Mixed Triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(4): 484-8.
16. Mion F, Queneau PE, Rousseau M, Brazier JL, Paliard P, Minaire Y. Aminopyrine Breath test: development of a 13C-breath test for quantitative assessment of liver function in humans. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:931-8.
17. Opekun AR Jr, Klein PD, Graham DY. [13C] Aminopyrine breath test detects altered liver metabolism caused by low dose oral contraceptives. *Dig Dis Sci.* 1995; 40: 2417-22.
18. Park GJ, Katelaris PH, Jones DB, Seow F, Le Couteur DG, Ngu MC. Validity of the 13C-caffeine breath test as a noninvasive quantitative test of liver function. *Hepatology* 2003; 38: 1227-36.
19. Ishii Y, Suzuki S, Kohno T, Aoki M, Ito A, Takayama T. L-[1-13C] phenylalanine breath test reflects histological changes in the liver. *J Surg Res* 2003; 114: 120-5.
20. Herold C, Ganslmayer M, Ocker M, Zopf S, Gailer B, Hahn EG. Inducibility of microsomal liver function may differentiate cirrhotic patients with maintained compared with severely compromised liver reserve. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 445-9.
21. Candelli M, Cazzato IA, Zocco MA, Nista EC, Fini L, Armuzzi A. 13C-breath test in the study of mitochondrial liver function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004; 8:23-31.
22. Mion F, Rosseau M, Brazier JL, Minaire Y. Human hepatic macrovesicular steatosis: a noninvasive study of mitochondrial ketoisocaproic acid decarboxylation. *Metabolism* 1995; 44: 699-700.
23. Spahr L, Negro F, Leandro G, Marinescu O, Goodman KJ, Rubbia-Brandt L. Impaired hepatic mitochondrial oxidation using the 13C-methionine breath test in patients with macrovesicular steatosis and patient with cirrhosis. *Med Sci Monit* 2003; 9: CR6-11.
24. Sarnelli G, Canepel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-8.
25. Pimentel M, Mayer AG, Park S, Chow EJ, Hasan A, Kong Y. Methane production during lactulose breath test is associated with gastrointestinal disease presentation. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 86-92.
26. Geboes KP, Luybaerts A, Rutgeerts P, Verbeke K. Inulin is an ideal substrate for an hydrogen breath test to measure the oro-cecal transit time. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 721-9.
27. Urita Y, Hike K, Torii N, Kikuchi Y, Sasajima M, Miki K. Efficacy of lactulose plus 13C-acetate breath test in the diagnosis of gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol* 2002; 37: 442-8.
28. Argila-Prados CM, Rodríguez-Gandía M. Pruebas del aliento en gastroenterología. *GH* 2006; 5(4): 178-181.
29. Casellas F, Malagelada JR. Applicability of short hydrogen breath test for screening of lactose malabsorption. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1333-8.
30. Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H<sub>2</sub> excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987; 92: 383-9.
31. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 93-103.
32. Koetse HA, Vonk RJ, Pasterkamp S et al. Variations in colonic H<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> production as a cause of inadequate diagnosis of carbohydrate maldigestion in breath tests. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 607-11.
33. Romagnoulo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113-26.
34. Koetse HA, Stellaard F, Bijleveld CMA et al. Non-invasive detection of low-intestinal lactase activity in children by use of a combined 13 CO<sub>2</sub>/ H<sub>2</sub> breath test. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 35-40.
35. Wales JK, Primhak RA, Rattenbury J, Taylor CJ. Isolated fructose malabsorption. *Arch Dis Child* 1990; 65: 227-9.
36. Skoog SM Comparison of breath testing with fructose and high fructose corn syrups in health and IBS. *Neurogastroenterol Motil.* 2008 May; 20(5): 505-511.
37. Robert SH, James O, Jarvis EH. Bacterial overgrowth syndrome without "blind loop": a cause for malnutrition in the elderly. *Lancet* 1977; II: 1193-95.
38. King CE, Toskes PP. Small intestine bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1979; 76: 1035-55.
39. Romagnoulo J, Schiller D, Bailey RJ. Using breath tests wisely in a gastroenterology practice: an evidence-based review of indications and pitfalls in interpretation. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1113-26.
40. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A et al. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. *Gastroenterology* 1990; 98: 302-9.
41. Giannella RA, Rout WR, Toskes PP. Jejunal brush border injury and impaired sugar and amino acid uptake in the blind loop syndrome. *Gastroenterology* 1974; 67: 965-74.
42. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbaosa Saldivar JL, Carroll HJ. Lactic acidosis in a man with the short bowel syndrome. *N Eng J Med* 1979; 301: 241-52.
43. Venturi M, Zuccato E, Restelli A, Mazzoleni L, Mussini E, Doldi SB. Utility of Hydrogen and Methane Breath Tests in Combination with X-Ray Examination after a Barium Meal in the Diagnosis of Small Bowel Bacterial Overgrowth after Jejunio-Ileal Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg* 1994; 4: 144-8.
44. Livonen MK, Ahola TO, Matikainen MJ. Bacterial overgrowth, intestinal transit, and nutrition after total gastrectomy. Comparison of a jejunal pouch with Roux-en-Y reconstruction in a prospective random study. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 63-70.
45. Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004; 292: 852-8.

# ANEXO I (CAPÍTULO 8). VADEMECUM DIETAS ENTERALES

M. Cameán-Fernández

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## 1. Fórmulas completas

Tabla 1. Fórmulas standard isocalóricas.

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
EDANEC	Polimérica Normocalórica: 1Kcal/ml Normoproteica 15,9% Hidratos de carbono 53,8% Grasas 30,3%(con MCT) Exenta de lactosa,sacarosa,gluten y fibra Isotónica No apto para galactosémicos Osmolaridad: 244 mOsm/l	- Traumatismos e intervenciones quirúrgicas - Trastornos funcionales funcionales de deglución. - Estenosis esofágicas - Tratamiento pre y postoperatorios - Convalecencia de enfermedades consuntivas - Anorexia nerviosa - Síndrome de malabsorción	Botella de 500ml Saborizada Oral y sonda
OSMOLITE HN RTH	Polimérica Normocalórica: 1 Kcal/ml Normoproteica: 16% Hidratos de carbono: 54% (Maltodextrina) Grasas: 30% (MCT 19%) Exenta de lactosa,gluten y fibra No apto para galactosémicos Osmolaridad: 244 mOsm/L Isotónica	Pacientes: - Críticos con sepsis - Con intolerancia GI a las dietas hiperosmolares. - Que requieran dietas cuya ingestión y absorción esté facilitada. - Con nutrición enteral por yeyunostomía, tanto a largo plazo como en el postoperatorio inmediato.	Botella 500 ml Sabor neutro para sonda
NUTRISON STANDARD	Polimérica Normocalórica: 1 Kcal/ml Normoproteica: 16% Hidratos de carbono: 49% (Maltodextrina) Grasas: 35% (Sin MCT) Exenta de fibra, gluten y lactosa Osmolaridad: 265 mOsm/L	Pacientes con una función digestiva normal, pero que no pueden, no deben o no quieren nutrirse de forma natural y precisan una dieta sin fibra alimentaria: sepsis, traumatismos maxilo-faciales, obstrucciones del tracto gastrointestinal superior, psiquiátricos, geriátricos,...	Pack 1000 ml: Sabor neutro para sonda

**Tabla 2. Fórmulas standard hipercalóricas.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
NUTRISON ENERGY	Polimérica Hipercalórica: 1.5Kcal/ml Normoproteica: 16% (Caseína) Hidratos de carbono: 49% (Dextrinomaltoza 99%) Grasas: 35%. Exenta de lactosa, gluten, fibra y sacarosa. Osmolaridad: 385 mOsm/L	Pacientes que no pueden alimentarse via oral pero pueden mantener funcionalmente su aparato digestivo: Pacientes con estrés. Sepsis severa Oncológicos con requerimientos nutricionales aumentados En Grandes quemados. Pacientes con restricción de volumen (1 litro aporta 1.500 Kcal)	Pack 1000ml Neutra sonda
ISOSOURCE ENERGY	Polimérica Hipercalórica: 1.6Kcal/ml con MCT Normoproteica: 15% Hidratos de carbono: 50% (Maltodextrina) Grasas: 35% Exenta de sacarosa, gluten y fibra. Osmolaridad: 298mOsm/Kg	Pacientes que necesitan elevado aporte energético en un volumen reducido (anorexia, oncología, fibrosis quística, malnutrición calórica) Util como complemento de la dieta oral	Botella 250ml Botella 500ml Saborizada

**Tabla 3. Fórmulas standard con fibra.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
NUTRISON MULTIFIBRA	Polimérica Normocalórica: 1Kcal/ml Proteínas: 16% Hidratos de carbono: 49% (Maltodextrina) Grasas: 35% Exento de lactosa, sacarosa y gluten Fibra: 1,5g /100 ml Osmolaridad: 210 mOsm/L	- Nutrición enteral prolongada. - Pacientes con transición de nutrición enteral a dieta habitual. - Pacientes en los que es aconsejable una dieta con residuos (estreñimiento, edad avanzada, diabéticos, nefrológicos, geriátricos). - Pacientes con alteración de la flora intestinal secundaria a antibioterapia, con riesgo de septicemia secundaria a traslocación bacteriana. - Pacientes aquejados de diarrea o estreñimiento.	Pack de 1000ml Pack de 500ml Botellas 500ml Sonda
SONDALIS STANDARD FIBRA	Polimérica Hipercalórica: 1.6Kcal/ml con MCT Normoproteica: 15% Hidratos de carbono: 50% (Maltodextrina) Grasas: 35% Exenta de sacarosa, gluten y fibra. Osmolaridad: 298mOsm/Kg	Prevención y corrección de la malnutrición. Mantenimiento de la función colónica en pacientes normocatabólicos con funciones digestivas normales. Pacientes malnutridos que necesitan nutrición enteral a largo plazo.	Botella 500ml, saborizada Oral o sonda
JEVITY RTH		Nutrición completa y equilibrada en pacientes que requieran una alimentación prolongada por sonda	Botella 1000ml neutra Sonda

**Tabla 4. Fórmulas standard hiperproteicas.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
NUTRISON PROTEIN PLUS	Polimérica Hipercalórica: 1,25 Kcal/ml Hiperproteica: 20% Hidratos de carbono: 45% (Dextrinomaltoza) Grasas: 35 % (MCT) Exenta de sacarosa, lactosa y gluten Osmolaridad: 290 mOsm /L	- Pacientes críticos - Pacientes con traumatismos - Pacientes con infecciones - Pacientes oncológicos - Pacientes con SIDA - En postoperatorio	Pack de 1000ml
MERITENE COMPLET	Polimérica, Hipercalórica: 1.2Kcal/ml Hiperproteica: 22% Hidratos de carbono: 49% (Maltodextrina, sacarosa) Grasas: 29% Exenta de lactosa, colesterol y gluten Osmolaridad 350mOsm/L	Ingesta insuficiente, anorexia, malnutrición moderada o severa, requerimiento proteicos aumentados, oncología, quimioterapia, postcirugía, SIDA, geriatría, enfermedad inflamatoria intestinal.	Botella 250ml Saborizada Oral

**Tabla 5. Fórmulas standard hipocalóricas.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
NUTRISON PRE	Polimérica Hipocalórica: 0,5kcal/ml Normoproteica: 16% Hidratos de carbono: 49% (Dextrinomaltoza) Grasas: 35% Libre de lactosa, sacarosas y gluten. Bajo en residuos Osmolaridad: 140mOsm/l	- Dietas de inicio a la alimentación enteral por sonda y transición de parenteral a enteral - Intolerancias a la fórmula standard - Tras periodos de ayuno prolongado.	Pack de 1000ml, sabor neutro Sonda
NUTRISON LOW ENERGY	Polimérica Hipocalórica: 0.75Kcal/ml Proteínas: 16% Hidratos de carbono: 49% (dextrinomaltoza) Grasas: 35% Exenta de lactosa, sacarosa y gluten. Osmolaridad: 190 mOsm/L	Pacientes que requieren 1.500 Kcal diarias en 2.000 ml y que precisen una dieta sin fibra alimentaria: - Pacientes geriátricos - Pacientes crónicos (ej. Neurológicos) - Pacientes encamados en general	Pack 1000 ml Neutro Sonda

## 2. Fórmulas especiales

**Tabla 1. Fórmulas para diabéticos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
DIASO	Polimérica Normocalórica: 1Kcal/ml Normoproteica: 17% (Origen: proteína de Soja) Hidratos de carbono: 45% (almidón, fructosa) Grasas: 38% (MCT); moderadamente alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA's). Fibras: 1,5 g/100ml (80/20 soluble/insoluble) Exenta de sacarosa, lactosa y gluten Osmolaridad: 300 mOsm /L	- Situaciones de hiperglucemia. - Pacientes con Diabetes Mellitus que precisan un soporte nutricional enteral.	Botella de 500 ml
DIASON LOW ENERGY	Polimérica Hipocalórica: 0.75 Kcal/ml Normoprotéica: 17% (Origen: proteína de Soja) Hidratos de Carbono: 45% (Fructosa, Polisacáridos) Grasas: 38%; moderadamente alto contenido en ácidos grasos monoinsaturados (MUFA's) Fibras: 1.5 g/100 ml (80/20 soluble/insoluble) Exenta de sacarosa, lactosa y gluten Osmolaridad: 225 mOsm/L	- Situaciones de hiperglucemia. - Pacientes que requieren 1.500 Kcal diarias en 2.000 ml.	Pack de 1.000 ml
NOVASOURCE DIABET PLUS	Polimérica Hipercalórica: 1,2 Kcal/ml Hiperproteica: 20% Hidratos de carbono: 40% (almidón 74%, fructosa 26%) Grasas: 40% (contiene MCT 9%) Fibras: 1,5/100ml (soluble) Exenta de sacarosa, lactosa y gluten Osmolaridad: 389 mOsm /L	Diabetes	Botella de 500 ml con sabor
GLUCERNA GI	Polimérica Normocalórica: 0.98Kcal Normoproteica: 17% Hidratos de carbono:33.2%(Maltodextrina, fructosa) Grasas 49,8% (contiene lípidos monoinsaturados) Fibras:1,44/100 ml Exento de lactosa y gluten Osmolaridad: 300mOsm/ml	- Tratamiento dietético de pacientes con diabetes. - Mantenimiento del control glucémico.	Botella 500ml, saborizada Oral o sonda Latas de 250ml
SONDALIS ESTANDAR DIABETES	Polimérica Normocalórica: 1Kcal/ml Normoproteica. 15% Hidratos de carbono: 45% (almidón modificado) Grasas: 40% Fibras: 1,5 g/100 ml Exenta de lactosa, fructosa, gluten y sacarosa Osmolaridad: 180mOsm/L	Tratamiento de pacientes con diabetes. Complicaciones medicas o quirúrgicas. Capacidad limitada de ingerir o digerir alimentos.	Botella 500ml, saborizada y neutra Oral o sonda

**Tabla 2. Fórmulas para hepatopatías.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
HEPATICAL	Dieta elemental completa. Hipercalórica: 1,3 Kcal/ml Proteínas: 14%. Enriquecida en aa ramificados (31%). Hidratos de carbono: 69%. Jarabe de glucosa deshidratado, maltodextrinas, sacarosa) Lípidos: bajo contenido (16,9%). MCT (32%) LCT (62%). Rico en ac.oleico . Exento de gluten y fructosa. Bajo contenido en sodio. Sobre disuelto en 300 ml de agua riden 789 mOsm/kg.	Pacientes con enfermedad hepática. Cirrosis con malnutrición energético proteica asociada. Ascitis. Hepatitis alcohólica Colestasis. Pre y postransplante hepático. Encefalopatía hepática. Atresia biliar.	Sobres 100g Neutro

**Tabla 3. Fórmulas para nefropatías.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
SUPLENA	Dieta polimérica Hipercalórica: 2Kcal/ml Hipoproteica: 6% Hidratos de carbono: 51% (exento de lactosa y gluten) Grasas: 43% Bajo en vitamina A,D y C y oligoelementos P,Na,K y Mg Enriquecido con Ac.fólico, vit.B, taurina y L-carnitina Bajo contenido en residuos Osmolaridad: 427 mOsm/L	Predialisis (pacientes con I.R.C. e I.R.A.)	Lata 236ml, saborizada Oral o sonda
NEPRO	Dieta polimérica Hipercalórica: 2Kcal/ml Proteínas: 14% Hidratos de carbono: 43% (almidón de maíz hidrolizado, sacarosa, fructo-oligosacáridos (FOS). Exento de lactosa y gluten) Grasas 43% Bajo en vit.A, D y C y en oligoelementos P,Na,K,Mg Enriquecido con Ac.fólico y vit.B6 Bajo en residuos Osmolaridad: 446 mOsm/L	Diálisis	Lata de 236ml Oral o sonda

**Tabla 4. Fórmulas para insuficiencia respiratoria.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
OXEPA	Polimérica Hipercalórica: 1.5Kcal/ml Proteínas: 16.5% Carbohidratos: 27.9% (almidón de maíz hidrolizado, sacarosa, FOS. Exento de lactosa y gluten) Grasas: 55,6 % (MCT 25% y LCT 75%) Osmolaridad 384mOsm/l	Ventilación mecánica Distrés respiratorio	Botella 500ml
PULMOCARE	Polimérica Hipercalórica: 1.5Kcal/ml Proteínas: 16,5% Baja en hidratos de carbono: 28% Grasas: 55.5% (MCT 20% para facilitar la absorción) Exento de lactosa y gluten Baja en residuos Osmolaridad 383 mOsm/l	Pacientes con enfermedad pulmonar	Lata 250ml Botella 500ml Saborizada

**Tabla 5. Fórmulas para situaciones de stress metabólico.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
PERATIVE RTH	Polimérica Hipercalórica: 1,3 Kcal/ml Hiperproteica: 20,5 % Carbohidrato: 54,1 % (maltodextrina) Lípidos: 25.4 % (MCT 40%) Enriquecida con L-Arginina y antioxidantes: β-Caroteno y Ac. Oléico. No contienen lactosa ni gluten Osmolaridad: 308 mOsm/L	Pacientes con estrés metabólico.	Botellas 1000ml Botellas 500ml Saborizado y neutro

**Tabla 6. Fórmulas para inmunonutrición.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
IMPACT ORAL LIQUIDO	Polimérica Hipercalórica: 1,4 kcal/ml Hiperproteica: 21% Hidratos de carbono: 54% Grasas: 25% (MCT 28%). Fibra: 1,4/ 100 ml Enriquecida con L-arginina ARN, ac.grasos -ω-3 y fibra soluble Osmolaridad: 296mOsm/L	Tratamiento dietético en el pre y postoperatorio.	Botellas 1000ml Botellas 500ml Saborizado y neutro
IMPACT ENTERAL	Polimérica Normocalórica: 1 Kcal/ml Hiperproteica: 22% Hidratos de carbono: 54% (Maltodextrina) Lípidos: 25% (MCT 21%) Enriquecida con L-arginina, ARN, ac.grasos -ω-3 Osmolaridad: 298mOs/ml)	Situaciones que cursan con desnutrición severa. Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, SIDA y caquexia cancerosa. Fibrosis quísticas. Fístulas enterocutáneas. Insuficiencia renal infantil que compromete el crecimiento del paciente.	Botella 500ml Sonda

**Tabla 7. Fórmulas para función gastrointestinal alterada.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
ALITRAQ	Dieta Elemental Normocalórica 1,01Kcal/ml Hiperproteica: 20.8% Hidratos de carbono: 65.4% Grasas: 13.8% Enriquecida con glutamina Exento de gluten Osmolaridad: 480 mOsm/L	Pacientes metabólicamente estresados con función gastrointestinal alterada, politraumatizados, pacientes de cirugía.	Sobres 76g Saborizado
NOVASOURCE GI CONTROL	Polimérica Normocalórica: 1,06Kcal/ml Proteínas: 16% Hidratos de carbono: 55% (maltodextrina, sacarosa) Grasas: 30% Fibra: soluble 2.2g/100ml Exento de lactosa, colesterol, gluten, purinas. Osmolaridad: 324 mOsm/L	Pacientes con diarrea o disfunciones en la mucosa intestinal colónica. Como suplemento de la dieta oral en pacientes que se benefician de la fibra soluble (colitis ulcerosas, pacientes de UCI, geriatría, transición de NPT a NE, intestino corto).	Frascos 250ml Frascos 500ml Saborizados, orales

**Tabla 8. Fórmulas para pacientes oncológicos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
PROSURE	Polimérica Hipercalórica: 1,23Kcal/ml Hiperproteico: 21,6% Hidratos de carbono: 59,6% (maltodextrina, sacarosa) Lípidos: 18,8% MCT (16%). Enriquecidos con ac.grasos $\omega$ -3 y antioxidantes Fibra: 0,97 g/100 ml Fructoligosacáridos: 1,1 g/100 ml Exento de lactosa y gluten Osmolaridad 474mOsm/Kg	Pacientes oncológicos co pérdida involuntaria de peso, caquexia. Tratamiento dietético de pacientes con pérdida involuntaria de peso.	Brik 240ml Brik 500ml saborizado

**Tabla 9. Fórmulas con restricción de sodio.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
NUTRISON LOW SODIUM	Polimérica Normocalórica: 1 Kcal/ml Normoproteica: 16% Hidratos de carbono: 49% (Maltodextrina) Grasas: 35% (Sin MCT) Exento de lactosa, sacarosa, colesterol y gluten Osmolaridad: 205 mOsm/L Baja en sodio	- Pacientes que requieran una dieta baja en sodio - Pacientes con alteraciones renales - Pacientes con alteraciones cardiacas	Botella de 500 ml

### 3. Suplementos

**Tabla 1. Suplementos hiperprotéicos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
RESOURCE HIPERPROTEICO	Polimérica Hipercalórica: 1,25 Kcal/ml Hiperproteica: 30% Hidratos de carbono: 45% (maltodextrina, sacarosa) Grasas: 25% Exento de lactosa, colesterol y gluten Osmolaridad: 336 hasta 435 mOsm/L según sabor.	Nutrición oral total o complementaria en casos de: Anorexia, inapetencia, malnutrición, convalecencia, pre y postoperatorio, oncología, quimioradioterapia, geriatría.	Combibloc 200ml Saborizado
RESOURCE CREMA	Polimérica Hipercalórica: 1,11 Kcal/ml Hiperproteica: 30% Hidratos de carbono: 45% (maltodextrina, sacarosa y almidón) Grasas: 25% Exento de lactosa, colesterol y gluten.	Nutrición suplementaria en pacientes que requieran un aporte elevado de proteínas: Anorexia, inapetencia, trastornos de la masticación, disfagia, convalecencia, oncología, quimioradioterapia, geriatría.	Tarrina 150 g
FORTIMEL	Polimérica Normocalórica: 1 Kcal/ml Hiperproteica: 40% (maltodextrina, sacarosa) Hidratos de carbono: 41% Grasas: 19% Sin gluten Osmolaridad: 415/430*/440** mOsm/L  *Sabor chocolate **Sabor café	Para pacientes malnutridos como suplemento de su dieta normal: - Trastornos masticación y/o deglución. - Población geriátrica con dificultad para cubrir sus necesidades nutricionales. - Prevención de Úlceras por Presión. - Situaciones que requieran un aporte extra de proteínas, vitaminas y minerales: Fibrosis Quística, SIDA, paciente oncológico sometido a radio/quimioterapia, post-operatorio, traumatismos, estrés metabólico en general.	Brick 200 ml Varios sabores
CLINUTREN DESSERT	Polimérica Hipercalórica: 1,25 Kcal/ml Hiperprotéica: 30% Hidratos de carbono: 50% Grasas: 20%	Malnutrición, con riesgo de malnutrición o inapetente.	Copa 125 g.

**Tabla 2. Suplementos hipercalóricos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
ENSURE PLUS FRESH	Polimérica Hipercalórica: 1,5 Kcal/ml Normoprotéica: 16.7% Hidratos de carbono: 53,8% (maltodextrina, sacarosa) Grasas: 29.5% Exento de lactosa y gluten Fibra: baja en residuos Osmolaridad: 656mOsm/l	Para pacientes con malnutrición o con riesgo de sufrirla.	Brick 220ml Saborizado oral
CLINUTREN 1.5	Polimérica Hipercalórica: 1,5 Kcal/ml Normoprotéica: 15% Hidratos de carbono: 55% (jarabe de glucosa, sacarosa) Grasas: 30% Exento de gluten Sin residuos Osmolaridad: 540-580 Osm/l	Para pacientes con malnutrición o con riesgo de sufrirla.	Copa de 200 ml

**Tabla 3. Suplementos para pacientes diabéticos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
GLUCERNA SR	Polimérica Hipocalórica: 0,89 Kcal/ml Hiperprotéica: 20,8% Hidratos de carbono: 45,2% (maltodextrina, fructosa) Grasas: 34% Exenta de lactosa y gluten Fibra: 0,76 g/100 ml (FOS) Osmolaridad: 540-580 Osm/l	Tratamiento dietético de pacientes con diabetes. Situaciones de hiperglucemia.	Bricks 230 ml Varios sabores

**Tabla 4. Suplementos para pacientes con úlcera por presión.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
CUBITAN	Polimérica Hipercalórica: 1,25 Kcal/ml Hiperprotéica: 30% Hidratos de carbono: 45% (maltodextrina, lactosa, sacarosa) Grasas: 25% Exenta de gluten Sin fibra Osmolaridad: 762 Osm/l	Tratamiento nutricional de pacientes con úlceras por presión.	Brick 200ml Varios sabores

**Tabla 5. Suplementos con fibra.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
FORTISIP MULTIFIBRA	Polimérica Hipercalórica: 1,5 Kcal/ml Normoprotéica: 16% Hidratos de carbono: 49% (maltodextrina, sacarosa) Grasas: 35% Exenta de lactosa y gluten Fibra: 2,3 g/100 ml Osmolaridad: 455/475* mOsm/l  *Sabor chocolate	- En pacientes que no pueden comer pero sí beber y requieren dieta completa oral. - En pacientes con estreñimiento o que requieran una alimentación líquida durante un largo periodo de tiempo: trastornos masticación/deglución, Anorexia, SIDA, durante radio y quimioterapia, Nutrición pre y postoperatoria, geriátricos y neurológicos.	Brick 200ml Varios sabores

**Tabla 6. Suplementos sin grasa.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
ENSINI	Polimérica Hipercalórica: 1,5 Kcal/ml Hipoprotéica: 11% Hidratos de carbono: 89% (maltodextrina, sacarosa) Sin Grasas: 0% Exenta de lactosa y gluten Sin fibra Osmolaridad: 715 mOsm/l	- Pacientes que no cubren las necesidades energéticas debido a: necesidades incrementadas por fiebre, postoperatorio, crecimiento y estrés metabólico. - Ingesta reducida: anorexia, medicación y dolor. - Pérdidas aumentadas: fibrosis quística.	Brick 200ml Varios sabores

**Tabla 7. Suplementos sin proteínas**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
DUOCAL	Suplemento de hidratos de carbono y lípidos sin proteínas. Hidratos de carbono: 73% (jarabe de glucosa deshidratado). Lípidos: 22% (MCT 35% ;LCT 65%). Bajo contenido en minerales Buena solubilidad y baja osmolaridad. No contiene fenilalanina, proteína láctea, sacarosa, fructosa, gluten ni lactosa. 100 g contiene 492 Kcal.	Tratamiento dietético en situaciones con restricción proteica y un aporte extra de calorías.	Bote 400g

## 4. Módulos nutricionales

**Tabla 1. Módulos de proteínas enteras.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
RESOURCE PREOTEIN INSTANT	Módulo de proteína de leche en polvo para suplementar platos líquidos o semisólidos.	Situaciones con requerimiento aumentado de proteínas Anorexia, malnutrición, desnutrición, geriatría, pacientes oncológicos, SIDA.	Bote 400ml Sabor neutro

**Tabla 2. Módulos de aminoácidos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
RESOURCE GLUTAMINA	Módulo de L-Glutamina. Sin hidratos de carbono ni grasas. Dosificación según criterio médico.	Prevención y tratamiento de enteritis de origen antineoplásico. Mucositis oral. Transplante médula ósea. Disfunción intestinal. Inmunodeficiencia.	Sobres 5g

**Tabla 3. Módulos de hidratos de carbono.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
RESOURCE DEXTRINO MALTOSA	Módulo de hidratos de carbono en polvo para enriquecer la dieta.	Requerimientos energéticos aumentados. Malnutrición. Anorexia. Insuficiencia renal. Cardiopatías congénitas.	Estuches 500 g

**Tabla 4. Módulos lipídicos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
RESOURCE M.C.T.	No contiene ni proteínas ni hidratos de carbono. Solo contiene grasas saturadas MCT.	Situaciones con requerimiento aumentado de lípidos. Anorexia, malnutrición, desnutrición, situaciones con alteración de digestión, absorción y transporte de lípidos.	Botella 250ml

**Tabla 5. Módulos de fibra.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
RESOURCE BENEFIBER	Módulo de fibra soluble. Para disolver en líquidos o pures (no modifica el sabor) Fibra 78% (goma guar parcialmente hidrolizada) Hidratos de carbono 19%(sin azúcares) Calorías: 76 Kcal/100g	Regula el tránsito intestinal. Disminuye los niveles de glucemia. Disminuye el colesterol.	Bote de 250g

## Productos dietéticos para usos específicos

**Tabla 1. Leche sin lactosa para adultos.**

Nutrición	Características técnicas	Indicaciones	Presentación
RESOURCE SINLAC INSTANT	Calorías 112 Kcal Hidratos de carbono 55% Grasas 17% (bajo contenido en grasas y colesterol) Proteínas 28% Exento de lactosa Aporta proteínas, vitaminas, minerales y oligoelementos de la leche.	Para personas que deseen una dieta exenta de lactosa.	Sobres 26g oral

# CAPÍTULO 9. PREPARADOS POR VÍA INTRAVENOSA

M. Cameán-Fernández


Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Contenido

1. Impreso de solicitud de Nutrición Parenteral Adultos.
2. Impreso de Solicitud de Nutrición Parenteral Pediatría.
3. Preparados comerciales incluidos en guía hospitalaria.
  - A. Preparados comerciales para nutrición parenteral periférica disponibles en guía farmacoterapéutica.
  - B. Preparados comerciales para nutrición parenteral total disponibles en guía farmacoterapéutica.
  - C. Otros preparados comerciales para nutrición parenteral disponibles en guía farmacoterapéutica.



**HOJA DE PRESCRIPCIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL**




Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Servicio \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_ NºHª \_\_\_\_\_

Indicación \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_



**HOJA DE PRESCRIPCIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL PEDIÁTRICA**

Nombre del paciente \_\_\_\_\_

Servicio \_\_\_\_\_ Cama \_\_\_\_\_ NºHª \_\_\_\_\_

Indicación \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Longitud \_\_\_\_\_

Proteínas \_\_\_\_\_ g

Nitrogeno \_\_\_\_\_ g AA

Estandar

Otros \_\_\_\_\_

H de Carbono \_\_\_\_\_ g

Volumen Total\_Sin Lípidos\* \_\_\_\_\_ mL

Lípidos \_\_\_\_\_ g  LCT

LCT/MC

T

Electrolitos

Na<sup>+</sup> \_\_\_\_\_ mEq

K<sup>+</sup> \_\_\_\_\_ mEq

Ca<sup>2+</sup> \_\_\_\_\_ mEq

Mg<sup>2+</sup> \_\_\_\_\_ mEq

Fosfato \_\_\_\_\_ mMoles

Vitaminas \_\_\_\_\_ mL

Oligoelementos \_\_\_\_\_ mL

Otros \_\_\_\_\_

Facultativo:  
Fecha y firma:

## Normas de solicitud

1. La petición se realizará diariamente al Servicio de Farmacia y según impreso normalizado adjunto.

2. Los viernes se realizará petición para viernes, sábado y domingo.

3. La petición para la preparación de NP debe de estar en el Servicio de Farmacia antes de las 13 horas.

4. Las nutriciones elaboradas deberán estar disponibles en planta antes de las 15 horas. Las nutriciones de fin de semana permanecerán en el frigorífico del Servicio de Farmacia hasta el día de administración.

5. Volumen Total: la capacidad máxima de la bolsa es de 3.000 ml.

### 6. Electrolitos y otros aditivos:

- La opción electrolitos estándar contiene los requerimientos medios diarios para un enfermo normal.

- Al señalar una determinada cantidad de electrolitos se entiende que ésta será la cantidad total en mEq, independientemente de la sal de la que procedan.

- Existe la posibilidad de solicitar los electrolitos de manera individualizada, es decir, "no estándar".

- La opción "otros aditivos" permitirá prescribir medicamentos u otras sustancias. El Servicio de Farmacia se reserva la decisión de añadirlos a la mezcla o no, en función de la estabilidad, siempre en contacto con el médico prescriptor.

## Preparados comerciales para nutrición parenteral periférica disponibles en guía farmacoterapéutica

Nutrición parenteral periférica							
	AMINOVEN	ISOPLASMAL G	PERIPLAS-MAL	PERIPHRA-MINE	OLICLINOMEL N4E 1500	OLICLINOMEL N4E 2000	OLICLINOMEL N4E 2500
<b>g N/Litro</b>	5,75	4,7	5,5	4,6	3,6	3,6	3,6
<b>AAE/AAT</b>	0,4	0,4	0,4	0,49	0,4	0,4	0,4
<b>g Glucosa</b>	50	55	55	-	80	80	80
<b>g Glicerol</b>	-	-	-	3	-	-	-
<b>Lípidos</b>	-	-	-	-	20	20	20
<b>Valor Energético</b>	340	327	340	250	610	610	610
<b>Kcal Nproteicas</b>	200	220	220	130	520	520	520
<b>Kcal Nprot/gN</b>	35	47	40	28	144	144	144
<b>Osmolaridad</b>	769	633	790	735	750	750	750
<b>Na</b>	50	30	59	35	21	21	21
<b>K</b>	30	20	30	24	16	16	16
<b>Ca</b>	2	-	-	1,5	2	2	2
<b>Mg</b>	3	3	5,2	5	2,2	2,2	2,2
<b>Zn</b>	0,04	0,16	0,16	-	-	-	-
<b>Cl</b>	46,7	30	61	41	33	33	33
<b>Ac</b>	-	23,3	40	47	30	30	30
<b>P (glicero-fosfato)</b>	15 (GP)	5	9	7	8,6	8,6	8,6
<b>g N Presentación</b>	5,75	4,7	5,5	4,6	5,4	7,3	9,1

Nutriciones totales estandar comercializadas								
	PERIFÉRICAS			CENTRALES				
	N-4/ 1,5L	N-4/ 2L	N-4/ 2,5L	N-6/ 1,5L	N-6/ 2L	N-7/ 1L	N-7/ 2L	N-8/ 2 L
<b>Nitrógeno</b>	5,4	7,3	9,1	8,4	11.2	6.6	13.2	16.5
<b>Kcal totales</b>	910	1215	1520	1525	1760	1200	2400	1600
<b>Kcal no prot/ gN</b>	144	144	144	157	157	158	158	100
<b>Relación HC/L</b>	62/38	62/38	62/38	55/45	55/45	62/38	62/38	63/37
<b>Volumen Total</b>	1500	2000	2500	1500	2000	1000	2000	2000
<b>Electrolitos (mmol)</b>	Si	Si	Si	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
<b>Na</b>	32	42	53	48	64	32	64	-
<b>K</b>	24	32	40	36	48	24	48	-
<b>Mg</b>	3.3	4,4	5.5	3.3	4.4	2.2	4.4	-
<b>Ca</b>	3	4	5	3	4	2	4	-
<b>Fosfato</b>	13	17	21	15	20	10	20	-
<b>Cloruro</b>	50	66	83	69	92	48	96	-
<b>Acetato</b>	46	61	76	79	106	57	114	-
<b>Ph</b>	6	6	6	6	6	6	6	6

## Otros preparados comerciales para nutrición parenteral disponibles en guía farmacoterapéutica

	Nombre Comercial	Volumen
<b>AMINOÁCIDOS</b>	Aminoplasmal L-10	500 mL
	Aminosteril Hepa	500 mL
	Freamine HBC 6,9%	500 mL
	Nephramine	250 mL
	Trophamine	150 mL
<b>LÍPIDOS</b>	Intralipid 10%	500 mL y 125 mL
	Intralipid 20%	500 mL y 250 mL
	Intralipid 30%	250 mL
	Lipofundina 10%	500 mL
	Lipofundina 20%	500 mL
<b>HIDRATOS DE CARBONO</b>	GLUCOSA 5%	100, 250 y 500 mL
	10%	500 mL
	20%	500 mL
	30%	500 mL
	40%	500 mL
	50%	500 mL
	70%	500 mL

<b>AMINOÁCIDOS</b>
Patrón Hepático (F080 o fórmula de Fisher) Ricas en AAR.....33 – 35 % Bajas en AAA.....2 – 4 % Indicaciones: encefalopatía hepática
Patrón Estrés (HBC) Ricas en AAR → 45% Indicaciones: Sepsis, politrauma
Patrón Renal Ricas en AAE + His Indicaciones: Fracaso renal agudo
Patrón Pediátrico AAE → 40% Enriquecidos en <ul style="list-style-type: none"> <li>- Histidina</li> <li>- Cistina</li> <li>- Taurina</li> <li>- Tirosina</li> <li>- Arginina</li> </ul>

LÍPIDOS								
Composición	LC						LCT/MCT	
	Intralipid			Soyacal			Lipofundina	
	10%	20%	30%	10%	20%	10%	20%	
Aceite de soja (g)	100	200	300	100	200	50	100	
Triglicéridos de cadena media (g)	....	....	....	....	....	50	100	
Glicerol (g)	22,6	22,6	16,8	22,2	22,2	25	25	
Fosfolípidos de yema de huevo	12	12	12	12	12	12	12	
Relación Fosfolípidos/ Tgl	0,12	0,06	0,04	0,12	0,06	0,12	0,06	
pH	7,8	7,8	7,5	7,25	7,25	8	8	
Osmolaridad (mOsm /L)	240	250	200	280	315	345	380	

ELECTROLITOS	
Nombre Comercial	Composición /mL
Cloruro sódico 20%	Cl- 3,42 mEq Na+ 3,42 mEq
	Cl- 2 mEq Na+ 2 mEq
Cloruro potásico 14,9% 2M	P 1 mEq 1 mmol (31 mg) K+ 1 mEq
Fosfato Monopotásico 1M	
Gluconato Cálcico 10%	Ca2+ 0,45 mEq (9mg)
Sulmetin IV	Mg2+ 1,22 mEq
<b>Nombre Comercial: Hyperlyte</b>	<b>mEq/vial</b>
Na+	75
K+	60
Ca2+	15
Mg2+	15
Acetatos	75
Cl-	90

## Preparados comerciales: vitaminas y oligoelementos.

Nombre Comercial	
<b>OLIGOELEMENTOS</b>	Addamel OligoZn
<b>VITAMINAS</b>	Cernevit Infuvite

OLIGOELEMENTOS			
Addamel			
	μ/mL	μ mol/mL	Por 10 mL
Cr	1	0,02 μmol	0,2 μmol
Cu	127	2 μmol	20 μmol
Fe (férrico)	117,7	2 μmol	20 μmol
Mn	27,5	0,5 μmol	5 μmol
I	12,7	0,1 μmol	1 μmol
F	95	5 μmol	50 μmol
Mo	1,9	0,02 μmol	0, 2 μmol
Se	3,2	0,04 μmol	0, 4 μmol
Zn	653,7	10 μmol	100 μmol
Dosis Addamel: Adultos y niños >10 años: 10 ml/día Niños < 10 años, y con peso >15 Kg = 0,1 ml x peso corporal/día			
OligoZn			
		Por mL	Por 10 mL
Zn		1 mg	10 mg
Dosis OligoZn:			

<b>VITAMINAS</b>		
<b>Preparado Comerciales</b>		Composición / vial
<b>Cernevit</b>	Vitamina A (retinol)	3500 UI
	Vitamina D (colecalfiferol)	220 UI
	Vitamina E (α-tocoferol)	10,20 mg
	Vitamina C	125 mg
	Ácido fólico	414 mcg
	Nicotinamida	46 mg
	Vitamina B1	5,80 mg
	Vitamina B2	5,67 mg
	Vitamina B6	5,5 mg
	Vitamina B12	6 mcg
	Dexpantenol	16,15 mg
	Biotina	69 mg
Dosis Cernevit: reconstituir con 5 ml de agua Adultos y niños > 11 años = 1 vial /día		

<b>Preparado Comerciales</b>	<b>Vial 1</b>	<b>Composición /4 ml</b>
<b>Infuvite Pediátrico</b>	Vitamina A (retinol)	2,300 IU (0,7 mg)
	Vitamina D (colecalfiferol)	400 IU (10 mcg)
	Vitamina E (α-tocoferol)	7 IU (7 mg)
	Vitamina K1	0,2 mg
	Vitamina C	80 mg
	Niacinamida	17 mg
	Vitamina B1	1,2 mg
	Vitamina B2	1,4 mg
	Vitamina B6	1 mg
	Dexpantenol (alcoholpantotenico)	5 mg
	<b>Vial 2</b>	<b>Composición /1 ml</b>
	Ácido fólico	140 mcg
	Biotina	20 mcg
	Vitamina B12 (cianocobalamina)	1 mcg
Dosis Infuvite: Niños: Para <1 Kg.....1,2 ml del vial 1 + 0,3 ml del vial 2 Para >1 Kg y <3 Kg...2,6 ml del vial 1 + 0,6 ml del vial 2 Para > 3 Kg o hasta 11 años de edad...4 ml del vial 1 + 1 ml del vial 2		

# CAPÍTULO 10.

## FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR SONDA

M. Cameán-Fernández

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Aún siendo la vía oral la ruta más sencilla, cómoda y fisiológica de administrar alimentos y medicamentos, sucede con frecuencia que el abordaje de la misma no se puede efectuar por circunstancias diversas como puede ser: deglución defectuosa, intubación, inconciencia, etc. Estas situaciones obligan al empleo de sondas digestivas como vía alternativa para conseguir suministrar al organismo los alimentos necesarios para cubrir los requerimientos nutritivos del paciente, así como la medicación pertinente.

Así pues, esta sonda puede tener un destino nutricional y/o servir de soporte para un objetivo farmacológico. De esta dualidad derivan posibles inconvenientes como pueden ser la obstrucción de la sonda e interacciones fármaco-nutriente que pueden ocasionar cambios en la farmacocinética de los fármacos y comprometer tanto los fines nutricionales como terapéuticos.

### Clasificación Interacción Medicamento-Nutrición Enteral

- a) Interacción Físico-química
- b) Interacción fisiológica
- c) Interacción Farmacológica
- d) Interacción Farmacocinética
- e) Interacción Farmacéutica

### Interacción físico-química

Tiene lugar cuando se pone en contacto alimentos con medicamentos. Al coincidir estos dos sistemas, por lo

demás complejos en cuanto a sus constituyentes, cabe la posibilidad que se produzca modificaciones en sus cualidades físicas y/o químicas: viscosidad, textura, pH, inactivación de fármacos o vitaminas, formación de complejos... dando como resultado final la obturación de la sonda o cambios en la biodisponibilidad de los fármacos o nutrientes, e incluso su inactivación.

Estas interacciones tienen lugar por diversos mecanismos como pueden ser:

- Fenómenos de Adsorción - a la sonda o a algún componente de la fórmula. Los líquidos oleosos pueden adherirse a la pared de la sonda ocasionando infradosificaciones. Es el caso de Distraneurine® cápsulas cuyo contenido es oleoso; convendría sustituirla por otro equivalente terapéutico que tuviera propiedades hipnóticas- sedantes. Como ejemplo del segundo caso podemos citar a la Lovastatina, compuesto que no debe de concurrir con dietas ricas en fibra porque disminuye su absorción.

- Formación de complejos - el contenido en minerales del preparado nutricional puede formar complejos no absorbibles a nivel intestinal con algunos fármacos. Ejemplos no recomendables sería administrar concomitantemente a tetraciclinas, bifosfonatos, ciprofloxacino con cationes di y trivalentes.

- Modificación del pH - algunos medicamentos al poseer pH ácidos pueden alterar el pH del preparado nutricional pudiendo resultar en cambios de la viscosidad del medio, o bien la precipitación o inactivación de sustancias incompatibles con ese pH. La metoclopramida, N-acetilcisteína, cefixima poseen pH próximo a 3,5 por lo que se aconseja administrarlos separadamente de la nutrición enteral, o bien 1 hora antes ó 2 horas después de su administración.

## Interacción fisiológica

### Intolerancia debido a la alta Osmolaridad

En ocasiones preparados farmacéuticos como jarabes, gotas, sobres... poseen una alta osmolalidad, muy superior a los 300 mOsm/kg del tracto gastrointestinal.

También tiene mucha trascendencia la ubicación del extremo distal de la sonda. Si ésta se encuentra en el estómago, el hecho de ingerir pequeños volúmenes hiperosmolares generalmente no provoca una intolerancia gastrointestinal, ya que su capacidad de dilución compensa este hecho. Sin embargo, si la punta de la sonda descansa en el duodeno o yeyuno, la aparición de líquido hiperosmolar puede generar intolerancia en forma de diarrea, al carecer esta sección del poder dilutorio del estómago. Para obviar este problema es aconsejable diluir previamente antes de administrar. Seguidamente se citan algunos ejemplos de osmolaridades contenidas en presentaciones comerciales:

<b>Fármaco</b>	<b>Osmolaridad (mOsm/L)</b>
Eritromicina susp	3.475
Acetilsalicilato de lisina	2.562
Codeína jbe	2.919

### Intolerancia a Sorbitol

El Sorbitol excipiente empleado en formulaciones líquidas comerciales como saborizante, posee también propiedades laxantes, por ello, un alto contenido de este compuesto en dichos preparados puede producir reacciones adversas. Ingestiones superiores a 10 g día puede generar flatulencia y distensión abdominal, e incluso a dosis mayores de 20 g ocasionan espasmos abdominales y diarrea.

También provocan intolerancia el contenido en lactosa y gluten de dietas y medicamentos.

## Interacciones farmacológicas

Este tipo de interacción deriva del propio mecanismo de acción del medicamento. Las más frecuentes son las que interfieren sobre la motilidad gastrointestinal, la capacidad secretora del tubo digestivo y de la activación, por ciertas sustancias, de la zona gatillo de los quimiorreceptores.

La metoclopramida, cisaprida y otros, aumentan la motilidad Gastrointestinal y puede producir cólicos y diarreas. Los laxantes y fármacos con actividad colinérgica también pueden generar diarreas.

Por el contrario, los fármacos anticolinérgicos disminuyen la motilidad o la velocidad de vaciamiento y acarrear estreñimiento, y en casos extremos íleo paralítico. Es el caso de antiparkinsonianos, atropina, amitriptina,

difenhidramina.

Los antibióticos pueden alterar la flora saprofítica gastrointestinal y producir diarreas. Otros medicamentos como opiáceos, levodopa y citostáticos pueden generar náuseas y vómitos.

## Interacción farmacocinética

Hace mención a la alteración en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos y de los nutrientes como consecuencia de su administración conjunta.

### Interacción en la absorción

- Modificación del pH.- Algunos fármacos ven favorecida su absorción en medio ácido –Ketoconazol- por lo que no deben administrarse conjuntamente con medicamentos que disminuyan la secreción gástrica. Por contra, otros medicamentos ven facilitada su absorción en presencia de alimentos porque ello conlleva un incremento del pH gástrico.

- Modificación del vaciado gástrico.- Aquellos componentes de la preparación enteral que favorezca un enlentecimiento del vaciado gástrico (alto contenido en grasas, viscosidad elevada) es probable que reduzcan la absorción de medicamentos, tales como digoxina y cloxacilina. Sin embargo, ciclosporina y fenitoína ven facilitada su absorción con dietas ricas en grasas.

- Formación de complejos insolubles.- Tetraciclina, ciprofloxacina no se deben administrar simultáneamente con antiácidos y productos lácteos. Esta recomendación es extensible a la fenitoína con los antiácidos.

- Competición con los transportadores intestinales de proteínas.- La levodopa compite con el transportador intestinal de ciertos aminoácidos, por lo que se sugiere no coincidir su administración con dietas hiperprotéicas.

### Distribución

Una dieta rica en grasas puede aumentar los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y ello provocar el desplazamiento de fármacos unidos a las proteínas plasmáticas. Este mecanismo puede tener importancia si el fármaco desplazado tiene un alto porcentaje de unión a proteínas ya que aumentaría drásticamente la concentración de fármaco libre en plasma.

El ácido fólico componente de las dietas compite por el transportador plasmático de la fenitoína en base a su similitud estructural. Un exceso de ácido fólico puede hacer bajar los niveles plasmáticos de fenitoína.

## Metabolismo

Muchos son los fármacos que se metabolizan en el hígado comportándose como inductores o inhibidores enzimáticos, ello puede comprometer y afectar la eficacia de otros medicamentos. Las vitaminas cursan como cofactores enzimáticos; un exceso de piridoxina puede acelerar la metabolización de levodopa y metildopa con inhibición de su efecto.

## Excreción

Las dietas hiperproteicas estimulan el riego sanguíneo renal y la glomerulofiltración, facilitando la eliminación de medicamentos.

## Interacción farmacéutica

Acontece cuando se alteran las condiciones de uso de los preparados comerciales.

La tecnología farmacéutica ha desarrollado ciertas formas farmacéuticas con unos fines muy definidos. En el caso concreto de las formas retard, su diseño tiene por objetivo conseguir una liberación gradual de su contenido. Otras presentaciones tratan de enmascarar caracteres organolépticos desagradables, proteger de la humedad o acciones irritantes del fármaco y, en otras, se persigue retrasar el inicio de acción u obviar incompatibilidades en medio ácido.

Es necesario pues, antes de proceder a la alteración de la presentación comercial, tener conocimiento preciso de la razón de ser de la misma, ya que va a condicionar la factibilidad de su manipulación y las consecuencias que pueden derivarse de ello.

Por todo lo anterior, ciertas formas farmacéuticas sólidas no deben triturarse:

- Formas farmacéuticas de liberación retardada (formas retard).
- Presentaciones con cubierta entérica.
- Formas farmacéuticas de absorción sublingual: al obviar al sistema porta en su absorción generalmente contienen una dosificación menor que aquellas que se administran por vía digestiva. Su ingestión a través de una sonda supondría una dosificación incorrecta.
- Los comprimidos recubiertos: al destruirse su cubierta sus componentes quedan desprotegidos frente a la oxidación, luz, humedad...
- Los comprimidos efervescentes: ya que precisan una desintegración previa en medio acuoso y su desgasificación.
- Las cápsulas que contienen gránulos entéricos no deben triturarse porque se inactivarían en el pH ácido del estómago.

- Las cápsulas de gelatina blanda no tienen una contraindicación absoluta pero si debemos asumir que parte de su contenido oleoso puede oxidarse o quedar adherido a la pared de la sonda, lo que supone infradosificación.

## Recomendaciones para la administración de medicamentos por sonda digestiva (ver Anexo II)

- Comprobar que la sonda no está obstruida o desplazada.

- Considerar la localización del extremo distal de la sonda por las implicaciones que conlleva. En duodeno o yeyuno la capacidad dilutoria es menor que en estómago y será preciso una mayor dilución de la toma.

- Considerar localización de la sonda y lugar de liberación del fármaco. Requerir información sobre donde se absorbe el fármaco y si se afecta la misma con los alimentos. No administrar medicamentos cuya absorción o lugar de acción ocurra en una porción posterior al emplazamiento de la sonda. Por ejemplo, no tendría sentido administrar antiácidos por yeyunostomía.

- No debe, en principio, hacerse coincidir la administración conjunta alimento-medicamento, ni introducir medicamentos en la bolsa de nutrición enteral. Es decir, el medicamento se administrará en bolos independientes de la nutrición.

- Si la administración de la alimentación se realiza de forma continua hay que detenerla unos 15 minutos antes de administrar el medicamento. Si fuera intermitente aprovechar los intervalos de reposo nutricional, dejando un intervalo de al menos 1 hora antes ó 2 horas después de la toma del preparado dietético.

- Es preferible el empleo de formas farmacéuticas líquidas como disoluciones, suspensiones, jarabes, gotas... o de formatos fácilmente diluibles como sobres, comprimidos dispersables, etc. En ocasiones es útil recurrir a presentaciones pediátricas o fórmulas magistrales extemporáneas, y en otras, considerar la sustitución por un equivalente terapéutico del que se disponga presentaciones líquidas.

- Si las formas farmacéuticas son sólidas caben dos posibilidades:

Aquellas en que no es posible la trituración: comprimidos retard, presentaciones entéricas, etc. Ya que en la manipulación se perderían las propiedades galénicas del preparado y por tanto sus efectos no serían los esperados.

Presentaciones que sí pueden triturarse. En este caso el procedimiento de trituración se efectuará hasta

conseguir un polvo fino homogéneo. Posteriormente se diluirán con 10-20 ml de agua que favorezca la absorción y evite la obstrucción de la sonda. Las cápsulas se vaciarán de su contenido y se procederá de la misma forma que con los triturados.

- Es imprescindible ANTES Y DESPUÉS de administrar medicamentos lavar la sonda con 20-30 ml de agua con la intención de disminuir la adherencia a la pared de la sonda y evitar su obstrucción.

- La dosis debe administrarse inmediatamente después de haberse preparado.

- Si son varios los medicamentos a administrar nunca deben mezclarse en la misma jeringa, lavando la sonda con 5-10 ml de agua entre uno y otro. Administra primero las presentaciones líquidas.

Efectuar todos los procesos con la mayor higiene posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carol J. Temas de farmacología general. En: Matarese L and Gottschlich M. Nutrición clínica práctica 2ª Edición Española. Madrid. Saunders 2004; 346-370.
2. Piñeiro G, Olivera R y Guindel C. Administración de medicamentos en pacientes con nutrición enteral mediante sonda. Nutr Hosp 2006; 21 (Supl. 4): 1-218.
3. Gago A, Garzás MC, Calañas A y Molina MJ. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. Soporte CD-ROM 2005.
4. Izco N, Creus N, Codina C y Ribas J. Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención. Farm Hosp 2001; 25(1): 13-24.
5. Gámez M, Clopés A, y cols. Importancia de las características físico-químicas de los fármacos para su administración por sonda nasoentérica o enterostomía. Farma Hosp. 1998; 22(3): 137-143.
6. Hidalgo FJ, Delgado E, García D y cols. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. Farm Hosp. 1995; 19 (5): 251-258.
7. Luna T, Sorní I, Goyache M y cols. Técnica para la administración de medicamentos por sonda nasogástrica. Farm hosp 1998 ; 22 (5) : 257-260.
8. Goñi R, Sánchez L, baztán A y Asiain MC. Administración de fármacos por sonda digestiva. Enferm Intensiva 2001; 12 (2): 66-79.

# ANEXO II (CAPÍTULO 10). FÁRMACOS ADMINISTRADOS POR SONDA

M. Cameán-Fernández

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
811869	ABACAVIR	ZIAGEN 300 MG COMP; SOLUCIÓN	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua. No emplear la solución por su alto contenido en sorbitol (70%)
605873	ACENOCUMAROL	SINTROM 4 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. Controlar tiempo de coagulación
749267	ACETAZOLAMIDA	EDEMOX 250 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua. El Servicio de Farmacia dispone de fórmula magistral extemporánea
848531	ACETILCISTEINA	FLUMIL 200 MG SOBRES	SI	Diluir con 50 ml agua y administrar inmediatamente.
601104	ACETILSALICILATO DE LISINA	INYESPRIN SOBRES	SI	Diluir con 20 ml de agua y administrar inmediatamente
638882	ACETILSALICILICO ACIDO	ASPIRINA 500 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
624833	ACETILSALICILICO ACIDO	ADIRO 100 MG COMP	NO	No triturar. Emplear inyesprim sobres: diluir con 20 ml de agua y administrar inmediatamente
601872	ACICLOVIR	ACICLOVIR 800 MG COMP	SI	Triturar, dispersar con 30 ml de agua y administrar.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>884304</b>	ACICLOVIR	ZOVIRAX FORTE SUSP 100ML	NO	Puede producir problemas por su alta osmolalidad y su alto contenido en sorbitol.
<b>779801</b>	ADEFOVIR DIPOVOXILO	HEPSERA 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar con 20 ml de agua.
<b>690792</b>	ALBENDAZOL	ESKAZOLE 400 MG COMP	NO	El fabricante no recomienda triturar los comprimidos recubiertos.
<b>647933</b>	ALMAGATO	ALMAX FORTE 1,5 G SOBRE	SI	Diluir en 25 ml de agua y administrar inmediatamente. Detener la NE 1h antes o 1 h después.
<b>960930</b>	ALOPURINOL	ZYLORIC 100, 300 MG COMP	SI	Triturar y dispersar con 10 ml de agua, administrar inmediatamente.
<b>885178</b>	ALPRAZOLAM	TRANKIMAZIN 0,25, 1 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en agua, y administrar inmediatamente.
<b>2222</b>	ALUMINIO HIDROXIDO	ALUGEL 350 MG/5ML SUSP	SI	Diluir en agua y administrar inmediatamente. Detener la NE 1h antes o 2 h después.
<b>704510</b>	AMANTADINA	AMANTADINE 100 MG CAPS E/20	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 10 ml de agua.
<b>999999</b>	AMBROXOL	AMBROXOL RATIOPHARM 15 mg/5ml 200 ml	SI	Considerar que contiene sorbitol.
<b>100229</b>	AMILORIDA	MODAMIDE 5 MG COMP E/30	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>704783</b>	AMILORIDA, HIDROCLOROTIAZIDA	AMERIDE 5/50 MG COMP E/60	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>617506</b>	AMIODARONA	TRANGOREX 200 MG COMP	SI	Triturar, dispersar en 20 ml de agua y administrar inmediatamente.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>624015</b>	AMITRIPTILINA	TRYPTIZOL 25, 50, 75 MG COMP	SI	Triturar, dispersar en 10 ml de agua, administrar inmediatamente.
<b>642504</b>	AMLODIPINO	ASTUDAL 5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>603472</b>	AMOXICILINA	AMOXICILINA 500 MG CAPS	SI	Abrir y dispersar en 10 ml de agua.
<b>607069</b>	AMOXICILINA	AMOXI GOBENS 250 MG SOBR	SI	Diluir con 20 ml de agua y administrar.
<b>636472</b>	AMOXICILINA CLAVULANICO	AUGMENTINE 500, 875 MG SOBRES	SI	Diluir con 20 ml y administrar.
<b>636498</b>	AMOXICILINA CLAVULANICO	AUGMENTINE 500 MG COMP	Si	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>0</b>	COTRIMOXAZOL	SEPRIM FORTE COMP, SUSP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. La suspensión diluirla en 50 ml de agua.
<b>660787</b>	AMPRENAVIR	AGENERASE 150 MG CAPS	NO	Emplear la solución diluyéndola previamente con 50 ml de agua.
<b>100066</b>	ANAGRELIDA	AGRYLIN 0,5 MG CAPS	NO	Buscar vía o fármaco alternativo.
<b>862847</b>	ATAZANAVIR	REYATAZ 200 MG CAPS E/60	SI	Abrir y dispersar en 10 ml de agua
<b>615245</b>	ATENOLOL	TENORMIN 50, 100 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>851154</b>	ATORVASTATINA	PREVENCOR 80 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>933176</b>	AZATIOPRINA	IMUREL 50 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>649327</b>	AZITROMICINA	ZITROMAX 500 MG COMP E/150	SI	Emplear sobres disolviendo el contenido con 20 ml de agua.
<b>780627</b>	BACLOFENO	LIORESAL 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>944702</b>	BETAHISTINA	SERC 8 MG COMP E/60	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>859892</b>	BIPERIDENO	AKINETON 2 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>859900</b>	BIPERIDENO	AKINETON 4 MG RETARD GG	NO	No triturar, recurrir a comp de liberación rápida.
<b>647438</b>	BISOPROLOL	EMCONCOR 5, 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>759936</b>	BOSENTAN	TRACLEER 125 MG COMP	NO	NO existe experiencia. En principio no hay problema pero se aconseja no administrar por esta vía por falta de datos.
<b>779553</b>	BROMAZEPAN	LEXATIN 1,5 MG CAPS E/30	SI	Abrir la cápsula, dispersar el contenido en 10 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>958728</b>	BROMOCRIPTINA	PARLODEL 2,5; 5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>723213</b>	BUSULFAN	BUSULFAN 2 MG COMP E/100	SI	Desleir en agua siguiendo precauciones para fármacos citostáticos.
<b>683052</b>	CABERGOLINA	DOSTINEX 0,5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>651703</b>	CALCIO LACTATOGLUCONATO/CARBONATO	CALCIUM FORTE COMP	SI	Disolver en 20 ml de agua y administrar sin gas.
<b>955526</b>	CALCITRIOL	ROCAITROL 0,25 MCG CAPS	NO	Cápsulas con contenido oleoso que podría adherirse a la pared de la sonda. Administrar vía parenteral.
<b>630970</b>	CAPTOPRILLO	CAPOTEN 12,5, 25, 50 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>605881</b>	CARBAMAZEPINA	TEGRETOL 200, 400 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de solución hidroalcohólica.
<b>792499</b>	CARBIMAZOL	NEO TOMIZOL 5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>644633</b>	CARVEDILOL	COROPRES 6,25, 25 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>627075</b>	CEFADROXILO	DURACEF 500 MG CAPS E/500	SI	Abrir la cápsula, dispersar el contenido en 10 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>638551</b>	CEFUROXIMA AXETILO	ZINNAT 500 MG COMP E/500	NO	La trituración no asegura la biodisponibilidad. Recurrir a ff alternativas: sobres, susp.
<b>762955</b>	CICLOFOSFAMIDA	GENOXAL 50 MG GRAGEAS E/20	SI	Triturar, disolver y administrar inmediatamente. Seguir consejos manipulación de citostáticos.
<b>999919</b>	CICLOSERINA	CYCLOSERINA 250 MG CAP E/100	SI	Abrir la cápsula, dispersar el contenido en 10 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>650093</b>	CICLOSPORINA	SANDIMMUN NEOR 25,50, 100 MG CAPS	NO	Emplear la solución comercial: disolver en 50 ml de agua, zumo o leche en vaso de vidrio. Monitorizar niveles.
<b>604520</b>	CIPROFLOXACINA	CIPROFLOXACINO 250, 500, 750 MG COMP	SI	Detener la NE 1 h antes ó 2 h después. Triturar y dispersar en 10 ml agua y administrar inmediatamente.
<b>614826</b>	CLARITROMICINA	CLARITROMICINA 250, 500mg ORAL NORMON	NO	Recurrir a sobres disolviéndolos en 20 ml de agua.
<b>608570</b>	CLINDAMICINA	DALACIN 150, 300 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula, dispersar en 10 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>798215</b>	CLOMETIAZOL	DISTRANEURINE 192 MG CAPS	NO	Por su elevada viscosidad se adhiere a la sonda.
<b>637017</b>	CLOMIPRAMINA	ANAFRANIL 25, 50, 75 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>819029</b>	CLONAZEPAM	RIVOTRIL 2 MG COMP E/60	NO	Emplear las gotas disolviendolas en 10 ml de agua.
<b>726224</b>	CLONIDINA	CATAPRESAN 0,15 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>669887</b>	CLOPERASTINA	FLUTOX 200 ML JARABE E/1	SI	Diluir en 20 ml de agua.
<b>656553</b>	CLOPIDOGREL	PLAVIX 75 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>779470</b>	CLORAMBUCIL	LEUKERAN 2 MG COMP	NO	Emplear suspensión.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>617407</b>	CLORAZEPATO	TRANXILIMUM 5, 10, 15, 50 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula, dispersar en 10 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>777789</b>	CLORPROMAZINA	LARGACTIL 25 MG COMP	NO	Emplear la presentación en gotas, administrándolas directamente.
<b>769562</b>	CLORTALIDONA	HIGROTONA 50 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>754143</b>	CLOTIAPINA	ETUMINA 40 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>636399</b>	CLOXACILINA	ORBENIN 500 MG CAPS	SI	Preferible emplear la presentación de jarabe que se puede administrar directamente. Las cápsulas se abren y se dispersan en 10 ml de agua.
<b>672360</b>	CLOZAPINA	LEPONEX 100 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>796052</b>	CODEINA	CODEISAN 30 MG COMP	SI	Preferible emplear jarabe. Se puede triturar el comprimido y dispersarlo en 10 ml de agua.
<b>881730</b>	COLCHICINA	COLCHICINE HOUDE GRÁNULOS	SI	No triturar los gránulos: pa muy irritante. Disgregar en agua y administrar inmediatamente.
<b>725994</b>	COLECALCIFEROL	VITAMINA D3 2 MUI GOTAS	SI	Diluir en agua y administrar inmediatamente.
<b>824284</b>	COLESTIRAMINA	RESINCOLESTIRAMINA 4 G SOBRES	SI	Diluir con 150 ml de agua o zumo y dejar reposar unos minutos. Administrar separadamente de los medicamentos porque puede interferir en la absorción de los mismos.
<b>682914</b>	DANAZOL	DANATROL 200 MG CAPS E/60	SI	Abrir la cápsula, dispersar en 10 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>640243</b>	DEFLAZACORT	ZAMENE 6, 30 MG COMP	NO	Preferible emplear gotas comerciales, disolviéndolas en 10 ml de agua.
<b>615328</b>	DEXAMETASONA	FORTECORTIN 1 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. Se puede preparar un jarabe como FM en farmacia.
<b>809459</b>	DEXCLORFENIRAMINA	POLARAMINE 2 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. El jarabe se puede administrar directamente si se emplea sonda NG. El jarabe contiene sorbitol.
<b>788489</b>	DEXCLORFENIRAMINA	POLARAMINE 6 MG REPETABS	NO	Emplear comp de liberación rápida o la suspensión comercial.
<b>819581</b>	DEXTROMETORFANO	ROMILAR 15 MG COMP	NO	Emplear las gotas diluidas en agua. El jarabe debe diluirse en 25 ml de agua.
<b>626374</b>	DIAZEPAM	DIAZEPAM 5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>100182</b>	DIAZOXIDO	PROGLICEM 25 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula, dispersar y administrar inmediatamente.
<b>636985</b>	DICLOFENACO	DICLOFENACO 50 MG COMP	NO	No triturar porque tiene cubierta entérica. Alternativa: cambiar a otro AINE.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>901140</b>	DIDANOSINA	VIDEX 200, 250, 400 MG CAPS	NO	No utilizar la cápsula por ser gastroresistente. Emplear los comprimidos dispersables o mastigables: 2 comp en 50 ml de agua.
<b>610212</b>	DIGOXINA	DIGOXINA 0,25 mg COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. Se puede preparar un jarabe como FM en farmacia.
<b>864975</b>	DILTIAZEM	MASDIL RETARD COMP 120 mg	NO	No triturar. Alternativa: comp de liberación rápida o susp comp FM.
<b>608000</b>	DILTIAZEM	MASDIL 60 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. Se puede preparar un jarabe como FM en farmacia.
<b>701979</b>	DIMETICONA	AERO RED 40 MG COMP	NO	Emplear gotas diluidas.
<b>969196</b>	DIPIRIDAMOL	PERSANTIN 100 MG GG	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>946590</b>	DOMPERIDONA	MOTILIUM 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>621904</b>	DOXAZOSINA	CARDURAN NEO 4 MG COMP	NO	No triturar los comprimidos retardados. Emplear por comprimidos de liberación rápida.
<b>626275</b>	DOXICICLINA	VIBRACINA 100 MG CAPS	SI	Abrir y dispersar en 10 ml de agua. La suspensión se puede administrar directamente si la sonda se localiza en el estómago.
<b>826495</b>	EFAVIRENZ	SUSTIVA 600 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula, y dispersar con 20 ml de agua. Los alimentos grasos aumentan su absorción en un 50%.
<b>781757</b>	EMTRICITABINA	EMTRIVA 200 MG CAPSULAS E/30	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua.
<b>650921</b>	EMTRICITABINA + TENOFOVIR	TRUVADA 200+300 MG COMP E/30	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>637603</b>	ENALAPRILLO	RENITEC 5, 20 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>600205</b>	ERITROMICINA	PANTOMICINA 500 MG COMP	NO	No triturar. Alternativa: sobres diluyendolo con 50 ml de agua.
<b>606715</b>	ESPIRONOLACTONA	ALDACTONE 25, 100 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>648154</b>	ESTAVUDINA	ZERIT 20, 40 MG CAPS	SI	Preferible emplear la solución comercial que se puede administrar directamente.
<b>790493</b>	ETAMBUTOL	MYAMBUTOL 400 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>0</b>	GABAPENTINA	GABAPENTINA 300, 400 MG COMP	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua.
<b>962712</b>	ETOPOSIDO	VEPESID 50 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula, disgregar y administrar inmediatamente. Seguir recomendaciones de manipulación de citostáticos.
<b>646315</b>	FAMCICLOVIR	FAMVIR 250 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>750976</b>	FENITOINA	EPANUTIN 100 MG COMP, CAPS	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. Preferible emplear comprimidos por obtenerse niveles plasmáticos más altos que con las cápsulas. Administrar separadamente de la NE, una hora antes o dos horas después.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>793604</b>	FENOBARBITAL	LUMINAL 0,1 G COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>100012</b>	FENOXIBENZAMIDA	DIBENYLIN 10 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>748772</b>	FINASTERIDA	PROSCAR 5 MG COMP E/28	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>859991</b>	FLECAINIDA	APOCARD 100 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>610980</b>	FLUCONAZOL	FLUCONAZOL 100 mg CAPS	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua y administrar inmediatamente. La suspensión se podría administrar directamente si la sonda tiene localización gástrica.
<b>712919</b>	FLUDROCORTISONA	ASTONIN 0,1 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>945667</b>	FLUNARIZINA	SIBELIUM 5 MG COMP E/30	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>675694</b>	FLUNITRAZEPAM	ROHIPNOL 1 MG COMP E/20	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>610626</b>	FLUOXETINA	PROZAC 20 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>971994</b>	FLUTAMIDA	EULEXIN 250 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>939579</b>	FOLICO ACIDO	ACFOL 5 MG COMP E/28	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>963470</b>	FOLINATO CALCICO	LEDERFOLIN 15 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>819474</b>	FOSAMPRENAVIR	TELZIR 700 MG CAPS E/60	SI	Triturar y dispersar en 30 ml de agua.
<b>604728</b>	FOSFOMICINA	FOSFOCINA 500 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>691220</b>	FUROSEMIDA	SEGURIL 40 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>640961</b>	GEMFIBROZIL	LOPID 600 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>739888</b>	GLIBENCLAMIDA	DAONIL 5 MG TABL	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>681338</b>	GLICLAZIDA	DIAMICRON 80 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>788877</b>	GLIPIZIDA	MINODIAB 5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>694554</b>	GRANISETRON	KYTRIL 1 MG COMP E/10	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>989475</b>	HALOPERIDOL	HALOPERIDOL 10 MG COMP	NO	Preferentemente emplear las gotas comerciales 2 mg/ml.
<b>650283</b>	HALOPERIDOL	HALOPERIDOL 2 MG/ML GTS	SI	Diluir en 10 ml de agua y administrar inmediatamente. Administrar 1 h antes ó 2 h después de la NE. pH.
<b>955401</b>	HIDRALAZINA	HYDRAPRES 25 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>804328</b>	HIDROCLOROTIAZIDA	ESIDREX 25 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>770073</b>	HIDROCORTISONA	HIDROALTESONA 20 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>669473</b>	HIDROXIUREA	HYDREA 500 MG CAPS	SI	Desleir en agua y administrar inmediatamente.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>713032</b>	HIDROXIZINA	ATARAX 25 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>756965</b>	HIERRO (II) SULFATO	FERO GRADUMET 525MG COMP	NO	Emplear ampollas bebibles.
<b>878405</b>	IBUPROFENO	DALSY 200 MG SOBRES E/20	SI	Preferentemente si tiene localización intestinal, diluyendo el sobre en 50 ml de agua.
<b>631051</b>	IBUPROFENO	IBUPROFENO 600 MG COMP E/500	NO	Emplear suspensión (gástrica) o sobres (intestinal).
<b>666107</b>	IBUPROFENO	DALSY 100 mg/5 ml 200 ml SUSP E/1	SI	Administrar directamente si la sonda tiene localización gástrica, si no fuera así emplear los sobres disueltos en agua.
<b>991224</b>	IMIPRAMINA	TOFRANIL PAMOATO 75MG CAP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>625376</b>	INDAPAMIDA	TERTENSIF RETARD 1,5 mg COMP	NO	Emplear otro diurético.
<b>674499</b>	INDINAVIR	CRIVAN 200, 400 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula, disgregar y administrar inmediatamente.
<b>623892</b>	INDOMETACINA	INACID 25 MG CAPS E/500	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua.
<b>778670</b>	ISONIAZIDA/PIRIDOXINA	CEMIDON 150 B6 COMP E/50	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>638775</b>	ISONIAZIDA / PIRAZINAMIDA / RIFAMPICINA	RIFATER 50/300/120 MG E/500	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>620344</b>	ISONIAZIDA / RIFAMPICINA	RIFINAH 300 MG COMP E/500	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>617738</b>	ISOSORBIDA DINITRATO	ISOLACER RETARD 20 MG	NO	No triturar. Emplear comprimidos de liberación rápida.
<b>617761</b>	ISOSORBIDA MONONITRATO	UNIKET 20 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>645390</b>	ITRACONAZOL	SPORANOX 100 MG CAPS	NO	Emplear suspensión comercial 10 mg/ml para las sondas gástricas. Su absorción se favorece en medio ácido por lo que no se deben utilizar fármacos que disminuyan la secreción, o al menos, espaciar la administración de ambos.
<b>641134</b>	KETOCONAZOL	MICOTICUM 200 MG COMP	NO	Preferentemente emplear la suspensión comercial. Su absorción se favorece en medio ácido por lo que no se deben utilizar fármacos que disminuyan la secreción, o al menos, espaciar la administración de ambos.
<b>641456</b>	KETOROLACO	TORADOL 10 MG COMP E	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>838227</b>	LABETALOL	TRANDATE 100 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>784538</b>	LACTITOL	EMPORTAL SOBRES 10 g	SI	Disolver en 25 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>694760</b>	LACTULOSA	DUPHALAC 10 g/15 ml SOBRES, Solucion	SI	Disolver en 25 ml de agua y administrar inmediatamente.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>707562</b>	LAMIVUDINA	EPIVIR 300 MG COMP	SI	Emplear la solución comercial directamente para localización gástrica. Los comp deben triturarse y dispersar en 20 ml de agua.
<b>611065</b>	LAMOTRIGINA	LAMOTRIGINA 50 mg COMP DISP E/56	SI	Dispersar en 10 ml de agua.
<b>100703</b>	LEVAMISOL	ERGAMISOL 50 MG COMP E/36	SI	Disgregar en agua y administrar inmediatamente.
<b>669770</b>	LEVODOPA/BENSERAZIDA	MADOPAR 200/50 MG COMP E/100	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. No administrar conjuntamente con dietas hiperprotéicas.
<b>824185</b>	LEVODOPA CARBIDOPA	SINEMET 250/25 MG /PLUS 200/50 COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua. No administrar conjuntamente con dietas hiperprotéicas.
<b>908897</b>	LEVODOPA CARBIDOPA	SINEMET RETARD 200/50 RT 25/100 MG	NO	Adaptar dosis de Sinemet.
<b>602862</b>	LEVOFLOXACINO	TAVANIC 500 MG COMP	SI	Triturar, disgregar en 10 ml de agua. Se recomienda emplear Ofloxacina por ser la quinolona con mejor biodisponibilidad.
<b>619924</b>	LEVOMEPROMAZINA	SINOGAN 25, 100 MG COMP	NO	Emplear gotas 40 mg/ml.
<b>960351</b>	LEVOTIROXINA	LEVOTHROID 50, 100 MCG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>904227</b>	LINEZOLID	ZYVOXID 600 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>990770</b>	LISURIDA	DOPERGIN 0.2 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>728972</b>	LITIO CARBONATO	PLENUR 400 MG COMP	NO	NO triturar son de liberación sostenida.
<b>800417</b>	LOPERAMIDA	FORTASEC 2 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua.
<b>906974</b>	LOPINAVIR + RITONAVIR	KALETRA 133/33 MG CAPS	NO	Emplear la solución comercial 400-100/5ml.
<b>906990</b>	LOPINAVIR + RITONAVIR	KALETRA 60 ML SOL E/5	SI	Administrar directamente si localización gástrica. Si la sonda fuera intestinal diluir previamente con 20 ml de agua.
<b>992594</b>	LORATADINA	CIVERAN 10 MG COMP E/20	SI	Triturar en bolsa de plástico. Manejar como citostático.
<b>625459</b>	LORAZEPAM	LORAZEPAM 1MG COMP NORMON	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>639369</b>	LORMETAZEPAM	NOCTAMID 1 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>647529</b>	LOSARTAN	COZAAR 12,5 ,50 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>803668</b>	MEBENDAZOL	LOMPER 100 MG COMP	NO	Emplear suspensión comercial 100 mg/5ml directamente.
<b>0</b>	METOCLOPRAMIDA	PRIMPERAN COMP	NO	Emplear el jarabe comercial 5mg/ 5ml diluyéndolo con 20 ml de agua.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>0</b>	NITROGLICERINA	CAFINITRINA gg	NO	Administrar vía sublingual.
<b>100132</b>	MEFLOQUINA	LARIAM 250 MG COMPRIMIDOS	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>661488</b>	MEGESTROL ACETATO	MEGEFREN 160 mg SOBRES	SI	Diluir en 25 ml de agua.
<b>941476</b>	MELFALAN	MELFALAN 2 MG COMP E/50	SI	Triturar en bolsa de plástico. Manejar como citostático.
<b>648535</b>	MELOXICAM	MOVALIS 7,5 MG COMP/500	NO	Valorar otro AINE como alternativa.
<b>917591</b>	MERCAPTOPURINA	MERCAPTOPURINA 50 MG COMP E/25	SI	Triturar en bolsa de plástico. Manejar como citostático. Administrar en ayunas para favorecer su absorción y con abundantes líquidos.
<b>984088</b>	MESALAZINA	CLAVERSAL 500 MG COMP	NO	No triturar, posee cubierta entérica. Alternativa sobres comerciales.
<b>200010</b>	METADONA	METADONA 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>604298</b>	METAMIZOL	NOLOTIL 575 MG CAPS	NO	Empear las ampollas diluidas en 20 ml de agua.
<b>652200</b>	METFORMINA	METFORMINA 850 mg COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>842500</b>	METIL-PREDNISOLONA	URBASON 4 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>703108</b>	METILDOPA	ALDOMET 250 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>787259</b>	METOTREXATO	METOTREXATO 2,5 MG COMP E/50	SI	Triturar en bolsa de plástico. Manejar como citostático. Administrar en ayunas para favorecer su absorción.
<b>758169</b>	METRONIDAZOL	FLAGYL 250 MG COMP	NO	Empear la solución comercial 200 ml/5ml. Diluyéndola en agua si tiene localización intestinal.
<b>937029</b>	MEXILETINA	MEXITIL 200 MG CAPS	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua.
<b>896886</b>	MIANSERINA	LANTANON 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>679373</b>	MICOFENOLATO MOFETILO	CELLCEPT 500 MG COMP	NO	No se puede triturar. Empear la suspensión comercial directamente. Si tuviera localización intestinal diluir con 50 ml de agua.
<b>650887</b>	MIDAZOLAM	DORMICUM 7,5 MG COMP	NO	Empear preferentemente la suspensión de FM.
<b>990317</b>	MISOPROSTOL	CYTOTEC 200 MCG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>968115</b>	MOLSIDOMINA	MOLSIDAIN 2, 4 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>647834</b>	MORFINA	MST 10, 30, 60, 100 MG CONTINUOUS COMP	NO	No triturar, emplear comprimidos de liberación rápida.
<b>649848</b>	NAPROXENO	NAPROXENO 500 MG COMP E/500	SI	Preferentemente emplear sobres diluyéndolos en 50 ml de agua.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>846899</b>	NELFINAVIR	VIRACEPT 250 MG COMP	SI	Preferentemente emplear la presentación de polvos diluyéndolos en agua.
<b>629089</b>	NEOMICINA	NEOMICINA 500 MG COMP E/500	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>661751</b>	NEVIRAPINA	VIRAMUNE 200 MG COMP	SI	Preferentemente emplear la presentación en suspensión diluyéndola con 20 ml de agua.
<b>603258</b>	NIFEDIPINO	ADALAT 10 MG CAPS	NO	Emplear vía sublingual.
<b>641829</b>	NIMODIPINO	BRAINAL 30 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de mezcla hidroalcohólica (3:1).
<b>790550</b>	NISTATINA	MYCOSTATIN GRAGEAS	NO	Emplear la suspensión comercial diluida en 20 ml (gástrica) ó 50 ml si intestinal.
<b>631705</b>	NITROFURANTOINA	FURANTOINA 50MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>624064</b>	NORFLOXACINA	NOROXIN 400 MG COMP	SI	Disgregar en agua y administrar inmediatamente. La quinolona que presenta mejor biodisponibilidad es Ofloxacin dispersada en 10 ml de agua.
<b>674572</b>	OLANZAPINA	ZYPREXA 10 MG COMP	NO	Emplear comprimidos sublinguales.
<b>889907</b>	OLANZAPINA	ZYPREXA VELOTAB 10MG COMP	NO	Administrar vía sublingual.
<b>916585</b>	OTILONIO	SPASMOCTYL 40 MG GRAGEAS	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>918003</b>	PANCREATINA	KREON 10.000 CAPS	SI	No triturar. Abrir la cápsula, dispersar en agua y administrar inmediatamente.
<b>629501</b>	PARACETAMOL	TERMALGIN COMP 500 mg	SI	Preferentemente emplear la solución comercial directamente o diluyéndola con 30 ml de agua si su localización es intestinal.
<b>770917</b>	PAROMOMICINA	HUMATIN 250 MG CAPS E/8	NO	Emplear la solución comercial diluida con 20 ml de agua.
<b>644948</b>	PAROXETINA	SEROXAT 20 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>824318</b>	PENICILAMINA	CUPRIPEN 50 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>638957</b>	PENTOXIFILINA	ELORGAN 400 MG COMP	NO	No triturar. Comprimidos entéricos. Emplear ampollas comerciales directamente.
<b>668525</b>	PERGOLIDA	PHARKEN 1 MG GG E/30	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>791681</b>	PERICIAZINA	NEMACTIL 50 MG COMP E/30	NO	Emplear las gotas comerciales admistradas directamente.
<b>626689</b>	PIPEMIDICO ACIDO	NURIL 400 MG CAPS	SI	Abrir la capsula y dispersar en 20 ml de agua y administrar inmediatamente.
<b>894485</b>	PIRAZINAMIDA	PIRAZINAMIDA 250 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua.
<b>0</b>	POTASIO GLUCOHEPTONATO	Solucion		Diluir y administrar inmediatamente. No administrar con la NE riesgo de precipitación de la NE.

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>851089</b>	PIRIDOSTIGMINA	MESTINON 60 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>715763</b>	PIRIDOXINA	BENADON 300 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>739961</b>	PIRIMETAMINA	DARAPRIM 25 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>644443</b>	POTASIO GLUCOHEPTONATO	POTASION 600 MG CAPS	NO	Emplear solución comercial diluida.
<b>617878</b>	PREDNISONA	PREDNISONA 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>718361</b>	PROCAINAMIDA	BIOCORYL 250 MG CAPS	SI	Abrir la capsula y dispersar en 20 ml de agua
<b>791285</b>	PROCARBAZINA	NATULAN 50 MG CAPS	SI	Manejar como citostático.
<b>949347</b>	PROPAFENONA	RYTMONORM 150 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>100187</b>	PROPILTIOURACILO	PROPYCIL 100 MG TABLETA	SI	Triturar y dispersar en agua
<b>615211</b>	PROPRANOLOL	SUMIAL 10 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>713115</b>	QUETIAPINA	SEROQUEL 300 MG COMP E/60	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>643304</b>	RAMIPRILO	ACOVIL 2,5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>692681</b>	RANITIDINA	ALQUEN 150 MG COMP EFERV	SI	No triturar. Disolver en 20 ml de agua y desgasificar
<b>648253</b>	RANITIDINA	ZANTAC 300 MG COMP	SI	Preferentemente emplear comprimidos efervescentes
<b>717702</b>	REPAGLINIDA	NOVONORM 0,5 MG COMP	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua.
<b>787382</b>	RETINOL	AUXINA A MASIVA CAPS	NO	Emplear gotas comerciales.
<b>883108</b>	RIBAVIRINA	RIBAVIRINA 250 MG, 300 MG CAPS	SI	Abrir la capsula y disgregar en 20 ml de agua
<b>694216</b>	RIFABUTINA	ANSATIPIN 150 MG CAPS E/30	SI	Abrir la capsula y disgregar en 20 ml de agua
<b>817866</b>	RIFAMPICINA	RIFALDIN 100 MG/5 ML SOL E/1	SI	Administrar directamente
<b>620294</b>	RIFAMPICINA	RIFALDIN 600 MG GG	NO	Emplear suspensión comercial 100 mg/5ml
<b>676262</b>	RILUZOL	RILUTEK 50 MG COMP E/56	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>659813</b>	RISPERIDONA	RISPERDAL 1MG/ML 100ML SOL E/1	SI	Administrar directamente
<b>651193</b>	RISPERIDONA	RISPERIDONA 1 mg COMP E/60	NO	Emplear la solución comercial 1mg/ ml
<b>809327</b>	RITODRINA	PRE PAR 10 MG COMP E/30	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>849414</b>	RITONAVIR	NORVIR 100 MG CAPS E/336	NO	Emplear la solución comercial 80 mg/ml directamente si la sonda tiene localización gástrica. Si el extremo distal se alojara en el intestino utilizar las cápsulas, extrayendo el contenido y diluyéndolo con 10 ml de mezcla hidroalcohólica

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>845735</b>	SALBUTAMOL	VENTOLIN 4 MG COMP E/30	NO	Emplear la solución comercial 2mg/5ml diluida
<b>845719</b>	SALBUTAMOL	VENTOLIN 2 MG/5 ML SOL E/1	SI	Diluir y administrar inmediatamente
<b>651457</b>	SAQUINAVIR	INVIRASE 500 mg CAPS E/120	SI	Abrir la cápsula y idispersar con con 10 ml de agua
<b>640706</b>	SIMVASTATINA	SIMVASTATINA 20 MG COMP	SI	Manipular como citostático
<b>976225</b>	SUCRALFATO	URBAL 1 G SOBRES E/50	NO	No se recomienda por la posibilidad de formar bezoares
<b>607341</b>	SULFADIAZINA	SULFADIAZINA 500 MG COMP E/500	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>100167</b>	SULFADOXINA + PIRIMETAMINA	FANSIDAR 500 MG COMP E/9	SI	Disgregar en agua y administrar inmediatamente
<b>725523</b>	SULPIRIDE	DOGMATIL 50 MG CAP E/30	NO	Preferentemente emplear la solución diluyéndola en 50 ml de agua
<b>984070</b>	TAMOXIFENO	TAMOXIFENO 10 MG COMP E/100	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>938662</b>	TEGAFUR	UTEFOS 400 MG CAPS E/20	SI	Manipular como citostático
<b>770396</b>	TEGAFUR URACILO	UFT 100 MG GRANULADO SOBR E/60	SI	Manipular como citostático
<b>658393</b>	TEMOZOLOMIDA	TEMODAL 20 MG CAPS E/20	SI	Manipular como citostático. Dispersar el contenido de cápsula con 20 ml de solución extemporánea de pH ácido
<b>818435</b>	TENOFOVIR	VIREAD 245 MG COMP E/30	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>967976</b>	TEOFILINA	VENT RETARD 100 MG CAPS E/40	NO	Emplear la solución comercial diluyéndola con 20 ml de agua si localización intestinal
<b>665612</b>	TETRAZEPAN	MYOLASTAN 50 MG COMP E/30	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>715961</b>	TIAMINA	BENERVA 300 MG COMP E/20	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>835843</b>	TIAPRIDA	TIAPRIZAL 100 MG COMP E/24	NO	Preferentemente emplear las gotas comerciales que se pueden administrar directamente
<b>617464</b>	TICLOPIDINA	TIKLID 250 MG GRAGEAS E/500	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>837377</b>	TIETILPERAZINA	TORECAN 6,5 MG GRAGEAS E/20	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
836106	TIOGUANINA	TIOGUANINA 40 MG COMP E/25	SI	Triturar en bolsa de plástico. Manipular como citostático

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>629444</b>	TIORIDAZINA	MELERIL 50 MG GRAGEAS E/500	SI	Triturar el comprimido, disolver y administrar inmediatamente
<b>646349</b>	TORASEMIDA	SUTRIL 5 mg COMP E/500	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>642751</b>	TRAMADOL	ADOLONTA 50 MG CAPS E/500	NO	Preferentemente emplear la solución comercial que se puede administrar directamente
<b>634303</b>	TRIFLUOPERAZINA	ESKAZINE 5 MG COMP E/500	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>631739</b>	TRIFLUSAL	DISGREN 300 MG CAPS E/500	SI	Abrir la cápsula y dispersar en 20 ml de agua
<b>711457</b>	TRIHEXIFENIDILO	ARTANE 2 MG COMP E/25	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>640870</b>	TRIMETAZIDINA	IDAPTAN 20 MG COMP E/500	NO	Emplear la solución comercial diluida en 30 ml de agua
<b>957639</b>	URSODEOXICOLICO ACIDO	URSOCHOL 150 MG COMP E/60	SI	Triturar el comprimido y dispersar en 20 ml de agua
<b>617480</b>	VALPROICO ACIDO	DEPAKINE 500 MG GRAGEAS E/500	NO	Emplear la solución comercial 200 mg/ml directamente
<b>741595</b>	VALPROMIDA	DEPAMIDE 300 MG GRAGEAS E/30	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>686394</b>	VENLAFAXINA	DOBUPAL 75 MG COMP E/60	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>783415</b>	VERAPAMILO	MANIDON 80 MG GRAGEAS E/30	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>913434</b>	VIGABATRINA	SABRILEX 500 MG COMP E/100	NO	Emplear los sobres comerciales disolviéndolos en 20 ml de agua
<b>665190</b>	VITAMINAS B12-B6-B1	HIDROXIL B12 B6 B1 COMP E/30	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>881532</b>	VORICONAZOL	VFEND 200 MG COMP E/14	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>712273</b>	WARFARINA	ALDOCUMAR 10 MG COMP E/40	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>693630</b>	ZALCITABINA	HIVID 0,75 MG COMP E/100	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua
<b>648709</b>	ZIDOVUDINA	ZIDOVUDINA 250 MG CAPS E/300	SI	Emplear la solución comercial diluida con 30 ml de agua para localización gástrica. Las cápsulas se pueden dispersar en 20 ml de agua
<b>668517</b>	ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA + ABACAVIR	TRIZIVIR COMP E/60	SI	Triturar y dispersar en 20 ml de agua

Código	Nombre	Denominación	SNG	Observaciones
<b>873992</b>	ZOLPIDEN	ZOLPIDEM 10 mg COMP REC E/30	SI	Triturar y dispersar en 10 ml de agua
<b>914648</b>	ZUCLOPENTIXOL	CISORDINOL 25 MG COMP E/30	NO	Preferentemente emplear las gotas comerciales diluidas en 10 ml de agua
<b>0</b>	HIERRO (II)	AMPOLLAS BEBIBLES	SI	Diluir su contenido y administrar. Interrumpir la NE 1h antes o dos horas después de su administración
<b>0</b>	TRANEXAMICO ACIDO 500 MG	AMCHAFIBRIN AMP	SI	Administrar la ampolla diluida con 20 ml de agua

# VARÓN DE 36 AÑOS CON ANTECEDENTE DE ENOLISMO CRÓNICO QUE INGRESA CON DISNEA, ICTERICIA Y DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA

F. Argüelles-Arias<sup>1</sup>, J.A. Porfirio-Camacho<sup>2</sup>, J.R. Armas-Padrón<sup>3</sup>, G. Guarda-Muratori<sup>3</sup>, M.J. Pareja-Megía<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. <sup>2</sup>Departamento de Radiología. <sup>3</sup>Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## SESIÓN CLÍNICA

### Exposición del caso clínico

Paciente varón de 36 años con los siguientes antecedentes personales:

- Fumador de 20 cigarrillos/día.
- Bebedor de 2 litros de cerveza al día.
- Intervenido de pólipos laríngeos en 2 ocasiones.

Precisó ingreso, en un centro distinto, por dolor abdominal de 20 días de evolución irradiado a región lumbar y deposiciones diarreas.

Se le realizaron las siguientes pruebas complementarias:

#### 1. Analítica:

- Hemograma: normal. Tiempos de coagulación: normales.

- Bilirrubina total 1,4 mg/dl, GOT 126 U/L (0-37), GPT 180 U/L (0-40), GGT 832 U/L (11-49), FA 533 U/L (90-258), LDH 1107 U/L (<450 U/L).

- Serología a virus de hepatitis B y C negativa.

- Marcadores tumorales:

- CEA 1,8 ng/ml.
- Alfa-fetoproteína 5,5 ng/ml.
- CA 19.9 47,1 U/ml.

#### 2. Ecografía abdominal:

Se observó un hígado aumentado de tamaño con múltiples imágenes nodulares hiperecogénicas con halo hipoeicoico.

El paciente solicitó el alta voluntaria para desplazarse y ser estudiado en su ciudad de residencia. Sin embargo, consultó de nuevo a los pocos días ya en nuestro centro hospitalario por aumento progresivo del perímetro abdominal, edemas en miembros inferiores, coluria, disminución de la diuresis y coloración amarillenta de la piel. Refería también náuseas, febrícula, dificultad respiratoria y tendencia al sueño.

A su ingreso el paciente presentaba mal estado general, pero estaba consciente y orientado, aunque con tendencia al sueño, ictericia mucocutánea y taquipnea en reposo. Existía leve fetor hepático. La saturación de O<sub>2</sub> era del

#### CORRESPONDENCIA

F. Argüelles-Arias  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

farguelles@telefonica.net

87% y la temperatura de 37,1°C. El corazón estaba rítmico a 105 sístoles por minuto y sin soplos. La auscultación pulmonar demostraba hipoventilación generalizada. El abdomen era globuloso y se encontraba distendido, con ascitis no a tensión y dolor a la palpación en hipocondrio derecho e epigastrio. Se apreciaron edemas en miembros inferiores hasta las rodillas.

Se le realizaron nuevas pruebas complementarias entre las que destacaban las siguientes:

- Hemograma: Hb 18,5 g/dl; Htco 55,7%. Leucocitos 19.900/mm<sup>3</sup>, con 81,8% de neutrófilos; plaquetas 146.000/mm<sup>3</sup>.

- Estudio de coagulación: TP 19,8 seg; TTPa 40,46 seg; INR 1,68.

- Bioquímica: Creatinina 2,4 mg/dl, urea 132 mg/dl, sodio 127 mEq/L, potasio 6 mEq/L. Bilirrubina total 18,59 mg/dl (directa 18,44 mg/dl), LDH 1657 U/L, GOT 187 U/L, GPT 99 U/L; resto normal.

- Gasometría arterial: pH 7,40; pO<sub>2</sub> 89,4; pCO<sub>2</sub> 31,9; HCO<sub>3</sub> 19,4; EB -4,3; SatO<sub>2</sub> 96,7%.

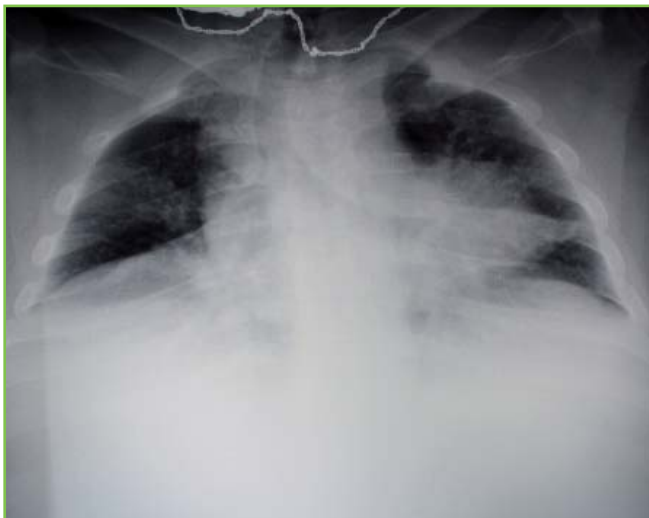
Se realizaron tanto una ecografía de abdomen como un TAC que se describen a continuación.

El curso evolutivo del paciente fue muy tórpido y desfavorable, ya que en muy poco tiempo el cuadro de encefalopatía hepática se agravó, presentó fallo renal progresivo y falleció al segundo día del ingreso.

## Descripción de los hallazgos radiológicos

### Pruebas radiológicas

Con fecha 17/8/2009 se realizan radiografías



**Figura 1**

Hipoventilación generalizada de ambos campos pulmonares probablemente secundaria a la hepatomegalia y la ascitis.



**Figura 2**

Se aprecia hepatomegalia y aumento de separación entre asas secundaria a ascitis.

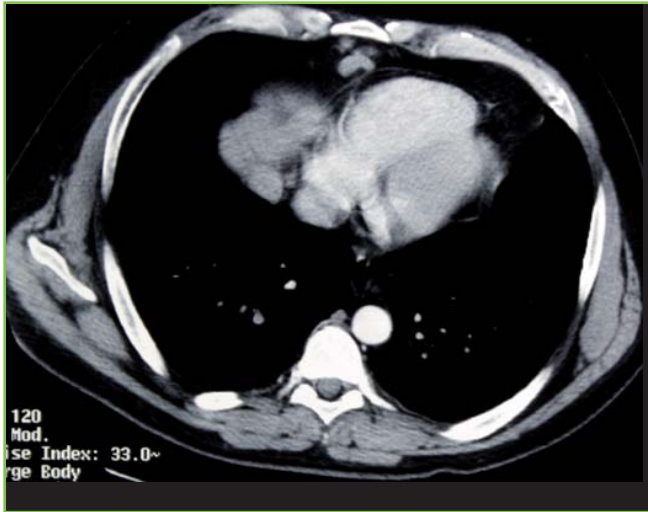
simples de tórax y abdomen (**figuras 1 y 2**).

El 31 de Julio de 2009 se estudia mediante tomografía computerizada de tórax y abdomen en equipo multidetector realizando estudio dinámico hepático en fases arterial, portal y de equilibrio. En el estudio torácico se ponen de manifiesto varias imágenes de densidad tejidos blandos y bordes lobulados sugestivas de corresponder a conglomerados adenopáticos en mediastino anterior (espacio prevascular), con un diámetro máximo de unos 4,5 cm (**figura 3**). También se visualizan adenopatías en cadena mamaria y diafragmática (**figura 4**).



**Figura 3**

Conglomerado adenopático en mediastino anterior.



**Figura 4**

Adenopatías mamarias y diafragmáticas.

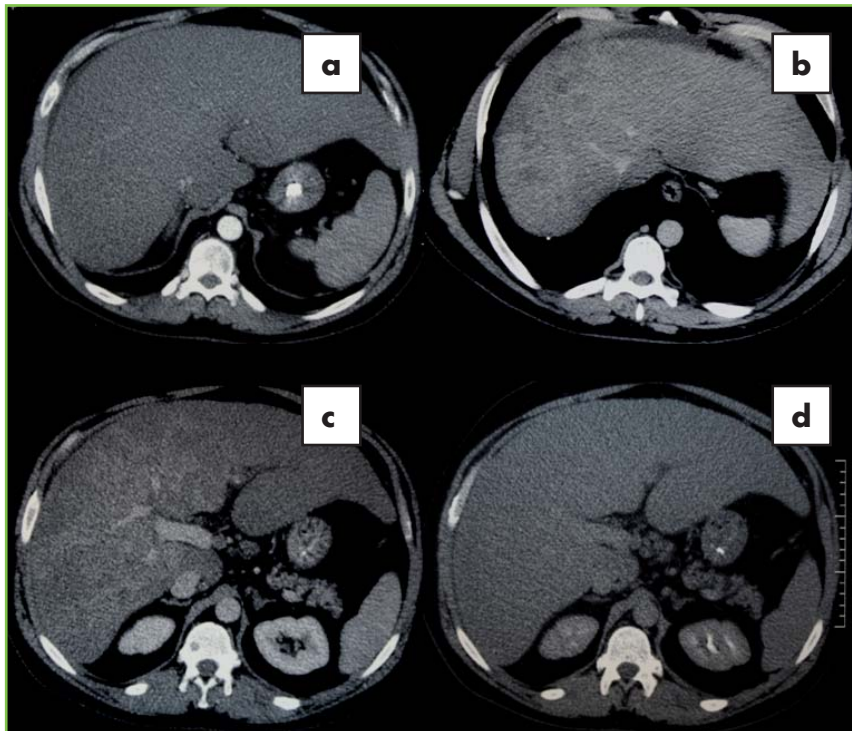
En el estudio dinámico hepático se visualizan múltiples lesiones ocupantes de espacio hipodensas con un realce inhomogéneo del parénquima. Los cambios son más evidentes en el lóbulo derecho y sólo se ponen de manifiesto en la fase portal, lo que pone de relieve la importancia de realizar estudios multifásicos en el estudio de las enfermedades parenquimatosas hepáticas. También se visualiza una discreta cantidad de ascitis más evidente en situación perihepática. (Figuras 5a, 5b, 5c y 5d).

En ecografía de fecha 18 de Agosto se aprecian múltiples lesiones ocupantes de espacio hiperecogénicas en ambos lóbulos hepáticos con una desestructuración de la arquitectura hepática sugestiva de infiltración neoplásica primaria o metastásica. También se observaba una discreta cantidad de ascitis. (Figuras 6a y 6b.)

Los hallazgos radiológicos sugieren en su conjunto la existencia de un proceso neoplásico avanzado con afectación ganglionar torácica. La posibilidad de un proceso linfoproliferativo (Se trataría de un linfoma primario hepático), nos parece poco probable. Nos decantamos por que se trate de una neoplasia primaria hepática con metástasis a distancia. La ausencia de una masa hepática predominante nos inclina hacia el hepatocarcinoma difuso (desconocemos antecedentes de hepatopatía previa) o bien la existencia de un colangiocarcinoma periférico.

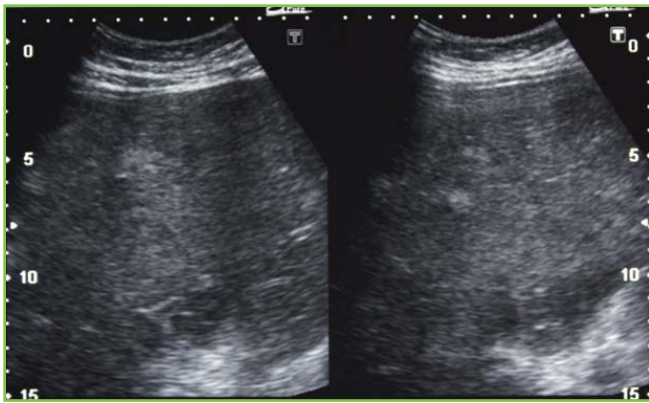
### Discusión del caso clínico

Se trata de un paciente joven que fallece en muy poco tiempo por insuficiencia hepática y que presenta, como únicos hallazgos de imagen destacables, una hepatomegalia muy importante con lesiones hepáticas múltiples junto con un conglomerado adenopático en mediastino anterior.



**Figuras 5a, b, c y d**

Fase arterial (5a), portal (5b y c) y de equilibrio (5d). Se visualizan múltiples lesiones focales hipodensas hepáticas con un realce inhomogéneo del parénquima. Los cambios son más evidentes en el lóbulo derecho y sólo se ponen de manifiesto en la fase portal.



**Figura 6a**

Múltiples lesiones ocupantes de espacio hiperecogénicas con desestructuración de la arquitectura hepática.



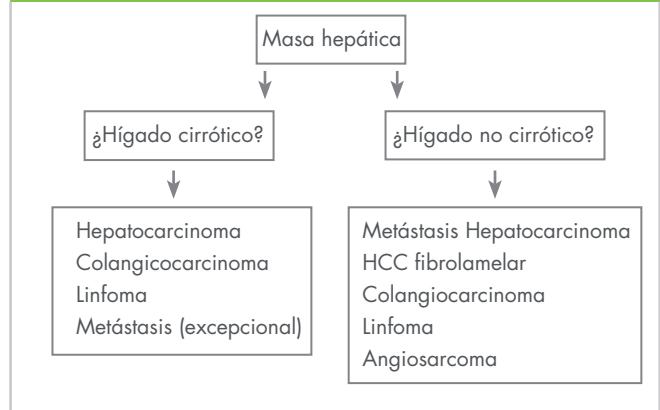
**Figura 6b**

Mismos hallazgos que en a , líquido libre en espacio de Morrison.

**Tabla 1. Causas de Hepatomegalia.**

1. Alteraciones del compartimento vascular:
  - Hipertensión círculo menor: cor pulmonale, valvulopatías, fallo cardíaco congestivo.
  - Obstrucción drenaje venoso hepático: sdme Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva.
2. Alteraciones del drenaje biliar.
3. Alteraciones del compartimento celular:
  - Aumento del contenido celular: enfermedades de depósito.
  - Aumento de la celularidad:
    - Enfermedades infecciosas.
    - Trastornos del metabolismo del cobre, hierro y porfirinas.
    - Hepatopatías tóxicas.
    - Enfermedades colestásicas crónicas.
    - Hemopatías.
    - Otras enfermedades sistémicas como vasculitis y colagenosis.
4. Alteraciones por crecimiento focal:
  - Lesiones focales quísticas.
  - Lesiones focales sólidas.

**Tabla 2. Diagnóstico diferencial de tumores hepáticos.**



Podemos comenzar la discusión del caso centrándonos en lo primero que llamaba la atención en este paciente que era la gran hepatomegalia. Una hepatomegalia se suele producir por tres procesos fundamentales (Tabla 1).

- Aumento del contenido celular de sustancias normales o patológicas: se produce principalmente en las enfermedades de depósito.
- Aumento del componente celular sobre todo por procesos inflamatorios.
- Crecimiento focal por la infiltración de lesiones tumorales, ya sean benignas o malignas.

En nuestro paciente se descartan tanto por el curso evolutivo, como por los hallazgos analíticos y de imagen los procesos inflamatorios y básicamente podríamos considerar las enfermedades de depósito por la gran hepatomegalia que el paciente porta (aunque no encaje la presencia de adenopatías mediastínicas) y, por supuesto, la infiltración por lesiones tumorales.

Dentro de las enfermedades por depósito hay que destacar las congénitas y las adquiridas (principalmente la amiloidosis).

Las enfermedades por depósito congénitas suelen heredarse de forma autosómica recesiva. Son enfermedades muy poco frecuentes y que se acompañan de retraso en la función motora del sujeto en muchos casos así como rasgos faciales más o menos característicos.

En los casos de amiloidosis secundaria, la infiltración hepática es relativamente común. Característicamente se produce una gran hepatomegalia con una desestructuración muy marcada de la arquitectura lobulillar. Se debe sospechar infiltración amiloide hepática cuando la hepatomegalia se acompañe de proteinuria, insuficiencia renal<sup>1</sup> e hipoesplenismo. Ha sido comunicado la presencia de colestasis, hipertensión portal con ascitis y hemorragia digestiva en pacientes con este

tipo de patología<sup>2</sup>.

Sin embargo, creemos que la discusión del caso habría que centrarla en dos supuestos fundamentales, partiendo de lo que creemos es la evidencia principal: el paciente fallece por un proceso tumoral maligno diseminado. Los dos supuestos serían: el tumor primario es hepático y existe diseminación hacia mediastino anterior, o existe un proceso primario en mediastino anterior que presenta diseminación metastásica hacia hígado.

Comenzaremos por el segundo supuesto:

En todas las series de tumores mediastínicos, los localizados en mediastino anterior son los más frecuentes, oscilando entre un 50 y 60%<sup>3</sup>. El mediastino anterior tiene un mayor porcentaje de tumores malignos (50 al 70%), siguiendo en orden el medio y el posterior<sup>4</sup>. Los tumores más frecuentes son<sup>5</sup>:

- Timoma: es la causa más frecuente de masa mediastínica anterior en adultos y supone alrededor del 20% de todas las masas mediastínicas<sup>6</sup>.

- Los linfomas mediastínicos primarios son tumores poco frecuentes. En el 90% de los casos son de tipo Hodgkin variedad esclerosis nodular y no Hodgkin linfoblásticos de células grandes o linfomas de células B<sup>7</sup>.

- Tumores Germinales: los tumores de células germinales se originan generalmente en los testículos y se presentan principalmente en varones de 15-35 años<sup>8</sup>. Los extragonadales localizados en mediastino constituyen el 55% de los tumores germinales extragonadales, si bien suelen aparecer como grandes masas en el mediastino anterior<sup>9</sup> y constituyen el 15% de los tumores del mediastino anterior en los adultos.

- Tumores neuroendocrinos: aparecen en pacientes con edades comprendidas entre 15 y 60 años y en muchos casos se descubren de forma accidental por una radiografía de tórax que se realiza con otra finalidad diagnóstica.

Dada la edad del paciente, no sería ilógico pensar en un tumor germinal o en un linfoma; sin embargo, este supuesto no parece razonado ya que se trata de un conglomerado adenopático en el mediastino anterior de poca entidad para considerarlo como tumor primario, por lo que lo más fundado es considerar que esta lesión es secundaria a un tumor hepático primario.

Considerando por tanto este supuesto, el diagnóstico diferencial se debe basar en los tumores hepáticos. Lo ideal sería tener más datos de imagen para, en función de los hallazgos radiológicos, poder acercarnos a un posible diagnóstico. Sin embargo, los resultados de las pruebas de imagen a las que el paciente fue sometido son inespecíficos y si bien podemos tratar de considerar estos datos para emitir un juicio clínico, sus resultados no tienen suficiente entidad como para ser determinantes.

Lo primero que se debe considerar para establecer este diagnóstico diferencial es preguntarse si estamos ante un hígado cirrótico o no. En nuestro caso, el paciente cuenta como antecedentes personales que ingería unos 2 litros de cerveza al día, lo que supone unos 80 gramos de alcohol diarios (límite para considerar el alcohol como potencial tóxico hepático en un hombre), pero no conocemos desde cuándo y, sobre todo, no disponemos de datos que nos confirmen que era portador de una hepatopatía crónica alcohólica, ni de imagen ni anatomopatológicas. Este antecedente es importante ya que si consideramos que el paciente era cirrótico el primer tumor en el que se debe pensar es en el hepatocarcinoma (cualquier lesión sólida sobre un hígado cirrótico es un hepatocarcinoma hasta que no se demuestre lo contrario). Sin embargo, si consideramos que no era cirrótico debemos considerar como primera opción las metástasis de un tumor primario distinto, muy por delante de los demás tumores primarios hepáticos. En cualquier caso, los tumores a descartar son los mismos variando el orden en el que hay que hacerlo (**Tabla 2**).

a). Hepatocarcinoma:

Desde el punto de vista epidemiológico el hepatocarcinoma (CHC) es uno de los tumores sólidos malignos más frecuentes y de peor pronóstico<sup>10</sup>.

No es infrecuente que el hepatocarcinoma no produzca síntomas aunque suele ser habitual que se manifieste como descompensación de la función hepática en un paciente con una cirrosis hepática estable. Los síntomas más frecuentes son inespecíficos como pérdida de peso, astenia, dolor abdominal o masa palpable.

Un dato importante aunque no definitivo que se debe considerar en nuestro caso es que la alfafetoproteína era normal. Conocemos que la alfa fetoproteína es el marcador tumoral más utilizado para el diagnóstico y vigilancia del hepatocarcinoma. Pueden encontrarse elevaciones leves en personas con hepatopatía crónica (niveles entre 20-250 ng/ml), si bien niveles superiores a 400 ng/ml son indicativos de HCC. Además hay que tener en cuenta que un 30% de pacientes con tumores de <2 cm tienen niveles normales<sup>11</sup>. En nuestro caso, existía una infiltración difusa de la lesión tumoral, lo que inducía una gran hepatomegalia, por lo que se hace extraño pensar que no elevara los niveles de este marcador tumoral, no obstante, sólo por este dato no podemos descartar el HCC, porque sabemos de la baja sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de la alfafetoproteína<sup>12</sup>.

b). Hepatocarcinoma fibrolamelar:

Representa menos del 2% del conjunto de los CHC. Su característica fundamental es que aparece en enfermos no cirróticos, generalmente menores de 40 años<sup>13</sup>, describiéndose casos incluso en niños<sup>14</sup>. Un dato muy interesante en este tipo de tumores, y más para nuestro caso, es que la alfafetoproteína es normal en el 90% de los casos<sup>15</sup>.

Los aspectos anatomopatológicos son especiales, porque se asocian tramos de hepatocitos tumorales con un

citoplasma muy eosinófilo separados por bandas fibrosas paralelas cuya ordenación en láminas es el origen del término fibrolamelar. El citoplasma está repleto de mitocondrias tumefactas y en un 50% de los casos existen cuerpos pálidos o hialinos<sup>16</sup>.

Revisando en la literatura científica no existen casos publicados con diseminación a mediastino anterior de un hepatocarcinoma fibrolamelar. En el caso de Tsilividis et al<sup>17</sup>, se describe una recurrencia años más tarde en el mediastino y tras la resección del tumor primario. En otro caso muy curioso y atípico se describe la asociación de colangiocarcinoma y de hepatocarcinoma fibrolamelar<sup>18</sup>.

#### c). Colangiocarcinoma:

Se describen clásicamente tres tipos de colangiocarcinoma:

- Colangiocarcinoma de vías biliares pequeñas intrahepáticas, denominado colangiocarcinoma intrahepático.

- Colangiocarcinoma de vías biliares intrahepáticas grandes, colangiocarcinoma perihiliar o Tumor de Klatskin. Es el tipo más frecuente.

- Colangiocarcinoma de conductos extrahepáticos o carcinoma de vías biliares.

Este tipo de tumor es más frecuente en la sexta década de la vida y constituye el segundo tumor primitivo hepático en frecuencia. Es importante reseñar que aparece en hígado sano o bien en enfermedades crónicas de las vías biliares intrahepáticas como los quistes de colédoco, el síndrome de Caroli, la colangitis esclerosante primaria, la atresia vías biliares, exposición a tóxicos como el dióxido de Torio, en pacientes portadores de complejos de Von Meyenburg y en los países asiáticos es muy frecuente en los casos de infestación por trematodos hepáticos<sup>19</sup>.

Los colangiocarcinomas guardan similitudes con el hepatocarcinoma, excepto por la ictericia obstructiva que suele ser más frecuente y más rápida, de esta manera la elevación de la bilirrubina es más característica, así como la elevación de la Fosfatasa Alcalina y de la Gammaglutamiltranspeptidasa. Suele elevar el CEA hasta en un 50% de los casos y el CA 19,9 hasta en el 80%<sup>20</sup>. Característicamente no eleva la alfafetoproteína. Puede aparecer como un tumor único o bien como multinodular y puede ser una masa que envuelve la vía biliar y que metastatiza en forma de nódulos muy irregulares distribuidos por todo el hígado.

En nuestro caso, de tratarse de este tumor, sería un colangiocarcinoma intrahepático, ya que las pruebas de imagen realizadas, en principio descartan un tumor de Klatskin o un carcinoma de la vía biliar. En cualquier caso, llama la atención que no se describa en el TAC diseminación linfática del tumor a nivel abdominal, que es lo habitual en este tipo de cánceres. Se han descrito tres rutas de diseminación

linfática del colangiocarcinoma que creemos son interesantes a la hora de abordar este caso<sup>21</sup>: la ruta hepatoduodenal, la ruta cardíaca y la ruta diafragmática. Las dos últimas rutas explicarían la diseminación supradiafragmática con adenopatías paracardíacas, muy indicativas de metástasis a ese nivel de un tumor primario extramediastínico. En este sentido, es importante destacar el papel que juega la ecoendoscopia en el estadiaje de este tipo de tumores. En el artículo de Hahn et al<sup>22</sup> se describe que de 66 pacientes con masas pancreático-biliares, un 16,6% tenían metástasis linfoides en mediastino, lo que da idea de lo frecuente que es esta vía de diseminación del colangiocarcinoma.

#### d). Angiosarcoma:

Este tumor hepático se ha asociado a la exposición de distintos tóxicos (arsenito potásico utilizado en psoriasis o radio) y tras la inyección de thorotrast u otras exposiciones. Durante años se ha considerado una enfermedad profesional complicada tras una exposición al monocloruro de vinilo o tras ciertos tratamientos (andrógenos anabolizantes)<sup>23</sup>. Es más frecuente en hombres (4:1) y suele aparecer en la sexta década de la vida.

Característicamente, el hígado suele estar aumentado de tamaño, el paciente presenta dolor abdominal y astenia<sup>24</sup>, y en algunos casos en los que existe ascitis este líquido suele ser sanguinolento, ya que en un porcentaje no desdeñable de casos se produce rotura del tumor<sup>25</sup>. La evolución y el curso de la enfermedad suele ser fatal y rápido.

#### e). Linfoma hepático primario:

El linfoma hepático primario (LPH) es raro. El LPH afecta preferentemente a hombres, sobre todo, en la cuarta década de la vida. Los síntomas iniciales más comunes son dolor abdominal, fiebre y hepatomegalia<sup>26</sup>. Excepcionalmente puede debutar con fallo hepático fulminante<sup>27</sup>. Puede aparecer como un tumor único o como varias masas diseminadas por la superficie hepática<sup>28</sup>.

Para que un linfoma pueda ser considerado primitivamente hepático (LHP), en el momento del diagnóstico los síntomas han de obedecer a la afectación de ese parénquima y no haber sido demostrada la afectación de bazo, ganglios linfáticos, sangre periférica, médula ósea u otros tejidos. Se sabe que existen diferentes factores predisponentes para el desarrollo de linfomas hepáticos, fundamentalmente víricos, como el virus de Epstein-Barr, virus C de hepatitis (VHC), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otros procesos que afectan al hígado como cirrosis, lupus eritematoso sistémico y el tratamiento inmunosupresor<sup>29</sup>. En cuanto a las alteraciones bioquímicas, el perfil hepático se altera en la mayoría de los casos, siendo muy característica la elevación de la LDH, y son normales los marcadores tumorales habituales como el CEA y la alfafetoproteína<sup>30</sup>.

En nuestro paciente, la presencia de adenopatías mediastínicas nos hace pensar como primera posibilidad en un proceso linfoproliferativo, si bien es extraño que no

existan o al menos, que no sean visualizadas, adenopatías abdominales ni en otras cadenas ganglionares en un tumor linfoproliferativo y que sólo se localicen en mediastino. Como veremos más adelante, las metástasis de un linfoma extrahepático deben entrar también en el diagnóstico diferencial, si bien, se hace difícil pensar en esta posibilidad sin que existan más adenopatías abdominales u otra masa / conglomerado adenopático.

#### f). Metástasis hepáticas:

Se considera la primera causa de hígado tumoral, ya que su incidencia es 20 veces mayor que la del hepatocarcinoma. Los tumores que más frecuentemente metastatizan en hígado son los del tubo digestivo, pulmón, mama, linfoma y melanomas. Pero hay que tener en cuenta que, a excepción de los tumores primarios del encéfalo, casi todos los tipos de neoplasia pueden metastatizar en el hígado<sup>31</sup>. Tras los ganglios linfáticos regionales, es el segundo sitio más frecuente de metástasis de tumores y de esta forma entre un 25 - 50% de quienes fallecen por cáncer tienen metástasis hepáticas<sup>32</sup>.

La mayoría de los pacientes con tumores primarios metastatizados a hígado presentan síntomas atribuibles al tumor inicial, algo que en principio no ocurría en nuestro paciente. Es cuando se realiza el estudio de extensión del cáncer cuando se descubre extensión hepática.

En nuestro caso, podemos descartar el de pulmón y el de mama, ya que las pruebas de imagen realizadas así lo hacen. Y citaremos los tumores de colon, el melanoma y los linfomas.

- Cáncer de colon (CCR): no podemos olvidar el cáncer de colon en este paciente ya que presentaba diarrea. De los pacientes de cáncer de colon que sufren metástasis, aproximadamente un 45% desarrollarán metástasis hepáticas. El cáncer colorrectal puede diseminarse de cinco formas diferentes: directa (por continuidad a la pared intestinal y a las estructuras adyacentes), linfática (es el tipo de diseminación más importante porque se trata de uno de los criterios fundamentales a la hora de decidir la amplitud de exéresis quirúrgica), hemática (las metástasis hemáticas son frecuentes y se localizan fundamentalmente en hígado y pulmón aunque también puede localizarse en las suprarrenales, huesos, riñones y cerebro), siembra peritoneal y por último intraluminal (por implantación en otros puntos del intestino).

- Melanoma: el melanoma es un tumor maligno de los melanocitos. La mayoría de los melanomas se localizan en la piel y menos frecuentemente en mucosas y otras localizaciones como retina y meninge. En los últimos años ha existido un crecimiento exponencial de los casos de melanoma<sup>33</sup>.

El riesgo de desarrollar metástasis linfáticas está en relación con el espesor del tumor primario. Los órganos más frecuentes de las metástasis por melanoma maligno son cerebro, pulmón e hígado, que tiene un pronóstico fatal (de unos 4 meses)<sup>34</sup>. Por lo general, a pesar de que la presencia

de implantes metastáticos puede observarse al momento del diagnóstico, la aparición de esta alteración es un evento tardío en el curso de la enfermedad, incluso de muchos años<sup>35</sup>.

En la literatura existen casos publicados de diseminación hepática de un melanoma no conocido, cuyo diagnóstico se alcanza con biopsia percutánea<sup>36</sup> e incluso existe algún caso publicado de melanoma primario hepático<sup>37</sup> (algo extraordinariamente extraño). Para hablar de metástasis hepáticas de un melanoma desconocido se debería contar con biopsias que confirmaran que se trata de un melanoma, no existir antecedentes de lesiones en piel reseca sospechosas o compatibles con meloma y descartar la existencia de melanoma en lugares no habituales como tracto urogenital u órbitas.

- Linfomas: la afectación hepática se halla en el 60% de los linfomas malignos hodgkinianos (LMH) o no hodgkinianos (LMNH) (más frecuentes estos) en el curso de series necróticas<sup>38</sup>. Corresponde a una lesión difusa en la mayoría de los casos. Los linfomas no Hodgkin afectan con más frecuencia al hígado, llegando a un 20% en el momento del diagnóstico, mientras que la enfermedad de Hodgkin, que sólo llegan al 5-8%<sup>39</sup>. Sin embargo, la afectación exclusiva hepática es muy rara.

Un dato a tener en cuenta es que las metástasis de los linfomas no suelen dar clínica pero cuando lo hacen el paciente presenta hepatomegalia con elevación de fosfatasa alcalina y LDH<sup>40</sup> (como ocurría en nuestro caso).

#### Causa del fallecimiento:

Es evidente que el paciente fallece de forma rápida por un proceso tumoral maligno que induce insuficiencia hepática aguda grave. La insuficiencia hepática es un síndrome de etiología diversa, que por mecanismos distintos aboca a una grave disfunción hepatocelular (fundamentalmente coagulopatía y cambios en el estado mental)<sup>41</sup>.

En nuestro medio las causas más frecuentes son las infecciones por los virus de las hepatitis, seguidas por las reacciones a fármacos o a tóxicos. La infiltración neoplásica es una de las posibles causas<sup>41</sup>.

En aproximadamente una tercera parte de casos de insuficiencia hepática no es posible reconocer una etiología concreta. El cuadro clínico de la suele ser bastante florido, y se basa en la insuficiencia hepatocelular establecida. A la exploración llama la atención un marcado tinte icterico junto con fetor hepático intenso, acompañado de encefalopatía en grado variable en función del tiempo de evolución. En la exploración física destaca un hígado normal o aumentado de tamaño, acompañado de ascitis.

Las complicaciones son múltiples: hipoglucemia por disminución de su síntesis, encefalopatía por el edema cerebral que se induce favorecido además por la hipoglucemia, coagulopatía por disminución de la síntesis de factores de coagulación, hipotensión e insuficiencia renal que tiene un

origen mixto, por hipovolemia, secundario a un probable síndrome hepatorenal y por necrosis tubular aguda<sup>41</sup>.

Juicio Clínico:

En base a la exposición que hemos ido desarrollando nos quedamos con los siguientes posibles diagnósticos:

- Tumor Hepático Primario con metástasis linfáticas a mediastino anterior:

- Hepatocarcinoma (a considerar la variante fibrolamelar)

- Colangiocarcinoma

Como menos probable: Linfoma

Metástasis: no podemos descartar la posibilidad de un primario no conocido con metástasis hepáticas y mediastino anterior.

## Diagnóstico anatomopatológico<sup>42-45</sup>

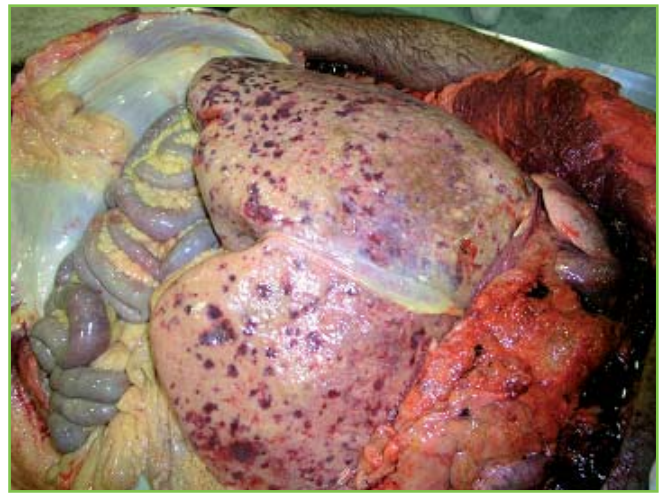
El estudio necrópsico realizado al cadáver de un varón que aparenta su edad cronológica, mostraba un aspecto externo con tinte icterico a nivel de piel y mucosas y un abdomen muy distendido globuloso (**Figura 7**).

A la apertura de la cavidad abdominal mana abundante líquido ascítico, maloliente, a tensión de color verdoso-amarillento en una cantidad de 3 litros, del cual se tomaron muestras para estudio microbiológico, que resultó negativo. Dicha cavidad abdominal, se encontraba casi en su totalidad ocupada por un hígado de aspecto neoplásico, que pesaba 7.100 g y presentaba una superficie externa



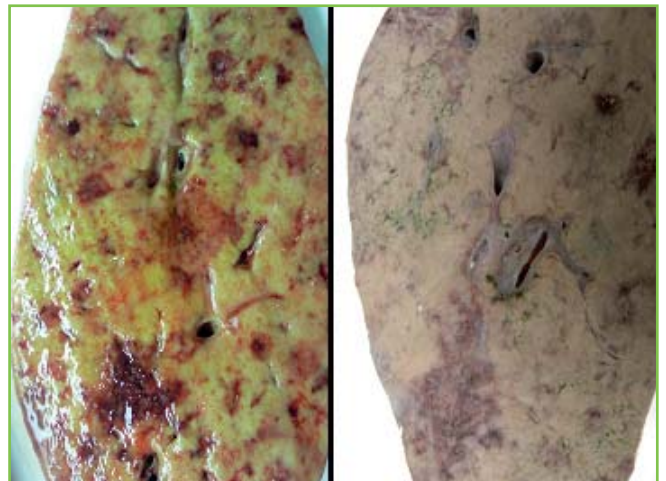
**Figura 7**

Aspecto externo del cadáver con tinte icterico de piel y abdomen muy distendido y globuloso.



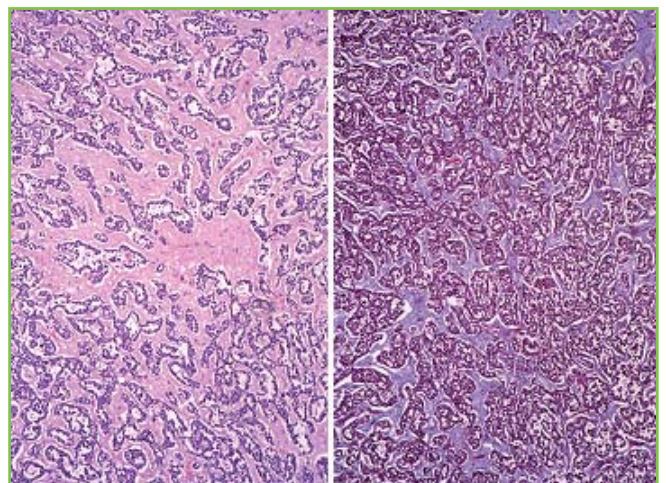
**Figura 8**

Gran hepatomegalia de superficie externa amarillenta y múltiples áreas hemorrágicas con depresión central.



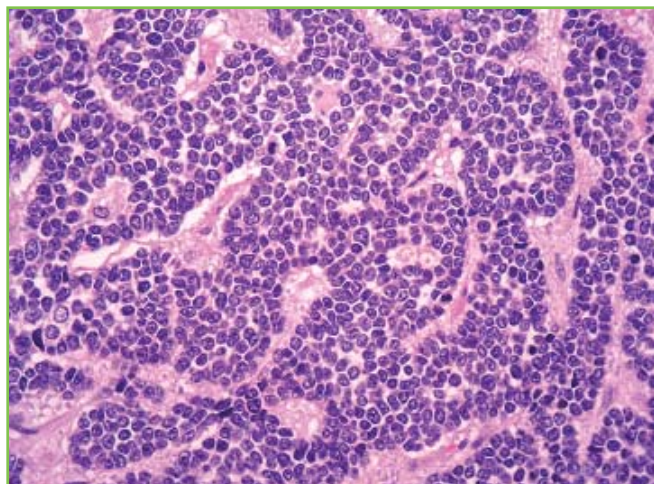
**Figura 9**

Superficie interna del hígado de coloración amarillenta, áreas hemorrágicas y verdosas.



**Figura 10**

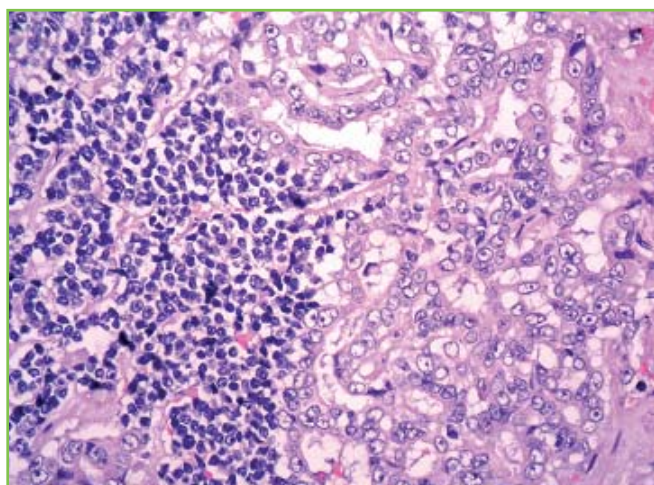
Cortes histológicos que muestran con Hematoxilina-Eosina (izquierda) y Tricrómico de Masson (derecha) cordones y nidos sólidos celulares inmersos en un estroma fibroso colagenizado.



**Figura 11**

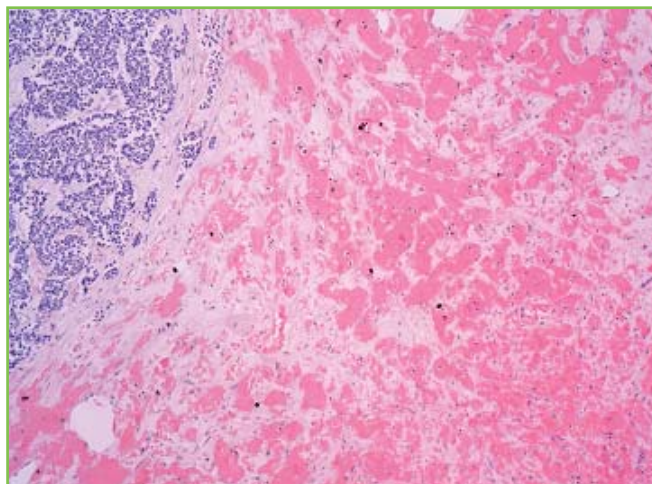
Imagen histológica de las células neoplásicas de pequeño tamaño, escaso citoplasma, núcleos intensamente teñidos y mitosis.

de coloración amarillenta, con múltiples áreas geográficas hemorrágicas deprimidas en su zona central (**Figura 8**). Al corte mostraba una consistencia firme y una superficie de coloración amarillenta con áreas geográficas de hemorragia con zona central deprimida y otras de coloración verdosa (**Figura 9**). El estudio histológico, reveló como casi la totalidad del parénquima hepático había sido sustituido por una neoplasia, que crecía en forma de cordones y nidos sólidos celulares inmersos en un estroma fibroso colagenizado (**Figura 10**), dichas células mostraban un pequeño tamaño con escasos citoplasmas y nucleolos intensamente teñidos, junto con abundantes mitosis (**Figura 11**). También se advertían escasas áreas neoplásicas más diferenciadas con un patrón de crecimiento tubular y células de citoplasmas eosinófilos y núcleos vacuolados conteniendo nucleolos evidentes, que se funden imperceptiblemente con las otras áreas celulares predominantes menos diferenciadas de células pequeñas (**Figura 12**). Así mismo, existían zonas



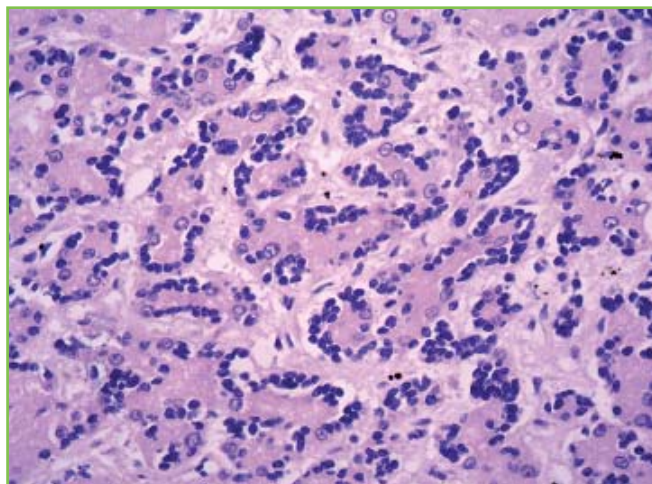
**Figura 12**

Áreas bien diferenciadas de la neoplasia maligna, que se funden con otras pobremente diferenciadas.



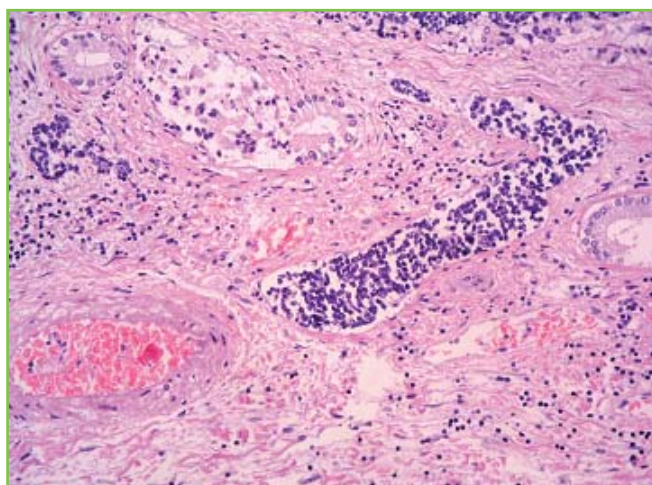
**Figura 13**

Zona de necrosis tumoral hemorrágica.



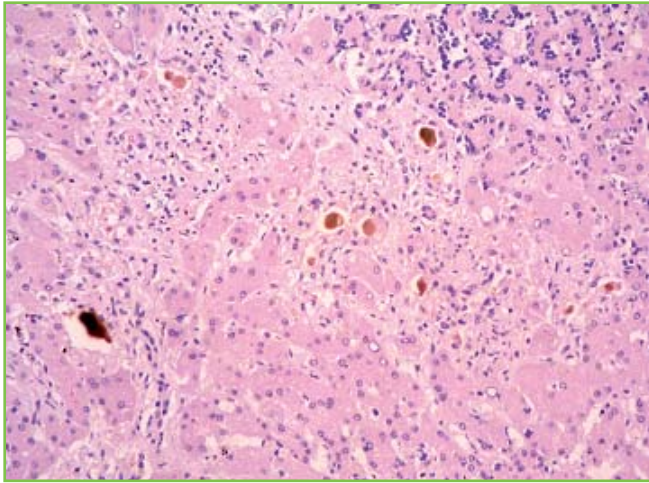
**Figura 14**

Permeación de sinusoides hepáticos por las células tumorales.



**Figura 15**

Permeación de vasos linfáticos y espacios perineurales por las células neoplásicas.



**Figura 16**

Parénquima hepático con canaliculos biliares dilatados y ocupados por tapones de bilis y vacuolas lipídicas intracitoplásmicas hepatocitarias.

de necrosis tumoral hemorrágicas (**Figura 13**) y abundante permeación por células neoplásicas de sinusoides (**Figura 14**), vasos linfáticos y espacios perineurales (**Figura 15**). El resto del escaso parénquima hepático respetado por el tumor, presentaba canaliculos biliares de luces dilatadas y ocupadas por tapones de bilis de coloración pardo-verdosa y hepatocitos con vacuolas lipídicas intracitoplásmicas (**Figura 16**).

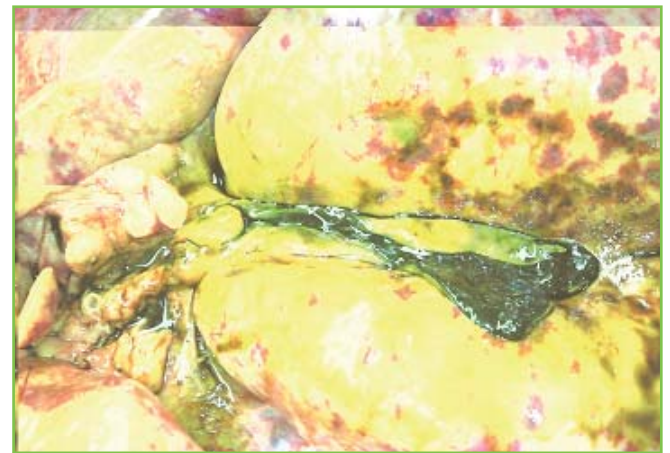
La vesícula biliar se encontraba aumentada de tamaño con numerosos nódulos blanquecinos de consistencia firme, sobre todo, a nivel del cóstico, que engrosaban irregularmente sus paredes (**Figura 17**). El estudio histológico puso de manifiesto una infiltración extrínseca difusa de células tumorales, similares a la neoplasia hepática (**Figura 18**).

A nivel del hilio hepático, áreas peripancreática y paraesofágica, mesenterio y mediastino anterior, existían abundantes adenopatías aumentadas de tamaño, consistencia



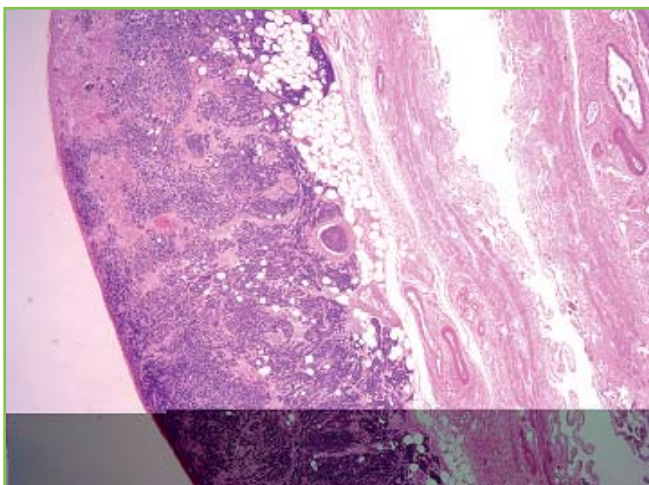
**Figura 17**

Vesícula biliar aumentada de tamaño, con nódulos blanquecinos irregulares parietales.



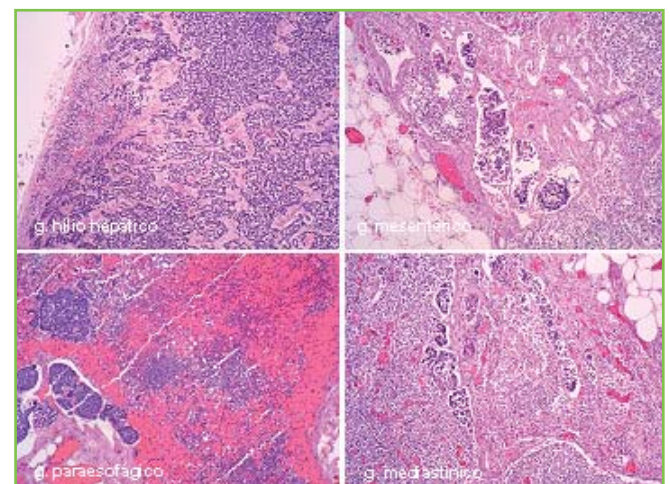
**Figura 19**

Adenopatías engrosadas a nivel del hilio hepático.



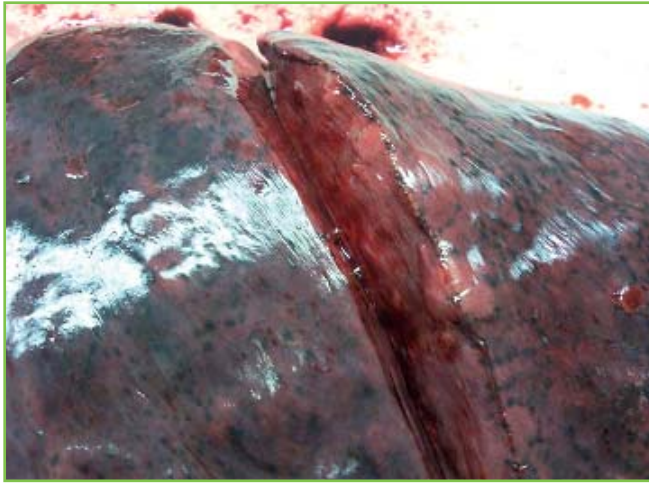
**Figura 18**

Infiltración extrínseca de la pared vesicular por células neoplásicas.



**Figura 20**

Ganglios linfáticos del hilio hepático, mesentéricos, paraesofágicos y mediastinitos, con células tumorales a nivel de senos y parénquima.



**Figura 21**

Nódulos subpleurales a nivel del pulmón izquierdo.

firme al corte y coloración blanquecina (**Figura 19**). El estudio microscópico reveló como dichos ganglios linfáticos se encontraban colonizados por células neoplásicas a nivel de senos y parénquima (**Figura 20**).

El pulmón izquierdo presentaba nódulos subpleurales blanquecinos de consistencia firme, midiendo el mayor de ellos 0.7 cm de diámetro máximo (**Figura 21**). El estudio histológico evidenció infiltración subpleural por células neoplásicas, que se extendían al parénquima pulmonar adyacente (**Figura 22**).

El páncreas, que mostraba abundantes focos amarillento-blanquecinos de necrosis grasa, sin embargo, el estudio microscópico demostró, junto con la necrosis grasa enzimática y formación de jabones cálcicos, así como, necrosis pancreática con infiltrados inflamatorios de polimorfonucleares neutrófilos, la presencia de focos de células neoplásicas, configurando conglomerados, que infiltraban y sustituían el parénquima normal (**Figura 23**).

El estudio inmunohistoquímico de la neoplasia hepática puso de manifiesto como sus células eran intensamente positivas para los antisueros CK7, CK19 y CD56, siendo de modo focal y citoplasmático para CEA (**Figuras 24, 25 y 26**). Basados en los hallazgos macroscópicos, microscópicos e inmunohistoquímicos, establecimos el diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático.

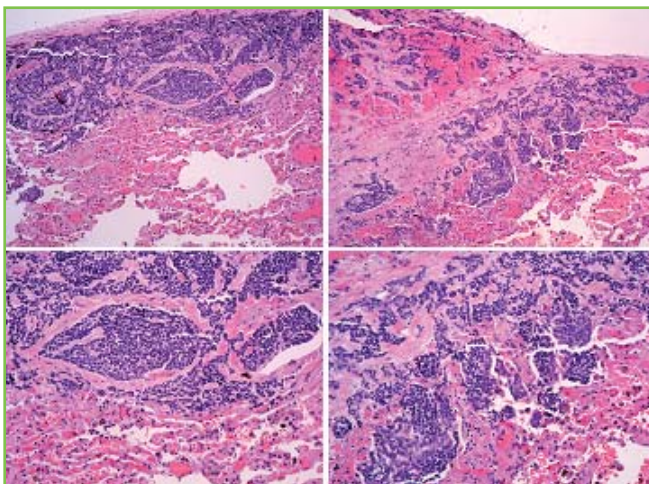
Cuando realizamos el diagnóstico de coloangiocarcinoma, debemos hacer el diagnóstico diferencial con las siguientes entidades:

- Carcinoma hepatocelular
- Metástasis hepática de adenocarcinoma(colon)
- Tumor neuroendocrino

Para ello nos basamos en un estudio inmunohistoquímico con un amplio panel de citoqueratinas (CK7, CK8/18, CK19, CK20), CEA, AFP, Hep-Par1, cromogranina y sinaptofisina. Así advertimos, como el colangiocarcinoma es positivo para la CK7 y CK19 y negativo para marcadores del hepatocarcinoma (AFP, Hep-Par1), del adenocarcinoma de colon (CK20) y marcadores neuroendocrinos (cromogranina y sinaptofisina) (**Tabla 3**).

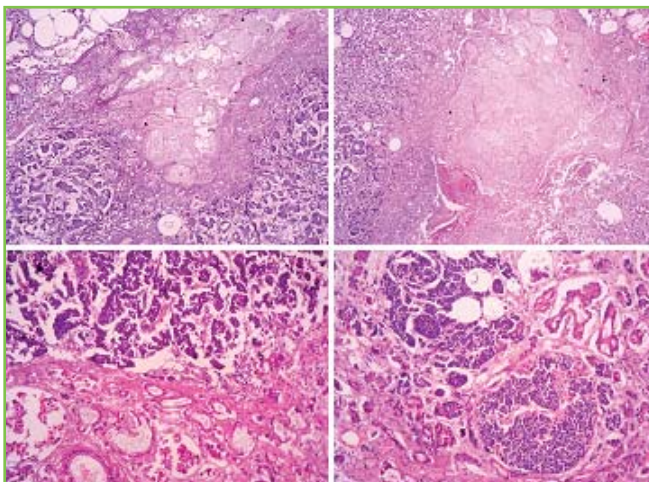
Los pulmones que pesaban 700g el derecho y 600g el izquierdo, mostraban al corte una superficie húmeda rojiza y hemorrágica (**Figura 27**). El estudio histológico evidenció abundantes hematíes extravasados que ocupaban los espacios alveolares de ambos pulmones (**Figura 28**).

Con todos estos hallazgos elaboramos el siguiente diagnóstico anatómico final:



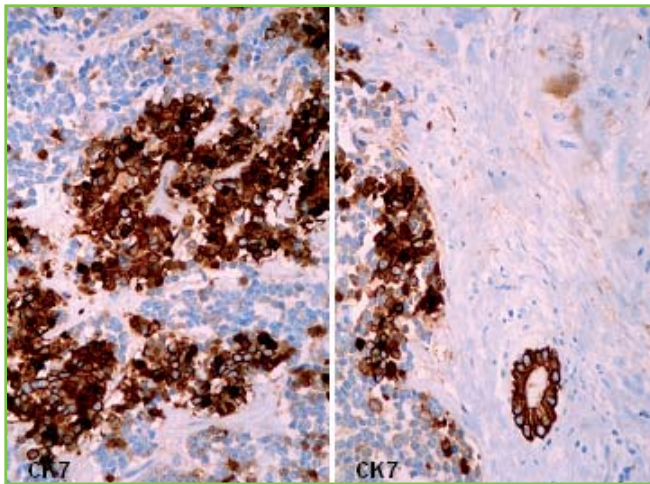
**Figura 22**

Crecimientos subpleurales de células neoplásicas que infiltra el parénquima pulmonar adyacente.



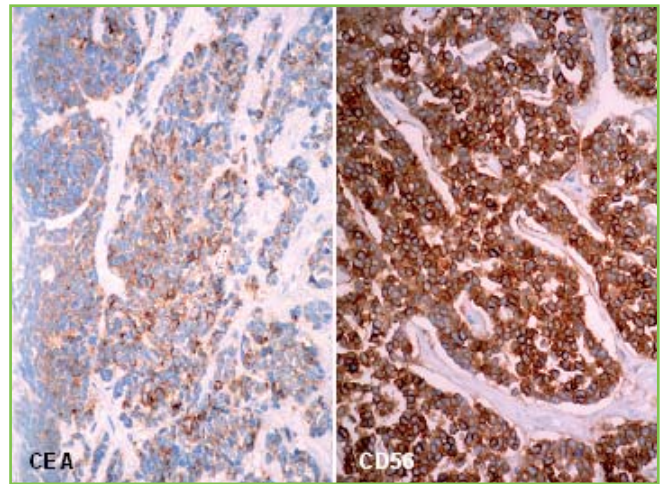
**Figura 23**

Imágenes histológicas de pancreatitis aguda (superiores) y conglomerados de células tumorales que sustituyen al parénquima pancreático normal (inferiores).



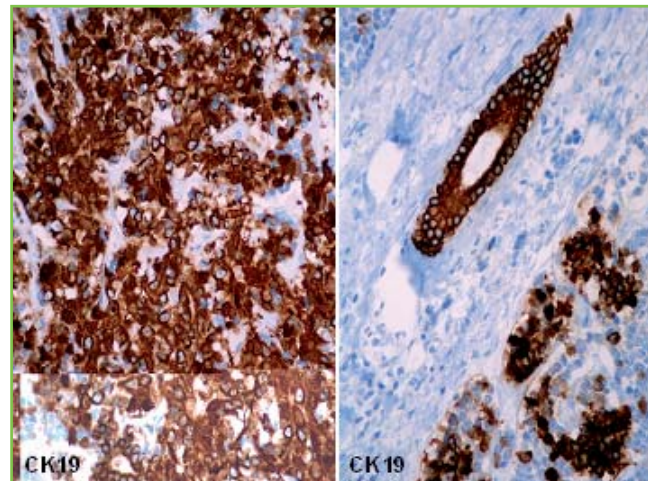
**Figura 24**

Células neoplásicas intensamente positivas para CK7, adviértase también la positividad de un conductillo biliar normal (imagen derecha).



**Figura 26**

Positividad focal para el CEA e intensa para CD56.



**Figura 25**

Células neoplásicas intensamente positivas para CK19, adviértase también la positividad de un conductillo biliar normal (imagen derecha).

**Tabla 3. Diagnóstico diferencial por inmunohistoquímica entre colangiocarcinoma (CCI), hepatocarcinoma (CHC), metástasis hepática de adenocarcinoma (MAH) y tumor neuroendocrino (TNE).**

	CK8/18	CK7	CK19	CK20	CEA	AFP	HepPar	Cromo	Sinap
<b>CCI</b>	-	+++	+++	-	+	-	-	-	-
<b>CHC</b>	+++	-	-	-	+	+++	+++	-	-
<b>MAH</b>	+	-	-	+++	+++	-	-	-	-
<b>TNE</b>	+	-	-	-	-	-	-	+++	+++

1. Colangiocarcinoma intrahepático masivo, pobremente diferenciado, con hepatomegalia (7.100g):

A. Infiltración difusa pared vesícula biliar

B. Metástasis:

- Pulmón izquierdo

- Páncreas

C. Metástasis ganglios linfáticos:

- Hilio hepático, Peripancreáticos, Mesentéricos, Paraesfágicos, Mediastínicos

D. Colestasis intra y extrahepática:

- Ictericia

E. Pancreatitis aguda

F. Ascitis

2. Hemorragia masiva pulmonar bilateral

3. Cardiomegalia (750):

Dilatación de cavidades derechas.

Hipertrofia ventricular izquierda.

La CAUSA DE MUERTE fue la hemorragia masiva pulmonar bilateral.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pérez-Temprano R., Hernández Amate A., Recio S., González Cámpora. Varón de 54 años, insuficiencia renal crónica y fallo multiorgánico. *RAPD online* 2008; 31: 137-49.
- Zeijen RN, Sels JP, Flendrig JA, Arends JW. Portal hypertension and intrahepatic cholestasis in hepatic amyloidosis. *Neth J Med.* 1991; 38: 257-61.
- Davis RD Jr, Newland Oldham H Jr, Sabiston DC Jr. Primary cysts and neoplasms of the mediastinum: recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management and results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 229-37.
- Duwe B. V., Sterman D. H., Musani A. I. Tumors of the Mediastinum. *Chest* 2005; 128: 2893-909.
- Crapo JD, Glassroth J, Karlinsky J, et al. Baum's textbook of pulmonary diseases. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 883-912.
- Mullen B, Richardson JD. Primary anterior mediastinal tumors in children and adults. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 338-45.
- Strollo DC, Rosado-de-Christenson ML, Jett JR. Primary

mediastinal tumors: Part 1. Tumors of the anterior mediastinum. *Chest* 1997; 112: 511.

8. Díaz Muñoz de la espada V.M., Khosravi shahi P., Hernández Marín, B., Encinas García, S., Arranz Arija, S., Pérez-Manga, G. Tumores germinales mediastínicos. *An. Med. Interna (Madrid)* 2008; 5: 241-43.

9. Friedman NB. The function of primordial germ cell in extragonadal tissue. *Int J Androl* 1987; 10: 43-96.

10. Gomaa AI, Khan SA, Leen E, Waked I, Taylor-Robinson S. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1301-14.

11. Caturelli E, Solmi L, Anti M, Fusilli S, Roselli P, Andriulli A, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut.* 2004; 53: 1356-62.

12. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300-08

13. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepato-cholangiocarcinoma variants. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; 17: 401- 5.

14. Katzenstein HM, Krailo MD, Malogolowkin MH, Ortega JA, Qu W, Douglass EC, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in children and adolescents. *Cancer.* 2003; 97: 2006-12.

15. Ruffin MT. Fibrolamellar carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 577-81.

16. Rolfes DB. Fibrolamellar carcinoma of the liver. In: Okuda K, Ishak KG, eds. *Neoplasms of the Liver.* Tokyo: Springer, 1987; 137-42.

17. Tsilividis B, Huet E, Lubrano J, Lacaze L, Lestrat JP, François A, et al. Late supra-diaphragmatic lymph node recurrence following resection of a fibrolamellar hepatocarcinoma: an unusual case. *Surg Radiol Anat.* 2009 Sep 24.[Epub ahead of print]

18. Tanaka K, Honna T, Kitano Y, Kuroda T, Tanaka K, Morikawa N, et al. Combined fibrolamellar carcinoma and cholangiocarcinoma exhibiting biphenotypic antigen expression: a case report. *J Clin Pathol.* 2005; 58: 884-7.

19. Shin HR, Lee CU, Park HJ, Seol SY, Chung JM, Choi HC, et al. Hepatitis B and C virus, *Clonorchis sinensis* for the risk of liver cancer: a case-control study in Pusan, Korea. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 933-40.

20. Nichols JC, Gores GJ, LaRusso NF, Wiesner RH, Nagorney DM, Ritts RE Jr. Diagnostic role of serum CA 19-9 for cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 874-9

21. Morimoto Y, Tanaka Y, Ito T, Nakahara M, Nakaba H, Nishida T, et al. Long-term survival and prognostic factors in the surgical treatment for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2003;10: 432-40.

22. Hahn M, Faigel DO. Frequency of mediastinal lymph node metastases in patients undergoing EUS evaluation of pancreaticobiliary masses. *Gastrointest Endosc.* 2001; 54: 331-5.

23. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci.* 2003; 48: 677-82.

24. Timaran CH, Grandas OH, Bell JL. Hepatic angiosarcoma: long-term survival after complete surgical removal. *Am Surg.* 2000; 66: 1153-57.

25. Leowardi C, Hormann Y, Hinz U, Wente MN, Hallscheidt P, Flechtenmacher C, et al. Ruptured angiosarcoma

of the liver treated by emergency catheter-directed embolization. *World J Gastroenterol.* 2006; 12: 804-8.

26. Anthony PP, Sarsfield P, Clarke T. Primary lymphoma of the liver: clinical and pathological features of 10 patients. *J Clin Pathol.* 1990; 43: 1007-13.

27. Yasin M, Hartranft TH. Primary hepatic lymphoma: unusual presentation and clinical course. *Am Surg.* 1997; 63: 951-3.

28. Zornoza J, Ginaldi S. Computed tomography in hepatic lymphoma. *Radiology* 1981; 138: 405-10.

29. Bauduer F, Marty F, Gemain MC, Dulubac E, Bordahandy R. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the liver in a patient with hepatitis B, C, HIV infections. *Am J Hematol.* 1997; 54: 265.

30. Ryan J, Straus DJ, Lange C, Filippa DA, Botet JF, Sanders LM, et al. Primary lymphoma of the liver. *Cancer.* 1988; 61: 370-5.

31. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-50.

32. Ariff B, Lloyd CR, Khan S, Shariff M, Thillainayagam AV, Bansi DS, et al. Imaging of liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 1289-1300.

33. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009; 20 Suppl 6: vi1-7.

34. Balch CM, Soong SJ, Murad TM, Smith JW, Maddox WA, Durant JR. A multifactorial analysis of melanoma. IV. Prognostic factors in 200 melanoma patients with distant metastases. *J Clin Oncol* 1983; 1: 126-34.

35. Slattery E, O'Donoghue D. Metastatic Melanoma presenting 24 years after surgical resection: a case report and review of the literature. *Cases J.* 2009; 2: 189.

36. Shan GD, Xu GQ, Chen LH, Wang ZM, Jin EY, Hu FL, et al.

Diffuse liver infiltration by melanoma of unknown primary origin: one case report and literature review. *Intern Med.* 2009; 48: 2093-106.

37. Gong L, Li YH, Zhao JY, Wang XX, Zhu SJ, Zhang W. Primary malignant melanoma of the liver: a case report. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 4968-71.

38. Brugera M. Efectos de las enfermedades hematológicas y linfáticas en el hígado. En: Rodés (eds). *Tratado de Hepatología* (2ª Edición). 2001: 1925-31.

39. Kim H, Dorfman RF. Morphological studies of 84 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer.* 1974; 33: 657-74.

40. Birrer MJ, Young RC. Differential diagnosis of jaundice in lymphoma patients. *Semin Liver Dis.* 1987 Aug; 7(3):269-77.

41. Fontana R. Insuficiencia Hepática Aguda. En: Feldman, Mark; Sleisenger & Fordtran (eds). *Enfermedades Digestivas y Hepáticas* (8ª Edición). 2008: 1993-2006.

42. Shimonishi T, Miyazaki K, y Nakanuma Y. Cytokeratin proliferates relates to histological subtypes and intrahepatic location of intrahepatic cholangiocarcinoma and primary sites of metastatic adenocarcinoma of liver. *Histopathology* 2000; 37: 55-63.

43. Lau SK, Prakash S, Geller SA, y Alsabeh R. Comparative immunohistochemical profile of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and metastatic adenocarcinoma. *Hum. Pathol.* 2002; 33: 1175-1181.

44. Klein WM, Molmenti EP, Colombani PM, Grover DS, Schwarz KB, Boitnott J, y Torbenson MS. Primary liver carcinoma arising in people younger than 30 years. *Am. J. Clin. Pathol.* 2005; 124: 512-518.

45. Goodman ZD. Neoplasms of de liver. *Modern Pathology* 2007; 20: S49-S60.

## Casos clínicos

# ABDOMEN AGUDO POR PERFORACIÓN VESICAL EN EL CONTEXTO DE CISTITIS ENFISEMATOSA

F. López-Bernal, Z. Valera-Sánchez, M. Flores-Cortés, F. Pareja-Ciuró, E. Prendes-Sillero

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

## Introducción

La cistitis enfisematosa representa una causa poco frecuente de perforación vesical. Es poco común que se presente como abdomen agudo quirúrgico. Presentamos el caso de una perforación vesical reparada con rafia y complementada con esponja de fibrina.

## Caso Clínico

Varón de 61 años sin alergias conocidas. Fumador de 2 paquetes al día y bebedor moderado. Entre sus antecedentes tenía fibrilación auricular crónica, un episodio de trombosis venosa profunda realizando tratamiento con Sintrom® y posteriormente con ácido acetil salicílico y un AVC isquémico hacía un año. Era portador de sonda urinaria. Acude a Servicio de Urgencias por síndrome febril (39° C) y dolor abdominal. Se había retirado sondaje vesical 48 horas antes y presentaba disuria.

En la exploración física se apreciaba mal estado general y el paciente estaba mal prefundido y con tendencia al sueño. En la auscultación cardio-pulmonar, se observaba taquicardia y taquipnea, con buen murmullo en ambos campos

pulmonares. Presentaba abdomen distendido y timpánico, doloroso a la palpación en hipogastrio con peritonismo. El enfermo mostró un empeoramiento progresivo de su función renal y hepática con alteración de la coagulación y leucocitosis progresiva. El TAC abdominal demostró la existencia de mínima cantidad de líquido libre en pelvis. En la porción antero-superior de la vejiga se objetivó colección de aire en su interior, con paredes gruesas a valorar entre: patología en relación a persistencia de uraco, perforación vesical, o posible comunicación con tubo digestivo.

Ante el empeoramiento progresivo se decidió intervención quirúrgica urgente. Se realizó laparotomía exploradora y se demostró perforación en cúpula vesical de aspecto engrosado y necrótico con tejido fibrinoso. Se realizó biopsia intraoperatoria mostrando negatividad a células malignas. Se realizó cierre simple y plastia con esponja de fibrina (Tachosil ©) (**Figura 1**). En el cultivo de líquido intraperitoneal se aisló un E. Coli resistente a ciprofloxacino y cotrimoxazol. El informe anatomopatológico puso de manifiesto un urotelio con inflamación aguda severa abscesificante con ausencia de células neoplásicas.

Tras la intervención quirúrgica pasa a UCI donde permaneció dos días. La evolución en planta fue favorable con normalización de parámetros analíticos siendo dado de alta sin ninguna complicación.

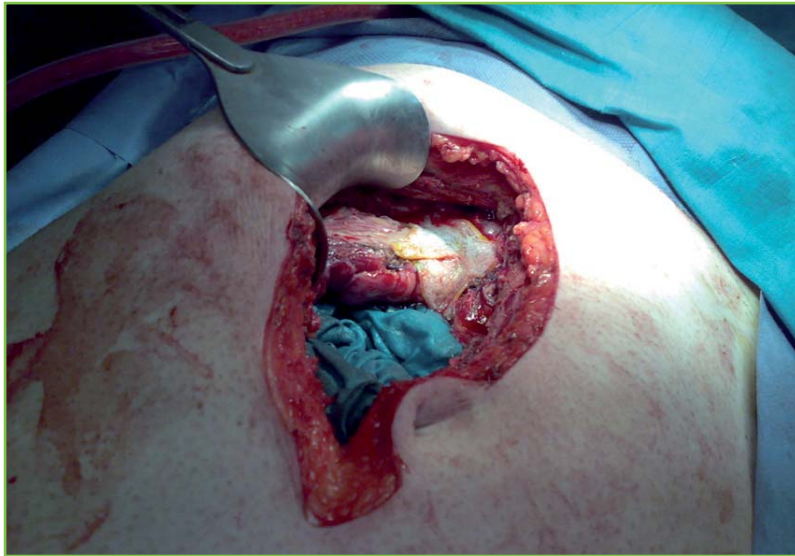
### CORRESPONDENCIA

Francisco López Bernal  
C/Benidorm nº 8, 2º, 5.  
41001 Sevilla

fralober121074@ hotmail.com

## Discusión

La cistitis enfisematosa constituye una entidad de infrecuente presentación como causa de abdomen agudo quirúrgico. Existen tres mecanismos patogénicos que



**Figura 1**

El paciente tenía una perforación en cúpula vesical de aspecto engrosado y necrótico con tejido fibrinoso, sobre la que se realizó cierre simple y plastia con esponja de fibrina (Tachosil ©).

influyen<sup>1</sup>: metabólico (hiperglucemia, glucosuria y albuminuria), factor obstructivo (hiperplasia prostática, estenosis uretral, cáncer de próstata) y bacteriológico producido por gérmenes fermentadores de glucosa. Existen otros factores coadyuvantes como la vejiga neurógena, presente en nuestro caso, inmunosupresión, e incluso tratamiento con ciclofosfamida<sup>2,4</sup>.

Se presenta con mayor frecuencia en mujeres, diabéticos y con un pico de incidencia entre los 60-70 años. *E. Coli* es el germen aislado con mayor frecuencia. Otros microorganismos implicados con menor frecuencia son: *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomona aeruginosa*, *Stafilococo aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium welchii*; y hongos como *Cándida albicans* y *Nocardia* 8,15. La presentación clínica puede variar de un cuadro leve al shock séptico<sup>5</sup>. Otras complicaciones son: la necrosis de la pared vesical, propagación del proceso al resto del aparato urinario, y enfisema subcutáneo<sup>7</sup>.

Nuestro paciente desarrolló cuadro de peritonitis secundaria a necrosis y perforación vesical. Esta forma de presentación y evolución de la cistitis enfisematosa es excepcional dentro de la literatura. El diagnóstico se apoya en la radiología. La radiografía simple de abdomen establece el diagnóstico en la mayor parte de las ocasiones. Otras pruebas son: la urografía intravenosa, cistografía, ecografía<sup>8</sup> y la tomografía axial computerizada (TAC)<sup>6,9</sup>. El diagnóstico se realizó en este caso mediante TAC. También se ha utilizado la exploración cistoscópica, describiéndose imágenes típicas de bullas submucosas confluyentes, que contienen gas en una mucosa hiperémica y edematosa.

El tratamiento puede ser conservador. Resolviendo el cuadro infeccioso mediante una correcta hidratación, drenaje urinario, cobertura antibiótica y control de glucemia. En casos de perforación vesical está indicado el cierre simple que en nuestro caso se resolvió con plastia de esponja de fibrina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mirouze J, Jaffiol C, Bruyant M, Baumelou H. Pneumaturie primaire diabetique. Discussion physiopathologique a propos de trois observations. *DiabeteS* 1963; 11: 245.
2. Llanera R, Pertusa C, Del Cura JL: Cistitis enfisematosa. Nuestra experiencia. *Arch Esp de Urol* 1987; 40: 539-44.
3. Calahorra FJ, Díaz R, Pamplona M, Rodríguez A, Castro MA, Passas J, et al. Cistitis enfisematosa. *Actas Urol Esp* 1989; 13: 384-87.
4. Aangulo J, Loizaga A, Iriarte J, Flores N: Vejiga neurógena y cistitis enfisematosa recidivante. *Arch Esp de Urol* 1993; 46: 227-29.
5. Cavero O, Urruchi P, Tello C, Gonzalvo A, Rioja LA: Cistitis enfisematosa. *Arch Esp de Urol* 1994; 47: 291-94.
6. Quint HJ, Rapaport WD, Hoffann CJ, Emphysematous cystitis . A review of the spectrum of disease. *J Urol* 1992;147:134-37.
7. Patel NP, Lavengood RW, Fernandes M, Ward JN, Walzak MP. Gas-forming infections in the genitourinary tract. *Urology* 1992; 39:341-45.
8. Kuzlaric D, Barmeir E. Sonography of emphysematous cystitis. *J Ultrasound Med* 1985; 4:319-320.
9. Bohlman ME, Fishmen EK, Oesterling JE, Goldman SM. Case profile: CT findings in emphysematous cystitis. *Urology* 1988; 32:63-64.

# ISQUEMIA CECAL COMO DEBUT DE SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

F. López-Bernal, F. Pareja-Ciuró, M. Flores-Cortés, Z. Valera-Sánchez, E. Prendes-Sillero

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

## Introducción

El síndrome antifosfolípido primario (SAP), se caracteriza por la aparición de trombosis tanto arteriales como venosas, junto con la presencia de anticuerpos antifosfolípido. Presentamos el caso de una isquemia parcelar de ciego como debut de SAP.

## Caso Clínico

Varón de 33 años de edad. Como antecedentes personales destacaban el ser fumador de 1 paquete de cigarrillos/día y bebedor habitual de 160 grs de alcohol/día, hipertensión arterial en tratamiento, ictus isquémico, con amaurosis de ojo izquierdo como secuela, hipertensión intraocular y psoriasis de 20 años de evolución. Ingresó por cuadro abdominal agudo quirúrgico. A la exploración mostraba peritonismo franco en fosa ilíaca derecha. Se realizó abordaje laparoscópico observándose apéndice normal y una tumoración violácea en ciego y se decidió conversión a laparotomía. Ante la alta sospecha de tumoración de ciego, se realizó hemicolectomía derecha con anastomosis mecánica latero-lateral. La anatomía patológica mostró:

colitis isquémica con afectación de ciego y válvula ileocecal que no afectaba a los márgenes de resección (**Figura 1**); el apéndice cecal no tenía alteraciones relevantes y dos ganglios linfáticos mostraban cambios reactivos. Se reintervino a los doce días por dehiscencia de sutura. Se practicó resección de ileon terminal (por isquemia de ileon terminal), resección de anastomosis ileo-cólica e ileostomía terminal. El segundo informe anatomopatológico indicaba la existencia de extensa necrosis isquémica de la vertiente ileal de la anastomosis ileo-cólica dehiscente. Durante el postoperatorio desarrolló aumento de la creatinina. Fue valorado por el Servicio de Nefrología que procedió a estudio inmunológico. Se realizaron determinaciones para ANA, anti-DNA, ANCA, anti-MB, ICC, CH50 que fueron negativas. Anticuerpos antifosfolípidos con test de Exner-4.3 y test de Russel negativos. Screening anticardiolipinas 9.5. Screen B2-GPI 143.7. Marcadores tumorales AFP, CEA, CA125, CA15.3, CA19.9 y PSA normales. Estudio para el virus de la hepatitis B y C negativos. VIH negativos. Se realizó estudio de biopsia de partes blandas de miembro inferior que se informó como: alteraciones mínimas consistentes en infiltrado linfocitario superficial inespecífico y púrpura con ausencia de signos de vasculitis leucocitoclastica. Dados los hallazgos clínicos y analíticos se diagnosticó el cuadro de SAP.

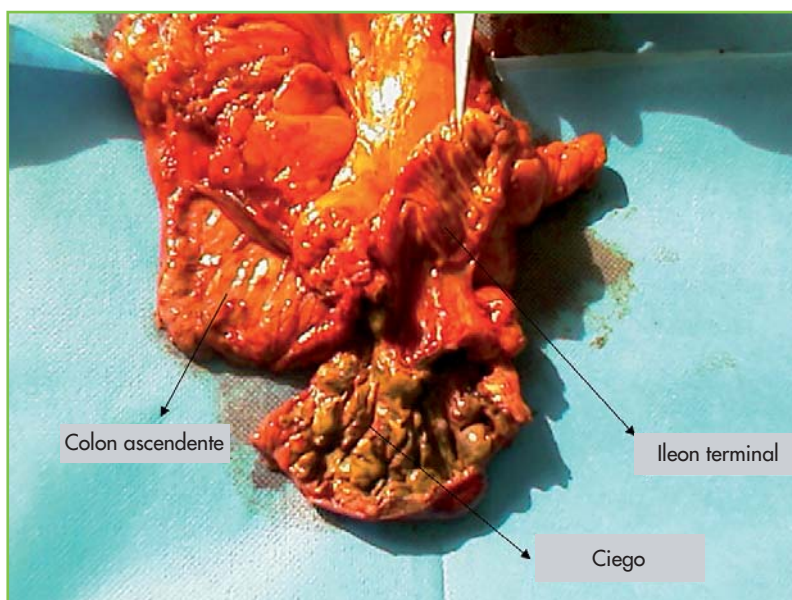
### CORRESPONDENCIA

Francisco López Bernal  
C/Benidorm nº 8 ,2º,5.  
41001 Sevilla

fralober121074@hotmail.com

## Discusión

Los anticuerpos antifosfolípidos, están asociados a fenómenos trombóticos arteriales y venosos. Se sospecha un SAP, cuando hay un incremento de anticuerpos anticardiolipina en paciente con fenómenos trombóticos o tromboembólicos sin otras causas que los generen. Este síndrome aparece con mayor



**Figura 1**

Pieza quirúrgica en la que se aprecia: mucosa de ciego isquémica con mucosa ileal y colon ascendente macroscópicamente normales.

frecuencia en enfermos que padecen LES; pero también se ha descrito en aquellos sin otra afectación de base conocida, denominándose síndrome antifosfolípido primario (SAP). Los criterios diagnósticos se definen como: trombosis arteriales y/o venosas, trombocitopenia, anticuerpos anticardiolipina IgG moderados o altos y anticuerpos anticardiolipina IgM moderados o altos. La suma de un criterio clínico más otro analítico define el SAP<sup>1</sup>.

Es importante descartar enfermedades inmunológicas, infecciosas y neoplásicas que fueran la causa de los fenómenos trombóticos. Los fenómenos trombóticos más habituales son las trombosis venosas profundas en miembros inferiores seguidas de las cerebrales. Las manifestaciones gastrointestinales de un SAP más frecuentes son las hepáticas (Budd-Chiari, enfermedad hepática venooclusiva e hiperplasia nodular regenerativa). Los fenómenos isquémicos intestinales por trombosis constituyen una de las manifestaciones poco frecuentes del mismo. Pueden presentarse como un abdomen agudo precedido de un cuadro de angina intestinal. En ocasiones puede debutar como una hemorragia digestiva e incluso como úlcera gigante<sup>2,6</sup>.

En pacientes con fenómenos trombóticos oclusivos de sistema venoso hepático y/o signos de angina intestinal; es importante descartar el SAP, si se han descartado causas inmunológicas, infecciosas y neoplásicas<sup>3</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346:752-63.
- 2 Uthman I, Khamashta M. The abdominal manifestations of the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology* 2007; 46:1641-7.
- 3 Chimetto A, Rossi M, Feil B, Spilimbergo I, Mangiante G. Acute abdomen in antiphospholipid antibodies syndrome (PAPS). *Chir Ital* 2007; 59:83-9.
- 4 Vacca A, Garau P, Cauli A, Mameli A, Mathieu A. Primary antiphospholipid syndrome with mesenteric venous thrombosis presenting with intestinal infarction: a case description. *Lupus* 2007; 16:455-6.
- 5 Ilkgül O, İçöz G, Dayangaç M, Tokat Y, Özütemiz O. A case of antiphospholipid antibody syndrome with Budd-Chiari and colonic ulcers complicated with gastrointestinal hemorrhage. *Turk J Gastroenterol* 2004; 15:115-6.
- 6 Patel YI, St John A, McHugh NJ. Antiphospholipid syndrome with proliferative vasculopathy and bowel infarction. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:108-10.

# LESIONES NODULARES HEPÁTICAS BILATERALES EN PACIENTE COLECISTECTOMIZADA

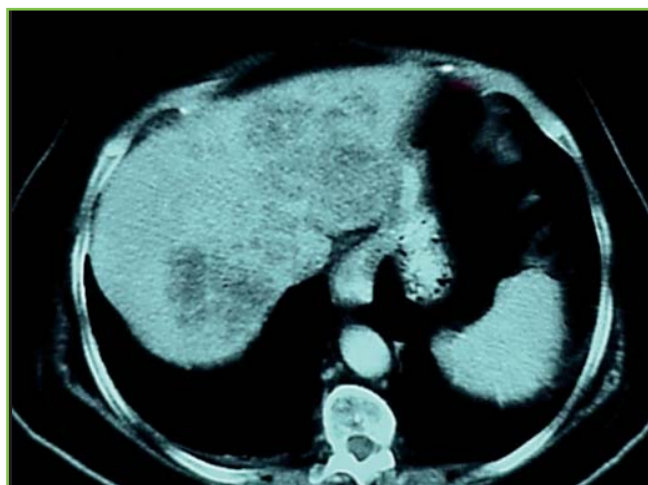
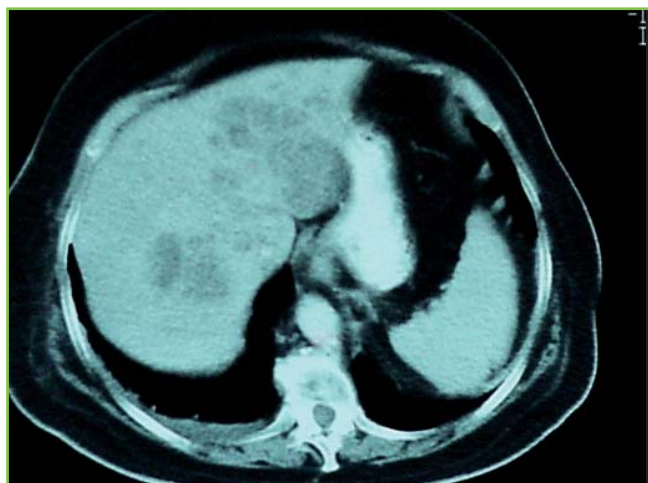
M. Jiménez-Sáenz<sup>1</sup>, R. Romero-Castro<sup>1</sup>, A. Talegón<sup>2</sup>, F. Pellicer-Bautista<sup>1</sup>.

Servicio de Aparato Digestivo<sup>1</sup>. Servicio de Radiología<sup>2</sup>. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Descripción del caso clínico

Mujer de 67 años con antecedentes de colecistectomía por litiasis biliar hacía 36 años, esfinterotomía quirúrgica hacía 26 años por cuadro de ictericia, nefrectomía derecha por litiasis renal y diabetes mellitus. Ingresa por dolor en epigastrio irradiado a ambos hipocondrios, ictericia, coluria, acolia y febrícula de 5 días de evolución. A la exploración clínica era una paciente febril y orientada, con ictericia de piel y mucosas. No había estigmas hepáticos y no se palpaban adenopatías. La exploración cardiorespiratoria era normal. El abdomen era globuloso, doloroso en hipocondrio derecho y se palpaba una hepatomegalia a dos traveses de dedo. Había edemas en miembros inferiores.

En las exploraciones complementarias se observaban anemia normocítica, leucocitosis con desviación a la izquierda (25.600 leucocitos/cc, 92 segmentados) y plaquetopenia (25.000 plaquetas/cc). El tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina eran normales. La bioquímica hemática demostraba una hiperglucemia (671 mg/dL), con elevación del nitrógeno ureico (167 mg/dL, normal <50 mg/dL) y creatinina sérica normal (0.8 mg/dL, normal <1.50 mg/dL). La bilirrubina total estaba en 15 mg/dL y la fracción directa en 13 mg/dL. La GOT era de 134 U/L (normal <37 U/L), la GPT de 175 U/L (normal <40 U/L), la GGT de 73 U/L (normal <49 U/L), la fosfatasa alcalina de 486 U/L (normal <258 U/L), la LDH de 813 U/L (normal <460 U/L) y la amilasemia era



**Figuras 1a y 1b**

En la TAC abdominal se observaba una extensa tumoración hepática, que se comportaba como un área mal definida, hipodensa, de aspecto necrótico-quistico y se extendía hacia la periferia, afectando a ambos lóbulos.

### CORRESPONDENCIA

M. Jiménez-Sáenz  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Virgen Macarena.  
Avda Dr Fedriani s/n. Sevilla

manueljs@wanadoo.es



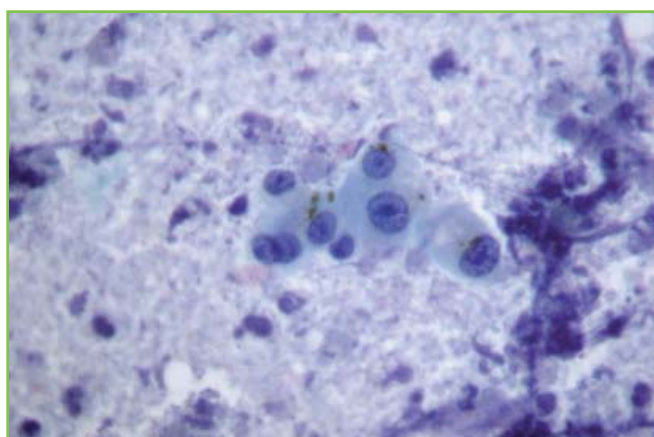
**Figura 2**

En algunos cortes de la TAC se apreciaba dilatación del árbol biliar izquierdo.



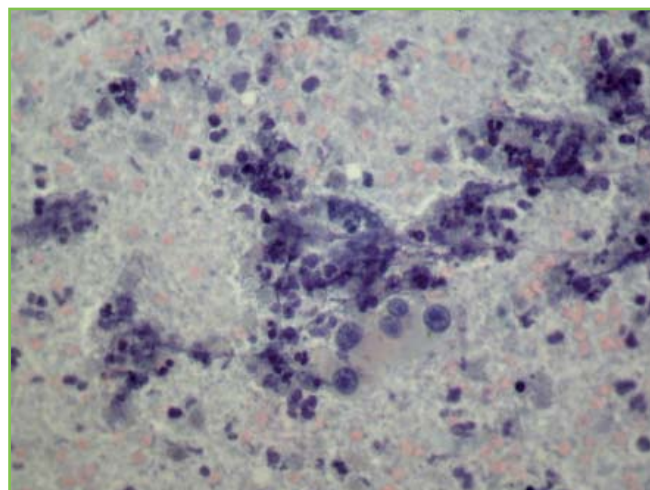
**Figura 3**

En la ERCP se observaba el colédoco dilatado y en el árbol biliar izquierdo numerosas imágenes redondeadas y comunicadas con la vía biliar, compatibles con microabscesos hepáticos. Se observaba además amputación de varias ramas del árbol biliar derecho (cabeza de flecha).



**Figura 4**

En la tinción de Papanicolau, se observaban múltiples células de gran tamaño, con núcleos grandes y nucleolos prominentes, algunos de ellos en forma de riñón y figuras de mitosis.



**Figura 5**

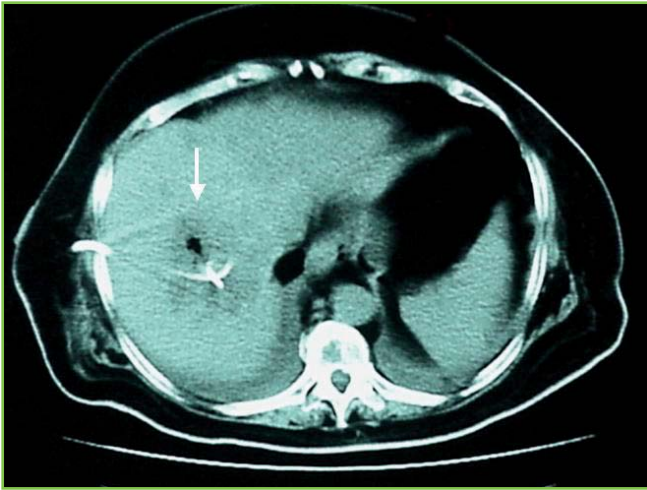
Estas células destacaban en un fondo de un material acelular, de aspecto proteináceo, en el que destacan numerosos restos celulares necróticos y leucocitarios.

normal. La albúmina sérica era de 1.9 g/dL. La serología para los virus A y C de la hepatitis era negativa y la del virus B era positiva para antiHBs, pero negativa para HbsAg y antiHBc. La alfa-1-fetoproteína, el CA 125, CA 15.3 y el CA 19.9 eran normales.

La Rx de tórax y de abdomen y el ECG eran normales. En una ecografía abdominal se observaban imágenes aéreas lineales en el hígado sugestivas de aerobilia y una TAC abdominal mostraba una extensa tumoración hepática, que se comportaba como un área mal definida, hipodensa, de aspecto necrótico-quístico y se extendía hacia la periferia, afectando a ambos lóbulos (**Figuras 1a y 1b**). Se informaba de que no había dilatación de vías biliares, aunque en algunos cortes parecía haber dilatación del árbol biliar izquierdo (**Figura 2**). El páncreas, el estómago y el bazo eran normales. No se detectaban adenopatías, ni ascitis y el riñón derecho no se observaba, mientras que el izquierdo mostraba una hipertrofia compensadora y era de aspecto normal.

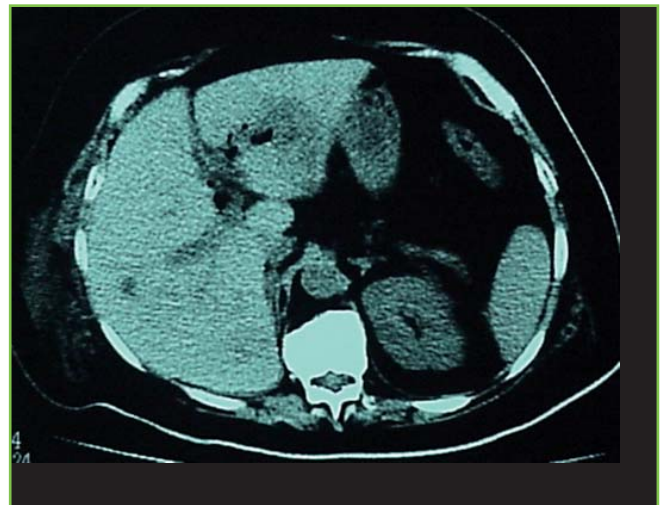
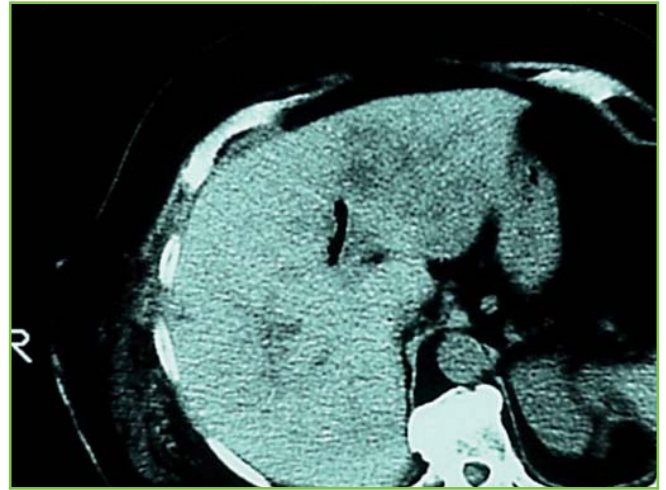
La paciente fue sometida a tratamiento con fluidoterapia, albúmina, insulina, cefalosporinas y metronidazol por vía intravenosa, con lo que durante los 5 primeros días del ingreso, desapareció la fiebre y se normalizaron la glucemia, la uremia y el recuento de plaquetas, disminuyó la leucocitosis y la bilirrubina total bajó a 4 mg/dl. En una ERCP (**Figura 3**) se observaban cambios en la papila compatibles con la papilotomía quirúrgica, el colédoco estaba dilatado y en el árbol biliar izquierdo había numerosas imágenes redondeadas y comunicadas con la vía biliar, compatibles con microabscesos hepáticos. Se observaba además amputación de varias ramas del árbol biliar derecho.

Se realizó punción aspirativa en el lóbulo hepático izquierdo, extrayéndose material purulento, espeso, de color blanquecino-verdoso, en pequeña cantidad. La punción sobre el lóbulo derecho proporcionó un material de las mismas características, pero muy abundante, colocándose un drenaje, por el que en los siguientes días se obtuvo un total de 900



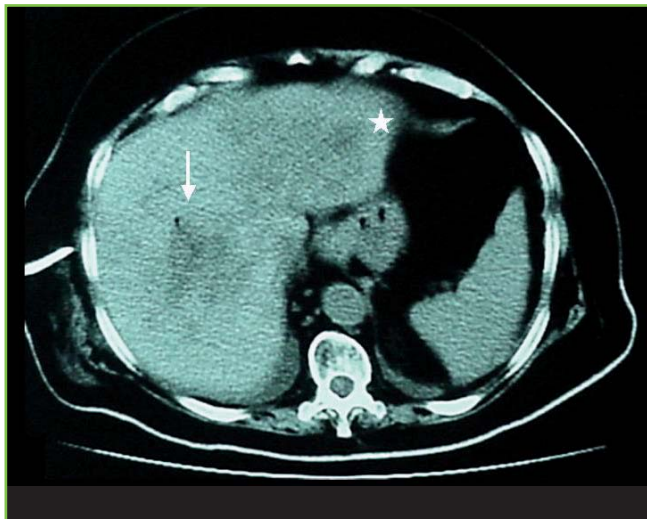
**Figura 6**

Se realizó un drenaje percutáneo de la lesión del lóbulo derecho, observándose una reducción del tamaño de la lesión (flecha).



**Figuras 8a y 8b**

Tras dos semanas de tratamiento se observaba claramente dilatación del árbol biliar izquierdo.

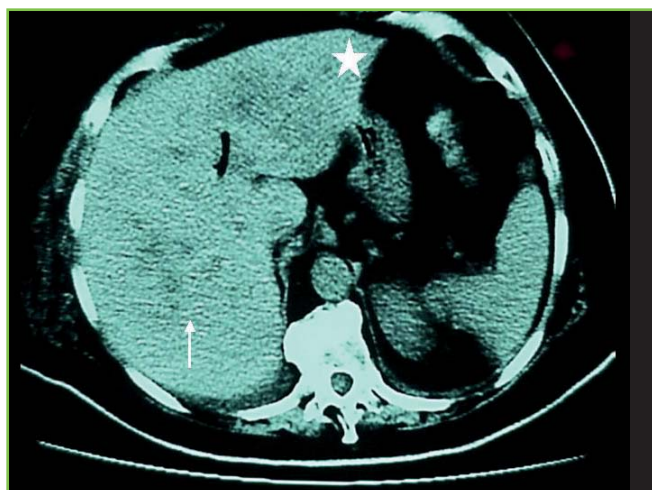


**Figuras 7a y 7b**

A las dos semanas de drenaje persistían las extensas lesiones hepáticas, tanto en el lóbulo derecho (flecha), como en el lóbulo izquierdo (asterisco).

cc. Se prosiguió tratamiento antibiótico por vía sistémica, normalizándose los niveles de bilirrubina total y de enzimas séricas. Los hemocultivos y el cultivo del pus extraído de las lesiones hepáticas fueron negativos. La citología del material obtenido en el lóbulo hepático izquierdo mostraba cambios compatibles con hepatocarcinoma necrosado. En la tinción de Papanicolau, se observaban múltiples células de gran tamaño, con núcleos grandes y nucleolos prominentes, algunos de ellos en forma de riñón y figuras de mitosis. Estas células destacaban en un fondo de un material acelular, de aspecto proteináceo, en el que destacan numerosos restos celulares necróticos y leucocitarios (Figuras 4 y 5).

Los controles realizados mediante TAC a las 2 (Figuras 6, 7a, 7b, 8a y 8b) y 3 semanas (Figura 9) mostraban una reducción del absceso del lóbulo derecho, pero persistencia de las lesiones en dicho lóbulo y en el lóbulo hepático izquierdo. La paciente desarrolló un derrame pleural derecho masivo, que fue drenado. El líquido pleural era claro y contenía 190 mg/dL de glucosa, 4.2 g/dL de proteínas totales, LDH de 477 UI/L, 1700 leucocitos/cc, con 70% de mononucleares y 30% de polimorfonucleares. No contenía



**Figura 9**

A las tres semanas de evolución seguían existiendo lesiones nodulares múltiples bilobares (asterisco, flecha).



**Figura 10**

Dos meses después del alta, las lesiones nodulares hepáticas habían desaparecido y persistía la dilatación del árbol biliar izquierdo.

células neoplásicas. Una nueva punción sobre la lesión del lóbulo hepático izquierdo sugería de nuevo el diagnóstico de hepatocarcinoma. La paciente fue dada de alta con tratamiento sintomático y sin derrame pleural. Dos meses después en una TAC abdominal no existían lesiones focales hepáticas y se observaba una dilatación del hepático izquierdo (**Figura 10**). Dos años después la paciente permanecía asintomática.

## Comentarios a la imagen

Este caso presenta algunas peculiaridades diagnósticas. El cuadro clínico que motivó el ingreso parecía debido a una infección grave de asiento hepatobiliar. La severidad de la sepsis justificaría la descompensación diabética, la retención ureica, la plaquetopenia y la hipoalbuminemia con edemas. De hecho, los primeros estudios radiológicos demostraron extensas lesiones hepáticas hipodensas, mal definidas. La existencia de dilatación de vías biliares era dudosa, pero

ante la presencia de datos analíticos de colestasis, se practicó una ERCP. En ella se obtuvieron imágenes muy típicas de microabscesos de colangitis, dependientes del árbol biliar izquierdo. Además se apreciaba amputación de parte del árbol biliar derecho. Así pues teníamos datos que sustentaban la existencia de una colangitis ascendente, con microabscesos intrahepáticos y extensas lesiones focales en el hígado. Por este motivo, se consideró indicada la práctica de una punción percutánea de las masas hepáticas, que nos proporcionó información diagnóstica concordante, pero también algunos datos perturbadores.

En efecto, la punción del lóbulo hepático derecho dio lugar a la salida de abundante pus, lo que nos confirmaba la existencia de una cavidad abscesificada, mientras que la punción de la lesión del lóbulo hepático izquierdo, proporcionó menos cantidad de líquido purulento, pero en su citología existían rasgos que malignidad. Este dato nos obligaba a plantearnos si la paciente realmente tenía un hepatocarcinoma, quizás como diagnóstico único, o al menos fundamental. Sabemos que, aunque raramente, los tumores hepáticos pueden abscesificarse, no solo tras la realización de una embolización terapéutica, sino de modo espontáneo<sup>1,3</sup>, presentándose así en la clínica como un absceso hepático. También conocemos que, aunque es un fenómeno infrecuente, se describen casos de regresión parcial, o total de hepatocarcinomas<sup>4,5</sup>. Aún con la dificultad que implica aceptar algunas descripciones de regresión parcial, es indudable que se producen involuciones tumorales de hepatocarcinomas, con necrosis tumorales extensas y supervivencias a largo plazo.

En el caso de nuestra paciente el cuadro clínico era de instauración reciente y la plaquetopenia e hipoalbuminemia parecían debidas a un cuadro infeccioso severo, mas que a la coexistencia de una cirrosis hepática. Por supuesto que la ausencia de cirrosis, no excluye el desarrollo de un hepatocarcinoma y que la presentación aguda puede ser la forma de debutar en los casos de tumores abscesificados. Pero la citología positiva para malignidad se obtuvo precisamente en el lóbulo hepático izquierdo, en la lesión que mostraba las imágenes tan características de los microabscesos de colangitis. Creemos por tanto que el problema de nuestra enferma fue una colangitis ascendente, de las que se producen en pacientes que han sufrido una papilotomía, o que tienen divertículos peripapilares. La presencia de una citología sugestiva de malignidad, en este contexto de infección local, debe interpretarse con cautela en estos pacientes. El tratamiento de la sepsis en estos casos, como ocurrió en nuestra pacientes, son la clave de una buena evolución a largo plazo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chong VH, Lim KS. Pyogenic liver abscess as the first manifestation of hepatobiliary malignancy. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009;8:547-50.
2. Lee CC, Poon SK, Chen GH. Spontaneous gas-forming liver abscess caused by Salmonella within hepatocellular carcinoma: a case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2002;47:586-9.

3. Ong GY, Changchien CS, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Chuah SK, et al. Liver abscess complicating transcatheter arterial embolization: a rare but serious complication. A retrospective study after 3878 procedures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:737-42.

4. Oquiñena S, Iñarrairaegui M, Vila JJ, Alegre F, Zozaya JM, Sangro B. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma: three case reports and a categorized review of the literature. *Dig Dis Sci* 2009;54:1147-53.

5. Randolph AC, Tharalson EM, Gilani N. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma is possible and might have implications for future therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:804-9.

# HAMARTOMATOSIS BILIAR MÚLTIPLE. DIAGNÓSTICO MEDIANTE RMN ABDOMINAL.

J.M. Pérez-Pozo, F. Martínez-Alcalá, F. Martínez-Alcalá García

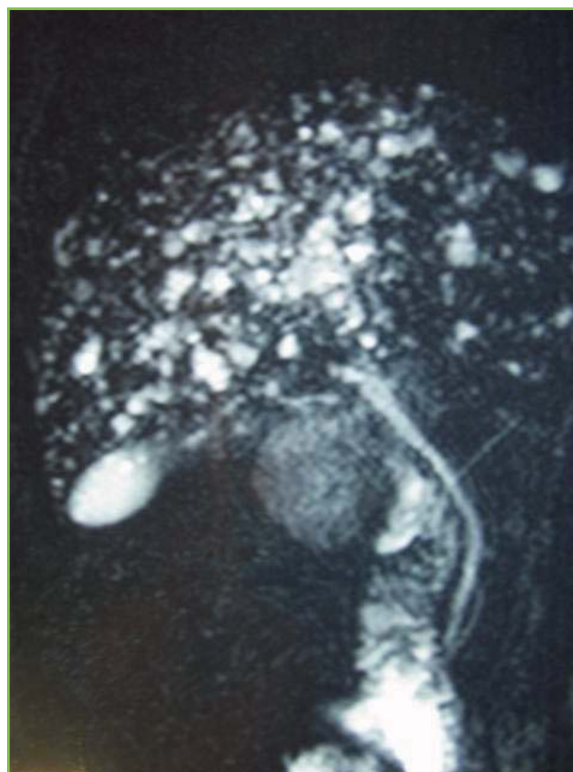
Centro Andaluz de Gastroenterología Integral. Sevilla.

## Caso Clínico

Paciente varón de 45 años, evaluado por dispepsia. Aportaba analítica que incluía hemograma con tiempos de coagulación, GOT, GPT, GGT, FA, bilirrubina, albúmina, serología VHA, VHB, VHC, hidatidosis, ANA, AMA, ASMA, antiKLM1 y perfil celíaco, resultando todo normal o negativo. Se realizó ecografía abdominal apreciando un hígado de tamaño y contornos normales, con una ecogenicidad muy heterogénea, apreciando múltiples zonas hipo-anecoicas de tamaño variable con cierto refuerzo acústico posterior, de distribución uniforme. Ambos riñones eran normales. Ante estos hallazgos se realiza RMN abdominal y colangio-RMN, que muestra numerosas lesiones redondeadas, dispersas por todo el hígado, hipointensas en T1 e hiperintensas en T2, sin comunicación con la vía biliar, compatible con hamartomatosis biliar múltiple (figura 1). El paciente permanece asintomático, sin objetivar hipertransaminasemia ni colestasis.

## Comentarios

La hamartomatosis biliar múltiple (HBM) o enfermedad de los complejos de Von Meyenburg es una malformación benigna, debida a un defecto en la involución embrionaria, consistente en pequeñas lesiones hamartomatosas focales, formadas por grupos de conductos biliares intrahepáticos dilatados dentro de un estroma de colágeno denso. Presenta una incidencia en autopsias de adulto de hasta el 5.6 % .



**Figura 1**

Hamartomatosis biliar múltiple. Imagen RMN en T2.

Generalmente suele ser un hallazgo casual, presentándose de forma excepcional en pacientes sintomáticos o con alteraciones en las enzimas hepáticas, presentando un buen pronóstico. En un 11 % de los casos puede asociarse a poliquistosis renal de herencia autonómica dominante<sup>1</sup>. Ecográficamente suelen ser lesiones múltiples, de pequeño tamaño, redondeadas, hipo-anecoicas, con aspecto heterogéneo y zonas hiperecogénicas, mostrando a veces un marcado refuerzo acústico posterior. En la TAC se muestran como lesiones de baja atenuación, que no

### CORRESPONDENCIA

J.M. Pérez-Pozo  
Centro Andaluz de Gastroenterología Integral.  
Calle Baños 40. Sevilla.

jmperezpozo@terra.es

cambian de densidad tras administrar contraste. En la RMN con gadolinio se muestran como lesiones hipointensas en T1 e hipertensas en T2. El diagnóstico diferencial debe realizarse con quistes múltiples, metástasis múltiples de pequeño tamaño, carcinoma hepatocelular difuso, microabscesos hepáticos múltiples y esteatosis multinodular<sup>2, 3, 4</sup>. El empleo sistemático y masivo de técnicas de imagen para el estudio de diferentes patologías ha supuesto un aumento en el diagnóstico de estas lesiones, permitiendo además una mejor caracterización, evitando así técnicas diagnósticas más invasivas, como la biopsia hepática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Redston MS, Wanless IR. The hepatic von Meyenburg complex with hepatic and renal cysts. *Mod Pathol* 1996; 9: 233-237.
2. Cosme A, Tejada A, Fernández J et al. Hamartomatosis biliar múltiple: estudio mediante técnicas de imagen. *Revista Española de Ecografía Digestiva* 2001; 3: 200-201.
3. Zheng RQ, Zhang B, Kudo M et al. Imaging findings of biliary hamartomas. *World J Gastroenterol* 2005; 13(40): 6354-6359.
4. Beltrán-Romero LM, Muñiz Grijalvo O, Castell Monsalve FJ. Hamartomatosis biliar múltiple. *Med Clin (Barc)* 2009; 132 (17): 687.