Volumen 31 nº 2 Mayo - Agosto 2008

RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

01 ORIGINALES

• Valoración mediante cápsula endoscópica de los cambios en la mucosa del intestino delgado tras tratamiento con Infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn: Resultados preliminares de un estudio clínico prospectivo. Caunedo-Álvarez A., Castro-Laria L., Argüelles-Arias F., Maldonado-Pérez B., Romero-Vázquez J., Gómez-Rodríguez B.J., Pellicer-Bautista F.J., Herrerías-Gutiérrez J.M. **84**

• Criterios endoscópicos e histopatológicos: Concordancia en el diagnóstico de la gastritis crónica y su relacion con la infeccion por Helicobacter pylori. Hergueta P., Gómez B., Rojas M., Jurado P., Romero R., Linares S., Pellicer FJ., Rivera F., Herrerías J.M. **94**

02 REVISIONES

• Meteorismo abdominal. Esteban, J. **100**

• Esteatosis hepática no alcohólica en la infección por VIH. Merchante N. , del Valle J., Pineda J.A. **110**

• Manejo de los pacientes con infección crónica por virus B y C de la Hepatitis en lista de espera de trasplante hepático. Martín-Vivaldi R. , Nogueras F., Espinosa M.D., López M.A.,Martín-Vivaldi J.J. **113**

• Ecografía intervencionista diagnóstica: aspectos técnicos, aplicaciones y resultados. Tejada Cabrera M., López Cano A. **120**

• Drenaje de colecciones abdominales. Indicaciones, técnica y resultados. Rendón Unceta P., Macias Rodríguez M.A. **124**

03 DOCUMENTO DE CONSENSO

• Nuevos criterios para establecer la prioridad en la lista de espera para trasplante hepático. Poyato González A., M. Pleguezuelo Navarro, Barrera Baena P., de la Mata García M. **130**

04 IMÁGENES EN GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

• Manifestaciones hepáticas fatales tras dos intervenciones de cesárea:

- Hemorragia hepática y Síndrome HELLP. Pérez-Jorge P., Martínez-Sánchez M.C. **134**
- Embolia de líquido amniótico. Santiago E., Martínez-Sánchez M.C. **135**

05 SESIÓN ANATOMOCLÍNICA

• Varón de 54 años, insuficiencia renal crónica y fallo multiorgánico. Pérez-Temprano R., Hernández-Amate A., Recio S., González-Cámpora R. **137**

06 REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS

• Novedades en trasplante hepático. Sousa J.M. **150**

Revista Andaluza de Patología Digestiva ONLINE

>> Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva - www.sapd.es

DIRECTOR
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR ADJUNTO
Javier Romero Vázquez (Sevilla)

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

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

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.ª García Gil (Granada)
J. M.ª 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.ª 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-Mañas (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.ª 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
Juan Esteban Carretero (Almería)

VICEPRESIDENTES

Andalucía Oriental
Julio Pleguezuelo Díaz (Granada)

Andalucía Occidental
José Luis Márquez Galán (Sevilla)
Manuel Rodríguez-Téllez (Sevilla)

TESORERO
Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD
Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

VOCALES A LA PRESIDENCIA
Juan de Dios Vega (Córdoba)

Vol. 31-Nº2
Mayo - Agosto 2008

Periodicidad Cuatrimestral

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 BSS
módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)
Tlf. 954157556
Fax. 954150041
Email: sulime@sulime.net
Web: www.sulime.net

RAPD ONLINE

NORMAS PARA LOS AUTORES

1.º La **REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA Online** publicará todos aquellos trabajos relacionados con las enfermedades del aparato digestivo procedentes de los miembros de la RAPD Online, de la cual es órgano oficial, así como de otros autores nacionales y extranjeros.

2.º **Los trabajos** podrán pertenecer a alguna de las siguientes categorías:

a. **Originales:** Trabajos que contengan la descripción de investigaciones clínicas, de técnicas instrumentales o experimentación en laboratorio que contribuyan a ampliar el conocimiento de un problema relativo al aparato digestivo.
b. **Notas clínicas:** Presentación de uno o más casos clínicos que, por presentar ciertas peculiaridades, supongan una aportación al conocimiento del proceso analizado.
c. **Cartas al Director:** Objeciones o comentarios a artículos previamente publicados en la Revista y observaciones de interés que por sus características no requieran o merezcan su desarrollo en cualquiera de los dos tipos anteriores.
d. Temas monográficos, editoriales y revisiones, que serán escritos por encargo del Comité Editorial.

3.º **Los trabajos** estarán redactados en castellano, y deberán enviarse en formato de texto Microsoft Word o RTF (Rich Format Text). El tipo de letra recomendable es Arial Normal con tamaño de 12 puntos. Las tablas deben realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto). No deben incluirse macros.

4.º **En la primera página o cubierta** figurará el título del trabajo, nombre y apellidos del autor o autores y cargo o títulos de éstos; seguidamente, el nombre del departamento, servicio hospitalario o cátedra e institución y lugar donde trabaja. En la esquina inferior derecha constarán el nombre y dos apellidos y la dirección postal y de correo electrónico del autor con quien debe mantenerse la correspondencia. Al pie de esa página irán las palabras clave para la búsqueda bibliográfica. Esta cubierta deberá ser escrita en una hoja aparte y no en la primera página del texto. La primera página del texto mostrará exclusivamente el título del trabajo, sin incluir los autores ni el lugar de procedencia. Después seguirá la redacción del texto en hojas independientes a las anteriores.

5.º **Los originales** estarán claramente divididos en los apartados de Introducción, Pacientes (material) y método, Resultados, Discusión y Bibliografía, cada uno de los cuales comenzará una nueva página en el escrito.
El Resumen figurará en hojas independientes, tras la página del título; desarrollará los puntos fundamentales del artículo, no deberá tener una extensión superior a 150 palabras y se enviará redactado en castellano e inglés. La exposición del trabajo, así como la descripción de los métodos empleados, deben permitir al lector repetir las observaciones del autor y juzgar sus conclusiones.
Las **Notas clínicas** constarán de introducción, observación clínica, discusión y bibliografía, cuyo texto no superará un total de seis folios, excluyendo la bibliografía.
Las **Cartas al Director** no deben sobrepasar dos páginas ni incluir más de diez citas bibliográficas.

6.º **La Bibliografía** citada se presentará según el orden de aparición en el texto, identificándola mediante números arábigos entre paréntesis intercalados en el lugar adecuado.
La expresión de las referencias debe ajustarse a las normas universalmente admitidas:

a. **Artículo de revista:** Apellidos e iniciales de los nombres de todos los autores del artículo; título del trabajo en el idioma original; abreviatura de la revista según patrón internacional; año, volumen y página primera y última del trabajo citado.
b. **Libro:** Apellidos e inicial del nombre del autor; título del libro; página inicial y final a que se refiere la cita; editorial, ciudad y año de publicación.
c. **Capítulo de libro:** Apellidos e inicial del nombre del autor del capítulo; título del capítulo; apellidos e inicial del nombre del autor o editor del libro, precedidos de la preposición «En»; título del libro; página inicial y final a que se refiere la cita; editorial, ciudad y año de publicación.

7.º **La iconografía**, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo el nombre genérico de figura y llevarán una sola numeración, en caracteres arábigos, según el orden de mención en el texto.
Se recomienda que no superen el número de seis en el caso de originales y tres para las notas clínicas.

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. Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM deben escanearse en escalas de grises y guardarse en formato JPG. Las imágenes de endoscopia y otras deben escanearse a color. Deberán estar identificadas incluyendo en el nombre del fichero su número y apellidos del primer firmante(ej: fig1_Herrerias.jpg). Los esquemas, dibujos, gráficos o figuras se enviarán en formato digital, como imágenes o en Powerpoint, adecuadamente identificadas; 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 pueden estar insertadas en los archivos de Word/Powerpoint para facilitar su asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse como imágenes separadas.Para las microfotografías deberá indicarse la tinción y los aumentos empleados.

8.º **Las tablas** (hasta un máximo de seis) seguirán una numeración propia en números romanos e irán confeccionadas cada una de ellas en hojas independientes, indicando al pie de las mismas el significado de las abreviaturas en caso de haberse empleado. Como ya se ha indicado, las tablas deben realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto).

9.º **Cada autor** recibirá un número de separatas impresas establecido por la Secretaría de Redacción, para lo cual se facilitará la dirección del primer firmante del trabajo. Se adjuntará una carta de certificación aclarando que se trata de una publicación electrónica, pero válida a efectos de Currículo.

10.º **Los trabajos** se pueden remitir de cualquiera de las dos siguientes formas:

a. Manuscrito en papel (texto y figuras: original más dos copias) más CD-ROM dirigido al Redactor Jefe de la REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Planta 8, Ala A/B. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. b. Remitiendo el original (Word) más las figuras (Power Point, archivos de imagen) a la siguiente dirección de correo electrónico: jmhg@us.es y/o RAPDonline@sapd.es. En caso de que el tamaño del envío exceda la capacidad del correo electrónico, podrá contactarse con el webmaster de la sapd.es (webmaster@sapd.es) para una solución alternativa para la transferencia de ficheros.

En ambos casos, los trabajos irán acompañados de una carta de presentación, en la que se hará constar que no han sido publicados con anterioridad ni enviados simultáneamente a otro medio de difusión. En caso de utilizar material ya publicado es necesario adjuntar las correspondientes autorizaciones, siendo responsabilidad de los autores las consecuencias que de esta omisión pudieran derivarse.

11.º **A su recepción** se acusará recibo de los originales, asignándoles un número cuya referencia será obligada en toda la correspondencia que se mantenga sobre los mismos.
Su publicación seguirá el orden de recepción, si bien estará sometida a su aceptación por el Comité de Redacción, tras ser valorados por dos redactores.

12.º El incumplimiento de estas normas podrá ser motivo de devolución a los autores para su corrección, antes de entrar en consideración sobre su posible publicación.

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

En pacientes con **Enfermedad de Crohn**

HUMIRA
adalimumab

Abbott
A Promise for Life

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada. Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada jeringa precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab. Cada pluma precargada con una dosis única de 0,8 ml contiene 40 mg de adalimumab. Adalimumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante expresado en células de Ovario de Hámster Chino. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringa y en pluma precargada. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Artritis reumatoide. Humira en combinación con metotrexato, está indicado para: el tratamiento de la artritis reumatoide activa moderada a grave en pacientes adultos, cuando la respuesta a fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad incluyendo metotrexato haya sido insuficiente. el tratamiento de la artritis reumatoide activa, grave y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato Humira puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato no sea posible. Humira ha demostrado reducir tasa de la progresión del daño de las articulaciones medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato. Artritis psoriásica. Humira está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a la terapia previa con antireumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente. Se ha demostrado que Humira reduce la progresión del daño en las articulaciones periféricas medido por rayos X en pacientes que presentaban el patrón poliarticular simétrico de la enfermedad y que mejora la función física de los pacientes. Espondilitis anquilosante Humira está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que hayan presentado una respuesta insuficiente a la terapia convencional. Enfermedad de Crohn. Humira está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa grave, en pacientes que no hayan respondido a una terapia, completa y adecuada, con corticosteroides y/o inmunosupresores, o que son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para este tipo de terapias. Para iniciar el tratamiento, se debe administrar Humira en combinación con corticosteroides. Humira puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia a los corticosteroides o cuando el tratamiento continuado con éstos sea inapropiado (ver sección 4.2). Psoriasis. Humira está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que no hayan respondido, que tengan contraindicaciones o que sean intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporinas, metotrexato o PUVA. **4.2 Posología y forma de administración.** El tratamiento con Humira debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la artritis reumatoide de la artritis psoriásica, de la espondilitis anquilosante, de la enfermedad de Crohn o de la psoriasis. A los pacientes tratados con Humira se les debe entregar la tarjeta de alerta especial. Tras un adecuado aprendizaje de la técnica de inyección, los pacientes pueden autoinyectarse Humira si el médico lo considera apropiado y les hace el seguimiento médico necesario. Durante el tratamiento con Humira, se deben optimizar otras terapias concomitantes (por ejemplo corticoesteroides y/o agentes inmunomoduladores). Adultos Artritis reumatoide. La dosis recomendada de Humira para pacientes adultos con artritis reumatoide es 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. El metotrexato debe mantenerse durante el tratamiento con Humira. Glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, o analgésicos pueden mantenerse durante el tratamiento con Humira. Para la combinación con fármacos antireumáticos modificadores de la enfermedad distintos del metotrexato ver sección 4.4. En monoterapia, los pacientes que experimenten una disminución en su respuesta pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana. Artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. La dosis recomendada de Humira para pacientes con artritis psoriásica o espondilitis anquilosante es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Para todas las indicaciones anteriormente mencionadas, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. . La continuación con el tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente en los pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo. Enfermedad de Crohn. El régimen de dosificación inicial recomendado de Humira para pacientes adultos con enfermedad de Crohn grave es de 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida a la terapia, se puede cambiar la posología a 160 mg en la semana 0 (esta dosis puede administrarse mediante 4 inyecciones en un día o con 2 inyecciones por día durante dos días consecutivos), seguido de 80 mg en la semana 2, siendo consciente del mayor riesgo de reacciones adversas durante el inicio del tratamiento. Después de iniciar el tratamiento, la dosis recomendada es de 40 mg administrados en semanas alternas vía inyección subcutánea. De forma alternativa, si un paciente interrumpe el tratamiento con Humira y los signos y síntomas de la enfermedad recurren, se puede re-administrar Humira. Hay poca experiencia en la re-administración transcurridas más de 8 semanas desde la dosis previa. Los corticoesteroides se pueden reducir durante el tratamiento de mantenimiento, de acuerdo con las guías de práctica clínica. Para algunos pacientes que han experimentado una disminución de su respuesta, puede ser beneficioso un aumento de la dosis a 40 mg semanales. Para algunos pacientes que no han respondido al tratamiento en la semana 4, puede ser beneficioso continuar con una terapia de mantenimiento hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser cuidadosamente reconsiderada en pacientes que no hayan respondido dentro de este periodo de tiempo. Psoriasis. La posología recomendada de Humira para pacientes adultos es de una dosis inicial de 80 mg por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. La continuación de la terapia tras 16 semanas debe reconsiderarse cuidadosamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo. Pacientes ancianos. No se requiere ajuste de dosis. Niños y adolescentes. No hay experiencia en niños.. Insuficiencia renal y/o hepática. Humira no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas (ver sección 4.4). Insuficiencia cardiaca moderada a grave (NYHA clases III/IV) (ver sección 4.4). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Infecciones. Los pacientes deberán ser estrechamente monitorizados para la detección de infecciones (incluyendo tuberculosis), antes, durante y después del tratamiento con Humira. Dado que la eliminación de adalimumab puede tardar hasta cinco meses, la monitorización debe continuarse durante este período. El tratamiento con Humira no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras estén bajo tratamiento con Humira deben ser estrechamente monitorizados. La administración de Humira debe interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave nueva, hasta que esté controlada. Los médicos deben tener precaución cuando consideren el uso de Humira en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones incluido el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor. Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis y otras infecciones oportunistas, incluyendo muertes, con Humira. Infecciones graves: En los ensayos clínicos se detectó un aumento del riesgo de sufrir infecciones graves en pacientes tratados con Humira, y los informes registrados en los estudios de post-comercialización lo confirman. Son de especial importancia infecciones tales como neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Tuberculosis: Se han notificado casos de tuberculosis en pacientes en tratamiento con Humira. Se debe señalar que en la mayoría de los casos notificados la tuberculosis fue extrapulmonar, es decir, diseminada. Antes de iniciar el tratamiento con Humira, se debe evaluar en todos los pacientes la existencia de tuberculosis activa o inactiva (latente). Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con antecedentes personales de tuberculosis o posible exposición previa a pacientes con tuberculosis activa y tratamiento inmunosupresor previo y/o actual. Se deberán realizar pruebas de detección adecuadas (es decir, prueba cutánea de la tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (aplicando recomendaciones locales). Se recomienda anotar en la tarjeta de alerta para el paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los médicos el riesgo de falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunodeprimidos. Si se diagnostica tuberculosis activa, no debe iniciarse el tratamiento con Humira (ver sección 4.3). Si se tienen sospechas de tuberculosis latente, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis. En todas las situaciones descritas a continuación, el balance beneficio/riesgo del tratamiento con Humira debe ser cuidadosamente considerado. Si se diagnostica tuberculosis inactiva ("latente"), deberá iniciarse el tratamiento para la tuberculosis latente con una profilaxis anti-tuberculosa antes de comenzar el tratamiento con Humira y de acuerdo con las recomendaciones locales. En pacientes que tengan factores de riesgo múltiples o significativos para tuberculosis y un resultado negativo en el test para la tuberculosis latente, se debe considerar la profilaxis anti-tuberculosa antes de iniciar el tratamiento con Humira. Se debe considerar también el uso de terapia anti-tuberculosa antes del inicio del tratamiento con Humira en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se haya podido confirmar el curso adecuado del tratamiento. Algunos pacientes que habían recibido tratamiento previo para la tuberculosis latente o activa han desarrollado tuberculosis activa mientras estaban en tratamiento con Humira. Se deben dar instrucciones a los pacientes para que consulten con su médico si aparecen signos/síntomas que sugieran tuberculosis (p. ej. tos persistente, debilidad/pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Humira. Otras infecciones oportunistas: Se han registrado informes de infecciones oportunistas graves e intensas asociadas al tratamiento con Humira, por ejemplo neumonía por *Pneumocistis carinii*, histoplasmosis diseminada, listeriosis y aspergilosis. Si un paciente en tratamiento con Humira muestra signos o síntomas prolongados o atípicos de infecciones o deterioro general, se debe tener en cuenta la prevalencia de condiciones patológicas. Reactivación de Hepatitis B Se han producido casos de reactivación de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus que estaban recibiendo antagonistas del TNF(Factor de necrosis tumoral), incluyendo Humira, en algunos casos con desenlace fatal. En pacientes con riesgo de infección por VHB, se debe evaluar la evidencia de una posible infección previa con VHB antes de iniciar una terapia con un antagonista del TNF, incluyendo Humira. Se monitorizaran estrechamente los signos y síntomas de infección por activa VHB durante todo el tratamiento y hasta varios meses después de la finalización de la terapia en aquellos portadores de VHB que requieran tratamiento con Humira. No existen datos adecuados acerca de la prevención de la reactivación del VHB en pacientes portadores del VHB que reciban de forma conjunta tratamiento anti-viral y un antagonista del TNF. En pacientes que sufran una reactivación del VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Humira e iniciar una terapia anti-viral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado. Efectos neurológicos. Los antagonistas del TNF incluyendo Humira han sido asociados en raras ocasiones con la nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante. Los médicos deberán considerar con precaución el uso de Humira en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central preexistentes o de reciente aparición. Reacciones alérgicas. No se han notificado reacciones adversas alérgicas graves con la administración subcutánea de Humira durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no-graves asociadas con Humira fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Después de la comercialización, se han notificado muy raramente reacciones alérgicas graves que incluyeron anafilaxia tras la administración de Humira. Si aparece una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Humira e iniciar el tratamiento apropiado. La cubierta de la aguja contiene goma natural (látex). Esto puede producir reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex Inmunosupresión. En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con Humira, no se observó evidencia de hipersensibilidad retardada, descenso de los niveles de inmunoglobulinas, o cambio en el recuento de células efectoras T y B y células NK, monocitos/macrófagos, y neutrófilos. Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos. En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de enfermedades malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara. Además, existe un mayor riesgo basal de linfomas en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria de alta actividad, que complica la estimación del riesgo. Con el conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras enfermedades malignas en pacientes tratados con antagonistas del TNF. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con historial de enfermedades malignas o que continúen el tratamiento en pacientes que desarrollan una enfermedad maligna al recibir Humira. Por tanto, se deben tomar precauciones adicionales al considerar el tratamiento de estos pacientes con Humira (ver sección 4.8). En todos los pacientes, y particularmente en aquellos que hayan recibido extensamente terapia inmunosupresora o pacientes con psoriasis y tratamiento previo con PUVA, se debe examinar la presencia de cáncer de piel de tipo no-melanoma antes y durante el tratamiento con Humira. En un ensayo clínico exploratorio que evaluaba el uso de otro antagonista del TNF, infliximab, en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) de moderada a grave, se registraron más casos de enfermedades malignas, la mayoría del pulmón, o cabeza y cuello, en pacientes en tratamiento con infliximab en comparación con el grupo control. Todos los pacientes tenían un historial de tabaquismo importante. Por tanto se debe tener especial cuidado cuando se utilice cualquier antagonista de TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con un elevado riesgo de sufrir enfermedades malignas por fumar en exceso. Reacciones hematológicas. En raras ocasiones se han descrito casos de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica, con agentes bloqueantes del TNF. Con poca frecuencia se han descrito con Humira reacciones adversas del sistema hematológico, incluyendo citopenias significativas desde el punto de vista médico (ej. trombocitopenia, leucopenia). Se debe aconsejar a todos los pacientes que consulten inmediatamente con su médico en caso de presentar signos y síntomas de discrasias sanguíneas (ej. fiebre persistente, moratones, sangrado, palidez) cuando estén siendo tratados con Humira. En pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas debe considerarse la interrupción del tratamiento con Humira. Vacunas. En un ensayo con 226 sujetos adultos con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab o placebo se observó una respuesta de anticuerpos similar frente a la vacuna estándar neumocócica 23-valente y la vacuna trivalente para el virus de la gripe. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones por vacunas vivas en pacientes tratados con Humira. Los pacientes en tratamiento con Humira pueden ser vacunados, excepto con vacunas vivas. Insuficiencia cardiaca congestiva. En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y aumento de la mortalidad debida a esta patología. También se han notificado casos de empeoramiento de insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes tratados con Humira. Humira debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). Humira está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o grave (ver sección 4.3). El tratamiento con Humira debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten un empeoramiento de los síntomas. Procesos autoinmunes. El tratamiento con Humira puede dar lugar a la formación de autoanticuerpos. Se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Humira sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas parecidos a los de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con Humira y da positivo a los anticuerpos frente al ADN bicatenario, se debe interrumpir el tratamiento con Humira (ver sección 4.8). Administración concomitante de un antagonista TNF y anakinra. En ensayos clínicos se han observado infecciones graves con el uso concurrente de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin beneficio clínico añadido en comparación con el uso de etanercept solo. Por la naturaleza de los efectos adversos observados en la terapia combinada de etanercept y anakinra, la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF puede producir una toxicidad similar. Por lo tanto, no se recomienda la combinación adalimumab y anakinra Cirugía La experiencia de intervenciones quirúrgicas en pacientes tratados con Humira es limitada. Si se planifica una intervención quirúrgica debe considerarse la larga semivida de adalimumab. Los pacientes tratados con Humira que requieran cirugía, deben controlarse muy de cerca por la aparición de infecciones y tomar las medidas apropiadas. La experiencia de seguridad en los pacientes a los que se les ha practicado una artroplastia, mientras estaban en tratamiento con Humira, es limitada. Obstrucción del intestino delgado. Un fallo en la respuesta al tratamiento para la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de estenosis fibróticas estables/oclusión que pueden requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que Humira no empeora ni causa las estenosis. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Humira ha sido estudiado en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica tratados con Humira tanto en monoterapia como con metotrexato concomitantemente. Cuando se administró Humira junto con metotrexato, la formación de anticuerpos fue inferior (<1 %) en comparación con el uso como monoterapia. La administración de Humira sin metotrexato resultó en un incremento de la formación de anticuerpos, del aclaramiento y redujo la eficacia de adalimumab. **4.6 Embarazo y lactancia.** No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para Humira. En un estudio de toxicidad la exposición a Humira durante el realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad maternal, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre toxicidad postnatal y efectos sobre la fertilidad de adalimumab. Debido a la inhibición del TNFα, la administración de adalimumab durante el embarazo podría afectar a la respuesta inmune normal en el recién nacido. No se recomienda la administración de adalimumab durante el embarazo. A las mujeres en edad fértil se les recomienda firmemente utilizar un método anticonceptivo adecuado para prevenir el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira. Uso durante la lactancia. Se desconoce si adalimumab se excreta en la leche humana o se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Sin embargo, dado que las inmunoglobulinas humanas se excretan en la leche, las mujeres no deben dar el pecho durante al menos cinco meses tras el último tratamiento con Humira. **4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** Ensayos clínicos. Humira se ha estudiado en 6422 pacientes en ensayos controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, así como con artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis. Los datos de la Tabla 1 se basan en ensayos controlados pivotales que abarcan 4287 pacientes tratados con Humira y 2422pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado. La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotales fue 4,6 % para los pacientes tratados con Humira y 4,6 % para el grupo control. Las reacciones adversas con al menos una posible relación causal con adalimumab notificadas en los ensayos pivotales tanto con alteraciones clínicas como de parámetros de laboratorio, se enumeran según el sistema MedDRA de clasificación por órganos y frecuencia (muy frecuentes ≥1/10; frecuentes ≥1/100 a <1/10; poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100 y raras ≥1/10.000 a <1/1.000) en la Tabla 1. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Tabla 1: Reacciones adversas en ensayos clínicos Clasificación por Órganos y Sistemas Frecuencia Reacciones adversas** Infecciones e infestaciones Frecuentes Infecciones del tracto respiratorio inferior (incluyendo neumonía, bronquitis) infecciones virales (incluyendo gripe, herpes), candidiasis, infecciones bacterianas (incluyendo infecciones del tracto urinario), infecciones del tracto respiratorio superior. Poco frecuentes Sepsis, infecciones oportunistas (incluyendo tuberculosis histoplasmosis), abscesos, infecciones de las articulaciones, infecciones de piel (incluyendo celulitis e impétigo), infecciones fúngicas superficiales (incluyendo piel, uñas y pies). Raras Fascitis necrotizante, meningitis viral, diverticulitis infecciones de heridas,. Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) Poco frecuentes Papilomas de piel Raras Linfoma, tumores sólidos de órganos (incluyendo mama, ovárico y testicular), melanoma maligno, carcinoma de células escamosas de la piel. Trastornos del la sangre y del sistema linfático Poco frecuentes Neutropenia (incluyendo agranulocitosis), leucopenia, trombocitopenia, anemia, linfadenopatía, leucocitosis, linfopenia. Raras Pancitopenia, trombocitopenia idiopática púrpura. Trastornos del sistema inmunológico Poco frecuentes Lupus eritematoso sistémico, angioedema, hipersensibilidad al fármaco. Raras Enfermedad del suero, alergia estacional. Trastornos endocrinos Raras Trastornos tiroideos (incluyendo bocio) Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes Hipopotasemia, incremento de lípidos, trastornos alimentarios (incluyendo anorexia), hiperuricemia Raras Hipercalcemia, hipocalcemia. Trastornos psiquiátricos Poco frecuentes Trastornos afectivos, ansiedad (incluyendo crisis nerviosas y agitación). Trastornos del sistema nervioso Frecuentes Mareo (incluyendo vértigo), dolor de cabeza trastornos neurológicos sensoriales (incluyendo parestesias) Poco frecuentes Síncope, migraña, temblor, trastornos del sueño. Raras Esclerosis múltiple, parálisis facial. Trastornos oculares Poco frecuentes Visión borrosa, alteraciones de la sensibilidad ocular, infección, irritación o inflamación del ojo. Raras Panoftalmitis, iritis, glaucoma. Trastornos del oído y del laberinto Poco frecuentes Molestias en el oído (incluyendo dolor e hinchazón) Raras Pérdida de capacidad auditiva, tinnitus. Trastornos cardiacos Poco frecuentes Arritmias, taquicardia. Raras Paro cardiaco, insuficiencia de las arterias coronarias, angina de pecho, efusión pericárdica, insuficiencia cardiaca congestiva, palpitaciones. Trastornos vasculares Poco frecuentes Hipertensión, rubor, hematomas. Raras Oclusión vascular, estenosis aórtica, tromboflebitis, aneurisma aórtico. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes Tos, dolor nasofaríngeo. Poco frecuentes Asma, disnea, disfonía, congestión nasal. Raras Edema pulmonar, edema faríngeo, efusión pleural, pleuresía. Trastornos gastrointestinales Frecuentes Diarrea, dolor abdominal, estomatitis y ulceración de la boca, náuseas. Poco frecuentes Hemorragia rectal, vómitos, dispepsia, distensión abdominal, estreñimiento. Raras Pancreatitis, estenosis intestinal, colitis, enteritis, esofagitis, gastritis. Trastornos hepatobiliares Frecuentes Incremento de enzimas hepáticas. Raras Necrosis hepática, hepatitis, estetosis hepática, colelitiasis, incremento de la bilirrubina sanguínea. Trastornos de la piel y tejido subcutáneo Frecuentes Rash, prurito. Poco frecuentes Urticaria, psoriasis, equimosis y aumento de moratones, púrpura, dermatitis y eccema, alopecia. Raras Eritrema multiforme, paniculitis Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Frecuentes Dolor musculoesquelético Raras Rabdomiolisis Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes Hematuria, insuficiencia renal, síntomas en la vejiga y la uretra. Raras Proteinuria, dolor renal Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes Trastornos del ciclo menstrual y el sangrado uterino. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Muy frecuentes Reacción en el lugar de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, enrojecimiento o prurito) Frecuentes Pirexia, fatiga (incluyendo astenia y malestar). Poco frecuentes Dolor de pecho, edema, enfermedad de tipo gripal. Exploraciones complementarias Poco frecuentes Aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) sanguínea, prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada, presencia de anticuerpos. Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos Poco frecuentes Lesiones accidentales, retraso en la cicatrización. Reacciones en el Sitio de Inyección. En los ensayos controlados pivotales, el 14 % de los pacientes tratados con Humira desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 8 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración. Infecciones. En los ensayos controlados pivotales, la incidencia de infecciones fue de 1,56 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira y 1,32 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con Humira tras resolverse la infección. La incidencia de infecciones graves fue de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. En ensayos controlados abiertos con Humira, se han notificado infecciones graves (incluyendo las fatales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extra-pulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocistis carinii*, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses de la terapia y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente. Enfermedades malignas y trastornos linfoproliferativos. Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con Humira que duraron un mínimo 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn y psoriasis de moderada a gravemente activas, se observaron enfermedades malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), con una incidencia de 5,9 (3,5 – 9,9) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los 3.853 pacientes tratados con Humira, frente a una incidencia de 4,9 (1,8 – 10,4) por 1.000 pacientes/año en los 2.183 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Humira fue de 5,5 meses para los pacientes tratados con Humira y de 3,9 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (5,7 – 13,5) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con Humira y 2,6 (0,8 – 8,0) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,5 (1,1 – 5,6) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza de 95 %) en los pacientes tratados con Humira y de un 0 por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,8 (0,2 – 3,3) por 1.000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con Humira y de 0,9 (0,1 – 6,1) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso con una duración media aproximada de 1,7 años que incluyen 6.539 pacientes y más de 16.000 pacientes/año de terapia, la incidencia observada de enfermedades malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 10,1 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,0 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,1 por 1.000 pacientes/año. En la experiencia post-comercialización desde enero de 2003, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades malignas diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma) es aproximadamente de 1,7 por 1000 pacientes/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,4 por 1000 pacientes/año, respectivamente (ver sección 4.4). Autoanticuerpos. Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con Humira y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos anti-nucleares basales negativos dieron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Humira en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo al lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central. Aumento de las enzimas hepáticas. *Ensayos clínicos en artritis reumatoide* en los ensayos clínicos controlados en artritis reumatoide (ensayos I-IV), el aumento de ALT fue similar en los pacientes que recibieron adalimumab o placebo. En pacientes con artritis reumatoide reciente (duración de la enfermedad menor de 3 años) (ensayo V), el aumento de ALT fue más común en el grupo tratado con la combinación (Humira/metotrexato) en comparación con los grupos tratados con monoterapia de metotrexato o de Humira. *Ensayos clínicos en artritis psoriásica*: el aumento de ALT fue más común en los pacientes de artritis psoriásica (ensayos VI-VII) en comparación con los pacientes de los ensayos clínicos de artritis reumatoide. En todos los ensayos para artritis reumatoide y artritis psoriásica (I-VII) los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. *Ensayos clínicos en enfermedad de Crohn*: en los ensayos clínicos, el aumento de ALT fue similar en los pacientes tratados con adalimumab o placebo. *Ensayos clínicos en psoriasis*: en los ensayos clínicos en psoriasis, el aumento de ATL fue similar en pacientes tratados con adalimumab o placebo. Reacciones adversas adicionales en la farmacovigilancia post-comercialización o en los ensayos clínicos de fase IV Las reacciones adversas adicionales de la Tabla 2 se han descrito en los ensayos de farmacovigilancia o ensayos clínicos de fase IV. **Tabla 2: Reacciones adversas en los estudios de fármacovigilancia y en ensayos Clínicos de fase IV Sistema Reacciones adversas** Trastornos hepatobiliares Reactivación de hepatitis B Trastornos del sistema nervioso Trastornos desmielinizantes (ej. neuritis óptica) Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Vasculitis cutánea Trastornos del sistema inmunológico Anafilaxia **4.9 Sobredosis** No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos en pacientes. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosas repetida de dosis de 10 mg/kg. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes.** Manitol Ácido cítrico monohidrato Citrato de sodio Fosfato de sodio dihidrogenado dihidrato Fosfato de disodio dihidrato Cloruro de sodio Polisorbato 80 Hidróxido de sodio Agua para preparaciones inyectables **5.2 Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **5.3 Periodo de validez.** 18 meses **5.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (2°C - 8°C). Mantener la jeringa/pluma dentro del embalaje. No congelar. **5.5 Naturaleza y contenido del recipiente.** Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada de un solo uso (vidrio tipo I) para paciente: Envases de : • 1 jeringa precargada (0,8 ml solución estéril) con una toallita impregnada en alcohol en un blister. • 2 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una toallita impregnada en alcohol, en un blister. • 4 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una toallita impregnada en alcohol, en un blister. • 6 jeringas precargadas (0,8 ml solución estéril) cada una con una toallita impregnada en alcohol, en un blister. Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada de un solo uso para pacientes. Envases de: 1 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol. 2 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol. 4 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol. 6 pluma precargada en un blister, y una toallita impregnada en alcohol. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envase. **5.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Abbott Laboratories Ltd. Queenborough Kent ME11 5EL Reino Unido **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Humira jeringa precargada: EU/1/03/256/002 EU/1/03/256/003 EU/1/03/256/004 EU/1/03/256/005 Humira pluma precargada: EU/1/03/256/007 EU/1/03/256/008 EU/1/03/256/009 EU/1/03/256/010 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 8 septiembre 2003 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO. 01/2008 10. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO.** Humira 40 mg solución inyectable en jeringa precargada, 2 jeringas C.N. 954065.4 PVL 1028,29 € / PVL IVA 1069,42 €. Humira 40 mg solución inyectable en pluma precargada, 2 jeringas C.N. 658151.3 PVL 1028,29 € / PVL IVA 1069,42 €. **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.** 55HUMRAJPP11

Abbott Immunology

VALORACIÓN MEDIANTE CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE LOS CAMBIOS EN LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO TRAS TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN: RESULTADOS PRELIMINARES DE UN ESTUDIO CLÍNICO PROSPECTIVO.

Caunedo-Álvarez A., Castro-Laria L., Argüelles-Arias F., Maldonado-Pérez B., Romero-Vázquez J., Gómez-Rodríguez B.J., Pellicer-Bautista F.J., Herrerías-Gutiérrez J.M.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

Objetivo

La terapia con infliximab (IFX) ha demostrado lograr la remisión clínica en pacientes con enfermedad de Crohn (EC), así como la curación endoscópica de las lesiones colónicas. Sin embargo, los cambios en la mucosa intestinal no han sido bien estudiados por la falta de una técnica adecuada. El objetivo de este estudio fue evaluar la capacidad de las cápsula Patency (PC) y la cápsula endoscópica (CE) para la valoración de la mucosa de intestino delgado antes y después de IFX en pacientes con EC activa.

Pacientes y métodos

Los pacientes incluidos fueron sometidos a CP, y aquellos que excretaron la cápsula intacta y sin dolor fueron estudiados con PillCam-SB antes de recibir el tratamiento estándar con IFX. Los mismos procedimientos bajo las mismas condiciones se llevaron a cabo tras el tratamiento en aquellos pacientes con lesiones intestinales en el estudio pre-tratamiento con CE. Para la valoración de la mucosa intestinal se diseñó un índice capsuloendoscópico (EVC-EC, 0-36).

Resultados

Veinte pacientes (10M/10H; 30.45±8.76 años) con EC activa y criterios de terapia biológica se sometieron a CP. Doce de ellos (60%) excretaron la cápsula intacta y el estudio mediante PillCam-SB mostró lesiones intestinales en 8 pacientes: eritema, úlceras y estenosis en 5 casos (5/8; 62.5%); con un índice EVC-EC de 8.62±4.17. Hasta la fecha, 13 pacientes han finalizado el tratamiento, con tasas de respuesta clínica completa, parcial y ausencia de respuesta del 61.54% (8/13), 23.08% (3/13) y 15.38% (2/13), respectivamente. Seis de los ocho pacientes con lesiones intestinales en el estudio pre-tratamiento con CE cumplieron los criterios para la valoración post-tratamiento. Uno de ellos excretó la CP deformada y sufrió dolor y vómitos, que se resolvieron en 12 horas. Hasta el momento, 4 de los otros 5 pacientes han sido estudiados con CE post-tratamiento, presentando 2 de ellos mejoría en el índice EVC-EC (14 vs 7; 9 vs 4), y la misma afectación los otros dos casos (3 vs 3; 8 vs 8).

Conclusiones

1.- La combinación de CP+ce parece ser un método útil y seguro para monitorizar la respuesta endoscópica tras terapia biológica en pacientes con EC activa, incluso en aquellos con estenosis intestinales.

2.- El tratamiento con IFX logró una mejoría endoscópica significativa en dos de cuatro pacientes analizados, si bien son necesarios más datos para evaluar este aspecto

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Infliximab, cápsula endoscópica, cápsula patency.

Introducción

El tratamiento convencional en los brotes de EC con corticoides (con o sin la adicción de mesalazina) logra en un importante porcentaje de casos la reducción o remisión de

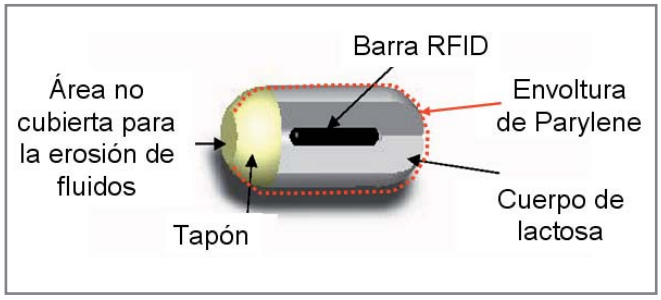


Figura 1

Esquema de la cápsula degradable Patency.

la clínica del paciente aunque se ha demostrado que esta mejoría no se corresponde con una mejora en los índices endoscópicos ni histológicos, por lo que hasta la fecha no se recomendaba la revisión endoscópica de los pacientes con este fin, ya que la curación endoscópica no sería realmente un objetivo del tratamiento (1). Por el contrario, la terapia con IFX sí ha demostrado junto con la mejoría clínica, una mejoría endoscópica e histológica de la mucosa colónica probablemente relacionada con la profunda regulación a la baja que este fármaco provoca en la mucosa inflamada (2,3). Así pues, sería útil comprobar la curación endoscópica ya que parece lógico pensar que la consecución de dicho objetivo ofrecería una mejor remisión, restringiría la longitud del intestino a resecar cuando la cirugía se hace inevitable y quizá, prevendría el desarrollo de neoplasias (3).

Sin embargo, la comprobación de la curación endoscópica en la afectación del intestino delgado resultaba difícil hasta hace poco tiempo, ya que la enterosocopia por pulsión es una técnica que sólo permite el estudio de los tramos intestinales más proximales (4). Con el desarrollo de la

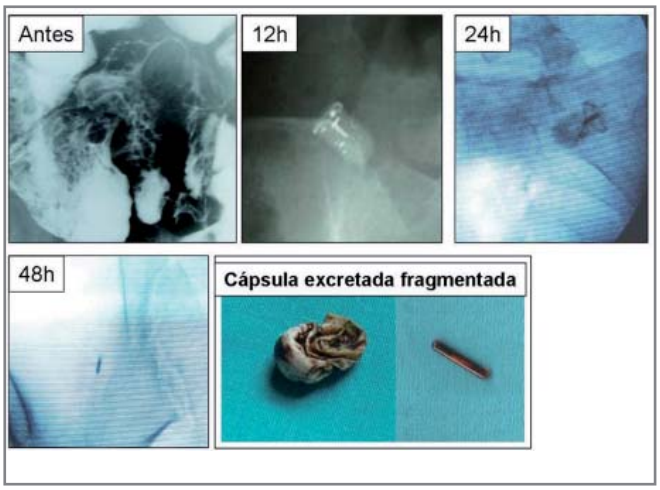


Figura 2

Degradación progresiva de la CP en un paciente con estenosis intestinal significativa.

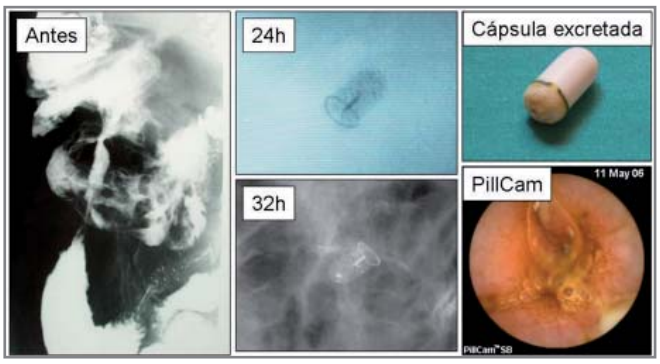


Figura 3

Cápsula Patency excretada intacta en paciente sin estenosis intestinal clínicamente relevante. El estudio posterior mediante CE demostró la presencia de una estenosis en intestino delgado pero que permitió el paso del dispositivo.

Figura 4

Detector externo de radiofrecuencia del sistema Patency.

enteroscopia mediante cápsula endoscópica (CE) se hace posible el estudio completo y no invasivo de la mucosa intestinal (5-7), si bien, en los pacientes con EC severa el riesgo de retención del dispositivo por la presencia de una estenosis puede ser elevado (8-9). Para estos casos ha sido diseñada una cápsula biodegradable no endoscópica (Patency® system) que permite la valoración de la permeabilidad de la luz intestinal, de forma que la excreción del dispositivo intacto asegura un estudio mediante CE convencional sin riesgo de retención (10-12).

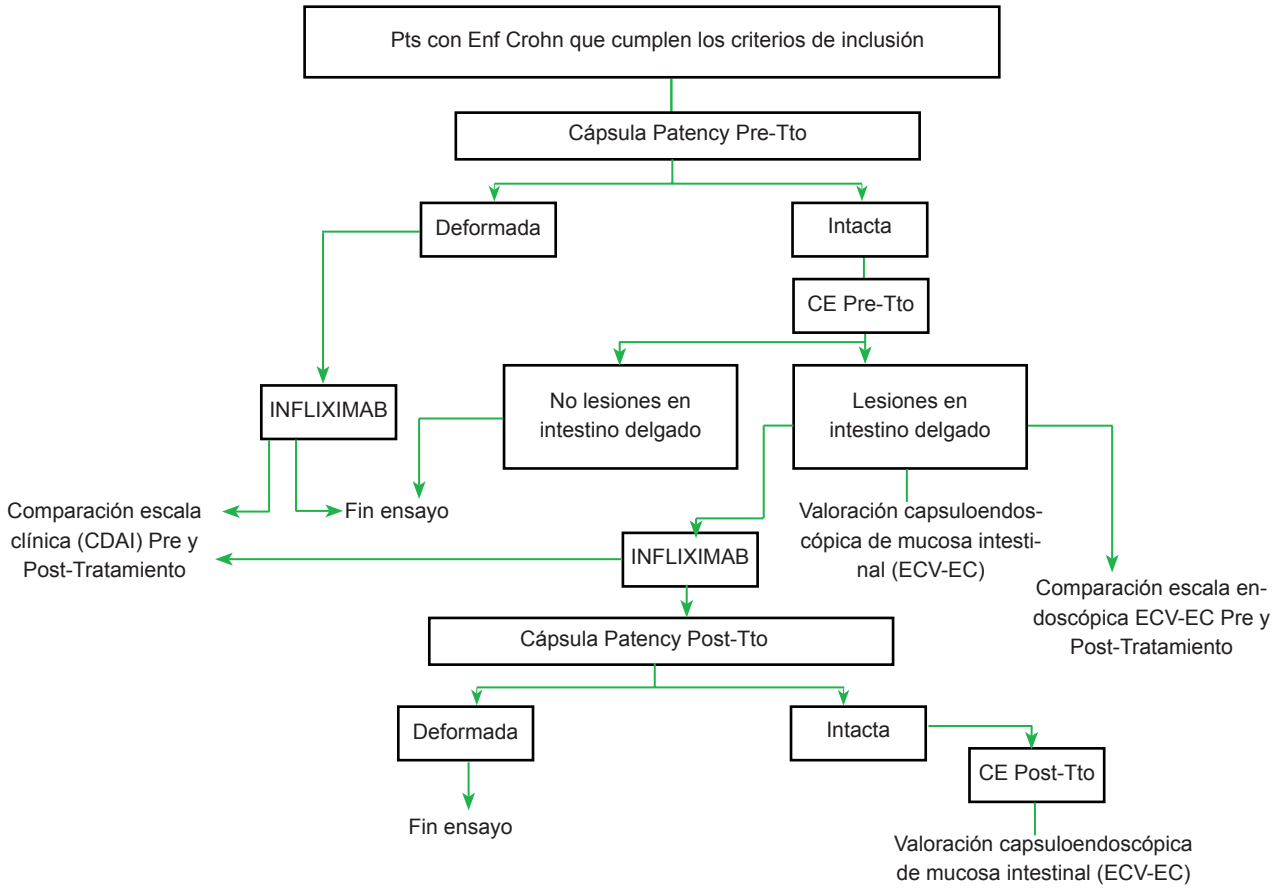
El objetivo de nuestro estudio fue analizar la idoneidad y seguridad del estudio mediante CP y CE en la valoración de la mejoría/curación endoscópica de la EC activa de intestino delgado tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF alfa (IFX), así como estudiar la posible correlación entre la mejoría endoscópica y la evolución de parámetros bioquímicos y clínicos.

Pacientes y método

Pacientes: En el estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de EC de intestino delgado (con o sin afectación colónica), que presenten un brote inflamatorio que cumpla los criterios establecidos para la indicación de tratamiento con IFX (corticodependencia o corticoresistencia). Fueron excluidos los pacientes con contraindicación para el tratamiento con IFX, así como aquellos pacientes con dificultad para la deglución, vaciamiento gástrico marcadamente enlentecido o gestación.

Cápsula Patency y Cápsula endoscópica: La cápsula Patency (CP) consta de una pequeña barra identificativa ("identification tag"), detectable por radiofrecuencia, que está rodeada por una material absorbible con una pequeña cantidad de bario, y todo ello recubierto por una cubierta exterior (figura 1). La CP tiene las mismas dimensiones (11.4 x 26.4 mm) y la misma forma que la CE. La CP está diseñada para que permanezca intacta en el tracto

Figura VI. Diseño del estudio.



gastrointestinal durante aproximadamente 40 horas. Cuando existe una estenosis intestinal relevante la cápsula queda retenida y a partir de las 40 horas comienza el proceso de desintegración de sus componentes, a excepción de la barra identificativa cuyo pequeño tamaño (3 x 13 mm) le permite pasar estenosis de calibre muy reducido, así pues, la excreción de una CP deformada o fragmentada indica la presencia de una estenosis significativa y establece la contraindicación de una CE convencional (figura 2). Por el contrario, si la CP es excretada intacta y sin dolor, el estudio mediante CE puede realizarse sin riesgo de retención (figura 3).

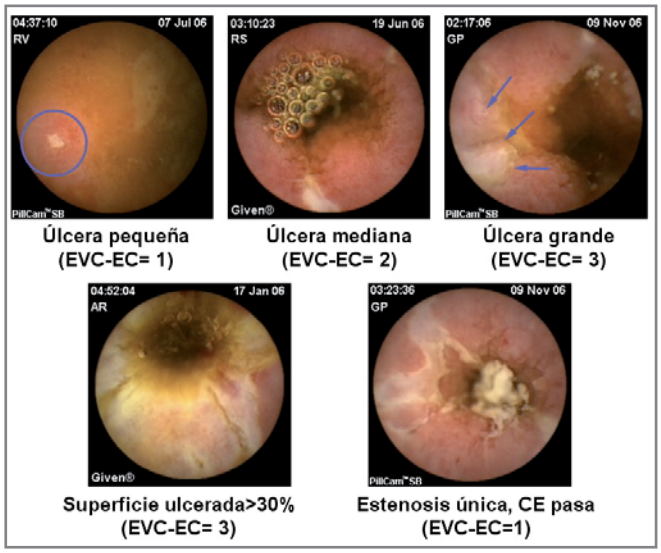


Figura 5

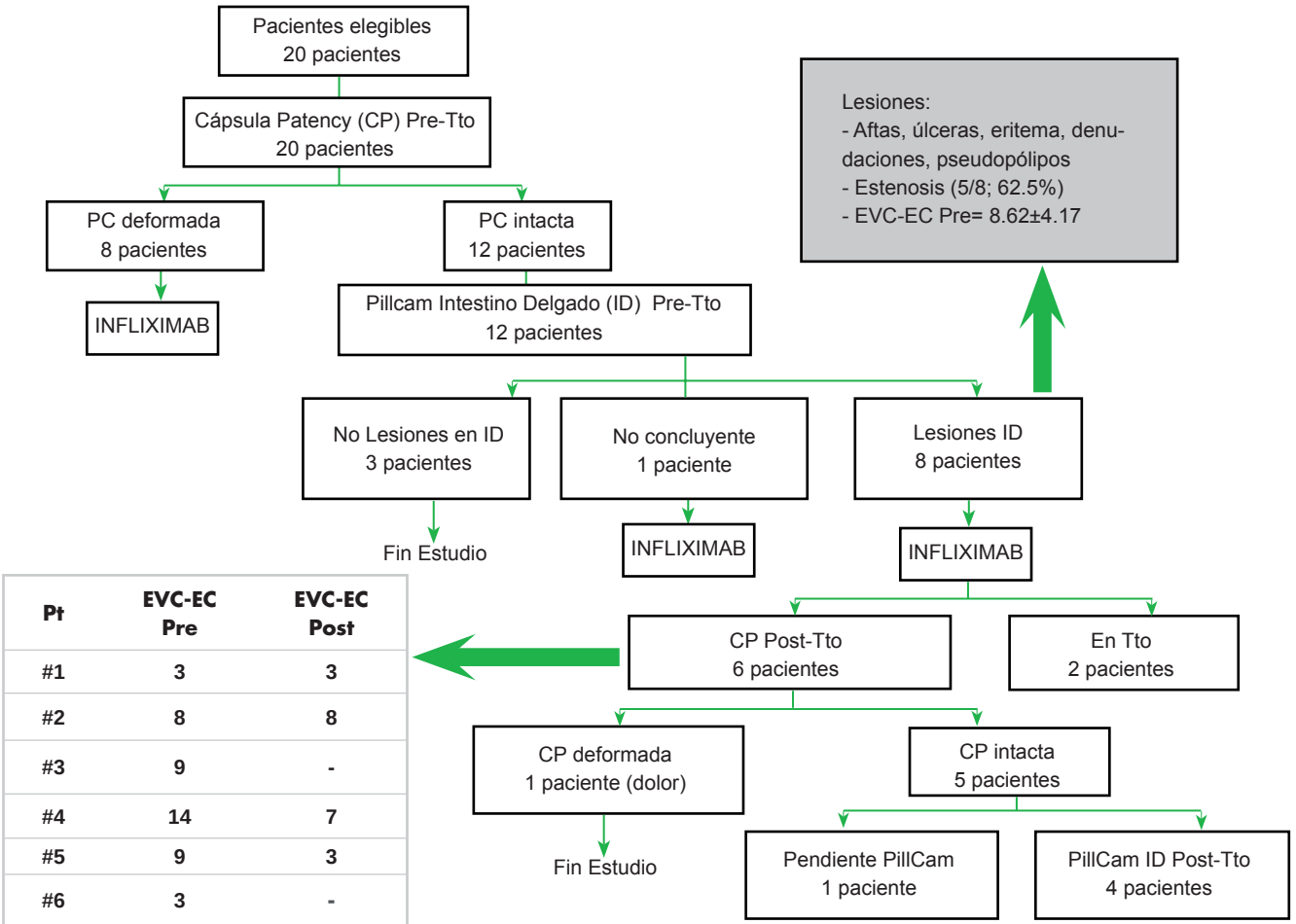
Úlceras de diferentes tamaños, amplias áreas ulceradas y estenosis intestinales, con su correspondiente valoración en el índice EVC-EC.

La persistencia de CP dentro del intestino puede ser constatada mediante radiología, o bien con dispositivo detector externo (M2A® Patency Reader) emisor de radiofrecuencia que localiza la barra identificativa (figura 4).

La CE utilizada fue la PillCam SB (Given Imaging Ltd; Yoqneam, Israel), siguiendo el procedimiento descrito por Iddan et al (13). La exploración mediante CE se realizaba dentro de las 2 semanas después de que el estudio con CP estableciera la ausencia de contraindicación para la prueba. Todos los estudios de CE fueron realizados y valorados por el mismo endoscopista (A.C.A) con experiencia en la técnica.

Escala de valoración clínica e índice de valoración capsuloendoscópico: La valoración del estado clínico de los pacientes se realizó mediante el índice CDAI (Crohn´s disease activity index) (14), validado en múltiples estudios. Los valores de PCR sérica fueron también valorados como parámetro analítico de actividad inflamatoria.

Figura VII. Esquema de los resultados obtenidos en los pacientes incluidos.



Pt	EVC-EC Pre	EVC-EC Post
#1	3	3
#2	8	8
#3	9	-
#4	14	7
#5	9	3
#6	3	-

Para la valoración de la mucosa intestinal visualizada mediante CE antes y después de aplicar la terapia biológica, ante la ausencia de escalas validadas, se diseñó una escala basada en la modificación del índice endoscópico SES-CD (15). Esta "escala de valoración capsuloendoscópica de la enfermedad de Crohn" (EVC-EC) valora cuatro ítems: el tamaño de las úlceras, la superficie ulcerada, la superficie afectada y la presencia de estenosis (tabla 1) (figura 5). El tamaño aproximado de las úlceras se estableció comparándolas con el diámetro de una válvula conniviente. Basándonos en la localización de las lesiones descrita por Goldstein et al (16), los parámetros considerados fueron valorados en cada uno de los tres tercios en los que fue divido el intestino delgado (tabla 2), obteniéndose así una puntuación global que osciló entre 0 y 36 puntos.

Definiciones de respuesta clínica y endoscópica:

Se definió respuesta clínica completa como la obtención tras el tratamiento de una puntuación del CDAI menor o igual a 150 puntos, respuesta parcial como un recuento del CDAI menor de 200 puntos, y una ausencia de respuesta clínica si el CDAI persistió por encima de 200.

En cuanto a la respuesta endoscópica, se consideró curación a la ausencia de ulceras en cualquier segmento del intestino delgado, mientras que definimos mejoría significativa como una puntuación del EVC-EC menor o igual a 3, o bien una reducción en el índice de al menos un 50%.

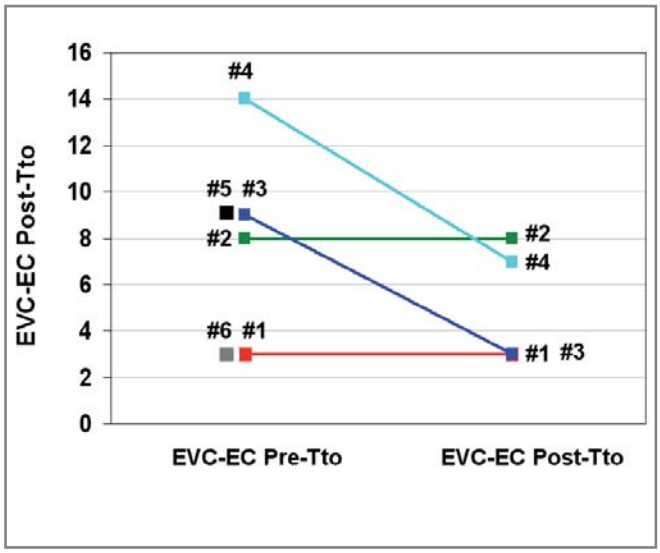


Figura 8

Valoración del estado de la mucosa intestinal antes y después del tratamiento con IFX mediante el índice EVC-EC.

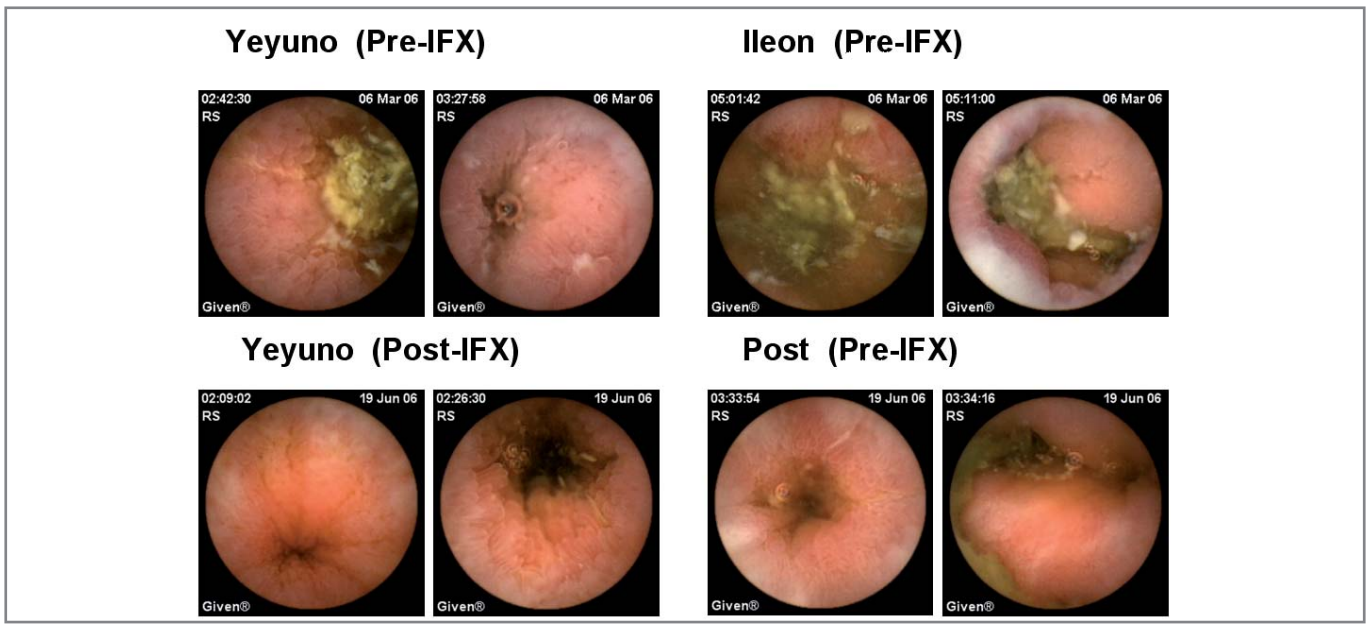


Figura 9

Valoración del estado de la mucosa intestinal antes y después del tratamiento con IFX mediante el índice EVC-EC.

Diseño: Se trató de un estudio unicéntrico, prospectivo y simple-ciego, ya que en el momento de la revisión del estudio capsuloendoscópico el investigador desconocía si se trataba de un paciente tratado.

En una primera visita, aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión fueron valorados clínicamente mediante el índice CDAI (Crohn´s Disease Activity Index) y analíticamente mediante la medición de PCR; administrándoseles la CP para valorar la permeabilidad de la luz intestinal. Los pacientes que excretaron la CP intacta y sin dolor fueron estudiados mediante CE, aplicándoseles la escala de valoración EVC-EC. Tras el tratamiento con IFX, siguiendo la pauta y dosis convencionales (0,2 y 6 semanas; 5 mg/Kg de peso), se les valoró de nuevo clínica (índice CDAI), analítica (PCR sérica) y endoscópicamente (estudio con CP y, en caso de excreción intacta, con CE aplicando el índice EVC-EC), para comparar estos datos con los obtenidos antes de la terapia (figura 6).

En aquellos enfermos que excretaron la CP deformada o fragmentada, estableciéndose así contraindicación formal para CE, no se realizó esta prueba y tan solo se evaluaron los parámetros clínicos y analíticos de actividad de la

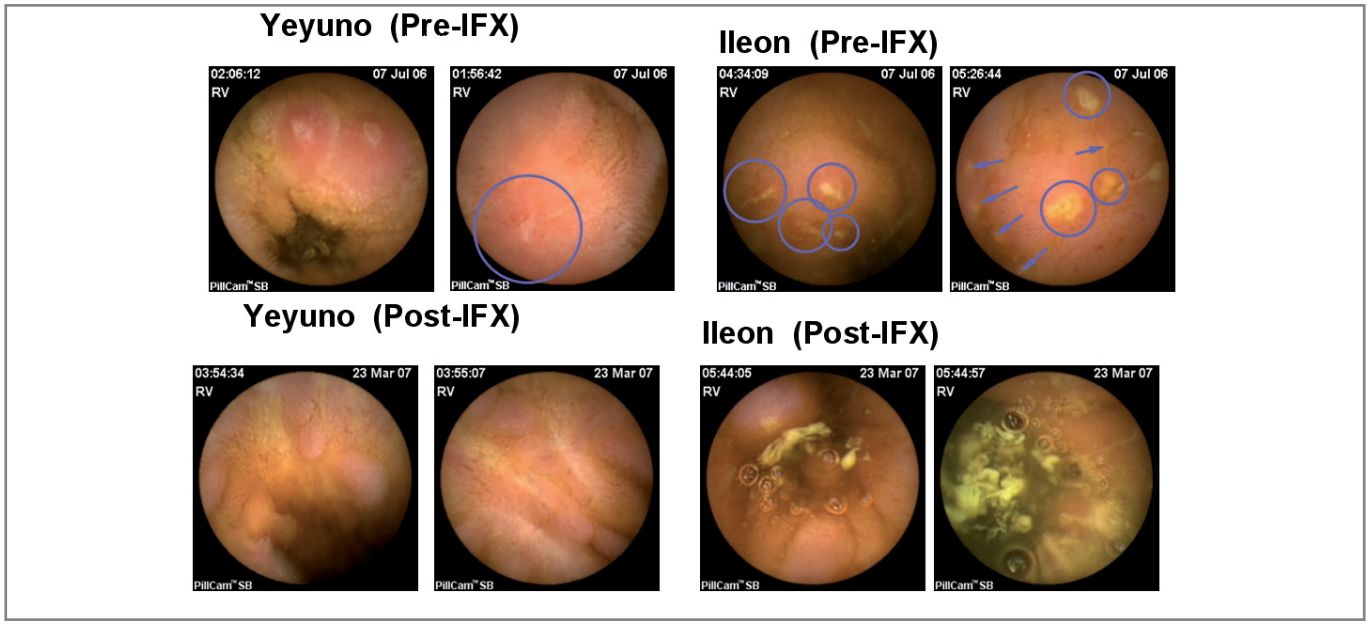


Figura 10

Mejoría de la mucosa yeyunal e ileal en un paciente (#16RVM) tratado con infliximab.

Tabla I. Escala de valoración capsuloendoscópica en la Enf Crohn (EVC-EC).

	Puntuación en la Escala (EVC-EC)			
Variable	**0**	**1**	**2**	**3**
Tamaño úlceras	Ninguna	Úlceras pequeñas/ Aftas	Úlceras medianas	Úlceras grandes
Superficie ulcerada	Ninguna	<10%	10-30%	>30%
Superficie afectada	Ninguna	<50%	50-75%	>75%
Estenosis	Ninguna	Única, No retiene CE	Múltiples, No retiene	Retiene CE

Pequeña úlcera: Discontinuidad mucosa de un tamaño equivalente menor al diámetro de 1 válvula conniviente.
Úlcera mediana: Discontinuidad mucosa de un tamaño equivalente al diámetro de 1-2 válvula conniviente.
Úlcera grande: Discontinuidad mucosa de un tamaño equivalente a >2 veces el diámetro de 1 válvula conniviente.

enfermedad antes y después del tratamiento con IFX.

Análisis estadísticos y aspectos éticos: Se utilizaron estadísticos descriptivos para los datos demográficos y clínicos de los pacientes (porcentaje, media y desviación estándar). Para la comparación de variables cuantitativas continuas (CDAI, PCR, plaquetas, hemoglobina, leucocitos) se aplicó el test exacto de Fisher con 2 colas para datos apareados, utilizando la versión 10.0 del programa SPSS (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

El ensayo fue realizado según la Declaración de Helsinki, las guías de buena práctica clínica, y aprobado por el Comité Ético local. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Resultados

Hasta el momento de hacer este análisis se habían incluido 20 pacientes, cuyos datos demográficos y clínicos se muestran en las tablas 3 y 4. Trece pacientes han concluido el tratamiento con IFX, observándose un descenso significativo en el CDAI antes y después de la terapia (249.75±66.13 vs 141.36±108.44; p<0.005) (tabla 4), con tasas de respuesta clínica completa, parcial y ausencia de respuesta del 61.54% (8/13), 23.08% (3/13) y 15.38% (2/13), respectivamente. Los valores de PCR y plaquetas sufrieron también un descenso después de la terapia, aunque sin alcanzar la significación estadística.

Ocho de los 20 pacientes (40%) excretaron la CP deformada o fragmentada, lo que hace sospechar la exis-

Tabla II. Sumatorio de la escala de valoración EVC-EC.

	1° Tercil de ID	2° Tercil de ID	3° Tercil de ID	Total
Tamaño de Úlceras (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-9
Superficie ulcerada (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-9
Superficie afectada (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-9
Estenosis (0-3)	0-3	0-3	0-3	0-9
			EVC-EC:	0-36

1º Tercil ID: El comprendido entre el píloro y el (tiempo de tránsito intestinal / 3).
2º Tercil ID: El comprendido entre (tiempo de tránsito intestinal / 3) y 2x (tiempo de tránsito intestinal / 3).
3º Tercil ID: El comprendido entre 2x (tiempo de tránsito intestinal / 3) y 3x (tiempo de tránsito intestinal / 3).

Tabla III. Características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos.

n	**20 pacientes**
Edad	**30.45±8.76 años**
Sexo	**10M/10H**
Afectación ID / ID+Colon	**16 / 20 (80%)**
Afectación Colon	**3 / 20 (15%)**
Enfermedad perianal + ID	**1 / 20 (5%)**

tencia de una estenosis intestinal, contraindicándose pues el estudio con CE, por lo que fueron retirados del estudio (figura 7). En los restantes 12 (60%) pacientes la CP fue excretada intacta, realizándose seguidamente un estudio con CE. Tres de estos 12 pacientes (25%) no mostraron lesiones endoscópicas en intestino delgado, a pesar de presentar valores de CDAI elevados (285, 322 y 241), por lo que fueron retirados del estudio, mientras que en un enfermo (8.33%), a causa de un vaciamiento gástrico lento, la cápsula permaneció en el estómago durante más de ocho horas, lo que impidió la exploración de la mucosa intestinal y llevó a su retirada del estudio. Los ocho pacientes restantes (66.67%) presentaron lesiones intestinales como aftas, denudaciones, eritema, úlceras o pseudopólipos, así como estenosis en 5 pacientes (5/8; 62.5%) que en ningún caso causaron retención de la cápsula. El valor medio del índice EVC-EC pre-tratamiento fue de 8.62±4.17, obteniéndose valores de 0.87±1.64, 1.25±1.91 y 6.5±2.93 para el primero, segundo o tercer tercio del intestino, respectivamente.

Seis de los ocho pacientes con lesiones intestinales en el estudio pre-tratamiento con CE son evaluables al haber concluido el tratamiento y haberse sometido a estudio con CP. Uno de ellos excretó la CP deformada y hasta el momento, 4 de los otros 5 pacientes han sido estudiados con CE post-tratamiento, presentando 2 de ellos mejoría en el índice SCES (14 vs 7; 9 vs 4), y la misma afectación los otros dos casos (3 vs 3; 8 vs 8) (figuras 8, 9 y 10). El valor medio del índice EVC-EC post-tratamiento fue de 5.5±2.38, obteniéndose valores de 0.5±1, 0 y 5±2.94 para el primero, segundo o tercer tercio del intestino, respectivamente.

En lo referente a la correlación clínico-endoscópica, ninguno de los dos pacientes con ausencia de respuesta endoscópica presentó respuesta clínica, mientras que de los pacientes con mejoría endoscópica significativa, uno presentó respuesta clínica completa y el otro parcial.

En cuanto a la CP, en ninguno de los casos en los que el dispositivo fue excretado intacto se observó retención de la CE, con lo que el valor predictivo negativo de la técnica para le detección de estenosis relevantes que contraindiquen el estudio con CE fue del 100% (26/26). En dos casos (2/26; 7.69%) se registraron episodios de dolor abdominal tipo cólico con náuseas y vómitos escasos entre las 20 y las 40 horas tras la ingestión, y que cedieron en menos de 24 horas, en un paciente de forma espontánea, y en otro, tras la administración de analgésicos y espasmolíticos por vía parenteral.

Como único efecto adverso relevante registrado tras la terapia con IFX, un paciente presentó un cuadro de inestabilidad, parestesias, y discreta paresia en miembros, que tras la exploración neurológica y un estudio mediante resonancia nuclear magnética hacen sospechar en una enfermedad desmielinizante pendiente de confirmación.

Discusión

El tratamiento con corticoides del brote moderado-severo de una EC induce la remisión clínica en el 65-80% de los casos (17), sin embargo, incluso a dosis altas durante tiempo prolongado, sólo inducen remisión endoscópica de la afectación colónica en el 29% de loa pacientes que logran la remisión clínica (1,18), y no parecen mejorar la severidad de las lesiones ileales (1). Algunos estudios parecen demostrar que la remisión a largo plazo mantenida por los fármacos inmunomoduladores (azatioprina y metotrexate)

Tabla IV. Datos clínicos y analíticos de los pacientes antes y después del tratamiento con IFX.

	Pre -IFX	Post -IFX	p
CDAI	**249.75± 66.13**	**141.36± 108.44**	**0.003**
PCR	**32.67± 68.20**	**20.09± 47.30**	**NS**
Plaquetas	**406.62± 124.13**	**373.71± 163.27**	**NS**
Hemoglobina	**13.09± 1.53**	**13.58± 1.78**	**NS**
Leucocitos	**9862.5± 3808.04**	**9957.14± 3292.82**	**NS**

podría estar asociada con la mejoría endoscópica (19-21). Más demostrado es el efecto de las terapias biológicas, concretamente IFX, sobre la remisión endoscópica en la EC. En el sub-análisis endoscópico del estudio ACCENT I (22), la inducción con IFX logró la curación endoscópica completa de la mucosa colónica en el 29% de los pacientes, mientras que con el tratamiento sistemático de mantenimiento durante un año se alcanza este objetivo en el 44% de los casos. Hasta la fecha disponemos de escasa evidencia para saber si la curación de la mucosa intestinal puede suponer un cambio en el curso natural de la enfermedad, si bien en el citado estudio ACCENT I aquellos pacientes que habían tenido una remisión endoscópica con el tratamiento de mantenimiento de IFX, precisaron un menor número de hospitalizaciones, intervenciones quirúrgicas e ingresos en unidades de cuidados intensivos (22).

Así pues, la inducción de la mucosa intestinal podría convertirse en un futuro próximo en objetivo importante en el tratamiento de la EC. Dicho objetivo, sin embargo, resultaba difícil, no sólo de conseguir, sino también de evaluar. Los estudios comentados valoraban la evolución de la mucosa colónica y, en algunos casos, de los primeros centímetros de ileon terminal, es decir, aquellos tramos accesibles al colonoscopia convencional. Sin embargo, una gran porción de la mucosa de intestino delgado no podía ser evaluada. Con nuestro estudio, pretendemos aplicar una nueva tecnología, la CE, para solventar esta limitación. En un meta análisis publicado en 2006 la CE demostró ser el método más sensible para es estudio inicial de pacientes con EC de intestino delgado, con una capacidad diagnóstica adicional del más del 30% con respecto a otras técnicas de imagen (7). La CE ha sido propuesta además en otros escenarios de la EC (23), tales como la valoración de la extensión de la enfermedad, la recurrencia post-operatoria o el diagnóstico diferencial entre un cuadro funcional solapado o un verdadero brote inflamatorio en pacientes diagnosticados de EC que presentan una recurrencia clínica. En nuestra serie, 3 de los 12 pacientes (25%) evaluados mediante CE no presentaban datos endoscópicos de inflamación en intestino delgado a pesar de presentar síntomas y signos que elevaban el recuento del CDAI. La CE podría ser pues útil antes de instaurar una terapia con potente efecto inmunosupresor en aquellos casos en los que el clínico duda del carácter orgánico de los síntomas del paciente.

No obstante, la correcta valoración de la mucosa intestinal requiere de la existencia de índices endoscópicos de actividad precisos y objetivos, especialmente si se trata de establecer una evaluación comparativa antes y después de un tratamiento en un mismo paciente. Con esa intención se ha diseñado y validado el "Crohn´s disease endoscopic index of severity" (CDEIS)(14), si bien su dificultad ha limitado su aplicación práctica, lo que llevó a desarrollar otros índices simplificados como el SES-CD ("Simplified endoscopio activity score for Crohn´s disease")(15). No existen sin embargo índices endoscópicos en CE para pacientes con EC, por lo que diseñamos uno para este estudio basándonos en los anteriormente citados pero adaptándolos a las peculiaridades de la técnica. La validación de este u otros índices mediante ensayos bien diseñados resultará imprescindible para la comparación de futuros estudios que aborden la curación endoscópica en la EC.

La retención del dispositivo en los casos de estenosis intestinal es la principal complicación de la CE, especialmente en pacientes con EC, en los que la resección de la estenosis puede no ser curativa a diferencia de otras entidades como la enteropatía por AINEs (8,9). Para evitar esta complicación, incluimos en nuestro estudio la realización de una exploración de la permeabilidad intestinal mediante la CP antes de administrar la CE. Esta cápsula degradable ha demostrado en otros estudios un elevado valor predictivo negativo para la detección de estenosis que causen retención de la CE, incluso en pacientes con estenosis detectadas previamente con radiología (10-12). Ninguno de los pacientes de nuestro estudio sufrió retención de la CE, lo que confirma los resultados antes comentados en otras series. Cabe destacar la ausencia de retención en los 5 pacientes de nuestro estudio en los que la CE detectó estenosis intestinales, ya que, como ha sido ya señalado en otros trabajos (10-12), el papel de la CP no es exactamente la detección de cualquier tipo de estenosis, sino de aquellas clínicamente relevante y que impiden el paso de la CE. En este sentido, algunos datos parecen apoyar un papel pronóstico de cirugía precoz en aquellos pacientes con EC en los que la CP es excretada deformada (24), si bien son precisos más estudios que confirmen esta observación.

La principal limitación de nuestro estudio reside en el escaso número de pacientes analizados, sólo cuatro hasta el momento, que han llegado a estudiarse mediante CE tras la terapia con IFX. Este hecho se debe a que se trata de datos preliminares de un ensayo todavía en marcha, y a que, por la naturaleza del protocolo y de los pacientes, sólo el 25% de los enfermos incluidos son finalmente susceptibles de valoración endoscópica post-tratamiento de la mucosa intestinal. Por otra parte, al analizar la idoneidad de la CP en la detección de estenosis intestinales que contraindiquen el estudio con CE, sólo podemos determinar el valor predictivo negativo de la técnica, pero no el valor predictivo positivo, ya que en los casos de excreción deformada del dispositivo (positivo para la ténica), no sometemos al paciente al estudio mediante CE, ni a ningún otro procedimiento que consideremos "patrón oro", por lo que desconocemos el número de falsos positivos.

A pesar de las limitaciones indicadas, las 26 exploraciones con CP realizadas y las 17 con CE, en un subgrupo tan seleccionado de pacientes, sí nos permiten extraer algunas conclusiones preliminares. En primer lugar, la CP se ha mostrado una técnica útil en la identificación de enfermos en los que la CE puede llevarse a cabo con seguridad. En segundo lugar la CE es un método útil y seguro en la monitorización de la mejoría endoscópica tras tratamiento en pacientes con EC, para lo cual es preciso un índice de valoración como el que proponemos en nuestra serie. Finalmente, en dos de los cuatro pacientes analizados se evidenció una mejoría endoscópica significativa si bien, obviamente, son necesarios más datos para evaluar este objetivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olaison B, Sjodahl R, Tagesson C, et al. Glucocorticoid treatment in ileal Crohn´s disease: relief of symptoms but not of endoscopically viewed inflammation. Gut 1990;31:325-328
2. Baert FJ, D'Haens GR, Peeters M, Hiele MI, Schaible TF, Shealy D, Geboes K, Rutgeerts PJ. Tumor necrosis factor alpha antibody (infliximab) therapy profoundly down-regulates the inflammation in Crohn's ileocolitis. Gastroenterology. 1999;116(1):22-
3. D´Haens G, Van Deventer S, Van Hogezand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab Anti-Tumor Necrosis Factor antibodies in Crohn´s disease: A European multicenter trial. Gastroenterology 1999;116:1029-1034
4. Pérez-Cuadrado E, Macenlle R, Iglesias J, Fabra R and Lamas D. Usefulness of oral video push enteroscopy in Crohn´s disease. Endoscopy 1997;29:745-7
5. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, et al. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. Aliment Pharmacol Ther 2005;22:595-604
6. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with obscure gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 2005;100:2407-18.
7. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, et al. meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2006;101:954-64.
8. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, et al. Small bowel capsule endoscopy in 2007: Indications, risks and limitations. World J Gastroenterol 2007;13:6140-9.
9. Cheifetz AS, Kornbluth AA, Legnani P, et al. The Risk of Retention of the Capsule Endoscope in Patients with Known or Suspected Crohn's Disease. Am J Gastroenterol 2006;101:2218–2222
10. Spada C, Spera G, Riccioni M. A novel diagnostic tool for detecting functional patency of the small bowel: the Given Patency Capsule. Endoscopy 2005; 37: 793-800
11. Spada C, Shah SK, Riccioni ME, Spera G, Marchese M, Iacopini F, Familiari P, Costamagna G. Video capsule endoscopy in patients with known or suspected small bowel stricture previously tested with the dissolving Patency capsule. J Clin Gastroenterol 2007;41: 576–582
12. Herrerías JM, Leighton JA, Costamagna G, Infantolino A, Eliakim R, Fischer D, Rubin DT, Manten HD, Scapa E, Morgan DR, Bergwerk A, Koslowsky B, Caunedo A, Adler SN. Agile Patency System eliminates risk of capsule retention in patients with known intestinal strictures who undergo capsule endoscopy. Gastrointest Endosc 2007 (In press).
13. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. Nature 2000; 405: 417.
14. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, and Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology 1976;70:439-44.
15. Daperno M, D´Haens G, Van Assche G, et al. Development of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn´s disease: the SES-CD. Gastrointest Endosc 2004;60:505-512
16. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, et al. Viedo capsule endoscopy prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:133-141.
17. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr et al.: National Cooperative Crohn´s Disease Study: Results of drug treatment. Gastroenterology 1979; 77: 847
18. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology 1990;98:811–18
19. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. Gastrointest Endosc 1999;50:667–71.
20. D'Haens G, Geboes K, Ponette E, et al. Healing of severe recurrent ileitis with azathioprine therapy in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1997;112:1475–81.
21. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histological remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. Ann Int Med 1989;110:353–6.
22. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. Gastroenterology 2004;126:402–13
23. Leighton JA, Legnani P, Seidman EG. Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. Inflamm Bowel Dis 2007;13:331-7
24. Caunedo-Álvarez A, Romero-Vázquez J, Gómez-Rodríguez BJ, et al. Prognostic factors of short-term surgery in patients with known or suspected stricture undergone to Patency Capsule. Proceedings of the 5th International Conference on Capsule Endoscopy. Paris, 9-10 June 2006.

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®
esomeprazol

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

CRITERIOS ENDOSCÓPICOS E HISTOPATOLÓGICOS: CONCORDANCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE GASTRITIS CRÓNICA Y SU RELACIÓN CON LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER PYLORI / *ENDOSCOPIC AND HISTOPATHOLOGIC CRITERIA: CONCORDANCE IN THE DIAGNOSIS OF CHRONIC GASTRITIS AND ITS RELATION WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTION*

Hergueta Delgado P., Gómez B., Rojas M., Jurado P*., Romero R., Linares S., Pellicer FJ., Rivera F*. Herrerías JM.

Servicio de Aparato Digestivo. *Servicio de Patología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
*Gastroenterology Department and * Pathology Department. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. Spain.*

RESUMEN/*ABSTRACT*

Objetivo/*Objective*

El objetivo del estudio es investigar la concordancia entre el diagnóstico endoscópico e histopatológico de la gastritis crónica superficial no atrófica y la gastritis crónica atrófica. La relación con la infección por Helicobacter pylori ha sido también evaluada.

The aim of this study was to investigate the concordance between endoscopic and histopathologic diagnosis of chronic non-atrophic and atrophic gastritis. The relationship with Helicobacter pylori infection was also considered.

Pacientes y métodos/*Patients & Methods*

Un total de 1304 pacientes en régimen ambulatorio (edad media 57.7 años; mujeres 48 %) con diagnóstico endoscópico de gastritis crónica no atrófica, gastritis crónica atrófica y mucosa gástrica normal fueron incluidos. Las biopsias de antro fueron evaluadas según el sistema Sydney.

A total of 1304 outpatients (mean age 57.7 years; 48 % females) with endoscopic diagnosis of non-atrophic gastritis, atrophic gastritis and normal gastric mucosa were included. Biopsies from antrum were assessed according to the Sydney system.

Resultados/*Results*

973 pacientes fueron diagnosticados por endoscopia de "gastritis crónica no atrófica endoscópica", 215 de gastritis atrófica endoscópica y 116 con mucosa gástrica normal. 710 de los 973 (73 %) diagnosticados de "gastritis crónica no atrófica endoscópica" tuvieron gastritis crónica no atrófica histológica (sensibilidad 95 %, especificidad 23 %). En la gastritis crónica atrófica sólo 72 (33,5%) de los 215 diagnosticados por endoscopia fueron confirmados por la histología (sensibilidad 90% especificidad 50 %). 65 (56%) de los 116 casos con mucosa gástrica normal por endoscopia se diagnosticaron de mucosa gástrica normal por histología. Cuando H. pylori estaba presente la correlación entre el diagnóstico endoscópico e histológico de gastritis crónica no atrófica fue significativamente superior en el grupo global (87.3 vs 73 el %, p = 0.0158). Por el contrario para el diagnostico de gastritis crónica atrófica la asociación con H. pylori fue significativamente inferior (24 vs 33.5 el %, p = 0.018).

973 patients with "endoscopic non-atrophic gastritis" 215 with "endoscopic atrophic gastritis" and 116 with normal gastric mucosa were studied. 710 of the 973 (73%) patients with "endoscopic non-atrophic gastritis" had histological non-atrophic gastritis (sensibility 95%, specificity 23 %). Only 72 of 215 (33, 5%) cases of "endoscopic atrophic gastritis" were confirmed by histology (sensibility 90% specificity 50%). 65 of 116 (56%) cases of endoscopic normal gastric mucosa, had histologically normal biopsies specimens. When Helicobacter pylori was present, the correlation between endoscopic and histological diagnosis of non atrophic gastritis was significantly higher than in the global group (87.3 vs 73%, p=0.0158). On the opposite for the diagnostic of atrophic gastritis the association with H. pylori was significantly lower (24 vs 33.5 %, p=0.018).

Conclusiones/*Conclusions*

Hay una correlación poco satisfactoria entre el diagnóstico de endoscópico e histopatológico de la gastritis crónica.

There is an unsatisfactory correlation between endoscopic and histopathologic diagnosis of chronic gastritis.

Palabras claves/*Key words:* gastritis endoscópica; gastritis histológica; Helicobacter pylori.

Introducción/*Introduction*

En 1990 la clasificación Sydney propuso nuevas orientaciones para identificar la gastritis (1). Incluyó criterios endoscópicos, graduación histológica y aspectos topográficos, morfológicos y etiológicos. Más tarde, en Houston (Tejas), la clasificación de Sydney se modificó en algunos aspectos (2), incluyendo un mejor método para diferenciar gastritis atrófica y no atrófica.

La gastritis crónica no atrófica se define histológicamente como un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario, que afecta la parte apical de mucosa gástrica sin pérdida de epitelio glandular especializado. La infiltración por neutrófillos representa una reacción inflamatoria significativa y cuando esto ocurre, se denomina gastritis crónica activa, frecuentemente debido a la infección por Helicobacter pylori. La gastritis atrófica se define como una pérdida de tejido glandular en la mucosa gástrica. La metaplasia intestinal puede estar presente en ambos tipos de gastritis.

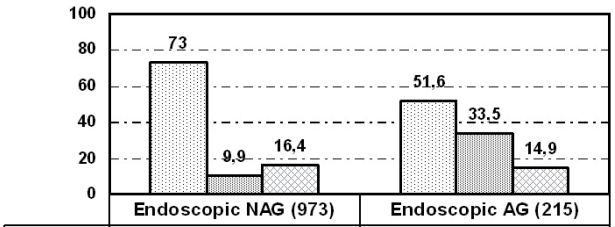
Las características endoscópicas de la gastritis crónica superficial no atrófica no son muy específicas pero pueden ser definidas como una mucosa gástrica eritematosa o edematosa con eritema focal o difuso en forma de mosaico. Algunas veces con aspecto granular, nodular o folicular, con posibles exudados o hipertrofia, generalmente localizado en antro. El diagnóstico endoscópico de la gastritis atrófica se basa en un cambio de mucosa de color con tonos más pálidos, pérdida brillo, y la visualización de pequeños vasos submucosos en relación a un mucosa más delgada.

La correlación entre los hallazgos endoscópicos e histopatológicos es una antigua y razonable meta para los gastroenterólogos. El objetivo del presente estudio es analizar la concordancia entre el diagnóstico endoscópico de la gastritis crónica y los hallazgos histológicos. También relacionamos las características del endoscópicas de la gastritis con el diagnóstico histológico cuando la infección por Helicobacter pyilori estaba presente.

In 1990 the Sydney classification of gastritis provided new guidelines to identify gastritis (1). It included endoscopic and histological grading and topographic, morphological and etiological aspects. Later on, in Houston (Texas), the classification of Sydney was partially modified (2), including a better method to differentiate atrophic and non-atrophic gastritis.

Chronic non-atrophic gastritis is histologically defined by an inflammatory lymphoplasmocitary infiltrate, affecting the apical part of gastric mucosa without loss of specialized glandular epithelium. Neutrophil infiltrate represents a significant inflammatory reaction and when this happen gastritis is denominated active gastritis, usually due to Helicobacter pylori infection. Atrophic gastritis is defined as a loss of glandular tissue. Intestinal metaplasia can also be observed in both types of gastritis.

Endoscopic features of chronic non-atrophic gastritis are not specific but can be defined as an erythematous or edematous gastric mucosa with focal or diffuse reddening in a mosaic shape; sometimes with granular, nodular or follicular aspect, with possible exudates, hypertrophy, generally located in antral mucosa. Endoscopic diagnosis of atrophic gastritis is based on a change of color mucosa with paler tones, loss of brightness, and visualization of submucosal vessels in relation to a thinner mucosa.



	Endoscopic NAG (973)	Endoscopic AG (215)
HNAG	73	51,6
HAG	9,9	33,5
Hnormal	16,4	14,9

HNAG: Gastritis crónica no atrófica histológica.
HAG: Gastritis atrófica histológica.
HNormal: Histología normal de la mucosa gástrica.
Endoscopic NAG: Gastritis crónica no atrófica endoscópica.
Endoscopic AG: Gastritis atrófica endoscópica.

HNAG: Histological Non-Atrophic Gastritis.
HAG: Histological Atrophic Gastritis.
HNormal: Histological normal gastric mucosa.
Endoscopic NAG: Endoscopic Non-atrophic gastritis.
Endoscopic AG: Endoscopic atrophic gastritis.

Figura 1 / Figure 1

Resultados histopatológicos y endoscópicos de la gastritis crónica no atrófica y atrófica en porcentaje. *Histopathological results of endoscopic non-atrophic and atrophic gastritis in percentage.*

The correlation between gastric endoscopic findings and histological evidence is an old and reasonable goal for gastroenterologists. The aim of the present study was to analyze the concordance between endoscopic diagnosis of chronic non-atrophic and atrophic gastritis and histopathologic findings. We also correlated the endoscopic features with histological findings when H. pylori infection was present.

Métodos/*Methods*

1. Pacientes

1304 pacientes consecutivos, en régimen ambulatorio, que fueron remitidos a la unidad de endoscopia de nuestro hospital y diagnosticados de mucosa gástrica normal, gastritis crónica no atrófica y gastritis crónica atrófica, fueron incluidos en el estudio. Al menos 3 muestras de biopsia de antro fueron tomados para estudio histológico. Tres endoscopistas experimentados (PH, RR FJP) tomaron parte en el estudio. Todos ellos siguieron las características del endoscópicas descritas anteriormente para definir la gastritis.

1. Patients

1304 consecutive outpatients who were endoscopic diagnosed of normal gastric mucosa, chronic non-atrophic and atrophic gastritis in the endoscopy unit of a General Hospital were included in the study. At least 3 random biopsy specimens from antrum were taken for histological study. Three experimented endoscopists (PH, RR FJP) took part in the study. All of them followed the endoscopic features described before to define gastritis.

2. Histología

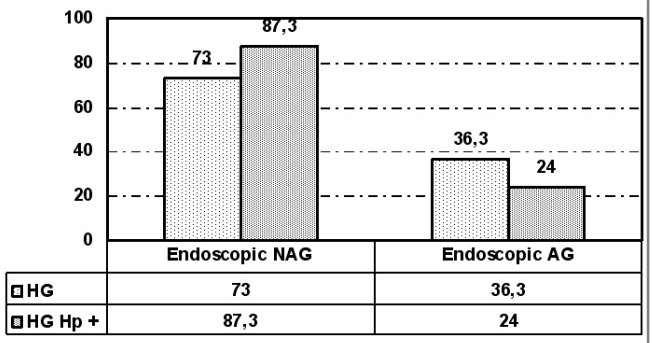
Las muestras de biopsia se procesaron con hematoxilina – eosina y Giemsa modificado. Las características histológicas se definieron según las líneas directivas de las recomendaciones de Sydney (1) - Houston (2) y Genta (3) y Rugge (4) para la gastritis atrófica. Dos patólogos (PJ, FR) intervinieron en el estudio sin conocimiento de la información clínica o endoscópica, pero todas las preparaciones fueron supervisados por un patólogo (FR).

Los diagnósticos histopatológicos fueron resumidos para este estudio en: Gastritis crónica no atrófica, gastritis crónica atrófica, mucosa gástrica normal y otros.

2. Histology

Biopsy specimens were stained with haematoxylin – eosin and modified Giemsa stains. Histological features were reporting according to the guidelines of Sydney (1) & Houston (2) recommendations, and Genta (3) & Rugge (4) proposal for atrophy. Two histopatologist (PJ, FR) took part in the study without knowledge of the clinical or endoscopic information, but all the preparations were supervised by a histopatologist (FR).

The histopathological findings were summarized for this study as: non-atrophic chronic gastritis, atrophic chronic gastritis, normal gastric mucosa and others.



HG: % coincidencia con Gastritis histológica
HG Hp +: % coincidencia con Gastritis histológica estando presente H. pylori
Endoscopic NAG: Gastritis crónica no atrófica endoscópica.
Endoscopic AG: Gastritis atrófica endoscópica.

HG: % coincidence with histological gastritis;
HG. Hp+: % coincidence with histological gastritis when H. Pylori is present;
Endos NASG: Endoscopic superficial non-atrophic gastritis;
Endos AG: Endoscopic atrophic gastritis.

Figura 2 / Figure 2

Concordancia entre el diagnóstico endoscópico e histopatológico de la gastritis crónica, cuando estaba presenta la infección por Helicobacter pylori. *Comparison of concordance between endoscopic and histopathological diagnosis of chronic gastritis when Helicobacter pylori is present .*

3. Análisis estadístico

El software SPSS fue utilizado para el análisis estadístico. La Chi cuadrado se usó para comparación de los hallazgos endoscópicos e histológicos. Siendo una p-value < 0, 05 requisito para diferencias estadísticas significativas.

3. Statistical analysis

We utilized Software package SPSS for windows statistical analysis. Chi square test was use to correlate the endoscopic and histological findings. A p-value < 0, 05 was requirement for significant statistical differences.

Resultados/*Results*

Un total de 1304 pacientes (edad media 57.7 años; Mujeres 48 %) fueron incluidos. De los 1304 pacientes a los que se realizó endoscopia, 973 tuvieron gastritis crónica no atrófica (74.6 %); 215 tuvieron gastritis crónica atrófica; (16.5 %) y 116 (8.9 %) no tenían anormalidades en la mucosa gástrica. "Gastritis crónica no atrófica histológica" fue encontrada en 710 (73 %) de 973 con "gastritis crónica no atrófica endoscópica". 72 de los 215 (33.5 %) casos de "gastritis crónica atrófica endoscópica" fueron confirmados por la histología. 65 de los 116 (56 %) casos de "mucosa gástrica normal endoscópica" fueron diagnosticadas por la histología de mucosa gástrica normal.

De los 263 casos con diagnóstico endoscópico de gastritis crónica no atrófica, que no se confirmó por la histología, se obtuvieron los siguientes diagnósticos. Mucosa gástrica normal: 160; Gastritis crónica atrófica: 97; otros: 6

En el grupo de los 215 casos de "gastritis crónica atrófica endoscópica", las conclusiones histológicas fueron: gastritis crónica atrófica: 72 (33.5 %); gastritis crónica no atrófica 111 (51.6 %) y mucosa gástrica normal 32 (14.9 %).

De los 116 casos con "mucosa gástrica normal endoscópica", se encontraron anormalidades histológicas en 51 casos: 38 (32%) presentaban gastritis crónica superficial no atrófica y 13 (12 %) tenían gastritis crónica atrófica. Figura 1.

La sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo y negativo de la endoscopia en el diagnóstico de gastritis crónica no atrófica y atrófica comparada con la histología, se muestran en la Tabla 1. El valor predictivo positivo en la gastritis crónica no atrófica fue de 73 % y en la gastritis atrófica de 51 %.

La presencia de Helicobacter pylori fue también evaluada en 1188 casos de "gastritis crónica endoscópica". La infección estaba presente en 703 (72.3 %) de los 973 casos de "gastritis crónica no atrófica endoscópica". Cuando H. pylori estaba presente, la correlación entre la gastritis endoscópica y gastritis histológica no atrófica fue significativamente superior que en el grupo global. (87.3 % vs 73 el %), p = 0, 0158).

De los 215 pacientes con "gastritis atrófica endoscópica", 78 (36,3 %) presentaban Helicobacter pylori. Si éste estaba presente la correlación entre gastritis atrófica endoscópica y la histología fue significativamente inferior que en el

Tabla I. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, comparando la endoscopia con la histología de la gastritis crónica no atrófica y atrófica. *Sensibilities, specificities, positive and negative predictive values of superficial chronic non atrophic gastritis and atrophic chronic gastritis.*

	Sensibilidad/ *Sensitivity*	Especificidad/ *Specificity*	Valor predictivopositivo/*Positive predictive value*	Valor predictivo negativo/*Negative Predictive Value*	Valor Global/*Global value*
Gastritis crónica no atrófica/ *Non-atrophic Gastritis*	95%	23%	73%	67%	72%
Gastritis atrófica / *Atrophic Gastritis*	90%	50%	51%	89%	65%

grupo global (24 % vs 33.5 el %) p = 0,018.

A total of 1304 patients (mean age 57.7 %; 48 % women) were included. Of the 1304 patients endoscoped, 973 had non-atrophic gastritis, (74.6%) 215 had atrophic gastritis, (16.5%) and 116 (8.9%) had no gastric mucosal abnormality. Histological non – atrophic gastritis was found in 710 (73%) of 973 "endoscopic non – atrophic gastritis". 72 of 215 (33.5%) cases of "endoscopic chronic atrophic gastritis" were confirmed by histology. 65 of the 116 (56%) cases of "endoscopic normal gastric mucosa" had histologically normal biopsies specimens.

Out of the 263 cases with endoscopic diagnosis of chronic gastritis that were not confirmed by histology, the results were: gastric normal mucosa: 160; atrophic chronic gastritis: 97; others: 6

In the group of the 215 cases of "endoscopic atrophic gastritis", the Histological findings were: atrophic gastritis: 72 (33.5%); non-atrophic gastritis 111 (51.6%) and normal gastric mucosa 32 (14.9%).

Of the 116 cases of "endoscopic normal gastric mucosa", histological abnormalities were found in 51 cases: chronic non – atrophic gastritis in 38 (32%) and chronic atrophic gastritis in 13 (12%). Figure 1.

Sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of endoscopy in the diagnosis of chronic non - atrophic and atrophic gastritis is shown in figure 2. *Positive predictive value was 73% in non-atrophic gastritis and 51% in chronic atrophic gastritis.*

Presence of H. pylori was also evaluated in 1188 cases of "endoscopic chronic gastritis". The infection was present in 703 (72.3%) of the 973 "endoscopic non atrophic gastritis". When H. pylori was found, the correlation between the presence of endoscopic and histologic non atrophic gastritis was significantly higher than in the global group. (87.3% vs 73%, p=0, 0158).

Of the 215 patients with "endoscopic atrophic gastritis", 78 (36,3%) had Helicobacter on histological examination. If H. pylori was present, correlation between endoscopic and histologic atrophic gastritis was significantly lower (24% vs 33.5%, p=0,018) than in the global group.

Discusión/*Discussion*

Como se demuestra en este estudio, la inspección visual de la mucosa gástrica por endoscopia, tiene limitaciones en el diagnóstico de la gastritis y su patología relacionada. Hemos encontrado una correlación poco satisfactoria entre el diagnóstico endoscópico e histológico de la gastritis crónica. La Endoscopia fracasó en el diagnostico de gastritis crónica no atrófica en 27 % de casos. Referente a la gastritis atrófica los resultados han sido aún más decepcionantes, ya que 66.5 % de los casos de "gastritis crónica atrófica endoscópica" no fue confirmada por la histología. En relación a los casos de gastritis atrófica estos resultados negativos pudieran estar explicados por las dificultades de la histología en evaluar atrofia en el antro (3) o que una insuflación excesiva del estómago durante la endoscopia puede generar un mucosa distendida siendo visible los vasos submucosos.

La discordancia en el diagnóstico endoscópico ha sido demostrada en estudios previos. Sauerbruch (5) encontró un valor predictivo positivo escaso (50 %) para la endosco-

pia en identificar gastritis comparado con la histología. Fung (6) obtuvo confirmación histológica en 3 de 9 casos de "gastritis atrófica endoscopica" y en 10 de 14 casos de "gastritis no atrófica endoscópica". Khakoo (7) informó que el 27 % de pacientes con diagnóstico endoscópico de gastritis crónica presentaron una histología gástrica normal, y el 62.5 % de los pacientes con endoscopia normal presentaron una gastritis histológica. Belair (8) apuntó que la endoscopia solamente, no tiene gran valor diagnóstico para identificar la presencia de gastritis histológica y / o la infección de Helicobacter pylori.

Hemos encontrado que la Infección por Helicobacter pylori podría aumentar la sensibilidad de la endoscopia para diagnosticar la gastritis crónica no atrófica. Una explicación posible puede ser que la presencia de Helicobacter pylori provoca cambios notables en la mucosa, más fácil a ser reconocido por el endoscopista (9, 10, 11, 12). Por el contrario, la endoscopia fue menos sensible para diagnosticar gastritis atrófica cuando H. pylori coloniza la mucosa gástrica. Aunque la gastritis atrófica es más frecuente en pacientes con esta infección, la menor prevalencia de H. Pylori que hemos hallado en la gastritis atrófica endoscópica, puede estar explicado por la desaparición de la infección después de la progresión a atrofia e hipoclorhidria (13).

Nuestro estudio demuestra que la endoscopia no es un buen método para diagnosticar gastritis. Hay que decir que en este trabajo, el patólogo tuvo una información limitada acerca de de historia clínica y de los lugares específicos de la toma de biopsias. El endoscopista debe tener una colaboración estrecha con el patólogo facilitándole los datos clínicos y endoscópicos y tomando las biopsias siguiendo estrictamente el sistema Sidney o Houston.

Hay datos epidemiológicos y patológicos que sugieren que la extensión, intensidad, los patrones de distribución de inflamación gástrica y la atrofia están consistentemente relacionados con la incidencia cáncer gástrico en una población. (14, 15, 16, 17).

Basado en esto, recientemente se ha propuesto un nuevo sistema de estadiaje histológico para la gastritis con mejor información pronóstica.(18) En este estadiaje de la gastritis, la atrofia gástrica es considerada la lesión histológica principal, porque el grado y la extensión de la atrofia es lo que mas se relaciona con el riesgo de cáncer gástrico.

La determinación analítica de pepsinógeno I - II y gastrina-17 puede ayudar a identificar la extensión y el grado de atrofia gástrica en la gastritis (19, 20), pudiendo ser útil su determinación en algunos casos puntuales.

Visual endoscopic inspection of gastric mucosa has limitations in the diagnosis of gastritis and related lesions. Consistence with previous studies, we found an unsatisfactory correlation between endoscopic and histologic diagnosis of chronic gastritis. Endoscopic failed in the diagnostic of chronic non – atrophic gastritis in 27 % of cases. Regarding atrophic gastritis results were more disappointing since a 66.5% of "endoscopic atrophic gastritis" were not confirmed by histology. In relation to atrophic gastritis the negative results could be explained by the histologic difficulties in assessing atrophy in the antrum. (3) Also excessive insufflations of the stomach during endoscopy, could generate a distended mucosa, with more visible submucosal vascular vessel.

The inconsistence of endoscopic diagnosis has been shown in previous studies. Sauerbruch (5) found a poor positive predictive value (50 %) for endoscopy to identify histologic gastritis. Fung (6) had histological confirmation in 3 of 9 "endoscopic atrophic gastritis" and in 10 of 14 "endoscopic non atrophic" Khakoo (7) reported that 27% of patients with endoscopic diagnosis of chronic gastritis had a normal gastric histology, and 62.5% of patients with normal endoscopy had histological gastritis. Belair (8) proved that endoscopy alone has no value as a diagnostic test for the presence of histological gastritis and / or Helicobacter pylori infection.

We also found that H. pylori Infection could increase the sensibility of endoscopy for diagnosing non – atrophic gastritis. A possible explanation may be that the presence of H. pylori provokes prominent changes in the mucosa, easier to be recognized by endoscopy (9, 10, 11, 12). On the other hand, endoscopy was a less sensitive method for diagnosing atrophic gastritis when H. pylori colonized gastric mucosa. Although atrophic gastritis was more common in patients with the infection, the lower prevalence of Helicobacter pylori in patients with endoscopic atrophic gastritis could be explained probably by the disappearance of infection after progression of atrophy and hypochlorhydria (13).

Our study shows that endoscopy is not a good method for diagnosing gastritis. But in this study the pathologist had very limited information about clinical history endoscopic diagnosis and biopsy sites. The role of endoscopy in the diagnosis of gastritis should have more collaboration with the pathologist. The information given to the pathologist is essential and must develop a reporting system following strictly the Sidney system and his Houston – update version.

Epidemiological and pathological data suggest that extent, intensity and distribution patterns of gastric inflammation and atrophy are consistently related to the incidence gastric cancer in a population. (14, 15, 16, 17).

Based in this, recently a new histologic staging system for gastritis was proposed with better prognosis information (18). In this staging of gastritis, gastric atrophy is considered the main histologic lesion, because the grade and extent of atrophy are related with the risk of gastric cancer.

Blood test of pepsinogen I & II and gastine-17 can assist to identify gastric atrophy and extension of gastritis (19, 20), and can help in some particular cases.

Resumen/*Resume*

En nuestra práctica clínica diaria, hay una correlación poco satisfactoria entre el diagnóstico endoscópico e histopatológico de gastritis crónica. Una metódica y apropiada toma de biopsias, una mejor cooperación con los clínicos y patólogos y en algunos casos la determinación de análisis específicos pueden ayudar a mejorar estos resultados.

In our daily clinical practice, there is an unsatisfactory correlation between endoscopic and histopathologic diagnosis of chronic gastritis. A more appropriate way of collecting samples of biopsy, a better cooperation with clinicians, and histohopatologist and the help of blood test will improve these results.

Bibliografía/*References*

1. Misiewicz JJ., Tytgat GN, Goodwing CS., Price AB., Sipponen P., Srickland RJ., Cheli R. The Sidney system: A new classification of gastritis. Working party reports of the 9th World Congress of Gastroenterology. Blackwell Scinetific Publications. Melburne 1990. 1-10.
2. Dixon MF., Genta RM., Yardley JH., Belt P. Classification and grading of gastritis. The update Sydney system. International workshop on the histopathology of gastritis. Am J Surg Pathol 1996 oct; 20 (10): 1161-81
3. Genta RM. Recognizing atrophy: another step toward a classification of gastritis. Am J Surg Pathol 1996 20 (supp 1); 23-30.
4. Rugge M. Correa P. Dixon MF. Gastric mucosal atrophy; interobserver consistency using new criteria for classification and grading. Aliment Pharmacol Ther 2002; 16: 1249-59.
5. Sauerbruch t., Schrreiber MA., Schussler P., Permanetter W. Endoscopy Endoscopy in the diagnosis of gastritis. Diagnostic value of endoscopic criteria in relation to histological diagnosis. Endoscopy 1984 May; 16 (3): 101-104.
6. Fung WP., Papadimitriou JM; Matz LR Endoscopic, histological and ultrastructural correlations in chronic gastritis. Am J Gastroenterol 1976 Mar; 71 (3): 269-79
7. Khakoo IF., Lobo AJ., Shepherd NA., Wilkinson SP. Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. Gut 1994; 35: 1172-1175.
8. Belair P., Metz D., Faigel D., Furth E. Reciver operator characteristic analysis of endoscopy as a test for gastritis. Dig Dis Sci 1997; 42 (11): 2227-2233.
9. Bah A., Saraga E., Armstromg D., Vouillamoz D., Dorta G., Duroux P., Weber B., Froehlich F., Blum TO THE., Schnegg FJ. Endoscopic features of Helicobarte pylori - related gastritis. Endoscopy 1995; 27: 593 - 596.
10. Laine L., Cohen H., Sloane R., Marin-Sorensen M., Weinstein WM. Interobserver agreement and predictive valued of endoscopic findings for H. pylori and gastritis in normal volunteers. Gastrointest Endosc 1995; 42(5): 420 - 423
11. Calabrese C., Di Febo G., Brandi G., Morselli-Labate AM., Areni A., Scialpi C., Biasco G., Miglioli M. Correlation between endoscopic features of gastric antrum, histology and helicobacter pylori infection in adults. Ital J Gastroenterol Hepatol 1999; 31 (5) 359-65.
12. Ohkusa Y., Fujiki K., Takashimizu I., Kumagai J., Tanizawa T., Eishi Y. Ensocopic and histological comparison of nonulcer dyspepsia whit and without helicobacter pylori evaluated by the modified Sydney system. Am J Gastroenterol 2000; 95 (9): 2195-2247.
13. Oksanen A., Sipponen P., Karttunen R., Miettinen A. Veijola L., Sarna S., Rautelin H. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in outpatients refered for gastroscopy. Gut 2000; 46 (4): 460-463.
14. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis: IARC SCi Publ 2004; 157: 301 – 310.
15. Sakaki N., Kozawa H., Egawa N., Tu Y., SAnaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship betwen helicobacter pylori infection and progressión of atrophic gastritis, particulary assessed by endoscopic findings. Aliment Pharmacol Ther. 2002 Apr; suppl 2 : 198-203.
16. El-Zimalty HM. Gastric atrophy, diagnosis and staging. World J Gastroenterol. 2006 sep 28; 12(36): 5757-5762.
17. Rugge M. Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. Hum Pathol 2005 Mar; 36(3): 228-233.
18. Rugge M., Meggio A., Pennelli G., Piscoli F., Giacomelli L., De Pretis G.,Graham D., Gastritis sataging in clinical parectice. The OLGA sataging system. Gut 2007; 56: 631-636.
19. Genta RM. Rugge M. Assesing risks for ggastric cancer; new tools for pathologist. Word J Gastroenterol 2006 sep 21; 12(35): 5622-7.
20. Egan BJ., Holmes K. O'Connor HJ., O'Morain CA. Helicobacter pylori gastritis, the unifying concept for gastric diseases. Helicobacter 12 (suppl 2): 29-44

METEORISMO ABDOMINAL

Esteban, J.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

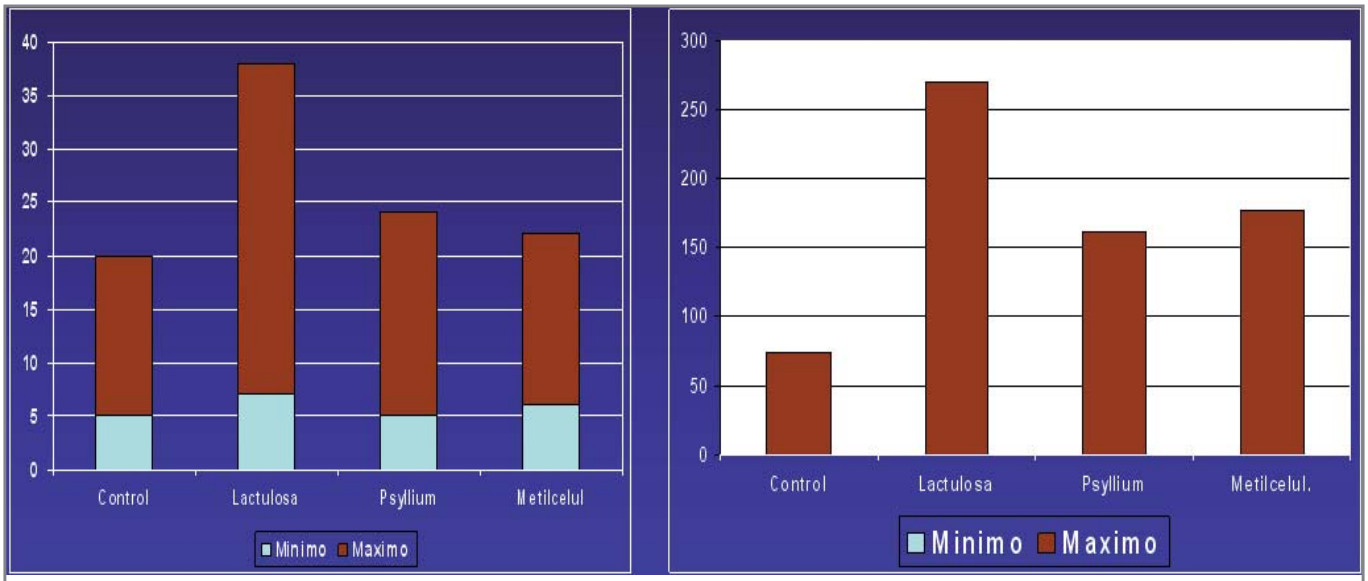
Concepto e introducción

El meteorismo abdominal es una fenómeno de fisiopatología heterogénea, clínicamente muy variable y considerado como un síntoma secundario, sin entidad propia, y que acompaña en muchas ocasiones a enfermedades orgánicas o alteraciones funcionales. En el meteorismo abdominal intervienen varios factores: Subjetividad del síntoma, distensión objetiva, volumen del contenido gaseoso y actividad muscular de la pared abdominal.

En el Síndrome de Intestino Irritable (SII) la distensión abdominal puede ser el síntoma predominante o puede acompañar al complejo sintomática de tal manera que el 80-90% de los pacientes con SII notan distensión abdominal. Un estudio realizado en población de EU, el 16% de los encuestados refieren haber notado distensión abdominal en el mes previo a la entrevista. La distensión abdominal representa el segundo síntoma en frecuencia de la patología funcional y solo superado por el dolor abdominal (1)

La sensación de distensión abdominal se asocia a un aumento del perímetro abdominal medido por técnicas que valoran el aumento del volumen abdominal Pletismografía de inductancia, TAC o simplemente la medición con una cinta métrica, sin embargo, no hay una correlación entre la sensación de distensión abdominal y aumento de la expulsión de gas intestinal (2). Según este estudio el aumento de la sensación de gas Rectal se relaciona con la cantidad de gas, pero la sensación de distensión es más sugestiva de SII en la que intervienen, entre otros, (Figura 1) el volumen fecal y la sensibilidad visceral, no son por tanto sinónimos distensión y gas.

El volumen de gas en el intestino medido mediante pletismografía y técnicas de lavado, oscila entre 115 ml a 1000 ml. Mas del 99% del gas intestinal esta constituido por Nitrógeno, Oxigeno, dióxido de carbono, Hidrógeno y Metano, pero la concentración de cada elemento es muy variable, especialmente H2, CO2 y Metano. Dependiendo de la zona del Aparato Digestivo que se mida, la composición del gas es muy diferente, así en el Estomago es similar a la del aire

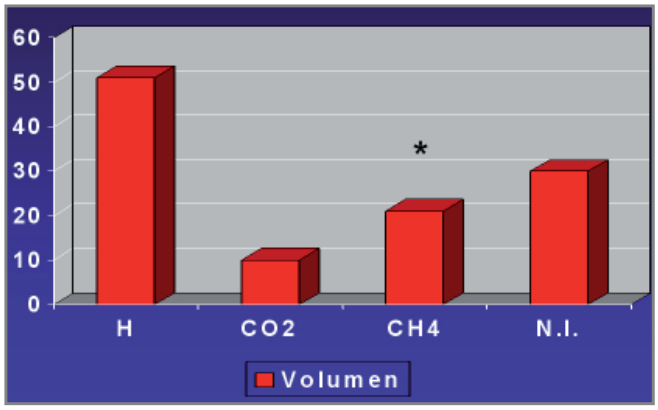


Emisión de gases **Score distensión**

► La sensación de distensión abdominal no se correlaciona con un aumento de la emisión de gases.
► La sensación de distensión no predice aumento de contenido gaseoso.

Figura 1

Relación entre emisión de gases y sensación de distensión abdominal. *Levitt M.,Furne J, Olsson S. 1996. Ann Intern Med.; 124 (4) 422-424.*



* Sólo en 50% de los explorados.

Figura 2

Volumen y composición del gas expulsado. *Tomlin J, Lowis C, Read, N W. Investigation of normal flatus in healty volunteers. Gut, 1991 (32, 665-669).*

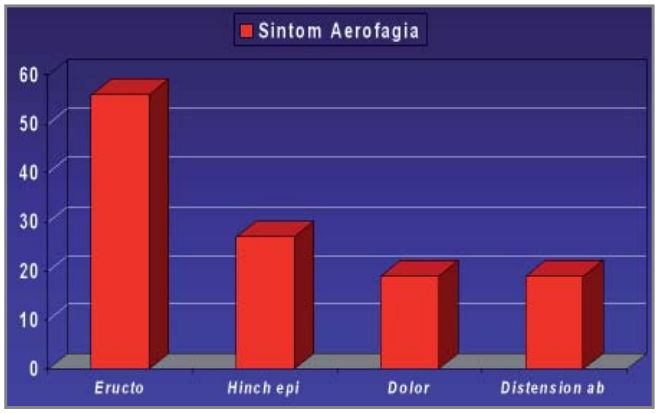


Figura 3

Síntomas mas frecuentes en pacientes con Aerofagia.

ambiental, es decir, rico en O2 y N2 y procede en su mayoría de la deglución de aire, en tanto que el gas del intestino es producido intraluminalmente y es rico en CO2, H2 y Metano. La cantidad de gas expulsado y su composición es muy variable de un paciente a otro. En un estudio en voluntarios sanos el volumen medio excretado en 24 horas fue de 705 ml sin diferencias por sexo, el volumen de H fue de media 361 ml (51.5%) el volumen de CO2 de 68 ml (9.7%), (Figura 2) el de Metano, encontrado en la mitad de los pacientes fue de 145 ml (21.2%) y gas no identificado, en su mayoría Nitrógeno, de 213 ml. (20.4%). (3)

El exceso de gas intestinal se debe a varias causas:

1. Aumento de la deglución de aire,
2. Disminución de la absorción de gas (Obstrucción),
3. Aumento de la producción de gas y
4. Expansión de gases

1. Aumento de la deglución de Aire

Las manifestaciones clínicas de un aumento excesivo de aire en la cavidad gástrica son (Figura 3):

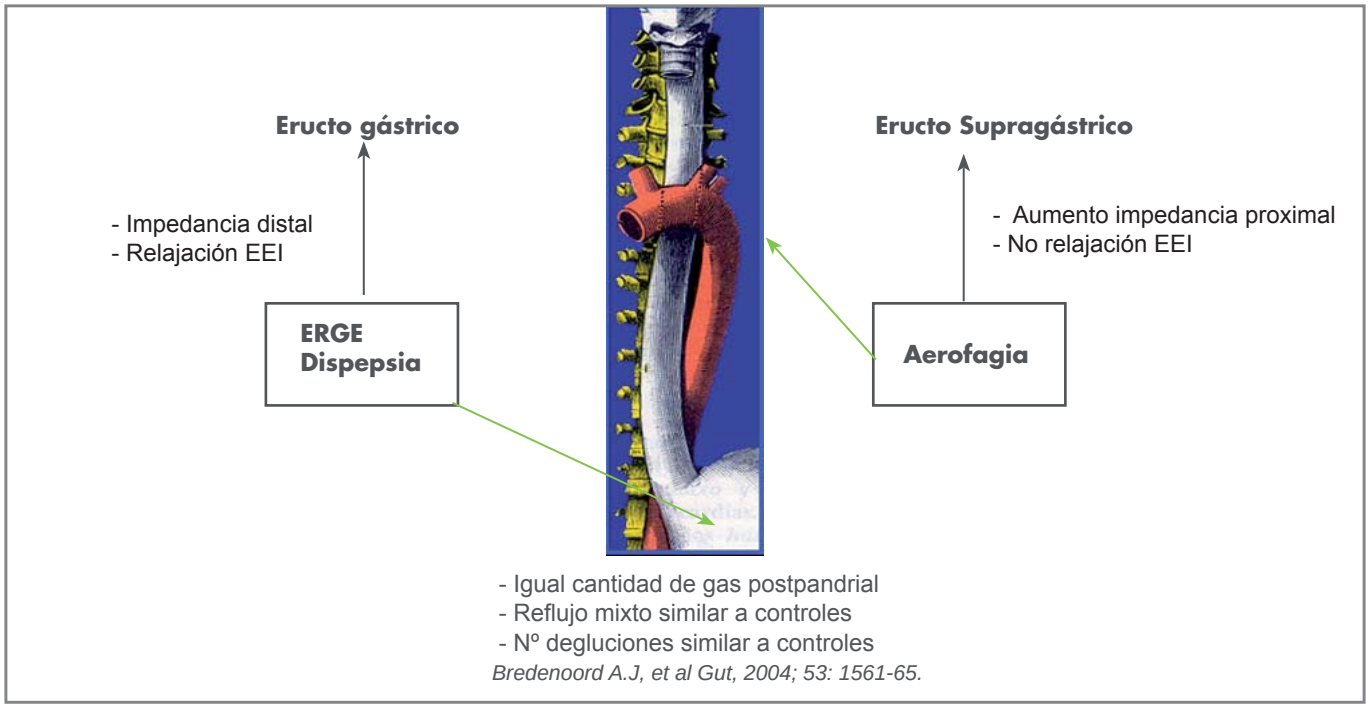


Figura 4

Aerofagia. *(Bredenoord AJ, Scout AJ. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007; 5(7): 772-5).*

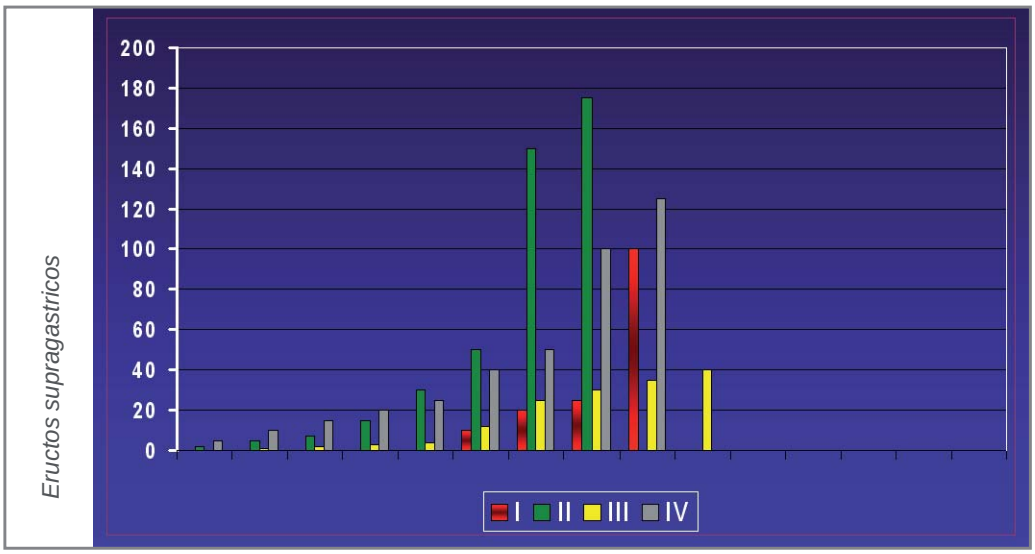


Figura 5

Factores psicológicos en pacientes con aerofagia. *Am J Gastroenterol. 2006. 101(12); 2777-81.*

- Eructo……56%
- Hinchazón epigástrica……..27%
- Dolor epigástrico……..……19%
- Distensión abdominal……..……...19%

A. Aerofagia:

La acumulación de aire en la cavidad gástrica incrementa el volumen del Estomago que activa receptores de la pared gástrica lo cual inicia un reflejo en el tercio distal del Esófago con relajación de EEI, se establece un movimiento ascendente del aire que finalmente pasa a través del EES. El eructo excesivo se ha reconocido como asociado a la ERGE y a la dispepsia pero como síntoma secundario. Hay un grupo de pacientes que se presenta con eructos como síntoma principal, son pacientes que eructan con mucha frecuencia, hasta más de 20 veces por minuto. Este cuadro se denomina Aerofagia y se produce por la inyección de aire dentro del Esófago precedido por una contracción de la Faringe (4) y ha sido reconocido como entidad propia y recogida dentro de los criterios de ROMA III (B2).

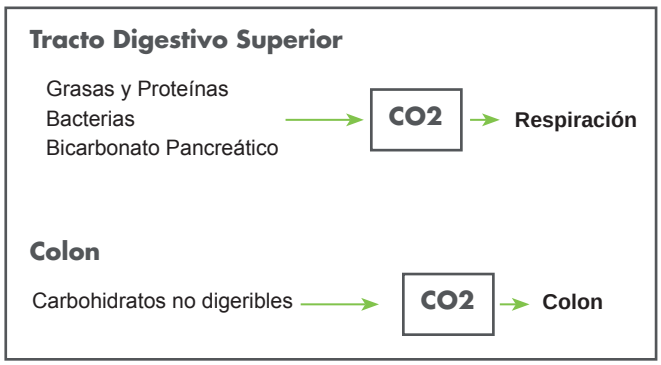


Figura 6

El eructo en la aerofagia tiene un significado diferente al producido por un aumento del contenido de gas en Estómago (5). En este estudio se comparan los resultados obtenidos midiendo impedancia intraluminal, Manometría y pH metría antes y después de una comida estándar en un grupo de pacientes eructadotes y en controles. Tanto los pacientes eructadotes como los controles acumulan la misma cantidad de gas en el Estomago después de la ingesta y los episodios de reflujo liquido o mixto son similares, no hay diferencias en el pH en ambos grupos de pacientes ni tampoco en el numero de degluciones. Se demostró, además, que el contenido aéreo del eructo gástrico es similar en ambos grupos. Se evidenció la presencia de un segundo grupo de movimiento en que se produce un incremento rápido de la impedancia en sentido proximal y distal con una relajación posterior, este segundo tipo se detecta solo en pacientes eructadores y no en controles. Este movimiento no se relaciona con hallazgos Manometritos o pH métricos de relajación del EEI. Por tanto, los pacientes eructadores acumulan gas en Esófago proximal, aire que es expulsado inmediatamente no llegando a cavidad gástrica (Eructo supragástrico) y no precisa por tanto de re-

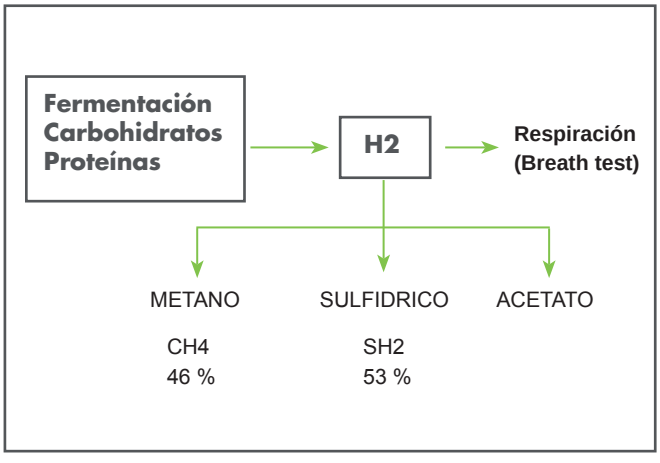


Figura 7

Mecanismos disminución de gas.

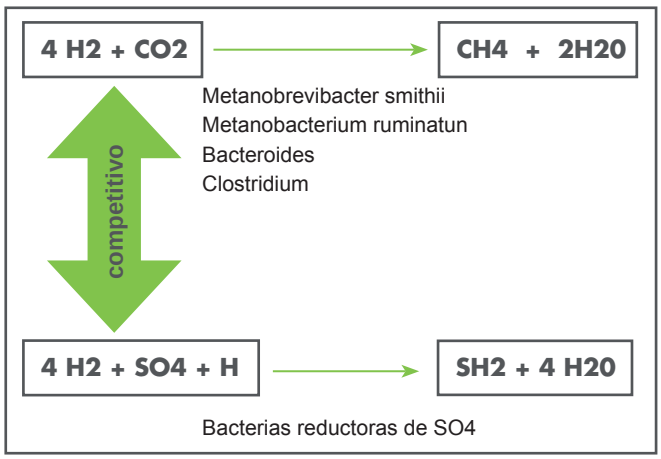


Figura 8

Formación de Metano y Sulfhídrico. *(Christl SU, Gibson GR, Cummings JH, Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine. Gut 1992; 33:1234-1238).*

lajación esofágica. Los pacientes eructadores con aerofagia tienen un determinado patrón caracterizado por una relajación esofágica, (Figura 4) seguido elevación muy rápida de la misma y recuperación a los niveles basales.

Parece que existe una relación clara entre factores psicológicos y Aerofagia (6). En pacientes con aerofagia es raro encontrar causa orgánica, pero si es muy prevalerte la presencia de Ansiedad o Depresión. Se ha valorado si el grado de atención se relaciona con la presencia de aerofagia. Se seleccionaron un grupo de pacientes con aerofagia registrándose la impedancia en un periodo de 2 horas que se dividió en 4 periodos de 30 minutos:

1. Período 1: Los pacientes tenían la sensación que el registro no había comenzado.
2. Período 2: Se informo a los pacientes que el registro había comenzado.

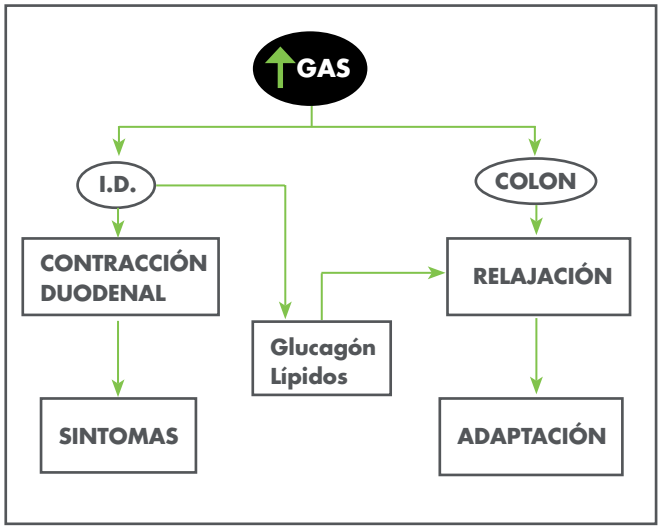


Figura 9

Serra J, Azpiroz, F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. GUT 2001; 48: 14-19

3. Período 3: Los pacientes se distraían rellenando un cuestionario.
4. Período 4. Los pacientes no se distraían.

En este estudio se demostró un aumento significativo del número de eructos en el periodo 2 que disminuyo significativamente el tercer periodo, lo cual indica que los factores psicológicos son los que inducen la Aerofagia. El mecanismo de la Aerofagia (Figura 5) es similar al acto que realizan los pacientes laringectomizados y probablemente el tratamiento de este proceso pase por un terapeuta del lenguaje.

B. Gas y enfermedad por reflujo gastroesofágico

Aproximadamente un 50% de pacientes con ERGE se queja de un exceso de eructos. El mecanismo de expulsión de gases es superponible al mecanismo del reflujo, relajación del EEI, sin embargo, la relación exacta entre aerofagia, aire intragástrico, eructo y RGE no esta establecida (7). En este estudio los autores miden pH, Manometría e impedancia a pacientes con ERGE y controles sanos en dos fases, una tras la infusión de aire e ingesta de una comida Standard y después de ello durante 24 horas, los resultados obtenidos son los siguientes.

1. En las primeras 24 horas hay un aumento de los episodios de reflujo mixto (aire y gas), aumento del numero de eructos y aumento de numero de episodios de reflujo asociados a gas, sin diferencias entre pacientes con ERGE y controles
2. Los episodios de reflujo con P.D. inferior a 4 eran mas frecuentes en pacientes con ERPE que en controles, pero no hay diferencias cuando el P.D. está entre 4 y 7
3. Hay diferencias significativas en el aire deglutido entre pacientes con ERGE y controles (60%)
4. Tras la infusión intragástrica de aire no hay diferencias significativas en episodios de reflujo entre pacientes y controles.

5. El número de episodios de relajación del EEI se incrementa significativamente pero es similar en ambos grupos y la exposición al ácido del esófago tampoco es diferencia de la pacientes con ERGE y controles tras la infusión de gas ni tras la ingesta.

La conclusión del estudio es que los pacientes con ERGE degluten más aire y eructan más que los controles pero no se acompaña de aumento de la acidez esofágica, por tanto, la deglución de aire no empeora la ERGE.

C. Gas y dispepsia

El 80% de los pacientes con dispepsia refieren aumento de la frecuencia de eructos y se supone que el origen del gas se debe a un aumento de la deglución de aire. En un estudio realizado por Conchillo JM (8) midiendo impedancia y pH durante 24 horas se concluye que los pacientes con dispepsia funcional degluten mas airea que los controles (153 +/- 15 vs 79+/-10; p<0.001), eructan mas que los controles (eructo no ácido), 66.4% vs 44.4% y la incidencia de episodios de reflujo no ácido son mas frecuentes en los pacientes dispépticos que en los controles (70.1% vs 45.9% p=0.009)

En un estudio retrospectivo (9) se demuestra que

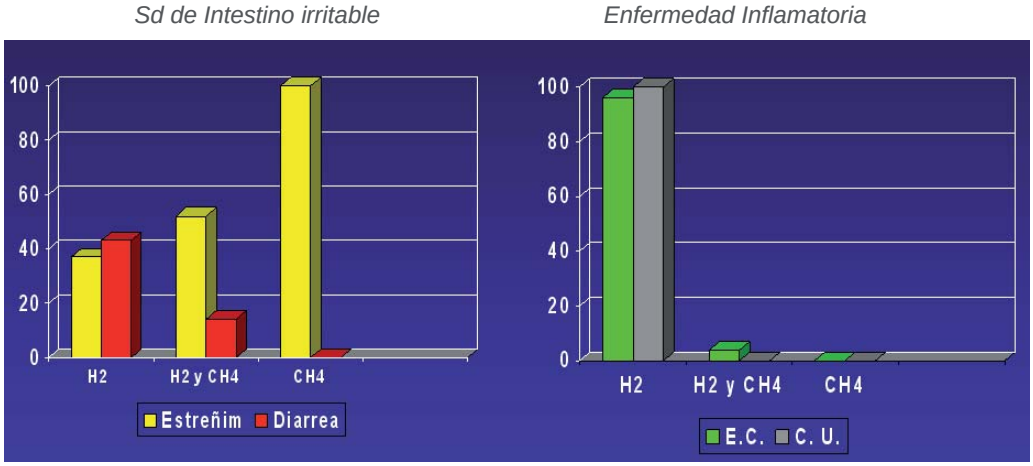


Figura 10

Relación excreción de CH4 y Tránsito . *Pimentel M. Methane production during Lactulosa Breath test in associated with gastrointestinal disease presentation. D. disease and Sc, 2003; 48(1); 86-92.*

el 80% de los pacientes dispépticos tienen eructos frente al 70% de los pacientes con ERGE (p= no significativa). El eructo mejora significativamente en los pacientes tratados con IBP y con ERGE y sin embargo no se modifica en los pacientes con dispepsia. Los episodios de ardor y regurgitación son mas frecuentes en pacientes con ERGE que con dispepsia (90% vs 82%, p= ns).

2. Producción intraluminal de gas

La distensión abdominal, pesadez, flatulencia, etc., son síntomas muy frecuentes en la patología funcional de Aparato Digestivo, de tal manera, que la distensión abdominal es un síntoma en el 89% de los pacientes diagnosticados de SII. Estos síntomas se asocian con frecuencia al exceso de gas, la pregunta es, si efectivamente hay un exceso de gas asociado al SII y la segunda cuestión es si ese exceso de gas es el responsable de los síntomas. Los resultados obtenidos en los múltiples estudios que evalúan si los pacientes con SII tiene mas cantidad de gas son contradictorios y no esta claramente demostrado, probablemente por tres razones: La variabilidad de métodos empleados para su estudio y la existencia de otras causas de distensión abdominal: Protusión abdominal voluntaria, movimientos diafragmáticos o lordosis lumbar y en tercer lugar por la variabilidad diaria del acumulo de gas (concepto dinámico) (10) Otras razones posibles son alteración de la expulsión o disminución del transito intestinal.

El CO2, H2 y CH4 constituyen la mayoría del gas contenido en el Intestino. El CO2 procede de la digestión de grasas y proteínas en el tracto GI superior, de la fermentación de sustratos por las bacterias intestinales y de la interacción de ácido y bicarbonato. El CO2 es absorbido rápidamente en el tracto digestivo superior por lo que el CO2 Rectal tiene su origen, probablemente, (Figura 6) en la fermentación bacteriana de carbohidratos no digeribles en el colon.

El H2 procede de la fermentación de carbohidratos y proteínas en el colon (excepto cuando hay un sobrecrecimiento bacteriano en ID), difunde a la sangre y es eliminado por la respiración. Otros mecanismos para disminuir la cantidad de H2 es la formación de Metano, SH2 y Acetato. Hay una competitividad entre la producción de CH4 y SH2 de tal manera que en un estudio se demostró que el 46% de los sujetos estudiados predominaba la Metanogénesis y en 53% predominaba la formación de SH2 las bacterias reductoras de SO4. Un aumento de la actividad reductora de sulfatos implica una disminución de la Metanogénesis y viceversa, es decir, existe un mecanismo competitivo entre bacterias productoras de metano y reductoras de SO4. Un aumento de la concertación de sulfatos en heces, bien procedente de la alimentación o de la producción de moco hará incrementar la presencia de bacterias reductoras (Figuras 7 y 8) aumentado la cantidad fecal de SH2 (11).

Los estudios de infusión de gas en Tracto digestivo superior ponen de manifiesto que es posible que el paciente

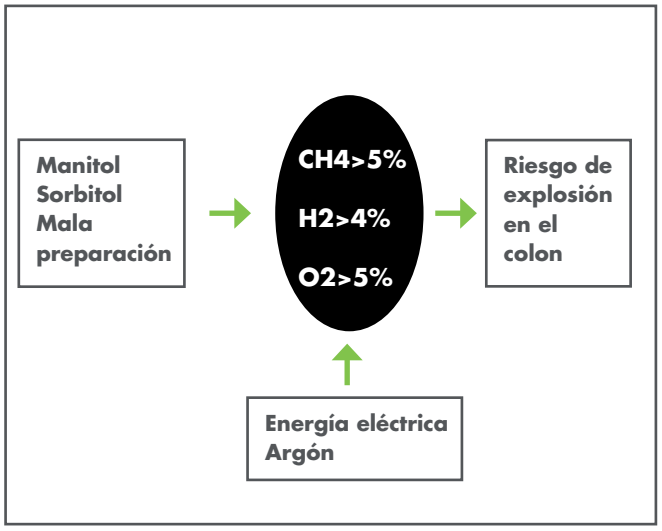


Figura 11

Gas y riesgo de explosión en el colon durante la endoscopia.

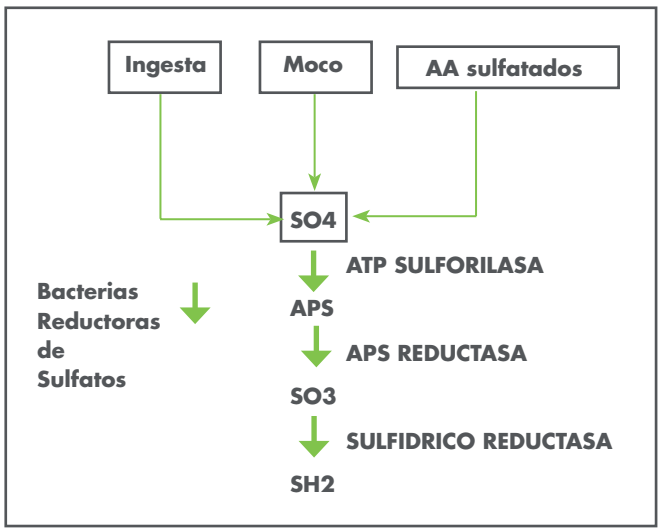


Figura 12

Producción de SH2.

con SII no produzca necesariamente mas gas, pero si que la retención de gas en I. Delgado induzca a mas síntomas o exista una disminución de la tolerancia a la presión del gas (12). El intestino delgado responde a un acumulo de gas con un aumento de la contracción lo cual produce síntomas. El Colon posee un mecanismo de adaptación produciendo una relajación del mismo. La administración de glucagón o infusión de lípidos en duodeno junto a la infusión de gas produce un aumento del contenido del mismo pero no produce síntomas. El mecanismo de la aparición de síntomas como la distensión en el SII esta relacionado, por tanto, con alteraciones de la sensibilidad visceral, con el volumen de gas y con la actividad motora del Intestino delgado, especialmente debido a una contracción del Duodeno y que esta asociada a un aumento del gas en Yeyuno. Paralelamente la distensión Yeyunal produce una relajación del Recto (13). Teniendo en cuenta los resultados de los test de infusión de gas en Intestino Delgado cabe pensar que un aumento del contenido de gas en Intestino Delgado proximal, bien por aerofagia o alteración de la flora bacteriana, pueda ser un mecanismo importante en la aparición de síntomas en el paciente con SII. La calidad y cantidad de la comida también influye en la percepción. Voluntarios sanos soportan la infusión de comida con bajo contenido en lípidos tanto en Yeyuno como en Ileon, sin que se produzca alteraciones en la percepción (14) la infusión de la misma cantidad de comida en pacientes con distensión funcional (Figura 9) produce retención de gas en Intestino proximal y síntomas.

Metano

El Metano es un producto exclusivo de metabolismo bacteriano anaerobio, las bacterias Methanobrevibacter smithi y Methanobacteium ruminatum son la fuente principal de metano ya que cataliza la reacción 4H2 + CO2 ---------CH4 + 2 H2O, de esta manera se reduce la cantidad de gas intestinal. Especies de Bacteroides y Clostridium también produce metano. El Metano puede ser absorbido por la circulación portal y excretado por el aire espirado o ser eliminado por vía Rectal. La concentración de metano en colon se ve incrementada en algunas patologías como es el Cáncer de Colon, Colitis Ulcerosa y Poliposis.

El metano es un gas que afecta a la función neuromuscular del ID, específicamente el Metano aumenta el tiempo de transito y aumenta la contracción de las fibras circulares de Intestino Delgado asociado a un incremento del índice de Motilidad. Un reflejo denominado freno Ileal inhibe la motilidad de porciones superiores de ID cuando se instila grasa en Ileon. Este reflejo depende de la serotonina, opiáceos, sistema Beta adrenérgico y Péptido YY. La capacidad del metano de difundir libremente por las membranas puede afectar a los elementos neuromusculares del reflejo. A nivel humano se ha demostrado que los pacientes productores de metano tienen un tiempo de transito superior a voluntarios que no producen metano (15). Un aumento de la excreción fecal de Metano era

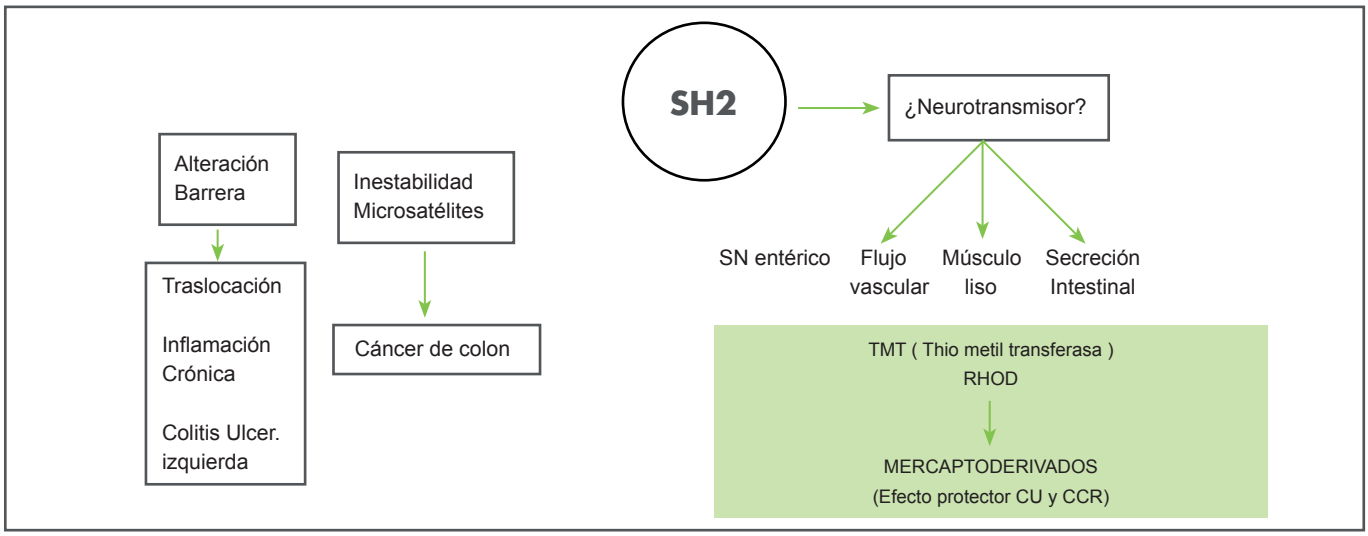


Figura 13

SH2 y enfermedades de Colon.

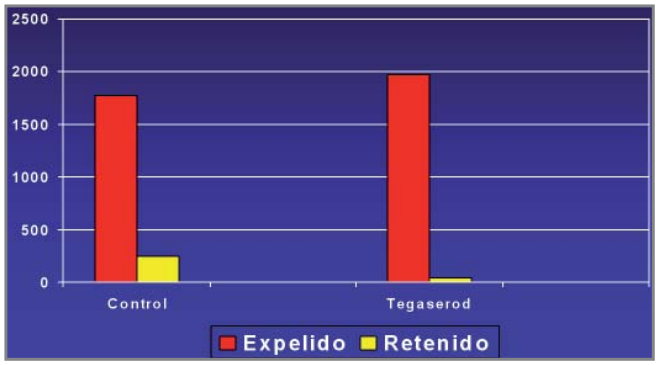


Figura 14

Efectos del Tegaserod sobre la expulsión o retención de gas en voluntarios sanos. *Coleski, R, Owyng C, Hasler L. Modulacion of intestinal gas dynamics in Healthy Human volunteers by the 5:HT4 receptor agonist Tegaserod. Am. J. of Gastroenterol, 2006; 101: 1858-1865)*

encontrado también en el 65% de los niños con Encopresis frente a un 11% de los controles, también se ha detectado un aumento de la excreción de Metano en la Diverticulosis. En un subgrupo de pacientes con SII en el que el estreñimiento era el síntoma predominante se determino la excreción de H2 y CH4, en este grupo el 37% solo excretaban H2, el 52,3% excretaban H2 y CH4 y el 100% de los excretaban solo metano tenían estreñimiento severo. Por otro lado los pacientes con diarrea excretaban solo H2. EL 42.7%, el 13.6% excretaban H2 y Metano y el 0% solo excretaban Metano (16). En el mismo estudio (Figura 10) se demostró que los pacientes con EII en ningún caso se excretaban metano.

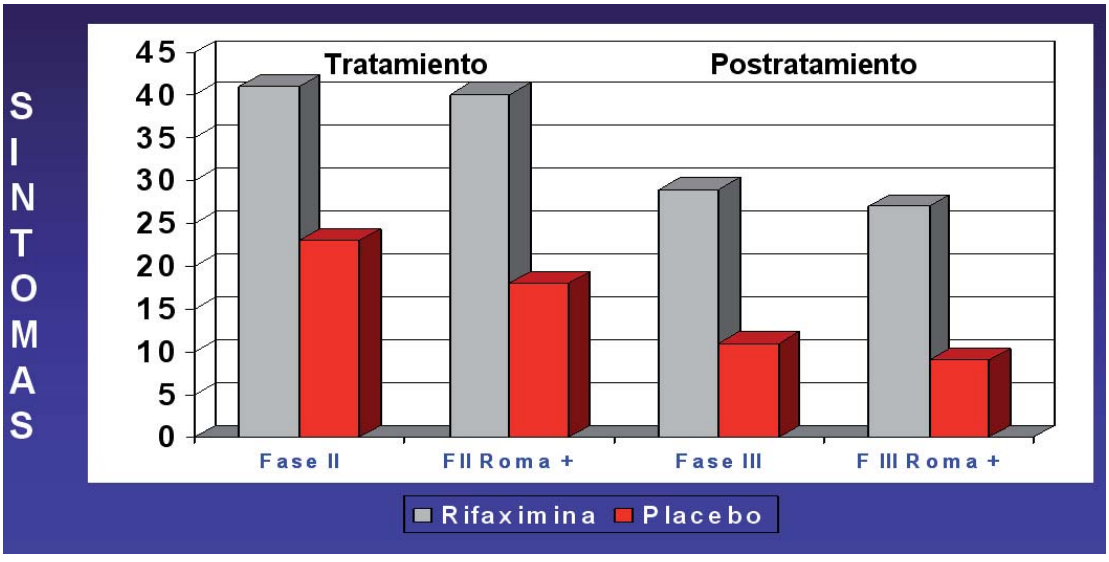
El H2 y el CH4 son gases combustibles en presencia de O2, se han descrito varios casos de explosión de Colon durante la utilización de corriente eléctrica o coagulación con Argón. Una concentración de H2 superior al 4% o una concentración de CH4 superior al 5% son potencialmente explosivo, siempre que la concentración de 02 sea superior al 5%. El 42.8% de los pacientes sin preparación tienen una composición de gases potencialmente explosivos, por tanto una preparación inadecuada es un factor de riesgo de explosión de Colon. Se han descrito varios casos de explosión de Colon utilizando el Manitol como preparación y se calcula que el 60% de los pacientes preparados con Manitol tienen una concentración de Metano e Hidrógeno potencialmente explosiva. Se ha descrito un caso de explosión de colon utilizando una solución de PEG mezclada con Sorbitol. Una preparación inadecuada con enemas solo junto con la presencia de Heces sólidas es un factor de riesgo de explosión gaseosa (Figura 11) en el Colon (17).

Se han descrito unos 20 casos de explosión de colon en la literatura, de ellos la mitad son durante la cirugía y la otra mitad durante la utilización de Argon o la realización de polipectomías, Se han establecido una serie de recomendaciones para evitar la explosión de Colon durante la endoscopia terapéutica

1. Evitar siempre la preparación con Manitol u otros azucares no absorbibles (Sorbitol)
2. La polipectomía o la electrocoagulación con Argón sólo debe realizarse tras una buena preparación con PEG
3. Debe evitarse la realización de sigmoidoscopia flexibles con preparación insuficiente con enemas

Sulfídrico

La producción de sulfhídrico por las bacterias intestinales es un hecho reconocido desde hace mas de 100 años (Gayon 1877) (18) El sulfhídrico se forma en el Colon por acción de las bacterias reductoras de sulfato del procedente de la ingesta, de la capa de moco y de la degradación bacteriana de aminoácidos sulfatados (Metionina, Cisteina, Cistina y Taurina) unos de los objetivos de la formación de SH2 es disminuir la cantidad de H2 (4H2 + SO4 * H----------SH + 4



Buena correlación con Test de H espirado.

Figura 15

Rifaximina en distensión abdominal y flatulencia. *Sharara A, Aoun F.A., Adbul Baki H, Mounzar, R. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Rifaximina in patient with Abdominal Boating and Flatulence. American. Journal. Of Gastroenterology, 2006. ; 101: 326-333.*

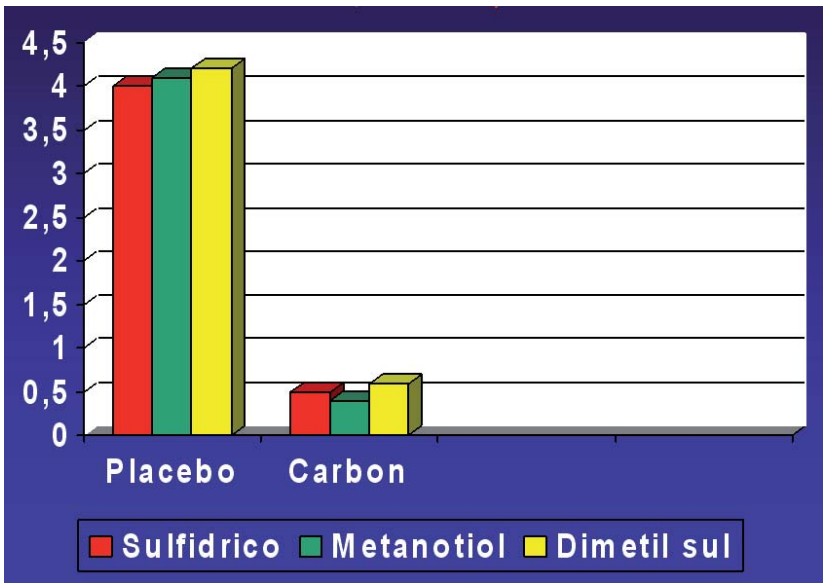


Figura 16

Volumen de gases sulfúricos (estudio experimental). *Suarez F L, Springfield, J, Levitt M.D. Identification of gases responsable for the odour of human flatus and evaluation of device purported reduce this odour. Gut, 1998; 43: 100-104).*

H2O). . Para disminuir la cantidad de gas H2 el colon dispone de varios mecanismos, uno de ellos es la producción de Metano y Sulfhídrico (19). Este último (Figura 12) es un producto altamente tóxico para la mucosa intestinal alterando su metabolismo especialmente por la vía del butirato fuente del 70% de la energía de la célula del Colon.

Se ha sugerido que un consumo elevado de Sulfatos, un aumento de las bacterias reductoras de sulfatos y concentración fecal elevada de S2H son factores importantes en la fisiopatología de ciertas enfermedades (20) Un aumento de la concentración de sulfatos, especialmente el SH2, se ha relacionado con procesos inflamatorios crónicos de colon, alteración en el sistema nervioso entérico, alteración en el flujo vascular y la función del músculo liso intestinal. Se ha sugerido que la colitis Ulcerosa izquierda esta relacionada con las bacterias reductoras de sulfatos y la producción de SH2, sin embargo, esto no queda claramente demostrado. Se postula que el SH2 inhibe, solo o en asociación de otros gases (NO) el metabolismo del Butirato, inhibiendo su oxidación, El Butirato es la fuente de energía fundamental para el la mucosa del Colon, es responsable de la biosíntesis del componente lipídico de la membrana celular, absorción iónica, producción de moco y de procesos de desintoxicación por parte de las células de la mucosa del Colon. El daño inducido por el SH2 altera la barrera intestinal favoreciendo la traslocación bacteriana y de antígenos induciendo a una respuesta proinflamatoria. El tiempo de transito intestinal interviene en la concentración de SH2 en heces, la adición de estimulante de la motilidad con seninas aumenta la concentración de SH2 y disminuye con Loperamida (21).

	Eficacia Demostrada	Reducción Volumen de gas	Olor	Efecto
Simeticona	No	No	No	N.D.
Subsalic Bismuto	0-3	No	Si*	Transitorio
Carbón Activado	0-3	No	Si**	Transitorio
Alfa Galactosidasa (Beano)	0-3	Si	No	Transitorio

* Dosis altas de Bismuto. *Suarez et al. Gastroenterology 1998, 114: 923-929*

** Estudio experimental con filtros de Carbón activado: *Suárez FL, Springfield J, Levitt MD. Gut, 1998; 43: 100-104.*

Figura 17

SH2 y enfermedades de Colon.

El SH2 es capaz de inducir alteraciones del DNA de las células de la mucosa del colon siendo responsable en parte de la inestabilidad genómica y acúmulo de mutaciones, típico de Cáncer de Colon esporádico y en la poliposis adenomatosa familiar (22).

El efecto tóxico del SH2 puede ser disminuido mediado su conversión a mercapto-derivados, la enzima TMT (Tiol Metil Transferasa) y enzima RHOD situada en la mucosa, células de las criptas, y submucosa capaz de inducir a la formación de Mercaptoderivados (23). La expresión de estas enzimas (Figura 13) y la desintoxicación de SH2 pueden tener un efecto protector frente a la C Ulcerosa y CCR (24).

Tratamiento

El enfoque terapéutico del exceso de gas intestinal es multifactorial. Dado que el gas intestinal se puede producir por varios mecanismos: Deglución de aire, reacción del CLH gástrico con bicarbonato pancreático, exceso de producción por fermentación ya sea por una dieta rico en fibra no absorbible o intolerancia a disacáridos, sobrecrecimiento bacteriano, difusión desde la sangre, etc.

El tratamiento del exceso de gas se basa en:

1. Un manejo dietético adecuado.
2. Uso de procinéticos.
3. Uso racional de antibióticos y probióticos en casos de sobrecrecimiento bacteriano.

4. Sustancias que disminuyen la cantidad de gas.

El gas intestinal tiene unas características organolépticas que pueden hacer que la eliminación de gas pueda ser muy desagradable, aparte de ser socialmente inaceptable, por tanto el enfoque terapéutico debe incluir en tratamiento del mal olor.

Procinéticos

El uso terapéutico de los procinéticos para el tratamiento de la retención de gas esta poco estudiado. Se han publicado dos estudios controlados que demuestran la utilidad de estos grupos de Fármacos, aunque uno de ellos no tiene como finalidad demostrar su utilidad terapéutica (25) En este estudio se demuestra que la administración de Neostigmina, un potente procinético disminuye la cantidad de gas retenido y disminuye los síntomas y la distensión. El tegaserod es un importante procinético que actúa sobre Intestino Delgado y Colon de pacientes con estreñimiento. En este estudio controlado la eliminación de gas era mucho más alta a las tres horas de la administración de Tagaserod que en controles (26), pero los resultados de este estudio no permiten aconsejar (Figura 14) aun este fármaco para el tratamiento del exceso de gas intestinal.

Antibióticos y probióticos

La Rifaximina es un derivado de la Rifamicina y eficaz frente a bacterias aerobias y anaerobias, su absorción es mínima y por tanto esta exento prácticamente de efectos indeseables lo que le habilita para uso crónico. En un estudio controlado sobre 126 pacientes sintomáticos (Figura 15) se demostró que la Rifaximina era superior a placebo en el control de los síntomas tanto en la fase de tratamiento como en la valoración postratamiento (27).

Se dispone de un número de productos que han mostrado una eficacia relativa para el tratamiento de meteorismo abdominal, bien disminuyendo el volumen de gas o disminuyendo el olor del mismo

1. Simeticona: No demostrada eficacia.
2. Carbón activado: Posible efecto como tratamiento local, por vía oral se produce saturación de las moléculas de carbono en tramos altos. Solo se ha mostrado útil para reducir el olor.
3. Preparaciones de alfa-galactosidasa (Beano): Demostrada eficacia para reducir el volumen de gas, no modifica las características organolépticas.
4. Subsalicilato de Bismuto: Precisa de dosis altas y su efecto es temporal.
5. Fibra de Carbón. Escasamente valorado.

El mal olor esta generado por varios gases, pero especialmente los derivados Sulfúricos (SH2, Methanothiol y dimetil trisulfuro). En estudios controlados se ha demostrado que la responsabilidad de derivados de aminoácidos (Indoles y Escotoles) en la generación del mal olor tiene escasa importancia en el olor característico de las heces humanas por su escasa concentración. El olor esta producido por derivados Sulfurosos, especialmente el gas sulfhídrico, que es poco volátil a temperatura ambiente. En un estudio (Figura 16 y 17) realizado por Suárez se ha demostrado que el Carbón activado es capaz de neutralizar el mal olor producido por derivados sulfhídricos hasta niveles del 9% (28).

Bibliografía

1. Corazza, G.R, Di Stefano M, Scarpignato C. Treatment of funcional Bowel Disorders: Is there room for antibiotics? Digestión 2006; 73 (suppl 1): 38-46.

2. Levitt MD, Furne J, Olsson S: The relation of pasaje of gas and abdominal bloating to colonic gas production. Ann Intern Med 1996; 124; 422-424.

3. Tomlin J, Lowis C, Read, N W. Investigation of normal flatus in healty volunteers. Gut, 1991 (32, 665-669)

4. Bredenoord AJ, Scout AJ. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007; 5(7): 772-5

5. Bredenoord A.J, Weusten B,L.A.M , Sifrim.D, Timmer R, Scout A.J.P.M. Gut, 2004; 53: 1561-65.

6. Bredenoord AJ, Weusten BL, TimmerR, Scout AJ. Am J, Gastroenterol, 2006. 101 (12): 2777-81

7. Bredenoord A J, Bas L.A.M. Weusten. Timmer and Smout. Am J Gastroenterol 2006; 101: 1121-26.

8. Conchillo JM, Selimah M, Dredenoord Aj, Samsom M, Scout AJ, Aliment Pharmacol Ther, 2007, 15; 25(8): 965-71.

9. Triadafilopoulos L M. Am J Gastroenterol. 2003; 98(10): 2139-45.

10. Quigley E, M, M. Gut 2003; 52: 1659-61.

11. Christl SU, Gibson GR, Cummings JH, Role of dietary sulphate in the regulation of methanogenesis in the human large intestine. Gut 1992; 33:1234-1238.

12. Serra J, Azpiroz, F, Malagelada J-R. Impaired transit and tolerance of intestinal gas in the irritable bowel syndrome. GUT 2001; 48: 14-19.

13. Harder H, Serra J, Azpiroz F, Passos M.C. Aguade S, Malagelada J-R. Intestinal gas distribution determines abdominal symptoms. Gut 2003; 52: 1708-1713.

14. Harder H, Hernando-Harder A-C, Franke A, Kramer H-J, Singer M-V. Role of jejunum vs Ileum on Intetinal Gas Dynamics During a Balaced Meal in Healthy Subjets.Dig Disease and Scien, 2006; 51(5); 996-1002.

15. Pimentel M, Lin H,C. Enayati, P. Van der Burg B, Lee, H R. Che J H, Park S, Kong Y, Conklin J. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contráctil activity. Am J Gastrointest liver Physiol, 2006, 290 G1089-95.

16. Pimentel M, Mayer A G, Park S, Chow E J, Hasan A and Kong Y. Methane production during Lactulosa Breath test in associated with gastrointestinal disease presentation. Digestive disease and Scientes, 2003; 48(1); 86-92).

17. Ladas, S. Karamanolis G, Ben-Soussan E. Colonic gas explosion during therapeutic colonoscoy with electrocautery. World J Gastroenterol, 2007; 13(40):5295-98.

18. SH2 production as a differential test in the colon group. Juornal of Bacteriology, 1936: 22(1); 65-73.

19. Alteration de Sulfate and Hydrogen Metabolism in the human colon by Changing Intestinal Transit rate Lewis S, Crochane S. Am J of Gastroenterol, 2007; 102:624-633.

20. Alteration of sulfate and Hydrogen Metabolism in the Human Colon by Changing Intestinal Transit rate. Lewis S, Crochane S. Am J. Gastroenterol, 2007; 102: 624-633.

21. Alteration of sulfate and Hydrogen Metabolism in the Human Colon by Changing Intestinal Transit rate. Lewis S, Crochane S. Am J. Gastroenterol, 2007; 102: 624-633.

22. Matias S, Attene-Ramos, Wagner E.D., Plena M.J. Evidence that Hydrogen Sílfide is a Genetoxic agent. Mol Cancer Res, 2006; 4(1); 9-14.

23. Picton R, Eggo M C, Merrill G.A, Langman MSJ, Singh S. Mucosal protecction against sulphide: importante of the enzyme rhodanese. Gut 2002. ; 50:201-205.

24. Ramasamy S, Singh S, Taniere P, Langman M.J.S, Eggo M.C. Sufide-detoxifying enymes in the human colon are decreased in cancer and upregulated in differentiation. AJP-Gastrointest Liver Physiol, 2006. 291; 288-296.

25. Calderella M.P, Serra J, Azpiroz F, Malagelada J-R, Prokinetic effects in patients with intestinal gas retention. Gastroenterology 2002; 122: 1748-1755.

26. Coleski, R, Owyng C, Hasler L. Modulacion of intestinal gas dynamics in Healthy Human volunteers by the 5:HT4 receptor agonist Tegaserod. Am. J. of Gastroenterol, 2006; 101: 1858-1865.

27. Sharara A, Aoun F.A., Adbul Baki H, Mounzar, R. A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Rifaximina in patient with Abdominal Boating and Flatulence. American Journal of Gastroenterology, 2006. ; 101: 326-333.

28. Suarez F L, Springfield, J, Levitt M.D. Identification of gases responsible for the odour of human flatus and evaluation of device purported reduce this odour. Gut, 1998; 43: 100-104.

ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN LA INFECCIÓN POR VIH

Merchante N.[1], del Valle J.[1], Pineda J.A.[2].

Unidad de Enfermedades Infecciosas[1]. Servicio de Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas[2]. Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Concepto

La esteatosis o hepatopatía grasa no alcohólica (ENA) es un trastorno que tiene como base el depósito de grasa, esencialmente de triglicéridos y ácidos grasos libres, en el hígado y que aparece en pacientes que no son consumidores de alcohol o que beben escasamente. La ENA es una entidad fuertemente vinculada al síndrome metabólico y a la resistencia insulínica. El daño hepático en la ENA puede limitarse a la presencia aislada de esteatosis, pero también puede progresar a esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con fibrosis hepática, cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular [1].

Frecuencia y limitaciones diagnósticas

Los pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) podrían estar en situación de alto riesgo de desarrollar ENA ó EHNA, dado que el síndrome metabólico es un problema frecuente en este contexto [2]. Sin embargo, la prevalencia real de ENA ó EHNA en el paciente infectado por VIH no es del todo conocida, principalmente por las limitaciones de los procedimientos diagnósticos usados en estos trastornos. En un estudio reciente llevado a cabo en una cohorte de 200 pacientes infectados por VIH, la mayoría de ellos sin infección concomitante por VHC, hasta un 30% de los pacientes mostraron esteatosis hepática en la ecografía abdominal [3]. En la mayoría de ellos la esteatosis fue de grado leve ó moderado, pero el 25% de ellos presentaban también cierto grado de fibrosis en la biopsia hepática. Sin embargo, estas cifras podrían ser en realidad una infraestimación ya que la ecografía abdominal, al igual que la tomografía computerizada ó la resonancia magnética nuclear (RMN), es una técnica insensible para los grados de esteatosis menores del 25%. La espectroscopia con RMN de protones parece ser una técnica muy sensible para cuantificar el contenido hepático de triglicéridos pudiendo detectar grados mínimos de esteatosis [4]. En una serie pequeña de 33 pacientes infectados por VIH, un 21% de ellos coinfectados por VHC, se ha comunicado una prevalencia de esteatosis evaluada mediante esta técnica del 42% [5]. No obstante, como cualquier técnica basada en RMN, no proporciona información fiable acerca de la inflamación hepática y no está aún suficientemente validada para la evaluación de la fibrosis, por lo que no es útil en el diagnóstico de la EHNA. La combinación de esta técnica y la elastometría hepática transitoria podría ser una estrategia óptima para el diagnóstico de la ENA que incluiría una valoración fiable del grado de esteatosis y de la fibrosis hepática, pudiéndose obviar por tanto la biopsia hepática.

Es una creencia muy difundida que la EHNA se convertirá en la primera causa de enfermedad hepática avanzada en el mundo desarrollado en el futuro. Así, la esteatosis se ha postulado como la causa de algunos casos de cirrosis de curso acelerado en pacientes infectados por VIH sin marcadores de coinfección por VHB ó VHC [6]. Por otra parte, de forma reciente se han comunicado algunos casos de cirrosis criptogenética en pacientes con infección por VIH [7]. Si estos casos representan el estadio final de una EHNA “burnt-out” ó quemada no está claro. Se necesitarán pues estudios que determinen la prevalencia en los enfermos infectados por VIH de enfermedad hepática avanzada secundaria a ENA en los próximos años.

Factores asociados

Como se ha comentado anteriormente, la ENA está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina. Esto es cierto también para el paciente infectado por el VIH, en el que se han comunicado asociaciones con marcadores típicos del síndrome metabólico como el índice de masa corporal [8,9], los niveles séricos de triglicéridos [10] y de colesterol VLDL [4] y HDL [8], el contenido de tejido graso visceral abdominal [5] ó la propia resistencia a la insulina [4,5]. Todos estos factores estarían implicados en la aparición de la esteatosis aislada, desconociéndose qué factores podrían actuar como el “segundo golpe” que condicionase la evolución a EHNA. Especialmente controvertido es qué papel juega la TARGA en este sentido. Aunque se han comunicado asociaciones de la esteatosis hepática con el uso de estavudina [11] y se ha sugerido que la exposición prolongada a algunos inhibidores de la proteasa podría ser un factor precipitante de progresión a EHNA [4], los resultados

han sido en ocasiones contradictorios. Por tanto, se desconocen qué factores promueven la progresión a EHNA en los pacientes infectados por VIH con ENA. El papel de los fármacos antirretrovirales en el desarrollo de ENA ó EHNA necesita todavía aclararse, especialmente si alguno de ellos, como tenofovir, abacavir, atazanavir ó darunavir, tiene la capacidad de prevenir su aparición.

EHNA y coinfección por VIH y VHC

La esteatosis parece especialmente frecuente en los pacientes coinfectados por VIH/VHC, con prevalencias que oscilan entre el 40 y el 70% según las series [8-16] y que se resumen en la tabla 1 y la figura 1. Esto se debe a que la esteatosis es un fenómeno que acompaña frecuentemente a la hepatitis crónica C. El VHC induce esteatosis de una forma genotipo-dependiente. Así, el genotipo 3 del VHC induce por sí mismo esteatosis, mientras que en los pacientes portadores de otros genotipos la esteatosis se asocia con los mismos factores que en los pacientes sin hepatitis C [17]. Además, la esteatosis es uno de los factores determinantes del desarrollo de fibrosis hepática en los pacientes monoinfectados por VHC y disminuye la probabilidad de respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina [17]. Sobre lo que existe cierta controversia es si los pacientes coinfectados por VIH/VHC tienen una mayor prevalencia de esteatosis que los individuos monoinfectados por VHC, ya que los estudios que han evaluado el impacto de la coinfección por VIH en la esteatosis en individuos con hepatitis crónica C han arrojado resultados contradictorios. Así, mientras en algunos estudios los enfermos coinfectados han mostrado una mayor prevalencia de esteatosis, especialmente de tipo microvesicular [10,12], en otros trabajos estos hallazgos no se han confirmado [13] ó se limitó a los enfermos no infectados por genotipo 3 [14]. Menos controvertido es la influencia de la esteatosis en la progresión del daño hepático en los pacientes coinfectados por VIH y VHC ya que la esteatosis se ha asociado de forma constante a un mayor grado de fibrosis hepática [15,16]. Sin embargo, los factores asociados a la esteatosis en estos pacientes son también objeto de controversia. La actividad necroinflamatoria, el genotipo 3, el índice de masa corporal, la ferritina, la hipertrigliceridemia, una exposición a la TARGA mayor de 4 años, el uso de dideoxinucleósidos, el uso de estavudina, la lipodistrofia, los niveles bajos de HDL colesterol, la edad, la raza ó la hiperglucemia son algunos de los factores que se han involucrado en el desarrollo de esteatosis en el paciente coinfectado por VIH/VHC en diversos estudios [8-16]. Todos estos hallazgos se resumen en la tabla 1.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la ENA en el paciente infectado por VIH. La pérdida de peso y evitar los factores de riesgo de esteatosis deberían recomendarse en todos los pacientes. Un ensayo clínico randomizado reciente ha mostrado que la pioglitazona reduce la inflamación hepática, la necrosis y la esteatosis en individuos no infectados por VIH con EHNA [18]. Los efectos de esta intervención en

Tabla I. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis en los pacientes coinfectados por VIH/VHC.

Estudio (año)	Pacientes	Prevalencia de esteatosis	Factores asociados a esteatosis
Marks et al. (2005)Ref 8	106	56%	↓ Colesterol HDL, IMC1, lipodistrofia.
Bani-Sadr et al. (2006) Ref 9	395	61%	Genotipo 3, carga viral VHC, estadio de fibrosis, IMC1, ferritina.
Gaslightwala et al. (2006) Ref 10	154	72%	Hipertrigliceridemia, exposición prolongada (>4 años) al TAR2
Sulkowski et al. (2005) Ref 11	112	40%	Raza caucásica, peso > 86 Kg, diabetes, uso previo de estavudina
Castera et al. (2007)Ref 12	137	67%	Actividad necroinflamatoria ≥ A2 (escala METAVIR)
Monto et al. (2005)Ref 13	92	47%	Edad
Borghi et al. (2007)Ref 14	183		
Mc Govern et al. (2006) Ref 15	183	69%	Exposición (actual) a dideoxinucleósidos (estavudina, didanosina), genotipo 3 (sólo tendencia a la signifación estadística)
Neau et al. (2007)Ref 16	148	67%	Actividad necroinflamatoria ≥ A2 (escala METAVIR). Genotipo 3 e IMC1 (en el modelo sin incluir el grado METAVIR).

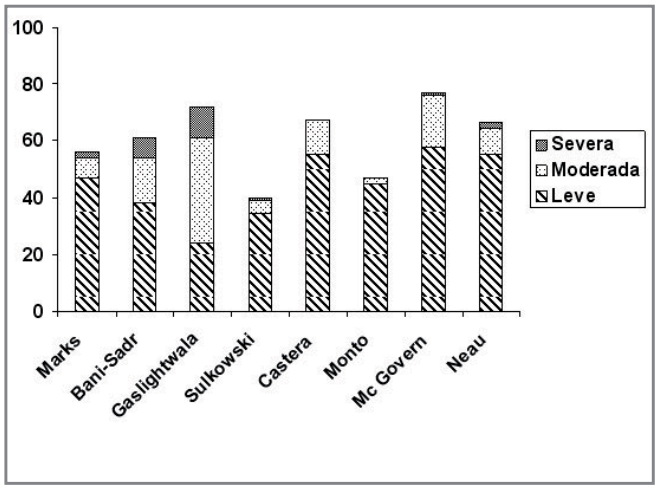


Figura 1

Prevalencia y severidad de la esteatosis en los pacientes coinfectados por VIH/VHC (Ref. 8-13, 15,16).

la progresión de la enfermedad hepática y en la respuesta al tratamiento frente al VHC deberán ser evaluados en el futuro en el paciente infectado por VIH.

Conclusiones

Por tanto, la ENA y la EHNA constituyen entidades frecuentes en el paciente infectado por el VIH, especialmente en presencia de coinfección por VHC y factores relacionados con el síndrome metabólico. Es probable que en el futuro la importancia de esta entidad en pacientes coinfectados aumente, a la vista de la prevalencia creciente de los factores de riesgo metabólicos que se asocian a ella en esta población, por lo que podría llegar a convertirse en una causa primordial de hepatopatía en este colectivo a largo plazo. Se necesita mejorar los métodos no invasivos para el diagnóstico de la EHNA, buscando aquellos que permitan cuantificar el daño hepático y, así, monitorizar su evolución. Asimismo, la investigación futura debería aclarar qué factores intervienen en la progresión de ENA a EHNA y fibrosis, especialmente si los fármacos antirretrovirales juegan algún papel en este sentido. Por último, debe valorarse el papel de las glitazonas en el tratamiento de la ENA en el paciente infectado por VIH, sin olvidar el posible incremento de riesgo de eventos cardiovasculares asociado al uso de estas terapias.

Bibliografía

1. Ristig M, Drechudiesler H, Powderly WG. Hepatic steatosis and HIV infection. AIDS Patient Care STDS 2005; 19: 356-365.
2. Gazzaruso C, Sacchi P, Garzaniti A, Fratino P. Bruno R, Filice G. Prevalence of metabolic syndrome among HIV patients. Diabetes Care 2002; 25: 1253-1254.
3. Crum-Cianflone N, Hames C, Medina S, Campin R, Capozza T, Brandt C, et al. Hepatic steatosis and liver function abnormalities among HIV-infected persons. 14th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Los Angeles (USA). February, 2007. Abstract 822.
4. Moreno-Torres A, Domingo P, Pujol J, Blanco-Vaca F, Arroyo JA, Sambeat MA. Liver triglyceride content in HIV-1-infected patients on combination antiretroviral therapy studied with 1H-MR spectroscopy. Antivir Ther 2007; 12:195-203.
5. Hadigan C, Liebau J, Andersen R, Holalkere NS, Sahani VD. Magnetic resonance spectroscopy of hepatic lipid content and associated risk factors in HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 46:312-317.
6. Loulergue P, Callard P, Bonnard P, Pialoux G. Hepatic steatosis as an emerging cause of cirrhosis in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45:365.
7. Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated prolongad exposure to antirretroviral drugs. J Acquir Immune Defic Syndr 2006; 42:177-182.
8. Marks KM, Petrovic LM, Talal AH, et al. Histological findings and clinical characteristics associated with hepatic steatosis in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus. J Infect Dis 2005; 192:1943-1949.
9. Bani-Sadr F, Carrat C, Bedossa P, Piroth L, Cacoub P, Perrone C, et al. Hepatic steatosis in HIV–HCV coinfected patients: analysis of risk factors. AIDS 2006; 20:525–531.
10. Gaslightwala I, Bini EJ. Impact of human immunodeficiency virus infection on the prevalence and severity of steatosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. J Hepatol 2006; 44: 1026-1032.
11. Sulkowski M, Mehta SH, Torbenson M, Afdhal NH, Mirel L, Moore RD et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfected with HIV and hepatitis C virus. AIDS 2005; 19: 585-592.
12. Castera L, Loko MA, Le Bail B, et al. Hepatic steatosis in HIV-HCV coinfected patients in France: comparison with HCV monoinfected patients matched for body mass index and HCV genotype. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26:1489-1498.
13. Monto A, Dove LM, Bostrom A, Kakar S, Tien PC, Wright TL. Hepatic steatosis in HIV/hepatitis C coinfection: prevalence and significance compared with hepatitis C monoinfection. Hepatology 2005; 42:310-316.
14. Borghi V, Puoti M, Mussini C, Belelli S, Angeletti C, Sabbatini F et al. HIV co-infection and antiretroviral therapy enhance liver steatosis in patients with hepatitis C but only in those infected with HCV genotype other than 3. 3rd International workshop on HIV and hepatitis co-infection. Paris (France). June, 2007. Abstract 64.
15. McGovern B, Ditelberg JS, Taylor LE, Gandhi RT, Christopoulos KA, Chapman S, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. Clin Infect Dis 2006; 43: 365-372.
16. Neau D, Winnock M, Castera L, Le Bail B, Loko M, Geraut L, et al. Prevalence of and factors associated with hepatic steatosis in patients coinfected with hepatitis C virus and HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 45: 168-173.
17. Adinolf IE, Durante-Magone E, Zampino R, Ruggiero G. Hepatitis C virus-associated steatosis-pathogenic mechanisms and clinical implications. Aliment Pharmacol Ther 2005; 22 (Suppl 2): 52-55.
18. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of Pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2006; 355: 2297-2307.

MANEJO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN CRÓNICA POR VIRUS B Y C DE LA HEPATITIS EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Martín-Vivaldi R., Nogueras F., Espinosa M. D., López M. A., Martín-Vivaldi J.[1]

Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
[1]Sección de Digestivo, Hospital Comarcal, Melilla.

Introducción

En la actualidad el trasplante hepático (TH) es la mejor arma terapéutica en los pacientes con enfermedad hepática avanzada o terminal. La hepatopatía crónica por el Virus C (VHC) es la principal causa de cirrosis y carcinoma hepatocelular en nuestro medio, constituyendo la mayor indicación de TH, mientras que las secundarias al Virus B (VHB) solo representan el 5-8% (1). La reinfección del injerto, en ambas enfermedades, representa uno de los mayores problemas clínicos en estos pacientes, ya que la recurrencia de la enfermedad puede condicionar la pérdida del injerto o la muerte del paciente. Por tanto el tratamiento de la infección viral se considera primordial, si bien las estrategias terapéuticas y profilácticas para la prevención de la recurrencia del VHC no están estandarizadas por su baja tasa de respuesta y graves efectos adversos, lo que implica baja aplicabilidad, representando uno de los principales retos para los equipos de trasplante. Por el contrario los tratamientos contra el VHB son muy eficaces y de fácil manejo, con pocos efectos adversos, por lo que se ha mejorado ostensiblemente el resultado del TH en este tipo de pacientes.

Por otra parte, independientemente de la etiología de la cirrosis, es preciso aplicar las medidas generales del manejo de los pacientes cirróticos avanzados en lista de trasplante para la prevención y tratamiento de las complicaciones graves como hemorragia varicosa, infecciones, síndrome hepatorrenal o encefalopatía (2). Además, como en cualquier paciente cirrótico independiente de la etiología, se deberá implementar un programa de vigilancia del desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) y cribado de neoplasias, asicomo las recomendaciones generales de evitar el consumo de alcohol, fármacos hepatotóxicos, antinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, estudio nutricional y vacunación contra la hepatitis A y B (3). El CHC en estadio precoz es también una excelente indicación de TH (4), representando aproximadamente el 10% de los realizados en Europa (5) en los últimos años, de los cuales un porcentaje importante asientan sobre cirrosis de etiología viral. No existen datos concluyentes sobre terapia "puente" al TH en lista de espera, debiendo actuarse según la experiencia y resultados de cada centro de las diferentes opciones terapéuticas (quimioembolización transarterial, alcoholización o radiofrecuencia) y solo sobre los pacientes de alto riesgo y que se prevea una espera en lista superior a 6 meses (6).

Por último es de primordial importancia la gestión adecuada de la prioridad como receptor de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, independientemente de la etiología de su proceso, basada en criterios de gravedad y de acuerdo con el baremo MELD para intentar la mejor distribución de los órganos donados y evitar en lo posible las muertes en lista de espera e incluso excluir pacientes, bien por mejoría de la enfermedad subyacente o en algunos casos exclusión definitiva por agravamiento (7-12).

En esta revisión sólo analizaremos las terapias antivirales en los pacientes con cirrosis hepática por VHB o VHC en lista de trasplante hepático.

Cirrosis hepática por VHB

La prevalencia de infección crónica por el VHB es bastante baja en los países desarrollados, de un 5% en EE.UU. y del 8% en Europa, representando un 5-10% de las indicaciones de TH (13). Antes de la llegada de inmunoprofilaxis o terapia antiviral efectiva el TH hepático en estos pacientes era controvertido y se consideraba marginal (14), ya que la recurrencia se producía en el 83% de los pacientes cirróticos HBsAg positivos con replicación activa (HBeAg y ADN-VHB) y en el 58% sin ADN-VHB detectable en suero, dependiendo por tanto del grado de replicación en el momento del TH (15). La recurrencia de la infección se asociaba con una rápida y progresiva evolución que originaba la pérdida del injerto y con frecuencia la muerte del paciente, siendo la

principal causa de la menor supervivencia post-TH en comparación con otras etiologías, con una mortalidad a los 2 años del 50% (16). Estos resultados han mejorado extraordinariamente en las últimas dos décadas, particularmente por la implantación de la inmunoprofilaxis de manera universal, con gammaglobulina hiperinmune, y el tratamiento de la infección viral, tanto pretrasplante como de la hepatitis recurrente, en particular con los análogos de nucleós(t)idos (17). Con éstas medidas prácticamente no existen pérdidas de ningún injerto por daño provocado por el VHB y se considera una excelente indicación para TH, con tasas de supervivencia similares a otras indicaciones (18).

Terapia Antiviral Pretrasplante

El objetivo primario de la terapia antiviral en cirrosis por VHB en lista de TH es la inhibición mantenida de la replicación viral. Los objetivos secundarios son, por un lado, mejorar o estabilizar la enfermedad hepática, lo que puede revertir o evitar las complicaciones y tal vez retrasar la necesidad de TH e incluso evitarlo y, por otra parte, disminuir la tasa de recurrencia del VHB en los trasplantados. En cualquier caso la clave es conseguir la supresión de la replicación viral y reducción de los fenómenos necro-inflamatorios. Debe ser introducida de forma precoz en el manejo de estos enfermos.

Los fármacos aprobados en la actualidad en España, para la hepatopatía por VHB, son el Interferón-Alfa convencional y el Pegilado alfa–2a, Lamivudina (LAM) y Adefovir (ADV), estando pendiente de aprobación el Entecavir (ETV).

Interferón

Tanto el convencional como el pegilado están contraindicados en la cirrosis descompensada, ya que aún a bajas dosis pueden precipitar complicaciones que amenacen la vida del paciente, como citopenias graves, infecciones bacterianas y deterioro de la función hepática (19,20). En los pacientes con cirrosis compensada, tales como los listados para TH por CHC, podría valorarse, en casos bien seleccionados y con estricto control por clínicos expertos, su utilización, ya que se ha comunicado, tanto en HBeAg positivos como negativos, que los pacientes con respuesta sostenida tienen bajo riesgo de descompensación a largo plazo (21,22).

Lamivudina

Se trata del primer fármaco de administración oral aprobado contra el VHB. Es un análogo de nucleósido (2´,3´-dideoxy-3´-tiacitidina), inhibidor de la DNA-polimerasa del VHB, que ha demostrado ser beneficioso en pacientes con cirrosis descompensada, tanto en virus salvaje como en mutante precore (23-28), siendo muy seguro y con alta actividad antiviral. La mejoría clínica en estos pacientes es lenta y el efecto beneficioso puede no producirse hasta pasados 3-6 meses de iniciada la terapia, observándose que la supervivencia fue bimodal (23, 25,29), produciéndose el mayor porcentaje de muertes en los primeros 6 meses. En los pacientes que sobrevivieron 6 meses, la supervivencia estimada a los 3 años, según el análisis Kaplan-Meier fue del 88% a los 3 años (29), retrasándose la fecha del trasplante, lo que también se observó en otros estudios (23,25), descendiendo la puntuación del Child-Pugh-Turcotte (CPT) ≥ 2 puntos y permaneciendo estable durante una media de seguimiento de 19 ± 6 meses (23,25) y en otro estudio durante 36 meses (28), no precisando ser trasplantados durante todo el seguimiento.

El mayor problema de la terapia con LAM es la alta tasa de emergencia de mutantes resistentes, que puede llegar al 30% al año y al 70% a los 4 años (30). La recidiva viral es seguida generalmente por recidiva bioquímica, lo que puede ocasionar deterioro de la función hepática, sobre todo en estos pacientes con limitada reserva funcional, descompensación y muerte. Además la resistencia a LAM, antes del TH, puede incrementar la tasa de recurrencia del VHB post-TH, debido a la mayor viremia (31). Por tanto, en la actualidad, se desaconseja este fármaco como monoterapia de primera línea en el pre-TH, salvo que se prevea muy corto tiempo en lista de espera y se precise una acción antiviral rápida o exista una alta carga viral, pero debe monitorizarse estrechamente la viremia mediante PCR de alta sensibilidad.

Adefovir

Se trata de un profármaco del adefovir, análogo de nucleótido acíclico de la adenosina monofosfato, con capacidad de inhibición de la replicación del VHB, tanto de la cepa salvaje como de la mutante resistente a LAM (32).

No existen publicaciones de ADV como terapia primaria en pacientes con cirrosis por VHB descompensada, pero ha sido estudiado en 128 pacientes con mutante resistente a LAM y cirrosis descompensada (32). La mayoría continuó con LAM, produciéndose un descenso de la viremia de 3-4 log10, que se mantuvo durante todo el tratamiento independientemente del patrón de resistencia a LAM. Entre los pacientes que completaron 48 semanas de terapia el 81% tenía ADN-VHB indetectable (PCR) y el 76% normalizó las transaminasas, mejorando el CPT en el 92% a la semana 24, con una supervivencia al año del 84%. En otros estudio el seguimiento de 226 pacientes con cirrosis VHB afectos de mutante resistente a LAM, en lista de trasplante hepático, la adición de ADV produjo una supresión mantenida de la viremia en el 65% después de 96 semanas de tratamiento, con evidente mejoría clínica y disminución de la puntuación de los índices CPT y MELD, evitando el TH en estos pacientes (33).

Un importante problema con el uso de ADV en pacientes con cirrosis descompensada es la posibilidad de inducir nefrotoxicidad (aumento de creatinina sérica ≥ 0.5 mg/dL por encima de la basal), observada en el 8% de los pacientes tras dos determinaciones consecutivas y en le 28% tras un año de tratamiento (34). El grado de implicación del ADV en la afectación renal es difícil de valorar, ya que en estos pacientes existen factores de confusión, como son la insuficiencia hepatocelular, ascitis, uso de diuréticos, etc, pero debe ser monitorizada.

La tasa de mutantes resistentes al ADV es muy inferior a la LAM con cifras de 0, 3 y 6% a las 48, 96 y 144 semanas respectivamente (35), llegando al 29% tras 5 años de tratamiento. Entre los pacientes con resistencia previa a LAM, la emergencia de resistencia a ADV, en los que reciben terapia combinada, es del 0 a 5% y entre el 10 y el 20% de los tratados solo con ADV (36). La LAM se ha confirmado ser efectiva en la supresión de las resistencias a ADV (34), si bien no queda clara la durabilidad de la respuesta.

Por tanto se trata de un fármaco seguro, con baja tasa de resistencias, pero con menos potencia antiviral que la LAM (entre el 20-40% de los pacientes presentan un descenso sérico del ADN-VHB < 3 log tras 1 año de tratamiento), por

lo que como terapia de primera línea solo debe utilizarse en pacientes sin grave descompensación hepática (37). En los pacientes descompensados debe utilizarse asociado a LAM para conseguir rápida supresión viral y minimizar el riesgo de resistencias. La emergencia de mutante resistente a ADV es mayor en los pacientes con resistencia previa a LAM (37) y sobre todo si utiliza como monoterapia en vez de combinar ambos antivirales (38). Un reciente estudio mostró que la terapia combinada (LAM+ADV) en mutantes resistentes a LAM inhibió la replicación viral y produjo remisión bioquímica en todos los pacientes durante al menos 3 años, sin emergencia de resistencias al ADV en hepatopatía crónica HBeAg negativa (39).

Recomendaciones

La terapia antiviral en el paciente cirrótico VHB en lista de trasplante hepático ha de instaurarse de forma precoz. El tratamiento ideal debe ser seguro a largo plazo, asequible y con baja riesgo de producción de resistencias, por lo que si se prevén más de 6 meses hasta el TH, debe utilizarse terapia combinada (LAM + ADV) de primera línea (40) y si se utiliza monoterapia, esta debe ser ADV por el riesgo de descompensación grave en estos enfermos tras la aparición de mutantes resistentes, mucho más frecuente con LAM.

Si el paciente presenta una cirrosis compensada (indicación de TH por CHC u otras situaciones), tanto si es e-positivo como negativo se recomienda terapia antiviral si la carga viral es ≥ a 2.000 UI/mL, pudiendo elegir si tratar o vigilar estrechamente en caso de viremia inferior, no obstante en pacientes con baja viremia, pero ALT elevada (≥ 5 veces la normalidad) deben recibir tratamiento, que puede reducir los fenómenos necro-inflamatorios y probablemente la progresión de la fibrosis.

En cirrosis descompensada, independientemente del estatus e y de la viremia, se recomienda terapia combinada (LAM+ADV) hasta el trasplante; en algunos pacientes puede mejorar la función hepática y eventualmente ser sacados de la lista de TH (23, 24, 32,40). A los pacientes que reciben ADV debe monitorizárseles estrechamente la función renal, adaptando la dosis a la misma.

Las recomendaciones de la AASDL se resumen en la Tabla 1 (40) y en la Tabla 2 las del panel de expertos de EE.UU. (41).

Nuevos Agentes Antivirales

El Entecavir, ya aprobado en EE UU y Europa, se trata de un nuevo análogo de nucleósido con potencia antiviral superior a la LAM, tanto en HBeAg + como – y con un perfil de seguridad similar (42,43), no habiéndose comunicado resistencias tras 2 años de tratamiento en los pacientes naïve, siendo de un 7% en los previamente resistentes a LAM (44). No existen en la actualidad datos de seguridad y eficacia en pacientes con cirrosis, sobre todo descompensados.

El Tenofovir (TFV) es estructuralmente similar al ADV y ha mostrado ser efectivo contra el VHB salvaje y resistente a LAM. La dosis aprobada es de 300 mgr/día, más potente que 10 mgr de ADV (45). La seguridad y eficacia en pacientes con cirrosis descompensada no ha sido aún evaluada, pero en pacientes compensados, los resultados preliminares en resistencias a LAM y no respuesta a ADV sugieren fuertemente que puede ser muy efectivo como terapia de rescate (46).

Una vez aprobados estos dos antivirales el ETV podría ser la terapia de primera línea en pacientes naïve descompensados o con alta carga viral (41,47), siendo otra opción asociar TFV a LAM (46,47).

Manejo de las resistencias

Su incidencia es mayor con la terapia secuencial que con la combinada, siendo de crucial importancia su prevención y en, caso de que se produzcan, utilizar de forma precoz la terapia adecuada. Como norma una resistencia a nucleósido se tratará con nucleótido y viceversa, ya que no suelen presentar resistencia cruzada. Se aconsejan las indicaciones siguientes (Tabla 3), modificada de Gish et al (47):

Cirrosis hepática por VHC

La recurrencia de la infección VHC tras el TH es universal y con un curso más agresivo y rápido que en los pacientes inmunocompetentes, de forma que hasta un 50% desarrollan una cirrosis a los 5 años del TH (48,49), observándose en los últimos años un aumento en la tasa progresión

Tabla I

HBeAg	ADN-VHB $>10^5$ copias/mL	ALT	ACTITUD
+/-	+	Cirrosis	TRATAR
+/-	-	Cirrosis compensada	TRATAR
+/-	-	Cirrosis descompensada	TRATAR y Tx HEPÁTICO

Tabla II. Guía de manejo de pacientes con cirrosis por VHB en EEUU.

	DNA VHB (UI/ml)	Actitud
Compensados	< 2000 (HBeAg +/-)	Tratar o Controles
	> 2000 (HBeAg +/-)	Tratar
Descompensados	<200 o >200	Lista de espera de trasplante
	HBeAg +/-	Tratamiento con antivirales orales

Keeffe EB et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006; 4:936-62

que se ha relacionado con la mayor edad de los donantes y más potentes inmunosupresores (50,51). Estudios recientes muestran que la supervivencia, tanto del injerto como de los pacientes, son significativamente inferiores a otras indicaciones de TH (51,52). Entre los factores virales que condicionan peor pronóstico en la recurrencia destacan la mayor carga viral y en menor medida el genotipo 1 (53). Por tanto intentar prevenir la recurrencia viral en el injerto debe de constituir uno de los principales objetivos de los programas de trasplante. El tratamiento generalmente se inicia después del TH, aunque se desconoce cual es el momento oportuno. El tratamiento precoz (preventivo), a las pocas semanas del TH, no parece ser la mejor opción dado el rápido incremento de la carga viral tras la reperfusión (48) y la situación clínica de los pacientes. La terapia antiviral se suele iniciar meses o años después del TH, cuando la biopsia ha mostrado progresión de la enfermedad, siendo la respuesta viral inferior al 20% y con importantes efectos adversos que obligan a reducir la dosis o a la interrupción de la misma (54), lo que también contribuye a la baja tasa de respuesta viral sostenida (RVS). Una estrategia diferente para prevenir la recurrencia en el injerto es el tratamiento antiviral antes del TH.

Tratamiento en la lista de espera de trasplante

Teóricamente se trata de la opción ideal al intentar erradicar la infección antes del TH, evitándose de esta forma la infección del injerto. El objetivo principal es, por tanto, la erradicación viral antes del trasplante y, si esto no se consigue, reducir la carga viral con lo que tal vez se pueda atenuar la gravedad de la hepatitis recurrente (55). Por otra parte la RVS podría mejorar la función hepática evitando complicaciones y retardar o prevenir la necesidad de TH.

En cirrosis compensada la terapia combinada con Interferón-Pegilado(Peg-Inf) más Ribavirina (R) fue relativamente bien tolerada y con tasas de RVS del 44% en los estudios de registro (56,57) y del 50% en otro (58), con el 73% en los genotipos 2 y 3 y del 41% en los 1. Sin embargo en la cirrosis descompensada el tratamiento antiviral se considera contraindicado, debido al riesgo de los frecuentes y potencialmente graves efectos adversos, con empeoramiento de las citopenias, riesgo de sangrado, agravamiento de la descompensación y sobre todo graves infecciones bacterianas. No

Tabla III

	1° Opción	Otras Opciones
Resistencia a LAM	Añadir ADV o TFV	Cambiar a ETV
Resistencia a ADV	Aadir ETV	Añadir LAM Cambiar a TFV
Resistencia a ETV	Añadir TFV	Añadir ADV
Resistencia a TFV	Añadir ETV	Añadir LAM

obstante, dados los peores resultados del TH en la cirrosis por VHC, se debe intentar la terapia en pacientes seleccionados, pero siempre en centros de referencia, por clínicos expertos y con estrecha vigilancia para detectar de forma precoz las complicaciones e implementar tratamiento adecuado (53). Se han publicado 4 estudios de tratamiento con Interferón-alfa asociado a Ribavirina, con diferentes pautas (59-62), mostrando que dicho tratamiento puede prevenir la infección del injerto en aproximadamente un 20% de los pacientes tratados en lista, sobre todo aquellos con perfil virológico favorable (genotipos 2 y 3 o 1 con baja carga viral). Everson et al (62) utilizaron bajas dosis iniciales de antivirales, aumentándolas de forma rápida y progresiva según tolerancia, con lo que obtuvieron un 24% de RVS (13% en genotipo 1 y 50% en los distintos al 1) y de los trasplantados con viremia negativa, en el 80% se logró prevenir la infección del injerto frente al 100% de infección en los trasplantados con viremia, siendo esta la pauta más recomendada (53). No obstante su aplicabilidad es muy baja, ya que en aproximadamente el 50% existen contraindicaciones para su aplicación y la tolerancia suele ser muy mala con aparición de numerosos efectos adversos graves (citopenias e infecciones principalmente) que obligan a reducciones drásticas de la dosis o a su interrupción.

Dado que la reducción o retirada del tratamiento disminuye ostensiblemente la respuesta virológica, se ha propuesto la utilización de factores de crecimiento hematopoyéticos (Factor estimulante de granulocitos y EPO), aunque no se ha establecido su posible efecto beneficioso en la respuesta virológica (55), ni las dosis o pautas recomendadas.

Las recomendaciones para valorar la terapia antiviral en paciente cirrótico en lista de trasplante según "The Consensus Development Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C" (53) se exponen en la Tabla 3.

Por tanto se recomienda en la actualidad el tratamiento antiviral combinado, preferentemente con dosis bajas iniciales e incrementándolas de forma rápida y progresiva según tolerancia, en pacientes con función hepática aceptable (CPT ≤ 7, MELD ≤ 18) y sobre todo con factores virales favorables y en centros de referencia y por clínicos expertos en el manejo de estos pacientes (53,63), utilizando factores de crecimiento, según necesidades, para no reducir la terapia antiviral o lo menos posible y preferentemente a pacientes que ya han aceptado el TH (63). A los pacientes que no reduzcan 2 log o más la concentración viral a los 12 semanas se les retirará la terapia, que deberá ser de 6 meses para genotipos 2 y 3 y 12 meses para el 1 (63). No está establecido si el beneficio del PEG-INF por su mayor potencia antiviral esté contrabalanceado por la mayor producción de citopenias que obliguen a bajar la dosis o retirar el tratamiento con disminución de la RVS. No obstante se recomienda que en pacientes con cirrosis compensada, como pueden ser en los que se indique el TH por CHC y no por disfunción hepática, deben ser tratados con la actual terapia estándar de PEG-INF + R por su mayor potencia antiviral y mayor tasa de RVS (64). No obstante un estudio retrospectivo reciente detecta que la terapia antiviral pre-TH se asocia con mayor progresión de la fibrosis en el post-TH (65), con significación estadística tanto en el análisis univariable como multivariable. Muy probablemente sea debido a la selección de un grupo de pacientes no respondedores, más resistentes también a la terapia postrasplante.

Bibliografía

1. Adam R, McMaster P, O´Grady JG et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. Liver Transpl 2003; 9:1231-43.
2. Cárdenas A, Ginés P. Management of complications of cirrhosis in patients awaiting liver transplantation. J Hepatol 2005; 42:S124-33.
3. Keeffe EB. Acute hepatitis A and B in patients with chronic liver diseases: prevention through vaccination. Am J Med 2005; 118 Suppl 10A:S21-7.
4. Mazaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334:693-99.
5. European Liver Transplantation registry. Recipient data: indications for liver transplantation 1988-2003, http://www.sasl.ch.
6. Majno P, Giostra E, Morel P et al. Management of hepatocellular carcinoma in the waiting list before liver transplantation. J Hepatol 2005; 42: S134-S143.
7. Wiesner RH, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donors livers. Gastroenterology 2003; 124:91-6.
8. Olthoff KM, Brown RS, Delmonico FL et al. Summary report of a National Conference: evolving concepts in liver allocation in the NELD and PELD era. Liver Transpl 2004; 10 Suppl 2:A6-A22.
9. De la Mata M, Barrera P, Fraga E et al. Impacto de la puntuación MELD en la selección de los candidatos para trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol 2004; 27 Supl 4:62-5.
10. Terra C, Guevara M, Torre A et al. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score. Gastroenterology 2005; 129:1944-53.
11. Alessandria C, Ozdogan O, Guevara M et al. MELD score and clinical type predict prognosis in hepatorrenal syndrome: relevance to liver transplantation. Hepatology 2005; 41:1282-9.
12. De la Mata M, Cuende N, Huet J et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a Spanish multicentre experience. Transplantation 2006; 82:1429-35.
13. Mutimer D. Hepatitis B and liver transplantation. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23:1031-41.
14. Weisner RH, Krom RA. Liver transplantation for hepatitis B: the con aspect. Liver Transplt Surgery 1995; 1:265-70.
15. Samuel D, Muller R, Alexander G et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1993; 329:1842-47.
16. O´Grady JG, Smith HM, Davies SE et al. Hepatitis B virus reinfection after orthotopic liver transplantation: serological and clinical implications. J Hepatol 1992; 14:104-11.
17. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in United States. Liver Transpl 2004; 10:968-94.
18. Steinmuller T, Seehofer D, Rayes N et al. Increasing applicability of liver transplantation for patients with hepatitis B-related liver disease. Hepatology 2002; 35:1528-35.
19. Marcellin P, Samuel D, Areias J et al. Pretransplantation interferon treatment and recurrence of hepatitis B virus infection after liver transplantation for hepatitis B-related end-stage liver disease. Hepatology 1994; 19:6-12.
20. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F et al. Low dose, titratable interferon-alfa in decompensated liver disease caused by chronic

infection with hepatitis B virus. Gastroenterology 1995; 109:908-16.

21. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. Hepatology 1997; 26:1338-42.
22. Papatheodoridis G, Manesis EK, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Hepatol 2001; 34; 306-13.
23. Villeneuve JP, Condreay L, Willems B et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. Hepatology 2000; 31:207-10.
24. Kapoor D, Guptan RC, Wakil SM et al. Beneficial effects of lamivudine in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2000; 33:308-12.
25. Yao FY, Terrault NA, Freise C et al. Lamivudine treatment is beneficial in patients with severely decompensated cirrhosis and actively replicating hepatitis B infection awaiting liver transplantation: a comparative using a matched, untreated cohort. Hepatology 2001; 34:411-16.
26. Andreone P, Biselli M, Gramenzi A et al. Efficacy of lamivudine therapy for advanced liver disease in patients with precore mutant hepatitis B virus infection awaiting liver transplantation. Transplantation 2002; 74:1119-24.
27. Fontana RJ, Keeffe E, Carey W et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. Liver Transpl 2002; 8:433-39.
28. Nikolaidis N, Vassiliadis T, Giouleme O et al. Effect of lamivudine treatment in patients with decompensated cirrhosis due to anti-HBe positive/HBeAg-negative chronic hepatitis. Clin Transplant 2005; 19:321-26.
29. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. Gastroenterology 2002; 123; 719-27.
30. Chang TT, Lai CL, Chien RN et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19:1276-82.
31. Marzano A, Lampertico P, Mazaferro V et al. Prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation in carriers of lamivudine-resistant mutants. Liver Transpl 2005; 11:532-38.
32. Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P et al. Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post-liver transplantation patients. Hepatology 2003; 38:1419-27.
33. Schiff E, Lai CL, Neuhaus P et al. Adefovir dipivoxil provides significant clinical benefit, reduces MELD score and prevents transplantation in chronic hepatitis B patients wait-listed for liver transplantation with lamivudine resistance (abstract). J Hepatol 2005; 42(Suppl 2):5.
34. Angus P, Vaughan R, Xiong S et al. Resistance to adefovir dipivoxil therapy associated with the selection of a novel mutation in the HBV polymerase. Gastroenterology 2003; 125:292-97.
35. Qi X, Snow A, Thibault V et al. Long-term incidence of adefovir dipivoxil (ADV) resistance in chronic hepatitis B (CHB) patients after 144 weeks of therapy (abstract). J Hepatol 2004; 40:A57.
36. Barcena R, Del Campo S, Moraleda G et al. Study on the efficacy and safety of adefovir dipivoxil treatment in post-liver transplant patients with hepatitis B virus infection and lamivudine- resistant hepatitis B virus. Transplant Proc 2005; 37:3960-62.
37. Lee YS, Suh DJ, Lim YS et al. Increased risk of adefovir resistance in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B after 48 weeks of adefovir dipivoxil monotherapy. Hepatology 2006; 43:1385-91.
38. Fung SK, Chae HB, Fontana RJ et al. Virological response and resistance to adefovir in patients with chronic hepatitis B. J Hepatol 2006; 44:283-90.
39. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus swictching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. Hepatology 2007; 45:307-13.
40. Lok et al. Hepatology 2004; 39:857-61.
41. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: An update. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:936-62.
42. Chang TT, Gish RG, de Man R et al. A comparison of Entecavir and Lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1001-10.
43. Lai CL, Shouval D, Lok AS et al. Entecavir versus Lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2006; 354:1011-20.
44. Colonno RJ, Rose R, Levine S et al. Entecavir two year resistance update observed in nucleoside naïve patients and low frequency resistance emergence in lamivudine refractory patients. Hepatology 2005; 42(suppl 1):573A.
45. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon-alfa and lamivudine therapy had failed. J Infect Dis 2002; 186:1844-47.
46. van Bömmel F, Zöllner B, Sarrazin C et al. Tenofovir for patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus (HBV) infection and high HBV DNA level during adefovir therapy. Hepatology 2006; 44:318-25.
47. Gish RG, McCashland. Hepatitis B in liver transplant recipients. Liver Transpl 2006; 12:S54-S64.
48. García-Retortillo M, Forns X, Feliu A et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. Hepatology 2002; 35:680-7.
49. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationships with rejection episodes. Hepatology 1999; 29:250-6.
50. Berenguer M, Ferrell L, Watson J et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. J Hepatol 2000; 32:673-84.
51. Berenguer M, Prieto M, San Juan F et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. Hepatology 2002; 36:202-10.
52. Neumann UP, Berg T, Bahra M et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10 year follow-up. Transplantation 2004; 77:226-31.
53. Wiesner RH, Sorrel M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. Liver Transpl 2003 (Suppl 3); 9:S1-S9.
54. Samuel D, Bizollon T, Feray C et al. Interferon alpha-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: a randomised study. Gastroenterology 2003; 124:642-50.
55. Kuo A , Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients. Am J Transplant 2006; 6:449-58.

56. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001; 358:958-65.

57. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R et al. Peginteferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347:975-82.

58. Hadziyannis SJ, Sette Jr, H, Morgan TR et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140:346-55.

59. Crippin JS, Sheiner P, Terrault NA et al. A pilot study of the tolerability and efficacy on antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. Liver Transpl 2002; 8:350-5.

60. Forns X, García-Retortillo M, Serrano T et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. J Hepatol 2003;39:389-96.

61. Thomas RM, Brenns JJ, Guzmán-Hartman G et al. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. Liver Transpl 2003; 9:905-15.

62. Everson GT, Trotter J, Forman L et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy. Hepatology 2005; 42:255-62.

63. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff B. AASLD practice guideline: Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. Hepatology 2004; 39:1147-71.

64. Everson GT. Management of cirrhosis due to chronic hepatitis C. J Hepatol 2005; 42:S65-S74.

65. Walter T, Dumortier J, Guillaud O et al. Factors influencing the progression of fibrosis in patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation under antiviral therapy: a retrospective analysis of 939 biopsies in a single center. Liver Transpl 2007; 13:294-301.

ECOGRAFÍA INTERVENCIONISTA DIAGNÓSTICA: ASPECTOS TÉCNICOS, APLICACIONES Y RESULTADOS

Tejada Cabrera M., López Cano A.

Unidad de Diagnóstico y Tratamiento Ecográfico y Endoscópico. Clínica Astarté. Cádiz.

Introducción

La ecografía es una técnica altamente resolutiva tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Permite dirigir y controlar de forma continua la introducción de una aguja hasta una lesión. Una vez en su interior y en función del tipo de aguja utilizado se puede tomar un cilindro como muestra para su estudio histológico (biopsia) o bien aspirar contenido de la misma con el objeto de obtener material cito-histológico para su estudio (punción aspiración con aguja fina). Este es el mismo procedimiento que se utiliza con fines terapéuticos, de manera que una vez en el interior de la lesión, se puede aspirar directamente el contenido de la misma o colocar catéteres para su drenaje. Con estos dos métodos terapéuticos se consigue el drenaje percutáneo. También es posible la introducción de sustancias a través de la aguja como en el tratamiento del carcinoma hepatocelular.

A continuación nos centraremos en la ecografía abdominal percutánea intervencionista diagnóstica y más concretamente en la punción aspiración con aguja fina (PAAF). Analizaremos los aspectos técnicos, aplicaciones y resultados, así como las posibles complicaciones que pueden surgir con esta técnica.

Aspectos técnicos del intervencionismo diagnóstico ecodirigido

Antes de realizar cualquier tipo de intervencionismo percutáneo sobre una lesión abdominal es necesario conocer la naturaleza de la misma, así como definir con exactitud su localización y relaciones para elegir la vía de entrada más segura.

El paciente debe ser informado adecuadamente de la técnica antes de su realización. Se le debe explicar la indicación, técnica y posibles complicaciones y debe firmar el consentimiento.

Previo a la PAAF es fundamental disponer de un estudio de coagulación reciente y contraindicar la técnica cuando la actividad de protrombina esté por debajo del 50% y/o el recuento plaquetario sea inferior a 50.000/mm3. Esta contraindicación es relativa, ya que dichas anomalías se pueden corregir mediante la infusión de los elementos sanguíneos deficitarios. Además es importante cerciorarse que el paciente no esté en tratamiento con anticoagulantes orales, ni antiagregantes plaquetarios. Los anticoagulantes deben ser suspendidos previamente y pasar a tratamiento con heparina subcutánea. En cuanto a los antiagregantes se suelen suspender una semana antes de llevar a cabo la técnica. Las únicas contraindicaciones absolutas son que la visión ecográfica de la lesión no sea adecuada y la sospecha de un feocromocitoma por el riesgo de desencadenar una crisis hipertensiva.

En cuanto a la vía de entrada se debe elegir siempre la vía más segura. Se debe evitar el paso a través de la pleura por el riesgo de neumotórax, empiema o fístula. En el caso de la punciones de lesiones hepáticas se prefiere que exista tejido sano entre el borde del hígado y la lesión para evitar la hemorragia. No está contraindicado de manera absoluta el atravesar órganos sólidos, peritoneo o vejiga, cuando no haya otra posibilidad de acceso. (1, 2)

La PAAF precisa las máximas condiciones de asepsia. Se debe limpiar la superficie cutánea con una solución de povidona yodada. En cuanto al transductor ecográfico se puede limpiar también con la misma solución o bien colocar un protector estéril. Aunque no está sistematizado, nosotros aplicamos anestesia local en el punto elegido como vía de entrada y usualmente canalizamos una vía venosa periférica que se empleará para la administración de medicación sedante a dosis bajas para que el paciente esté tranquilo pero pueda colaborar si lo requerimos. Si fuera preciso podemos administrar también analgésicos. En caso de que la técnica se realice bajo sedación consciente hay que monitorizar las constantes vitales del paciente (frecuencia cardiaca y oximetría). En casos complejos, pacientes poco colaboradores y/o pacientes con enfermedades asociadas importantes, se puede requerir control por parte del Servicio de Anestesia.

El paciente debe permanecer en ayunas (al menos unas 6 horas) antes de la realización de la prueba. Tras la realización de la misma quedará hospitalizado al menos unas horas si no ha habido ninguna complicación. En principio son

pacientes que pueden permanecer en régimen de "hospital de día", es decir bajo control hospitalario durante unas 6-8 horas pudiendo ser dados de alta si tras este tiempo no ha habido ninguna incidencia reseñable. El enfermo se marchará con algún acompañante que permanezca con él hasta el día siguiente y que pueda trasladarlo al hospital en caso necesario. Es también importante que se disponga de teléfono y que el domicilio esté próximo al hospital (a menos de 30 minutos en coche o ambulancia) (3-5)

Para la punción se utiliza como guía del recorrido el transductor sin accesorios (figura 1) o bien con un adaptador lateral. Debe procurarse que el punto de entrada sea el lugar donde la distancia entre la piel y la lesión sea menor. El grosor de la aguja utilizada (figura 2) dependerá de las características de la lesión. En sentido estricto se considera "aguja fina" aquella cuyo calibre es inferior a 1 mm, es decir de 20 G (0,9 mm de diámetro externo) en adelante. En general se suelen emplear agujas de 22 G (0,7 mm de diámetro)

Figura 1

Técnica de punción aspiración ecodirigida: introducción de la aguja con control continuo ecográfico, sin guía de punción.

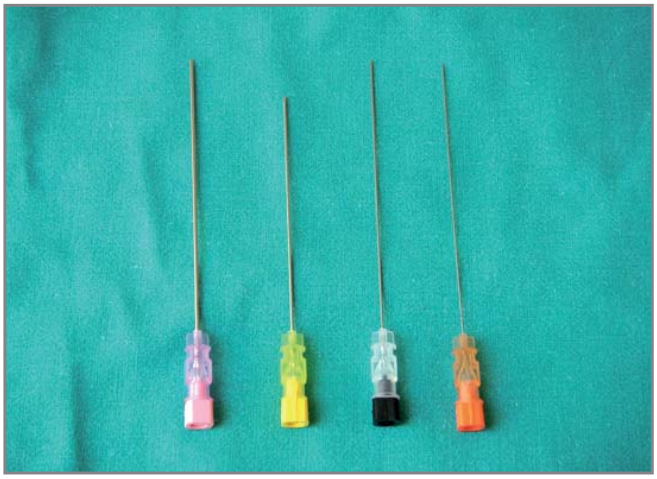


Figura 2

Agujas para punción: 18 G (mandril rosa), 20 G (amarillo), 22 G (negro) y 25 G (naranja).

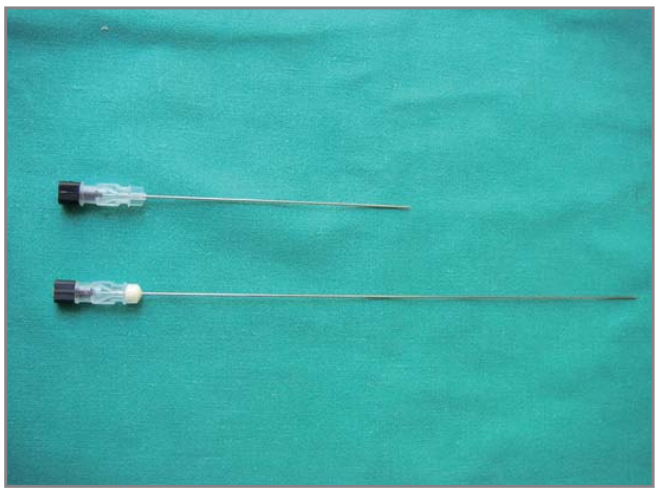


Figura 3

Agujas de 22 G: de 9 cm y de 17,78 cm de longitud.

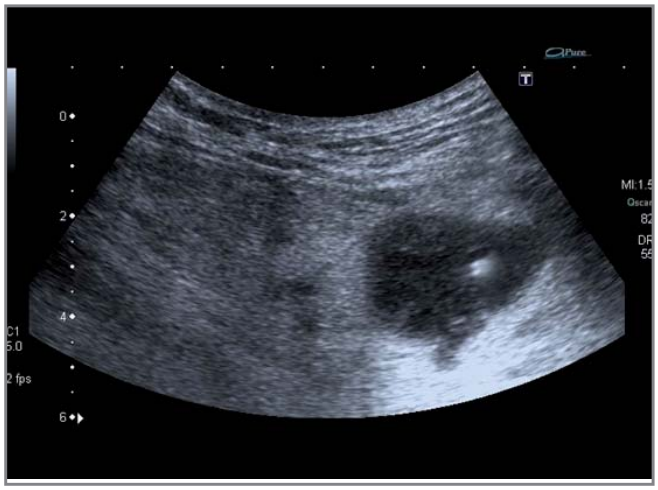


Figura 4

Punta de una aguja de 22 G en el interior de una adenopatía retroperitoneal.

o bien de 25 G (0,5 mm) (6). Así si en el estudio Doppler la lesión está muy vascularizada podemos utilizar una aguja de menor calibre (25 G) para evitar contaminación hemática. Con las agujas de 22 G se puede obtener suficiente material citológico e incluso histológico (coágulos que se procesan como una biopsia), con una tasa de complicaciones similar a la que se tiene utilizando agujas de 25 G (1). Se pueden utilizar agujas de mayor calibre cuando se sospeche que la lesión sea líquida, como agujas de 20 G e incluso de mayor calibre como las de 18 G (1,2 mm de diámetro) cuando se sospeche un absceso por ejemplo, ya que la punción servirá tanto para el diagnóstico como para el tratamiento. En general las agujas utilizadas son de 9 cm de longitud, pero se dispone de agujas más largas (hasta de 22 cm) cuando la lesión que se va a estudiar esté más profunda (figura 3). En cuanto a la aspiración, una vez que la aguja está en el interior de la lesión y retirado el mandril, se conecta una jeringa de 10 ml y se procede a realizar una aspiración suave bien de forma manual o bien mediante pistola que mantiene una presión negativa constante, realizando movimientos en el interior de la lesión y siempre bajo control ecográfico (figura 4). Debemos

tener en cuenta que si no vemos bien la punta de la aguja no debemos aspirar. Antes de retirar la aguja de la lesión es importante dejar de aspirar para evitar posible contaminación y diseminación en el trayecto de la aguja. En caso de que la lesión esté muy vascularizada se puede llevar a cabo la punción sin aspiración. En este caso sólo se realizarán movimientos de la aguja en el interior de la lesión que serán suficientes para obtener material para estudio citológico.

Aplicaciones y resultados

La PAAF es una técnica rápida, sencilla, de bajo coste y eficaz en el diagnóstico de la patología focal abdominal, con una reducida tasa de complicaciones y alta rentabilidad diagnóstica que se ha incrementado a medida que la experiencia del personal que realiza la técnica ha aumentado. (1, 7, 8). En la actualidad la sensibilidad y especificidad de la PAAF son muy elevadas por lo que constituye la prueba más eficaz para el diagnóstico de la patología ocupacional intraabdominal. Esto permite una rápida orientación terapéutica e importante ahorro de costes y molestias al paciente, ya que no son necesarios otros métodos diagnósticos en la mayoría de los casos. Por ello una citología positiva para malignidad evita la realización de otras pruebas más agresivas y costosas ya que la especificidad en la mayoría de las series es del 100% por lo que es muy raro la existencia de falsos positivos. La PAAF ecodirigida de lesiones abdominales sospechosas de malignidad tiene muy buena relación coste-beneficio. La presencia del patólogo en la sala contribuye a mejorar los resultados (8, 9).

La PAAF es la técnica de elección para el estudio de la patología focal abdominal de cualquier localización, tanto si la lesión se localiza en un órgano sólido como el hígado, páncreas, bazo, riñones, suprarrenales, como si se trata de adenopatías o lesiones dependientes del intestino o en general cualquier lesión accesible con la ecografía. La principal indicación de la PAAF es la diferenciación entre benignidad y malignidad de una lesión. Además, en múltiples ocasiones permite llegar a definir la estirpe de la misma. Es también útil en la diferenciación entre lesión primaria y secundaria, así como en el estudio de extensión tumoral. También es fundamental en la tipificación de lesiones quísticas y ante la sospecha de absceso ya que con la punción se puede obtener material para su estudio microbiológico, además de poder aspirar el contenido del mismo colaborando al tratamiento.

Los resultados globales de la PAAF ecodirigida en la patología abdominal es muy similar en las diferentes series. En la mayoría de las publicaciones la sensibilidad es de 91%, la especificidad de 100%, el valor predictivo positivo del 100% y negativo del 84%, con una precisión diagnóstica global de 94%. Si se analizan los resultados según el órgano sobre el que se realiza la punción, se observa que en caso de lesiones hepáticas y pancreáticas la PAAF tiene un precisión y sensibilidad alta, mayor del 90%, con una especificidad de casi el 100% (8, 10). Algo inferior es la precisión diagnóstica de la PAAF de adenopatías retroperitoneales que se sitúa en torno al 86% (11). Los falsos negativos de la PAAF pueden obtenerse entre un 5 a un 15% según las series. Esto se debe principalmente a dos causas: ausencia de seguridad de haber pinchado la lesión bien porque es pequeña y/o distante del sitio de la punción o en casos de hepatocarcinomas bien diferenciados que hace muy difícil incluso a patólogos expertos establecer el diagnóstico de malignidad (8). Algunos autores han propuesto que la microbiopsia con aguja fina (BAF) puede mejorar los resultados de la PAAF, en cambio otros estudios a doble ciego han demostrado que no mejoran los resultados, por lo que la BAF se realizará cuando el material citológico obtenido por la PAAF no sea valorable (12).

Las complicaciones suelen ser escasas y generalmente leves. Las complicaciones mayores se dan en un 0.05% de los casos. La más frecuente es la hemorragia en forma de hemoperitoneo o de hematoma parenquimatoso o subcapsular. En general la hemorragia se produce al realizar la PAAF sobre lesiones tumorales primitivas que suelen estar muy vascularizadas o en punciones de pacientes cirróticos con trastornos de la coagulación. Para disminuir la tasa de complicaciones hemorrágicas es importante la utilización del Doppler color, sobre todo en pacientes con alto riesgo de sangrado (13). Con una frecuencia inferior a la hemorragia se pueden producir otras complicaciones como la peritonitis biliar, pancreatitis e infecciones (14-16). La diseminación tumoral en el trayecto de la aguja es otra complicación muy infrecuente, produciéndose entre el 0.006% y el 0.003% de los casos (17-20). La mortalidad tras PAAF abdominal utilizando agujas de 19 G o de menor diámetro oscila según las series entre un 0.08% y un 0.03%. Las causas más frecuentes de muerte son la hemorragia, la pancreatitis necrotizante y el shock séptico (15, 16). En un reciente trabajo publicado en la Revista Española de Enfermedades Digestivas, los autores realizan un estudio prospectivo sobre la utilidad de practicar una ecografía de control tras la realización de pruebas invasivas hepáticas (biopsia y PAAF), concluyendo que la baja incidencia de las mismas, que cursan de forma asintomática, así como su buena evolución, hacen poco rentable la realización de una ecografía de control, que sólo es necesaria en caso de sospecha clínica de complicación (21).

Comentarios

Como se ha expuesto, la PAAF guiada por ecografía percutánea es una técnica sencilla de realizar, barata, bien tolerada por el paciente y de alta rentabilidad diagnóstica. La incorporación de la ultrasonografía endoscópica al arsenal de técnicas diagnósticas ha permitido un gran avance en el estudio de la patología del tubo digestivo, retroperitoneo, páncreas, sistema biliar (vesícula y colédoco) y mediastino. Además, el desarrollo de la punción guiada por ecoendoscopia permite en la actualidad el estudio citológico e incluso histológico de lesiones inaccesibles por vía percutánea con alta precisión diagnóstica (22, 23).

Bibliografía

1. López Cano A, Muñoz Benvenuty A, Dolores Herrera M. Ecografía Intervencionista. En: Segura JM, ed. Ecografía Abdominal. 2ª ed. Madrid: Norma; 1996. p. 459-503.
2. Van Sonnemberg E, D'Agostino H, Casola G, Sánchez R. Percutaneous Abscess Drainage for Gastrointestinal Diseases. En: Burhennes MA, ed. Alimentary Tract Radiology. Quinta ed. Boston: Mosby; 1994. p. 1998-2010.
3. Rodríguez Ramos C, Moreno Gallego M. Lugar actual de las Unidades de Día en el manejo de pacientes con enfermedad hepática. Rev And Pat Digest 2005; 28(3):181-185.
4. Jacobs WH, Goldberg SB. Statement on outpatient percutaneous liver biopsy. Dig Dis Sci 1989; 34(3):322-3.

5. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. British Society of Gastroenterology. Gut 1999; 45 Suppl 4:IV1-IV11.
6. Mora P, Segura Cabral JM, Viger JM, al. e. Lesiones focales hepáticas. Diagnóstico por punción aspiración con aguja fina (25G). Rev Esp Enf Digest 1992; 81(3):180-184.
7. Ayuso MC, Bru C, Faus R, al. e. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el diagnóstico de tumores hepáticos, pancreáticos y retroperitoneales. Revisión de 176 casos. Gastroenterol y Hepatol 1985; 8(1):18-23.
8. Gil Grande L, Miquel Plaza F, García-Hoz F, et al. Rentabilidad de la punción-aspiración con aguja fina con control ecográfico en el diagnóstico de patología ocupacional intraabdominal. Rev. Esp. Ecografía Digestiva 2000; 2(3):125-131.
9. Garre C, Sola J, Bas A, al. e. PAAF con control ecográfico. Estudio del gasto ocasionado por su realización y comparado con el generado por control de TAC. Rev Esp Enf Dig 1997; 89(4):297-300.
10. Capdevila A, Varas MJ, Sentis M. Punción espirativa con aguja fina guiada o bajo control continuo con ultasonidos en el diagnóstico y tratamiento de la patología digestiva. Rev Esp Enf Ap Digest 1985; 68(4):331-336.
11. Nahar Saikia U, Khirdwadkar N, Saikia B, Sood B, Goldsmith R, Dey P, et al. Image-guided fine-needle aspiration cytology of deep-seated enlarged lymph nodes. Acta Radiol 2002;43(2):230-4.
12. Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, Colombo P, Livraghi T, Magnolfi F, et al. Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. J Hepatol 1990;11(3):344-8.
13. Polakow J, Ladny JR, Dzieciol J, Puchalski Z. Ultrasound guided percutaneous fine-needle biopsy of the liver: efficacy of color doppler sonography. Hepatogastroenterology 1998;45(23):1829-30.
14. Fornari F, Buscarini L. Ultrasonically-guided fine-needle biopsy of gastrointestinal organs: indications, results and complications. Dig Dis 1992; 10(3):121-33.
15. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. Radiology 1991; 178(1):253-8.
16. Livraghi T, Damascelli B, Lombardi C, et al. Risk in fine-needle abdominal biopsy. J Clin Ultrasound 1983;11(2):77-81.
17. Navarro F, Taourel P, Michel J, Perney P, Fabre JM, Blanc F, et al. Diaphragmatic and subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration biopsy. Liver 1998; 18(4):251-4.
18. Nakamuta M, Tanabe Y, Ohashi M, Yoshida K, Hiroshige K, Nawata H. Transabdominal seeding of hepatocellular carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. J Clin Ultrasound 1993;21(8):551-6.
19. Isobe H, Imari Y, Sakai H, Sakamoto S, Nawata H. Subcutaneous seeding of hepatocellular carcinoma following fine-needle aspiration biopsy. J Clin Gastroenterol 1993; 17(4):350-2.
20. Goletti O, Chiarugi M, Buccianti P, Macchiarini P. Subcutaneous implantation of liver metastasis after fine needle biopsy. Eur J Surg Oncol 1992; 18(6):636-7.
21. Carrera Alonso E, García González M, Valer López-Fando P, Plaza Palacios G, López San Román A, Gil Grande L, et al. A prospective study about the usefulness of ultrasonographic monitoring after invasive liver procedures -liver biopsy and fine-needle aspiration (FNA). Rev Esp Enferm Dig 2007; 99(3):128-131.
22. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. Gastroenterology 1997; 112(4):1087-95.
23. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. Am J Gastroenterol 2002; 97(6):1386-91.

DRENAJE DE COLECCIONES ABDOMINALES. INDICACIONES, TÉCNICA Y RESULTADOS

Rendón Unceta P., Macias Rodríguez M.A.

Servicio de Aparato Digestivo. Hosp. Univ. Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

El drenaje guiado por técnicas de imagen se ha convertido en los últimos 25 años en el tratamiento de elección de buena parte de las colecciones que pueden aparecer en los órganos y espacios de la cavidad abdominal. La necesidad del drenaje vendrá determinada por la existencia de infección, síntomas o riesgo de rotura asociados a abscesos, hematomas, quistes, pseudoquistes o bilomas (no incluimos los procesos urológicos o ginecológicos). La experiencia acumulada y el desarrollo de las técnicas de imagen han permitido extender las indicaciones iniciales desde el drenaje de colecciones únicas, pequeñas, estancas, bien delimitadas y fluidas (colecciones simples), hasta las múltiples, de mayor tamaño, fistulizadas, viscosas y multiloculadas (colecciones complejas). Sin embargo, este amplio abanico de situaciones clínicas da lugar a una notable variabilidad en las posibilidades de éxito y hacen necesario aplicar la técnica más adecuada a cada proceso.

Indicaciones

La obtención de buenos resultados comienza por una adecuada indicación del drenaje percutáneo. Bajo la denominación de colecciones abdominales se engloban entidades de diferente naturaleza y evolución, con distintos manejos terapéuticos (1) (Tabla I).

1.- Colecciones viscerales

Es el hígado el órgano más beneficiado con el drenaje percutáneo. En el tratamiento del absceso piógeno hepático (2), salvo en los de pequeño tamaño (menor de 3 cm), para los que puede ser suficiente el tratamiento antibiótico, se requiere del drenaje, preferentemente percutáneo. Se limita el tratamiento quirúrgico a las situaciones en las que falla el drenaje percutáneo y en los abscesos que se asocian a patología abdominal que precise cirugía; incluso en esta situación, el drenaje percutáneo permite mejorar el estado general del paciente y simplifica el acto quirúrgico. En los hematomas, el drenaje estará indicado en caso de infección, en procesos sépticos por el riesgo de sobreinfección, o cuando sean sintomáticos (dolor o compresión de estructuras vecinas).

El absceso amebiano (1,3), infrecuente en nuestro medio, responde en más del 90% de los casos al tratamiento médico, no observándose beneficio con la realización de aspiración en los no complicados. El drenaje está indicado en aquellos casos de diagnóstico incierto en los que se plantea diagnóstico diferencial con el absceso piógeno y el mal estado del paciente requiera de tratamiento rápido, sin poder

Tabla I. Indicaciones del drenaje percutáneo

1.- Colecciones viscerales

HIGADO:	**Absceso piógeno y amebiano**
	Hematoma infectado
	Tumor sobreinfectado
	Quiste simple
	Quiste hidatídico
VESÍCULA BILIAR:	**Colecistitis**
	Sepsis de origen no filiado
BAZO:	**Absceso**
	Quiste
PANCREAS:	**Pseudoquiste**
	Absceso

2.- Colecciones intraperitoneales

Colección postquirúrgica
Biloma
Absceso asociado a enfermedad de Crohn
Absceso peridiverticular
Absceso asociado a apendicitis

esperar a los resultados serológicos, cuando exista riesgo de rotura por su gran tamaño o falta de respuesta al tratamiento antibiótico, se localicen en el lóbulo izquierdo por su mayor frecuencia de complicaciones o estén perforados. En estos casos el drenaje percutáneo tiene el mismo rendimiento que el quirúrgico.

El quiste simple precisa tratamiento solo en los casos excepcionales que causan dolor por distensión de la cápsula hepática, hemorragia intraquística o sobreinfección, o condicionan ictericia por compresión del árbol biliar. Para evitar la recidiva al drenaje debe asociarse la instilación de un agente esclerosante (alcohol, doxiciclina), descartando previamente comunicación con el árbol biliar o cavidad peritoneal.

En el tratamiento del quiste hidatídico, con las mejoras del tratamiento farmacológico queda por determinar el papel del drenaje percutáneo. La punción aspiración con instilación de escolicidas, asociado o no a albendazol, se muestra como alternativa válida tanto al tratamiento quirúrgico como médico (4). Se indica en el quiste de contenido predominantemente líquido, que traduce un endoquiste intacto, lo cual hace la comunicación con el árbol biliar altamente improbable (5,6). Se desestimará este tratamiento en los quistes calcificados, de aspecto sólido o en comunicación con el árbol biliar. Por el riesgo de anafilaxia debe realizarse con el paciente monitorizado y premedicado.

El drenaje percutáneo de la vesícula se ha mostrado eficaz en el tratamiento inicial de los pacientes con colecistitis aguda litiásica y elevado riesgo quirúrgico que no responden a tratamiento médico, como tratamiento definitivo en la colecistitis alitiásica y en pacientes críticos con sepsis de origen desconocido (7-9).

Aunque son infrecuentes, las colecciones esplénicas (abscesos, hematomas y quistes) pueden manejarse con drenaje percutáneo, al igual que las hepáticas, preservándose la función inmune de este órgano.

El manejo de las colecciones de origen pancreático es más controvertido y traduce su complejidad, con diferente comportamiento en relación a su mecanismo de producción (necrosis pancreática, rotura ductal con o sin obstrucción), tiempo de evolución, estado del conducto de Wirsung, etc (10). Si un pseudoquiste pancreático está infectado debe ser drenado de forma inmediata. Si es estéril se aconseja realizar controles ecográficos y proceder a su tratamiento si aparecen síntomas o aumenta de tamaño. El gran reto de estas colecciones es la alta tasa de recurrencia, siendo la continuidad con el conducto pancreático la que determina la duración del drenaje y la posibilidad de éxito (11). Serán los pacientes con un conducto pancreático normal y sin comunicación entre éste y el quiste los que tendrán mayor probabilidad de éxito con el drenaje percutáneo. Cuando existe comunicación con el Wirsung y obstrucción del mismo, los resultados son inferiores y puede ser preferible un manejo endoscópico (transpapilar o transmural) o quirúrgico. El absceso pancreático, complicación de la pancreatitis aguda de tratamiento complejo y alta mortalidad, con frecuencia es mutiloculado, extenso, pobremente definido y asociado a fístulas y tejido necrótico, factores que reducen la eficacia del drenaje percutáneo. Se indicará en colecciones bien definidas, en pacientes inestables como paso previo a la cirugía o sobreinfección de una zona desbridada quirúrgicamente. Las colecciones con abundante tejido necrótico no son susceptibles de tratamiento percutáneo, si bien puede estar indicada su punción aspiración con fines diagnósticos para descartar la sobreinfección.

2.- Colecciones intraperitoneales

En su mayoría son colecciones que surgen en el postoperatorio de una cirugía abdominal, y tendrán indicación de drenaje cuando estén infectadas, lo que sospecharemos por la existencia de fiebre y elevación de reactantes de fase aguda y que podremos confirmar mediante punción aspiración y estudio microbiológico del líquido obtenido. Desestimaremos un tratamiento percutáneo, a favor del quirúrgico, cuando haya datos de peritonitis o sospecha de perforación enteral amplia (12).

Situaciones especiales representan los abscesos asociados a enfermedades del tracto entérico. En el absceso asociado a la enfermedad de Crohn (12,13), el objetivo del drenaje percutáneo en estos pacientes no es curar el proceso crónico si no ayudar a tratar la complicación aguda infecciosa. Con el drenaje percutáneo resolvemos el absceso, pero si hay asociada fístula (mas del 50% de los casos) (14) generalmente es necesaria la resección quirúrgica del tramo afecto para evitar la recidiva. En estos casos el drenaje permite llegar a la cirugía en mejores condiciones. En el absceso peridiverticular (15), el tratamiento mediante drenaje percutáneo se limita a colecciones grandes (las pequeñas pueden beneficiarse de un tratamiento médico), que no sean flemonosas y que el cirujano considere que no es posible una resección en bloque con reanastomosis. En los abscesos asociados a apendicitis agudas (16) se indica el tratamiento percutáneo en los pacientes con alto riesgo quirúrgico o aquellos en los que se prevé que la operación combinada, drenaje y apendicetomía, será difícil. La colección ha de estar bien definida y localizada.

Los bilomas, aparecidos tras lesión traumática o quirúrgica de la vía biliar muestran una elevada tendencia a la infección, por lo que deben ser evacuadas. Dada la frecuente persistencia de comunicación biliar, será preciso un drenaje prolongado y excluir la existencia de obstrucción biliar distal.

Aspectos técnicos

Para decidir cómo realizar el drenaje percutáneo de una colección abdominal es necesario disponer de la máxima información sobre las características de la misma (uni o multilocular, presencia de tabiques, tamaño, naturaleza…) y su relación con las estructuras vecinas, y así seleccionar la técnica y ruta de entrada más adecuada. Aunque el drenaje sea realizado bajo control ecográfico, conocer estos aspectos puede requerir de otras técnicas de imagen. Aunque la presencia de detritus, gas o una pared gruesa de una colección, en conjunción con los datos clínicos, son hallazgos que sugieren un absceso, el diagnóstico definitivo requiere de una punción aspiración diagnóstica. Además ésta nos proporcionará información sobre la fluidez del material obtenido.

Vía de acceso

Un drenaje seguro precisa de una vía de acceso apropiada, lo más corta y directa posible (12). Debe evitarse el atravesar bazo, páncreas, vesícula, intestino delgado y grueso, vejiga, útero, ovarios, próstata y grandes vasos. Abscesos en estos órganos pueden ser drenados vía percutánea

pero no deben atravesarse para drenar colecciones profundas. Las vías de abordaje transgástrica y transhepática se pueden considerar seguras si no hay otra opción. Si entramos a través del hígado es importante que la coagulación sea normal, que el trayecto sea lo más corto posible sin atravesar grandes vasos, conductos biliares dilatados ni vesícula. Para el drenaje de la vesícula biliar, la vía transhepática se considera de elección para reducir el riesgo de peritonitis biliar. Sin embargo, en pacientes con riesgo elevado de hemorragia (coagulopatía, cirrosis, insuficiencia renal crónica), puede ser aconsejable el acceso directo transperitoneal. La vía transgástrica es considerada por algunos autores para el drenaje de quistes pancreáticos. En las colecciones pélvicas, con relativa frecuencia es difícil obtener una vía de acceso anterior adecuada por interposición de asas y estructuras genitourinarias. En estas situaciones es preferible el drenaje no percutáneo a través de recto y vagina, generalmente mediante el empleo de transductores intracavitarios. En ausencia de los mismos es posible realizar un drenaje guiado por ecografía externa, seleccionando el punto de entrada por la visualización de la impronta digital en la colección por el tacto rectal o vaginal realizado durante la ecografía (17). En las colecciones localizadas en los cuadrantes superiores hay que cuidar de no atravesar la cavidad pleural, entrando por debajo del décimo espacio intercostal y lo más anterior posible si es preciso el abordaje intercostal (18).

Método de drenaje

El drenaje podrá ser realizado mediante aspiración simple (con aguja de 18-22 G o catéter de 4-5 F) o dejando instalado un catéter (por la técnica de punción directa o con dilatadores progresivos); los catéteres más empleados son de 7 a 14 F de calibre, pero están disponibles hasta de 20-30 F para el drenaje de hematomas, abscesos pancreáticos o colecciones relacionadas con perforación intestinales. La aspiración simple, por su simplicidad y menor riesgo, debe ser considerada inicialmente, especialmente en abscesos parenquimatosos (19). La reacumulación de la colección puede ser tratada con nuevas aspiraciones si la situación clínica del paciente es estable.

En el tratamiento de la colecistitis aguda, la aspiración simple completa del contenido vesicular ofrece similares resultados a la colocación de un catéter, con menor tasa de complicaciones (7). Sin embargo, el hecho de que en ocasiones la mejoría sea más lenta con la aspiración simple hace aconsejable considerar la colocación de un catéter en pacientes sépticos.

Preferiremos dejar un catéter cuando sospechemos la existencia de fístula con el tracto entérico o biliar, en las colecciones pancreáticas y colecciones de gran viscosidad (20). En las colecciones no parenquimatosas, una buena proporción de los pacientes (33-67%) van a presentar fístulas entéricas que hacen inadecuada la aspiración simple; sin embargo, esta puede ser la primera opción en pacientes estables, con colecciones bien delimitadas de origen no evidente (21). En los abscesos peridiverticulares, asociados a apendicitis o enfermedad de Crohn, con sospecha de deshicencia de sutura o bilomas, es preferible la colocación de un catéter. En el pseudoquiste pancreático, con frecuente asociación de fístula al conducto de Wirsung, se considera inadecuada la aspiración simple por su alta tasa de recurrencia (22). En pacientes críticos es esencial asegurar el drenaje completo y la mejoría clínica inmediata pues la cirugía tardía por persistencia del cuadro séptico se acompaña de un peor pronóstico que la intervención precoz (23). En estos pacientes, la punción aspiración no parece recomendable, por la posibilidad de reacumulación, salvo en abscesos hepáticos por la menor incidencia de complicaciones y los buenos resultados demostrados.

Medidas asociadas al drenaje percutáneo

Tras la colocación de un catéter, el cuidado adecuado del mismo es determinante fundamental del resultado. Evitaremos su obstrucción realizando lavados con pequeñas cantidades de suero fisiológico. En colecciones muy viscosas, como son los hematomas o algunos abscesos, el empleo de agentes fibrinolíticos, como la urokinasa (50.000-100.000 UI 3 veces al día), puede facilitar el drenaje (24). No se ha demostrado que la instilación intracavitaria de antibióticos en las colecciones infectadas mejore los resultados. En el seguimiento, si persiste la colección y no se consigue un drenaje adecuado debe excluirse la obstrucción o desplazamiento del catéter, o que por su viscosidad requiera de un tubo más grueso o el empleo de fibrinolíticos. Si mantiene un débito elevado sin colapso de la cavidad, debe sospecharse la existencia de una comunicación entérica, biliar o pancreática. De persistir datos de infección con buen drenaje debe descartarse la existencia de otras colecciones o compartimentos no drenados. En cualquiera de estos supuestos, se debe inyectar contraste a través del catéter bajo control fluoroscópico y/o de TAC, así como realizar estudio con contraste del tubo digestivo ante la sospecha de perforación.

Resultados

En series globales, que incluyen colecciones muy diversas, el drenaje percutáneo tiene una eficacia del 74-91% (25-29) con mejores resultados cuanto mayor es la experiencia del grupo. No disponemos de trabajos controlados que comparen los resultados del drenaje percutáneo con el quirúrgico, pero los buenos resultados obtenidos con la terapéutica percutánea, de menor invasividad, la convierten en la mayoría de los casos en la técnica de elección y permite reservar el tratamiento quirúrgico para aquellos casos en los que no sea posible un abordaje percutáneo o éste falle.

Los fracasos pueden ser debidos a las características de la colección o a errores en el diagnóstico y la técnica de drenaje (30). La presencia de loculaciones, la asociación a fístulas o el asiento sobre hematomas, tejido tumoral o necrótico, dificultan el drenaje percutáneo y disminuyen su eficacia. Sin embargo las colecciones complejas pueden ser drenadas satisfactoriamente en la mayoría de los casos con una técnica adecuada, y son precisamente los errores técnicos los que con más frecuencia causan el fallo del tratamiento. Entre éstos, cabe resaltar una indicación inadecuada en colecciones flemonosas mal delimitadas, la presencia de cavidades residuales o fístulas entéricas inadvertidas, la elección de una vía de entrada inadecuada y la retirada prematura del catéter.

En el tratamiento de los abscesos hepáticos se comunican excelentes resultados con la punción aspiración (eficacia del 97-98%) con independencia del número, tamaño o presencia de loculaciones (31-33), desplazando al drenaje con catéter. La experiencia en el manejo percutáneo de los abscesos esplénicos es más limitada, pero también con buenos resultados (32-35). Igual de agradecido es el tratamiento de los quistes simples sintomáticos, con resolución en casi el

90% de los casos cuando se asocia esclerosis de los mismos (36,37). En el tratamiento del quiste hidatídico, en los casos indicados (tipo I, II y III) el resultado del drenaje percutáneo es equiparable, al del tratamiento médico o quirúrgico (con menor morbimortalidad que éste) (38,39). El drenaje de la vesícula en colecistitis agudas logra resolver el cuadro en el 80-100% de los casos (7-9).

En el manejo de los abscesos pancreáticos, los resultados comunicados con el drenaje percutáneo han sido muy variables, con eficacias que oscilan entre el 30 y 70% (40,41), probablemente reflejando la inclusión de diferentes tipos de colecciones. Como comentamos son colecciones complejas, mal delimitadas, con loculaciones, extensas, con mayor o menor material necrótico que restan eficacia al drenaje. Precisan de un seguimiento estrecho con empleo de catéteres de grueso calibre, con frecuente manipulación de los mismos y un tiempo de drenaje prolongado. Es importante reconocer cuándo un tratamiento percutáneo será insuficiente, para no retrasar una cirugía necesaria. En el tratamiento de los pseudoquistes pancreáticos el drenaje percutáneo se ha mostrado eficaz en el 67-90% de los casos (42,43). En nuestra experiencia los mejores resultados los observamos en el manejo de pacientes con pancreatitis crónica y pseudoquistes originados tras un brote agudo (eficacia del 83%), siendo bajo el rendimiento en los pseudoquistes de retención (ausencia de episodio de pancreatitis reciente) (44).

En las colecciones no parenquimatosas, con crecimiento no delimitado por un tejido rígido y con frecuente relación con patología quirúrgica, intestinal o pancreática, el drenaje percutáneo ofrece unos resultados ligeramente inferiores al de los viscerales (30,45). Cuando tienen asociada una fístula, esta debe cerrar antes de retirar el drenaje para que sea eficaz. Debemos buscarla intencionadamente, especialmente cuando el drenaje mantenga un débito alto (>50-100 ml/día) pasados los días iniciales, aumente repentinamente de débito o cambie sus características. En estas circunstancias, el manejo percutáneo puede ser satisfactorio en un 53 a 84% (46,47) si no se asocia patología entérica crónica. Cuando la fístula es de alto débito pueden ser precisos tubos de mayor calibre, drenajes más prolongados y asociar medidas adicionales encaminadas a reducir la producción de secreciones entéricas (nutrición parenteral y/u octeotride). En las colecciones aparecidas tras la lesión traumática o quirúrgica de la vía biliar, el manejo percutáneo eficaz requiere excluir la existencia de obstrucción biliar distal (48,49).

Cuando el absceso se asocia a enfermedad del tracto digestivo, la finalidad del drenaje percutáneo será con frecuencia solamente paliativa. En pacientes con enfermedad de Crohn, el absceso sin fístula puede ser manejado mediante drenaje sin precisar cirugía en el 90-100% de los casos; por el contrario, ésta será necesaria en la mitad de los casos con comunicación entérica (50,51). En estos casos, el drenaje percutáneo permitirá realizar la intervención de forma electiva y sobre un campo estéril. En este grupo de pacientes es especialmente importante no atravesar asas para evitar la formación de fístulas enterocutáneas. Con frecuencia, el tratamiento quirúrgico de los abscesos peridiverticulares requiere más de una intervención: para drenar primero el absceso y resecar después el segmento de colon afecto. El drenaje percutáneo permite resolver el absceso y realizar la resección en una sola etapa en el 57-69% de los casos (52-54).

La tasa de complicaciones del drenaje con catéter oscila entre el 5 y 10% (25,26), siendo inferior (2%) para la punción aspiración (21). En su mayoría se resuelven con medidas conservadoras. Complicaciones mayores (3-5%) son la hemorragia, la sepsis y aquellas derivadas de la trasgresión de la cavidad pleural (pneumotorax, hemotórax o empiema).

Conclusiones

El drenaje percutáneo constituye el tratamiento de elección de una gran variedad de colecciones abdominales. El empleo de una técnica adecuada a la lesión supone uno de los principales determinantes de su eficacia. La aspiración simple debe considerarse inicialmente por su simplicidad y su menor riesgo, pero sólo será de elección en casos seleccionados como son abscesos hepáticos, esplénicos, colecistitis aguda o abscesos no parenquimatosos de origen no entérico, biliar ni pancreático, siempre que se encuentren bien delimitados. Múltiples estudios han demostrado también su utilidad en el tratamiento de quistes simples y parasitarios mediante la inyección de sustancias esclerosantes. En el caso de abscesos abdominales, la recidiva de la colección se puede tratar mediante nueva aspiración, pero obliga a descartar la existencia de factores que favorezcan el mantenimiento de la infección. En el extremo opuesto, las colecciones fistulizadas y las pancreáticas requieren un drenaje prolongado, con un control estrecho de su evolución y frecuentes reconsideraciones en cuanto a la ubicación, suficiencia y permeabilidad de los catéteres.

Bibliografía

1. VanSonnenberg E, Wittich GR, Goodacre BW, Casola G, D´Agostino H. Percutaneous abscess drainage: Update. World J Surg 2001: 25: 362-372.
2. Seeto R, Rockey D. Pyogenic liver abscess. Changes in etiology, management and outcome. Medicine (Balt) 1996; 75: 99-113.
3. VanSonnenberg E, Mueller PR, Schiffman HR, Ferruci JT, Casola G, Simeone JF et al. Intrahepatic amebic abscesses: indications for and results of percutaneous catheter drainage. Radiology 1985; 156: 631-635.
4. Nasseri Moghadamm S, Abrishami A, Malekzadeh R. Percutaneous needle aspiration, injection, and reaspiration with or without benzimidazole coverage for uncomplicated hepatic hydatid cysts. Cochrane database Syst Rev 2006; 19(2):CD003623.
5. Üstünz B, Akhan O, Ali Kamiloglu N, Somuncu I, Sahin M, Cetiner S. Percutaneous treatment of hydatid cyst of the liver: Long-term results. AJR 1999; 172: 91-96.
6. Men S, Hekimoglu B, Yücesoy C, Arda IS, Baran I. Percutaneous treatment of hepatic hydatid cysts: an alternative to surgery. AJR 1999; 172: 83-89.
7. Chopra S, Dodd G, Mumbower A, et al. Treatment of acute cholecystitis in non-critically ill patients at high surgical risk: comparison of clinical outcomes after gallbladder aspiration and after percutaneous cholecystostomy. AJR 2001; 176: 1025-3
8. Verbanck J, Demol J, Ghillebert G, Rutgeerts L, Surmont I. Ultrasound-guided puncture of the gallbladder for acute cholecystitis. Lancet 1993; 341: 1132-3
9. Davis C, Landercasper J, Gundersen L, Lambert P. Effective use of percutaneous cholecystostomy in high-risk surgical patients: tecniques, tube management, and results. Arch surg 1999; 134: 727-31.

10. Macias MA, Rendón P, Martín L. Manejo guiado por ecografía de las colecciones del área pancreática en la patología inflamatoria del páncreas. Rev Esp Enf Digest 2005; 97(Suplem III): 1-5
11. Nealon WH, Walser E. Main pancreatic ductal anatomy can direct choice of modality for treating pancreatic pseudocyst (surgery versus percutaneous drainage). Ann Surg 2002; 6: 751-758.
12. Maher MM, Gervais DA, Kalra MK, Lucey B, Sahani DV, Arellano R et al. The inaccessible or undrainable abscess: How to drain it. Radiographics 2004; 24: 717-735.
13. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn´s disease. Am J Gastroenterol 2006; 101: 2283-2289.
14. Thomas HA. Radiologic investigation and treatment of gastrointestinal fistulas. Surg Clin North Am 1996; 76: 1081-1094
15. Mueller PR, Saini S, Wittenburg J, Simeone J, Hanh PF, Steiner E et al. Sigmoid diverticular abscesses: Percutaneous drainage as an adjunct to surgical resection in 24 cases. Radiology 1987; 164: 321-325.
16. vanSonnemberg E, Wittich GR, Casola G, Neff CC, Hoyt DB, Polansky D et al. Periappendiceal abscesses: Percutaneous drainage. Radiology 1987; 163: 23-26.
17. Pereira J, Chait P, Millar S. deep pelvic abscesses in children: transrectal drainage under radiologic guiance. Radiology 1996; 198: 393-396.
18. Rendón P, Soria MJ, Rodríguez M y cols. Drenaje percutáneo guiado por ecografía de los abscesos hepáticos. Resultados y complicaciones. Rev Esp Enf Digest 1994; 85: 103-106.
19. Yu SCH. The utility of a drainage needle for percutaneous abscess drainage. AJR 2005; 185: 58-63.
20. Macias M. Drenaje de colecciones abdominals: ¿Punción simple o instalación de catéteres? Rev Esp Ecografía Digestiva 2002; 4: 102-110.
21. Wroblicka J, Kuligowska E. One-steep needle aspiration and lavage for the treatment of abdominal and pelvic abscesses. AJR 1998; 170: 1197-1203.
22. Grosso M, Gandini G, Cassinis M, Regge D, Righi D, Rossi P. Percutaneous treatment (incluiding pseudocystograstrostomy) of 74 pancreatic pseudocysts. Radiology 1989; 173: 493-497.
23. Bernini A, Spencer M, Wong D, Rothenberger D, Madoff R. Computed tomography-guided percutaneous abscess drainage in intestinal disease. Factors associated with outcome. Dis Colon Rectum 1997; 40: 1009-1013.
24. Haaga JR, Nakamoto D, Stellato T, Novak RD, Gavant ML, Silverman SG et al. Intracavitary urokinase for enhancement of percutaneous abscess drainage: Phase II trial. AJR 2000; 174: 1681-1685.
25. Lambiase RE, Deyoe L, Cronan JJ and Dorfman GS. Percutaneous drainage of 335 consecutive abscesses: results of primary drainage with 1-year follow-up. Radiology 1992; 184: 167-179.
26. VanSonnenberg E, Mueller PR, Ferruci JT. Percutaneous drainage of 250 abdominal abscesses and fluid collections.I. Results, failures and complications. Radiology 1984; 151: 337-341.
27. Laméris JS, Bruining HA and Jeekel J. Ultrasound-guided percutaneous drainage of intra-abdominal abcesses. Br J Surg 1987: 74: 620-623.
28. Goletti O, Lippolis PV, Chiarugi M. Percutaneous ultrasound-guided drainage of intra-abdominal abscesses. Br J Surg 1993; 80: 336-9.
29. Akinci D, Akhan O, Ozmen M, Karabulut N, Ozkan O, Cil BE, Karcaaltincaba M. Percutaneous drainage of 300 intraperitoneal abscesses with long-term follow-up. Cardiovasc Intervent Radiol 2005; 28: 744-750.
30. Lang EK, Springer RM, Glorioso LW, Cammarata CA. Abdominal abscess drainage under radiologic guidance: causes of failure. Radiology 1986; 159: 329-36.
31. Yu SC, Lo RH, Kan PS, Metreweli C. Pyogenic liver abscess: treatment with needle aspiration. Clinic Radiol 1997; 52: 912-6.
32. Giorgio A, Tarantino L, Mariniello N, Francisca G, Scala E, Amoroso P et al. Pyogenic liver abscesses: 13 years of the experience in percutaneous needle aspiration with US guidance. Radiology 1995; 195: 122-124.
33. Rendón P, Macias M, Correro F, Prieto JL, Díaz F, Martín. Abscesos hepáticos: ¿es la punción-aspiración simple con control ecográfico una alternativa al drenaje con catéter? Gastroenterol y Hepatol 2000; 23: 470-473.
34. Schwerk WB, Görg Ch, Görg K, Restrepo I. Ultrasound-Guided percutaneous drainage of pyogenic splenic abscesses. J Clin Ultrasound 1994; 22: 161-166.
35. Rendón P, Soria MJ, García C y Morales F. La ecografía en el diagnóstico y tratamiento de los abscesos esplénicos. Rev Esp Enf Digest 1994; 85 (1): 58-59.
36. Andersson R, Jepsson B, Lunderquist A, Bengmark S. Alcohol sclerotherapy of non-parasitic cysts of the liver. Br J Surg 1989; 76: 254-255.
37. Hagiwara H, Kasahara A, Hayashi N et al. Successful treatment of a hepatic cyst by one-shot instillation of minocycline chloride. Gastroenterology 1992; 103: 675-677.
38. Dziri Ch, Haouet K, Fingerhut A. Treatment of hydatic cyst of the liver Where is the evidence?. World J Surg 2004; 28: 731-736.
39. Filice C, Pirola F, Brunetti E et al. A new therapeutic approach for hydatid liver cysts. Aspiration and alcohol injection under sonographic guidance. Gastroenterology 1990; 98: 1366-1368.
40. Freency PC, Lewis GP, Traverso LW, Ryan JA. Infected pancreatic fluid collections: percutaneous catheter drainage. Radiology 1988; 167: 435-41.
41. Steiner E, Mueller PR, Hahn PF, Saini S, Simeone JF, Wittenberg J et al. Complicated pancreatic abscesses: Problems in interventional management. Radiology 1988; 167: 443-446.
42. Torres W, Evert M, Baumgartner B, Bernardino M. Percutaneous aspiration and drainage of pancreatic pseudocysts. AJR 1986; 147: 1007-1009.
43. VanSonnenberg E, Wittich G, Casola G, Brannigan T, Karnel F, Stabile B, Varney R, Christensen R. Percutaneous drainage of infected and noninfected pancreatic pseudocysts: experience in 101 cases. Radiology 1989; 170: 757-61.
44. Macías Rodríguez MA, Blanco Rodríguez MJ, Rendón Unceta P, Ramírez Navarro F, Abraldes Bechiarelli A, Martín Herrera L. Efectividad del drenaje percutáneo en el tratamiento de las colecciones abdominales asociadas a patología inflamatoria del páncreas. Gastreoenterol Hepatol 2007; 30 (2): 61-65.
45. Rendón P, Soria MJ, Navas C, Macias M, Díaz F, Correro F, Martín L.Valor del drenaje percutáneo guiado por ecografía de los abscesos abdominales no parenquimatosos. Rev Esp de Eco Digest 2001; 3: 1-5.
46. Lambiase RE, Cronan JJ, Dorfman GS, Paolella LP, Haas RA. Postoperative abscesses with enteric communication: percuatenous treatment. Radiology 1989; 171: 497-500.
47. Kerlan RK, Jeffrey RB, Pogany AC, Ring EJ. Abdominal abscess with low-output fistula: successful percutaneous drainage. Radiology 1995; 155: 73-75.

48. Kuligowska E. Schlesinger A, Millar K, Lee V, Grosso D. Bilomas: a new approach to the diagnosis and treatment. Gastrointest Radiol 1983; 237-43.

49. Kang SB, Han HS, Min SK, Lee HK. Nontraumatic perforation of the bile duct in adults.Arch Surg 2004; 139: 1083-1087.

50. Lambiase RE, Cronan JJ, Dorfman, Paolella LP, Haas RA. Percutaneous drainage of abscesses in patients with Crohn disease. AJR 1988; 150: 1043-1045.

51. Casola G, vanSonneberg E Neff et al. Abscesses in Crohn disease: Percutaneous drainage. Radiology 1987; 163: 19-22.

52. Mueller PR, Saini S, Wittenburg J, SimeoneJ, Hanh PF, Steiner E et al. Sigmoid diverticular abscesses: Percutaneous drainage as an adjunct to surgical resection in 24 cases. Radiology 1987; 164: 321-325.

53. Neff CC, vanSonnemberg E, Casola G, Wittich JF, Hoyt DB, Halasz S et al. Diverticular abscesses: Percutaneous drainage. Radiology 1987; 163: 15-18.

54. Ambrosetti P, Chautens R, Soaravia C, Peiris-Waser N, Terrier F. Long-term outcome of mesocolic and pelvic diverticular abscesses of the left colon: a prospective study of 73 cases. Dis Colom Rectum 2005; 48: 787-791.

Documento de consenso

NUEVOS CRITERIOS PARA ESTABLECER LA PRIORIDAD EN LA LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO

Poyato González A., Pleguezuelo Navarro M., Barrera Baena P., de la Mata García M.

Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción

La tasa de donaciones en nuestro país es la más alta del mundo (33.8 casos por millón de habitantes), lo que hace posible que la actividad de trasplante hepático continúe incrementándose año tras año, alcanzando la cifra de 1.051 trasplantes en 2006[1]. Sin embargo, el notable crecimiento de las indicaciones de trasplante hepático supera a la oferta de órganos, provocando un aumento del número de pacientes incluidos en lista de espera, así como una prolongación del tiempo de permanencia en la misma. En estas circunstancias, el riesgo de mortalidad de estos pacientes se sitúa en el 7.4%1, porcentaje que se incrementa en un 5-10% si se incluyen las exclusiones por extrema gravedad y progresión del hepatocarcinoma (CHC).

Los factores que determinan la mortalidad en lista de espera son múltiples e incluyen, entre otros, la tasa de donantes, el número de pacientes incluidos y el modo en que se adjudican los órganos. Existe una amplia variabilidad en la gestión de la lista de espera, por lo que parece razonable implantar un sistema objetivo y reproducible de priorización que conceda mayor probabilidad de acceder al trasplante a los pacientes más graves, siempre que esto no se traduzca en una reducción de la supervivencia global del paciente.

Sistemas de predicción de la supervivencia

Modelos específicos

Se han desarrollado diferentes modelos predictivos específicos para distintas enfermedades hepáticas. En la cirrosis biliar primaria el modelo pronóstico de la Clínica Mayo incluye la bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, edad y ascitis/edema, variables de fácil determinación que ya ha sido validado[2]. En la colangitis esclerosante primaria las variables que se asocian a un peor pronóstico son la bilirrubina, albúmina y edad del paciente en el momento del diagnóstico[3]. Sin embargo, no está suficientemente demostrado que dichos modelos pronósticos proporcionen información adicional relevante sobre los modelos generales, más simples de aplicar.
Otra formulación matemática para predecir la supervivencia en la hepatitis aguda alcohólica ha sido el índice de Maddrey, obtenido a partir de las cifras de bilirrubina y tiempo de protrombina[4]. Un valor superior a 32 puntos se asocia a enfermedad hepática grave y elevada la mortalidad a corto plazo.

En los pacientes con fallo hepático fulminante los criterios más utilizados actualmente son los descritos por los grupos del King´s College Hospital y Clichy[5, 6], ambos con un bajo valor predictivo negativo, que no identifica adecuadamente aquellos pacientes que podrían recuperarse espontáneamente sin necesidad de trasplante.

Modelos generales

La puntuación de Child-Pugh, diseñada inicialmente para estratificar el riesgo quirúrgico en los pacientes que debían ser sometidos a una transección esofágica por hemorragia varicosa[7], ha sido utilizada con eficacia desde hace 30 años para establecer el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. Este sistema es simple y parece ser tan efectivo como otras pruebas cuantitativas de función hepática en la valoración pronóstica pretrasplante[8]. Sin embargo, adolece de subjetividad en la valoración de la ascitis y encefalopatía, utiliza puntos de corte arbitrarios y tiene efecto techo en las variables cuantitativas (p.e. puntúa igual una bilirrubina sérica de 4 mg/dl, que otra de 20 mg/dl), otorga el mismo peso a todas las variables, y nunca ha sido validado formalmente como indicador pronóstico[9].

En los últimos años se ha difundido un nuevo modelo predictivo de mortalidad, el sistema MELD (Mayo Model for End-Stage Liver Disease). Este baremo, desarrollado para valorar el pronóstico a corto plazo de los pacientes sometidos a una derivación portosistémica intrahepática transyugular[10], se basa en una fórmula que reúne 3 variables objetivas y de fácil obtención (creatinina, bilirrubina e índice internacional normalizado [INR]). Puede predecir el riesgo de fallecimiento a corto plazo (3 meses), resultando de gran utilidad para estimar el pronóstico del paciente incluido en lista de espera. Además, en diversas publicaciones también se ha puesto de manifiesto el valor predictivo en la evolución postrasplante[11], aunque en algunos estudios se han obtenidos resultados discordantes[12], por lo que todavía es un área de controversia.

Priorizacion de la lista de espera

La distribución de órganos entre los pacientes que esperan un trasplante hepático aún no ha encontrado un modelo perfecto, debido al complejo entramado de razones de índole ético, científico y de gestión sanitaria que confluyen en este problema. Además, el desequilibrio creciente entre demanda y oferta de órganos genera mayores tensiones y dificultades a la hora de su asignación, por lo que es necesario intentar reducir este desequilibrio, así como mejorar la utilización de los recursos disponibles[13].

Condiciones básicas para el establecimiento de prioridades en la gestión de la lista de espera

El establecimiento de prioridades en la adjudicación de donantes pretende reducir la mortalidad en lista de espera y disminuir la variabilidad en la práctica clínica. Para ello, es necesario homogeneizar las listas de espera, de manera que exista la mayor equidad posible en el acceso al trasplante, con independencia de la comunidad de residencia y del momento en que se establece la indicación del mismo. Además, es preciso tener en cuenta una serie de aspectos cualitativos básicos:

a. Debe evitarse la inclusión temprana de pacientes estables, en previsión de un tiempo de espera prolongado. Para ello, es necesario alcanzar un acuerdo sobre los criterios mínimos de acceso a la lista de espera.

b. Debe seleccionarse cuidadosamente a los pacientes con indicaciones de mal pronóstico (retrasplante, fallo hepático fulminante, cirrosis en fase muy avanzada), tratando de establecer consensos sobre su inclusión en lista de espera. En esta misma línea, se impone la estructuración de las contraindicaciones absolutas, en las que aún se mantienen divergencias entre centros de difícil justificación.

c. También es de suma importancia definir los criterios de exclusión de la lista de espera a trasplante hepático. Las causas más habituales suelen ser la acumulación excesiva de factores de riesgo, y el crecimiento de un tumor hepático, sobrepasando los criterios actualmente aceptados[14].

Baremo meld y grupos de prioridad

Actualmente, en nuestro país sólo los pacientes con fallo hepático fulminante o sin función primaria del injerto tienen prioridad nacional para recibir un injerto hepático (denominado código 0). El resto de los pacientes en espera de ser trasplantados son considerados receptores electivos, cuya prioridad es determinada en cada centro[15]. De forma general, se establecen 3 perfiles bien delimitados entre los pacientes en lista activa, cada uno de los cuales requerirá una consideración diferenciada: a) el grupo mayoritario de enfermos con cirrosis hepática en insuficiencia hepatocelular; b) los pacientes con hepatocarcinoma, y c) un grupo compuesto por otras situaciones de preferencia.

Cirrosis hepática

La gravedad de la enfermedad hepática en el momento de la inclusión en lista activa de trasplante, y no el tiempo de permanencia en lista, se ha mostrado como el factor que más contribuye a la mortalidad pretrasplante[16]. La posibilidad de calcular el riesgo de muerte con el método MELD ha propiciado su utilización como herramienta para priorizar la adjudicación de donantes en función de la gravedad del enfermo en cada momento[17]. Aunque aún existe controversia sobre la superioridad de este método sobre otros modelos predictivos[18, 19], su aplicación rutinaria ha permitido disminuir la mortalidad en lista de espera sin reducir la supervivencia postrasplante[20].

No obstante, se han realizado críticas importantes al modelo MELD, sobre todo en relación con la excesiva influencia de variaciones en la creatinina sérica (p.e por tratamiento diurético), que pueden sobreestimar de forma inadecuada la puntuación MELD[21], y que obligan a su revisión frecuente para ajustar la prioridad en lista. Asimismo, los niveles de creatinina, más bajos en las mujeres respecto de los hombres, también pueden sesgar la puntuación MELD y disminuir la posibilidad de acceso al trasplante[22]. Otra limitación del sistema MELD es la dificultad para priorizar adecuadamente un subgrupo de pacientes con necesidad de trasplante pero que obtienen una baja puntuación, como ocurre en aquellos con hiponatremia y ascitis de difícil control[23].

La incorporación de nuevas variables podría mejorar el poder predictivo del modelo MELD. Publicaciones recientes sugieren que la hiponatremia es más precoz y sensible que la creatinina en la predicción de mortalidad, por lo que se ha propuesto un nuevo baremo (MELD-Na), que podría ser más preciso que el modelo actual[24]. Así pues, es posible que el modelo MELD precise alguna modificación pero no cabe duda de su capacidad como instrumento potente de predicción del pronóstico con amplias potencialidades de aplicación.

Hepatocarcinoma

Los pacientes con CHC en lista de espera suelen tener una mejor función hepática que aquellos incluidos por insuficiencia hepatocelular. De ahí que su probabilidad de muerte sea menor, y su pronóstico esté condicionado en mayor medida por el riesgo de progresión tumoral, circunstancia que también determinará su exclusión de la lista de espera. Pero el riesgo de exclusión va a depender también de otra serie de factores, como el estadio en que fueron incluidos, la prioridad que reciben en lista, o la aplicación de alguna terapia mientras permanecen en espera del trasplante. La pérdida estimada por exclusión de pacientes con CHC se sitúa entre un 7 y un 25%, cuando el tiempo de espera es superior a 6 meses[25], y se acumula sobre todo en los CHC uninodulares de más de 3 cm y en los multinodulares.

La puntuación MELD adecuada a la prioridad que se pretende adjudicar al CHC no tiene hasta la fecha bases sólidas. Después de las primeras estimaciones realizadas por la UNOS, que favorecían claramente las probabilidades de trasplante de este grupo de enfermos, los datos aportados por estudios recientes reflejan que para los tumores en estadio T2 la probabilidad de progresión a los 6 y 12 meses y, por tanto la mortalidad esperada, es equiparable a los pacientes cirróticos en el subgrupo con puntuaciones MELD entre 10 y 14[26]. Así pues, parece razonable establecer un grado de prioridad para los pacientes con CHC limitado a los tumores de más de 3 cm y los multinodulares. No obstante, permanece sin respuesta sólida la estimación de la puntuación MELD adecuada a cada estadio tumoral. Asimismo, deberá obtenerse confirmación de que la priorización de estos pacientes supone una mejor evolución postrasplante y será imprescindible fijar criterios claros de exclusión de la lista de espera.

Otras indicaciones de trasplante

Es posible identificar un grupo de procesos cuya gravedad y necesidad de trasplante hepático no queda bien reflejada por el baremo MELD (hemorragia digestiva recurrente por varices esófago-gástricas, síndrome hepatopulmonar, hidrotórax refractario, polineuropatía amiloidótica familiar, hiperoxaliuria primaria o pacientes con mala calidad de vida como resultado de un prurito intratable o desnutrición). Será difícil obtener modelos que integren estos procesos en una escala de tipo MELD, por lo que su prioridad sólo podrá determinarse mediante la revisión de los casos individuales por comités de expertos creados a tal efecto[27].

Evaluacion de la gestión de la lista de espera

No es fácil evaluar los resultados de los diferentes sistemas de priorización de la lista de espera, ya que están determinados por multiplicidad de variables. Los grupos que favorecen el trasplante por orden de inclusión reclaman mejores resultados postrasplante ya que seleccionan pacientes con mejor estado clínico, que han sobrevivido al tiempo de espera. Por el contrario, los que promueven la preferencia por criterios de gravedad argumentan razones de necesidad clínica y justicia, aún a riesgo de ser poco eficientes, ya que permiten el acceso al trasplante de pacientes críticos, con mayor morbimortalidad postoperatoria. Debe establecerse un límite mínimo para la supervivencia postrasplante, que respete el principio de utilidad de las donaciones, que de modo tentativo podría cifrarse en un 50% a los 5 años[28].

En el año 2002 el baremo MELD (con la variante PELD para la población pediátrica) fue introducido en EEUU para establecer la prioridad de acceso al trasplante hepático, lo que ha permitido que los pacientes con puntuaciones más elevadas y mayor riesgo de mortalidad sean trasplantados antes[29]. Los resultados de la gestión de la lista de espera según esta nueva política distributiva han sido prometedores, consiguiendo una reducción en la tasa de inclusiones en lista de espera y una discreta disminución de la mortalidad pretrasplante, pese a un incremento en la gravedad de los pacientes incluidos, y sin que estos cambios se hayan asociado con un descenso de la supervivencia postrasplante a corto plazo[28, 30].

En Andalucía se aplica un modelo común de gestión de la lista de espera, basado en el sistema MELD, por el que los 4 centros trasplantadores de esta comunidad limitan el acceso a las lista de espera a los pacientes con una puntuación superior a 10 puntos, confiriendo preferencia local, en sus respectivas listas, a los pacientes con insuficiencia hepática y una puntuación MELD igual o superior a 15. También se concede prioridad local a los receptores con CHC uninodular de más de 3 cm o multinodulares (un máximo de tres nódulos no superiores a 3 cm), a los que se les asignan también 15 puntos. Tras un período de permanencia en lista de espera preferente local de 3 meses, para los pacientes cirróticos con insuficiencia hepática, o 6 meses, para aquellos con CHC, los pacientes son incluidos en una lista común de prioridad regional, en la que recibirán el primer donante compatible. Los enfermos con insuficiencia hepática y puntuación MELD mayor o igual a 24 pasan directamente a la lista preferente común. Por primera vez se contempla la inclusión directa en la lista de espera preferente local, sin posibilidad de acceso a la lista común, de aquellos pacientes con mal pronóstico pero con procesos mal definidos por el baremo MELD[31].

La aplicación de sistemas de distribución de donantes basados en el sistema MELD son alentadores, impulsan la equidad en el acceso al trasplante para todos los pacientes, y reducen la variabilidad en la práctica clínica, sin gravar de modo significativo la supervivencia postrasplante[20,31]. No obstante, se precisan estudios bien estructurados que evalúen los resultados de los diferentes modos de gestionar la lista de espera. La transparencia en la gestión de las mismas y el acceso equitativo al trasplante son demandas de los enfermos, de sus familias y de la sociedad de legitimidad incuestionable. Aunque aún deban refinarse los sistemas de puntuación de la gravedad y adaptarlos a diferentes grupos de pacientes, es poco discutible que éste es el buen camino, dirigido a reducir la variabilidad en la práctica clínica y a optimizar el equilibrio entre justicia y utilidad en la adjudicación de un bien, que siempre será escaso, como es el donante hepático.

Bibliografía

1. Memoria anual de la ONT 2006. Disponible en www.ont.msc.es.
2. Lee YM, Kaplan MM. The natural history of PBC: has it changed? Semin Liver Dis 2005; 25:321-6.
3. Boberg KM, Rocca G, Egeland T, et al. Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2002; 35:652-7.
4. Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS, Weber FL, Mezey E, White RI. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1978; 75:193-99.
5. O'Grady JG, Alexande, GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989; 97:439-45.
6. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. Hepatology 1991; 14:49A.
7. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg 1973; 60:646-9.
8. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one- year pretransplant survival in patients with cirrhosis. Hepatology 1991; 14:1029-34.
9. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos a trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol 2007; 30:42-53.
10. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology 2000; 31:864-71.
11. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. Liver Transpl 2002; 8:278-84.
12. Everson GT. MELD: the answer or just more questions? Gastroenterology 2003; 124:251-4.
13. Pruett TL. The allocation of livers for transplantation: a problem of Titanic consideration. Hepatology 2002; 35:960-3.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with

cirrhosis. N Engl J Med 1996; 334:693-9.

15. Cuende N, Miranda M, Cañón JF, Naya T, Garrido G. Criterios de priorización para el acceso al trasplante. El caso del trasplante hepático en España. Med Clin (Barc) 2003; 120:380-6.
16. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. Liver Transpl 2000; 6:543-52.
17. De la Mata M, Barrera P, Fraga E, et al. Impacto del sistema MELD en la selección de candidatos para trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol 2004; 27 (supl 4):62-5.
18. Christensen E. Prognostic models including the Child-Pugh, MELD and Mayo risk scores. Where are we and where should we go? J Hepatol 2004; 41:344-50.
19. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) in the setting of liver transplantation. Liver Transpl 2006; 12:1049-61.
20. De la Mata M, Cuende N, Huet J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a Spanish Multicenter Experience. Transplantation 2006; 82:1429-35.
21. De la Mata M, Barrera P, Fraga E, et al. Lista de espera de trasplante hepático: ¿hay que establecer prioridades? Gastroenterol Hepatol 2005; 28 (supl 1):27-31.
22. Kanwal F, Dulai G, Gralnek I, Han S, Spiegel BI. The impact of gender on access to liver transplantation in the MELD era. Gastroenterology 2005; 128: A-701.
23. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology 2004; 40:802-10.
24. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. Gastroenterology 2006; 130:1652-60.
25. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. Liver Transpl 2002; 8:873-83.
26. Teh-Ia Huo, Jaw-Ching Wu, Han-Chieh Lin, et al. Determination of the optimal model for end-stage liver disease score in patients with small hepatocellular carcinoma undergoing loco-regional therapy. Liver Transpl 2004; 10:1507-13.
27. Freeman RB, Gish RG, Harper A, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. Liver Transpl 2006; 12 (suppl 3):S128-36.
28. Olthoff KM, Brown RS, Delmonico FL, et al. Summary report of a National Conference: Evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era. Liver Transpl 2004;10 (suppl 2):A6-22.
29. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology 2003; 124:91-6.
30. Freeman RB. Mortality risk versus other endpoints: who should come first on the liver transplant waiting list?. Liver Transpl 2004; 10:675-7.
31. Cuende N, De la Mata M, Ferrón JA, et al. Nuevos criterios de priorización para el acceso al trasplante hepático en Andalucía basados en evaluación de los resultados (2004-2006). Gastroenterol Hepatol 2007; 30 (supl 1):120.

MANIFESTACIONES HEPÁTICAS FATALES TRAS DOS INTERVENCIONES DE CESÁREA

A. Hemorragia hepática y Síndrome HELLP.

Martínez-Sánchez M.C.[1], Pérez-Jorge P[2].
Instituto Nacional de Toxicología ,Sevilla[1] . Instituto de Medicina Legal, Córdoba[2].

Mujer de 38 años, gestante de 40 semanas, que ingresa por hipertensión arterial. Se practica cesárea y por hemorragia intensa en el acto quirúrgico se realiza histerectomía subtotal. Ingresa en UCI en situación de inestabilidad hemodinámica intensa, informándose en el TAC abdominal de la existencia de un gran hematoma subcapsular hepático, que comprime el lóbulo hepático derecho.

La paciente falleció por un shock hipovolémico. El estudio necrópsico puso de manifiesto una solución de continuidad y un gran hematoma subcapsular en el lóbulo derecho hepático. Microscópicamente, además, se demostraron signos sugestivos de síndrome HELLP.

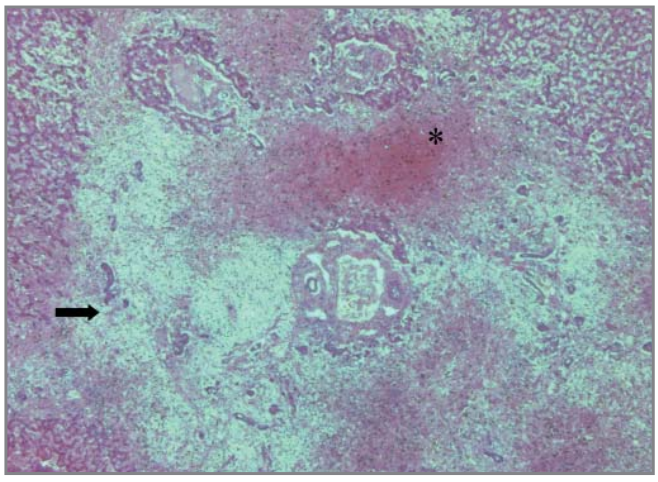


Figura 1

Parénquima hepático con extensa necrosis (→), asociada a hemorragia (*), en torno a los espacios porta.

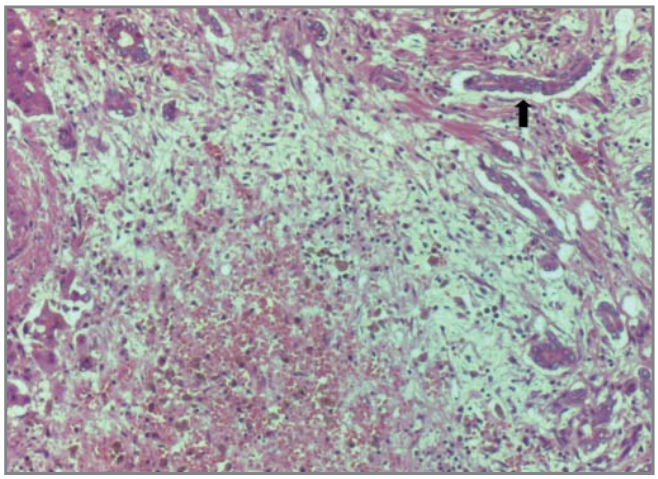


Figura 2

A mayor aumento, se aprecia la localización periportal de la necrosis, e incluso la afectación ductal, con necrosis del epitelio de algunos conductillos biliares (→). En el centro de la imagen, se observan numerosos macrófagos cargados de hemosiderina junto a eritrocitos extravasados.

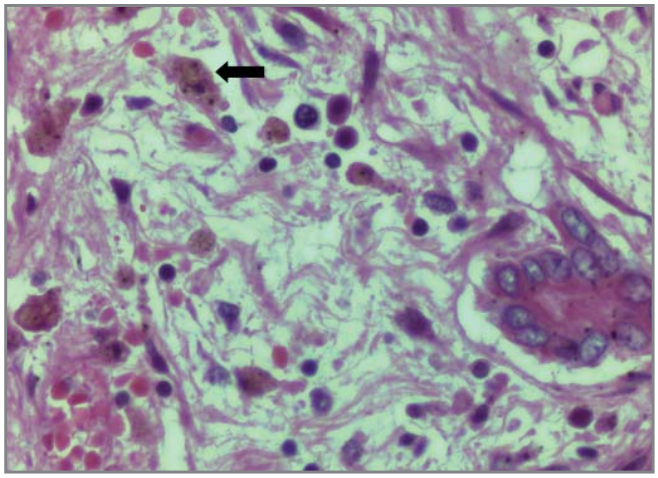


Figura 3

Imagen a más aumento, que nos facilita un mayor detalle de la necrosis periportal con macrófagos cargados de hemosiderina (→) y eritrocitos extravasados.

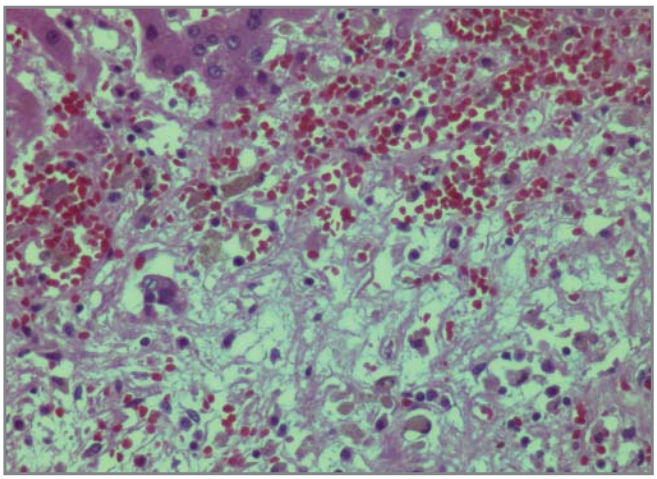


Figura 4

Gran foco de hemorragia en parénquima hepático.

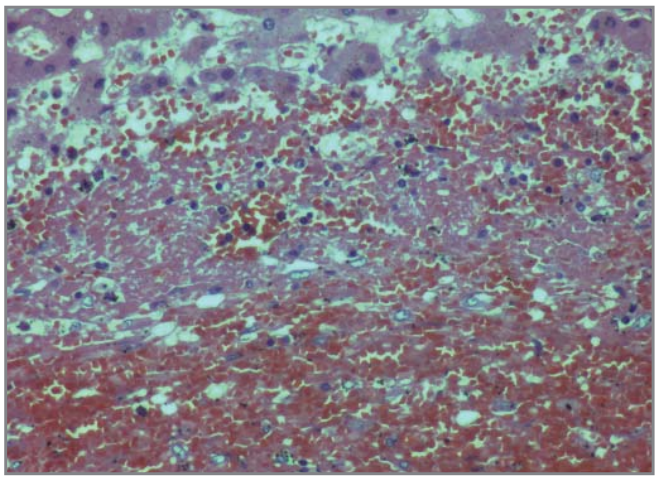


Figura 5

Gran hemorragia intraparenquimatosa con redes de fibrina.

B. Embolia de líquido amniótico.

Santiago E.[1], **Martínez-Sánchez M.C.**[2]
Instituto de Medicina Legal. Jaén.[1] Instituto Nacional de Toxicología. Sevilla.[2]

Paciente de 43 años, gestante de 40 semanas, con antecedentes de dos legrados por abortos espontáneos. Al ingreso se diagnostica muerte fetal intraútero, falleciendo la paciente en un cuadro de coagulación vascular diseminada, shock e hipoxia.

El estudio microscópico demostró que la causa de muerte era una embolia del líquido amniótico en diversos órganos, incluyendo pulmón e hígado.

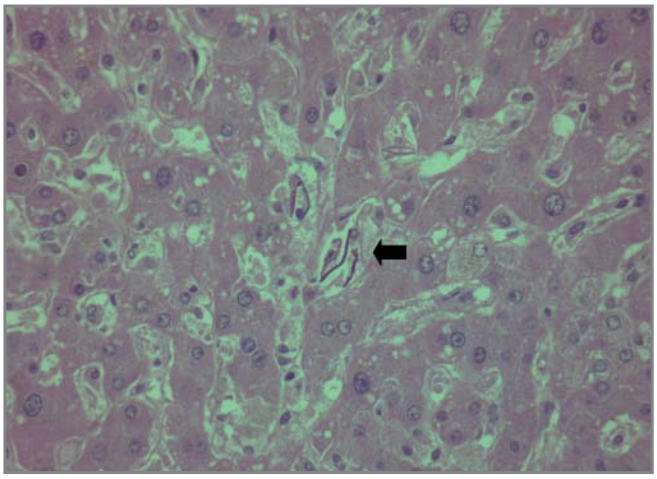


Figura 1

Imagen a pequeño aumento en la que se aprecian escamas de líquido amniótico (←) en sinusoides hepáticos.

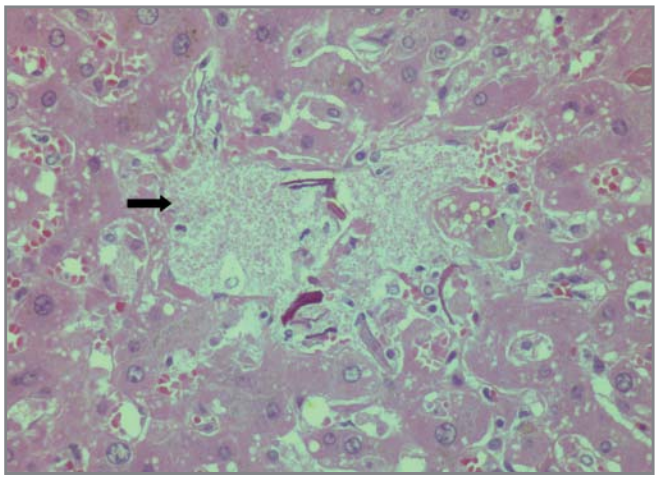


Figura 2

Gran dilatación sinusoidal por ocupación de un material grumoso, eosinófilo y de aspecto proteináceo (←), junto a escamas epiteliales de líquido amniótico.

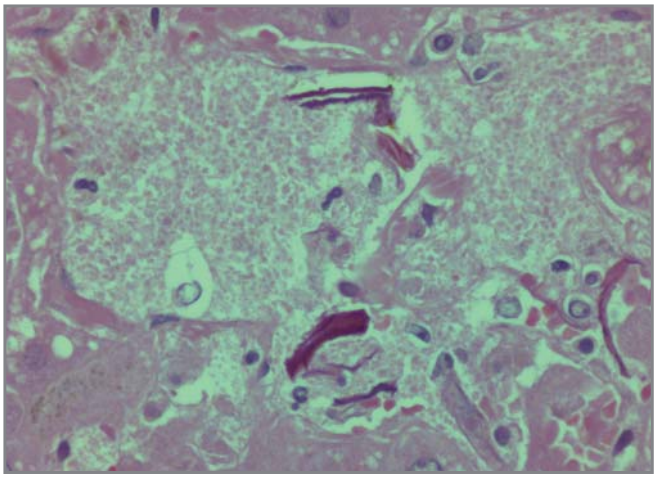


Figura 3

Detalle de estos hallazgos a mayor aumento.

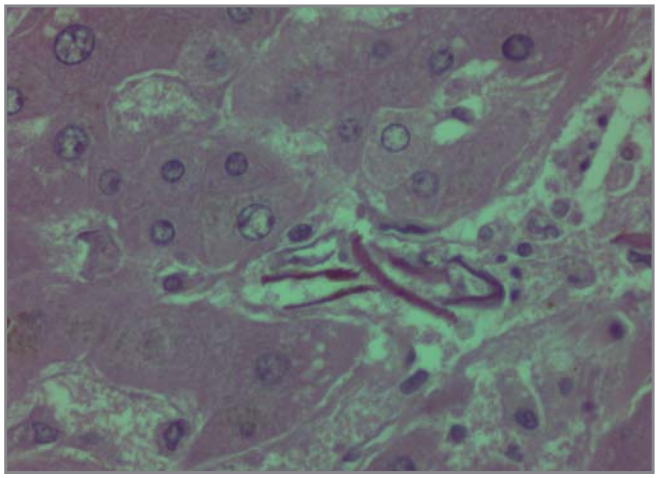


Figura 4

Acúmulo de escamas epiteliales de líquido amniótico intrasinusoidales.

Sesión anatomoclínica celebrada en el Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla

VARÓN DE 54 AÑOS, INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y FALLO MULTIORGÁNICO

Pérez-Temprano R.[1], **Hernández Amate A.**[2], **Recio S.**[3], **González Cámpora R.**[2]

Hospital Universitario Virgen Macarena. Servicio de Medicina Interna[1]. Departamento de Anatomía Patológica[2]. Servicio de Radiología[3].

Exposición del caso clínico
(Dr. R. Pérez Temprano)

Se trata de un varón de 54 años, con antecedentes personales de:

Pancreatitis aguda de probable origen enólico en Julio de 1998. Hasta entonces, había sido bebedor habitual de 3 litros de cerveza/día.
- Dislipemia
- Hemangioma hepático
- Amigdalectomizado, apendicectomizado.

En una revisión en el Servicio de Aparato Digestivo en Octubre de 2006, el paciente refería un síndrome constitucional con pérdida de 7-8 Kg de peso en los últimos 2 meses. En esa ocasión las exploraciones complementarias demostraban un hemograma normal, con hemoglobina de 14,1 gr/dl, hematocrito de 41%, leucocitos de 9200 /mm3 con 58% de segmentados y plaquetas de 396000/mm3. La VSG estaba elevada (92mm/h) y la sideremia y el TP y TPTa eran normales. Los parámetros bioquímicos demostraban una urea de 57mg/dl, una creatinina de 2,1mg/dl, ácido úrico 9,7mg/dl, albúmina sérica de 3,2g/dl, GGT de 105 U/L (11-49), fosfatasa alcalina de 406U/L (90-258), con bilirrubina total, LDH, GOT y GPT normales. La serología de los virus B y C de la hepatitis era negativa y el estudio de lípidos demostraba un colesterol total de 416mg/dl y unos triglicéridos de 617mg/dl. Los marcadores tumorales CEA, CA 19.9 y alfa-1-fetoproteína eran normales, pero el CA 125 estaba discretamente elevado, en 58,4 U/ml (5-35). Una RNM de Tórax y Abdomen demostraban ascitis y derrame pleural y serán comentadas luego por el radiólogo. En esa fecha se comienza tratamiento con 100 mg diarios de Espironolactona y el paciente es enviado al Servicio de Nefrología y de Medicina Interna para su estudio.

En Diciembre de 2006, el paciente es visto en el Servicio de Nefrología y presenta a la exploración hipoventilación en base pulmonar izquierda y edemas con fóvea en miembros inferiores y se comienza tratamiento con furosemida, alopurinol, fluvastatina, ibersartan, enalapril, omeprazol. En las exploraciones complementarias el hemograma y el estudio de coagulación eran normales, pero la VSG es de 114mm/h. La urea era de 114mg/dl. La creatinina de 4,3mg/dl, el ácido úrico de 10,3mg/dl, la albúmina sérica de 2,9g/dl, la GGT de 151U/L, la fosfatasa alcalina de 517 U/L, la GOT de 67U/L (0-37) , la GPT de 30U/L (0-40), el fósforo de 5,2 mg/dl, la CPK de 324U/L (<195) con fracción MB 44U/L y la troponina T de 0,12 ng/ml. La gasometría venosa mostraba un pH de 7,30 y un HCO3 de 18mEq/l. El aclaramiento de creatinina era de 30ml/min. La orina mostraba una proteinuria de 584mg/dl y el sedimento 5-8 hematíes/c y 9-15 leucocitos/c. El estudio tiroideo era normal. Los marcadores tumorales mostraban un CA 125 de 324,3U/ml (5-35). Los autoanticuerpos eran negativos y las inmunoglobulinas IgA, IgM e IgG eran normales. La serología VIH era negativa y la serología de sífilis mostraba un RPR positivo (1/16) y un T. pallidum IgG positivo. El ECG ponía de manifiesto un bajo voltaje y un ritmo sinusal con QS de V1 a V3 y un descenso del ST en V5 y V6, que fue interpretado como un posible IAM silente. En esa fecha se realizó una ecografía abdominal, que luego se comentará. En consultas de Medicina Interna el paciente recibe tratamiento durante 3 semanas para la sífilis latente.

En Enero de 2007 el paciente ingresa en Nefrología. Refiere astenia y anorexia. A la exploración presenta un aceptable estado general, está bien hidratado y perfundido. TA 115/63 mmHg. Tª 37,2ºC. Los tonos cardíacos son rítmicos a 96 lpm y hay una disminución generalizada del murmullo vesicular. Se palpa una hepatomegalia no dolorosa y hay edemas con fóvea en miembros inferiores hasta las rodillas. Durante este ingreso el hemograma y el estudio de coagulación no muestran cambios, pero hay un deterioro progresivo de la función renal, llegando la creatinina a 7,3 mg/dl y la urea a 182mg/dl. La GGT subió a 292U/L y la fosfatasa alcalina a 889U/L, la GOT era de 56 U/L, la GPT de 35U/L y la CPK de 595 U/L. Durante el ingreso la CPK descendió y hubo un aumento ligero de la troponina T (max 0,33). El aclaramiento de creatinina bajó a 12ml/min y se demostró una proteinuria de 14g/L con un sedimento en el que se observaban 20-40 hematíes/c y abundantes cilindros granulosos. El estudio de inmunoproteínas demostró una IgA, IgM e IgG normales, con cadenas kappa 149mg/dl (188-405) y cadenas lambda 296mg/dl (94-217). La Alfa-1 globulina era 7,7% (4-6,2) la alfa-2 globulina de 26,8% (6-10,9), la beta globulina de 11,1%

(9,8-14,4) y las gammaglobulinas de 21,5% (9,8-14,4). Se observaba un pico monoclonal bien definido y de amplitud en región gamma, con predominio porcentual de IgG y de cadenas ligeras lambda, con índice lambda/kappa de 1,98 (normal 0,53). La serología de sífilis fue positiva (RPR positivo 1/8; T. pallidum IgG positivo).

En una ecocardiografía existía una hipertrofia ventricular izquierda moderada-severa, con buena función sistólica y signos de mala relajación. Insuficiencia aórtica ligera funcional. Un SPECT de perfusión miocárdica (Realizado en reposo dada la hipotensión que presentaba el paciente) era normal, la función sistólica estaba conservada y se observaba una disfunción diastólica. Durante este ingreso se inicia hemodiálisis y el paciente es dado de alta con los diagnósticos de:

- Síndrome Nefrótico de etiología no filiada.
- IAM silente
- Insuficiencia Renal Crónica grado 5 iniciando tratamiento con hemodiálisis.

El 26 de Febrero de 2007 el paciente acude a Urgencias por cuadro de debilidad, náuseas y vómitos e hipotensión arterial de 70/30 mmHg. A la exploración destaca un regular estado general, palidez terrosa, abdomen doloroso de forma difusa y edemas importantes en miembros inferiores. En las primeras horas se objetiva un hemograma con las series roja y plaquetaria normales y una leucocitosis (13000/mm3), con 82% de segmentados. El TP y TPTa eran normales. En un frotis de sangre periférica había frecuentes normoblastos, discreta leucocitosis con neutrofilia, ligera vacuolización tóxica con cuerpos de Döhle en algunos neutrófilos. Plaquetas ligeramente disminuidas, pero sin alteraciones. En la bioquímica la urea estaba en 161mg/dl, la creatinina en 9,9mg/dl, el Na en 128mEq/L, las proteínas totales en 4g/dl, el Ca en 6,5mg/dl, la bilirrubina total en 3,27mg/dl, con una fracción directa en 2,51 mg/dl, la GOT en 813 U/L, la GPT en 413 U/L, la LDH en 1435 U/L (230-460), la amilasa en 326 U/L, la CPK en 612U/L (MB 48U/L) y la troponina T en 0,78ng/ml. El ECG era muy similar al previo, con muy bajo voltaje. La ecocardiografía era compatible con cardiopatía hipertensiva con función sistólica conservada y disfunción diastólica ligera. El TAC abdominal se mostrará en la discusión radiológica.

La evolución en las 48 horas siguientes se caracterizó por un alargamiento progresivo de los tiempos de coagulación, siendo necesario la administración de plasma, así como por la elevación progresiva de transaminasas y CPK, acidosis metabólica e hipoglucemia, hipotensión mantenida que hace necesario tratamiento con dopamina y noradrenalina. Ingresa en UCI en situación de fallo multiorgánico, donde persiste la inestabilidad hemodinámica, falleciendo 24 horas después.

Discusión radiológica
(Dr. S. Recio)

En Noviembre del año 2006, al paciente se le realiza una RNM abdominal, en la que observamos una lesión nodular en el lóbulo hepático derecho, hiperintensa en T2, e hipointensa en T1 (Figuras 1 A y B). Estas características y el comportamiento tras la administración de gadolinio (Figuras 1 C y D), sugerían el diagnóstico de hemangioma. En este estudio se observaba además un derrame pleural bilateral (Figura 2 A), líquido perihepático (Figura 2 B) y en el espacio pararrenal izquierdo anterior (Figuras 2 C y D).

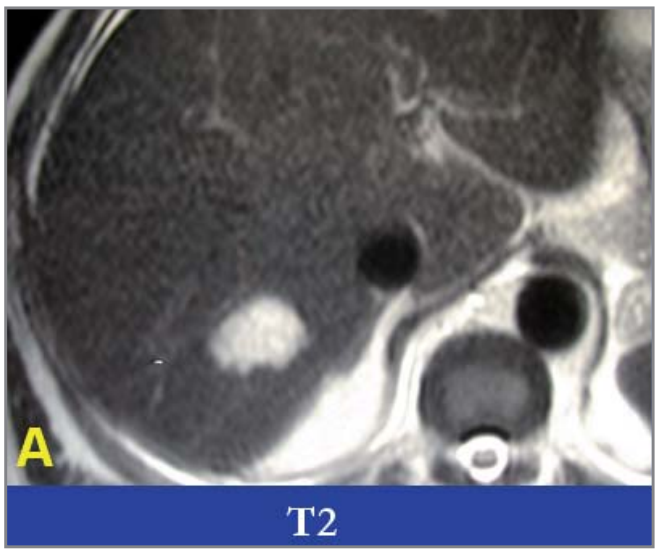


Figura 1A

Figura 1B

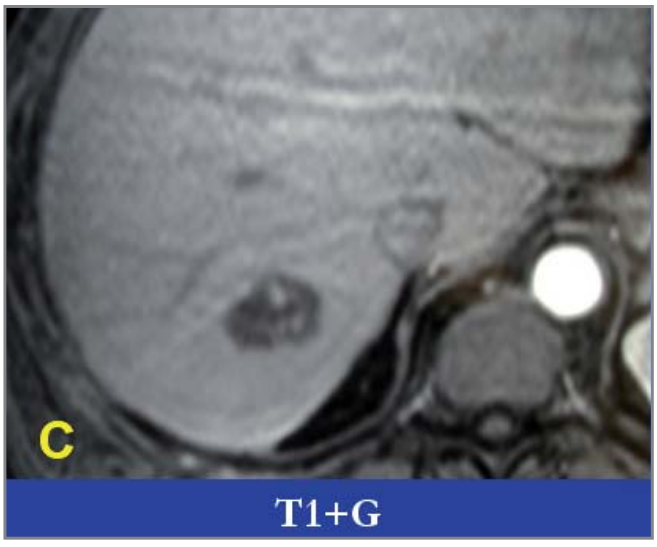


Figura 1C

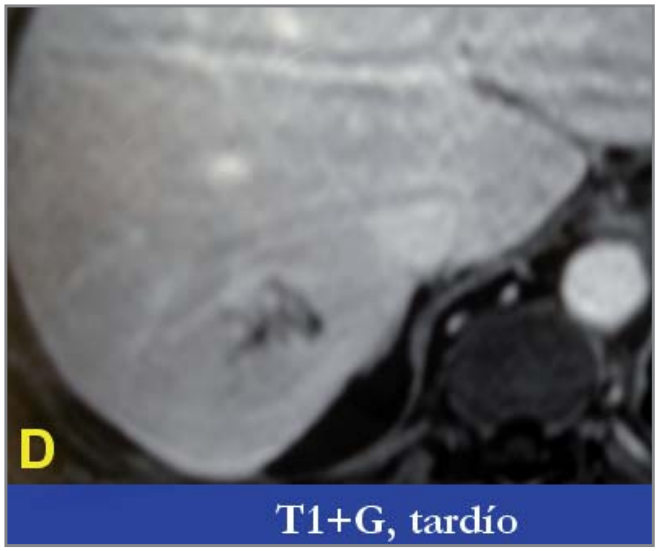


Figura 1D

Un mes después, en Diciembre de 2006, al paciente se le practica una ecografía abdominal, en la que destacaba un aumento en la ecogenicidad de los riñones, un quiste renal cortical (Figuras 3 A y B) y una lesión hiperecogénica en el lóbulo hepático derecho (Figura 3 C), que ya habíamos caracterizado en la RNM.

En un TAC de Febrero de 2007, nos llamó la atención, la existencia de un hepatoesplenomegalia (Figuras 4 A y B), que no se observaba en un TAC previo del paciente ocho años antes en 1999 (Figuras 4 C y D). También era evidente en este estudio (Figuras 5 A y B), la presencia de ascitis (flecha de puntos), edema en región retroperitoneal (flecha continua), derrame pericárdico (Figura 5 C) y derrame pleural bilateral (Figura 5 D). Las paredes del intestino grueso (Figuras 6 A, B, C) y del intestino delgado (Figura 6 D) estaban muy engrosadas y existía un aumento de la circulación venosa abdominal (Figuras 7 A y B). La inyección de contraste intravenoso (Figuras 7 B y C) ponía de manifiesto una disminución de su captación a nivel de los riñones por insuficiencia renal. Finalmente era evidente la presencia de gas

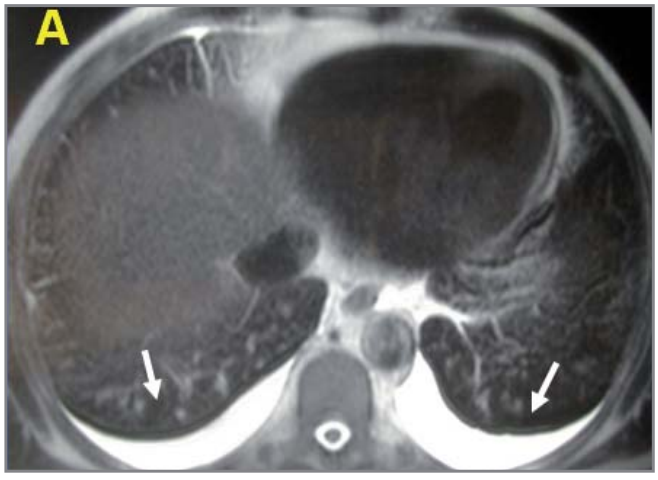


Figura 2A

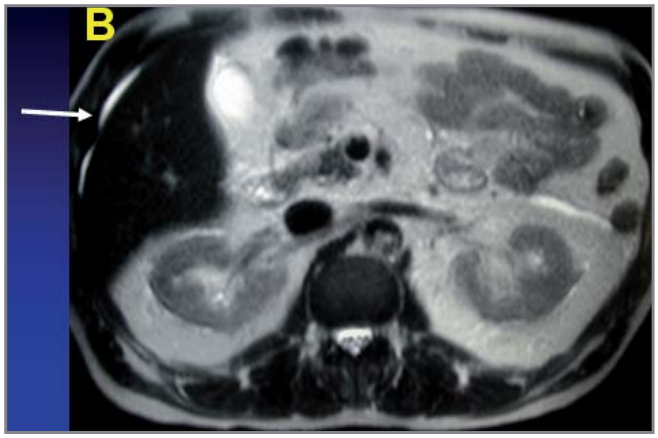


Figura 2B

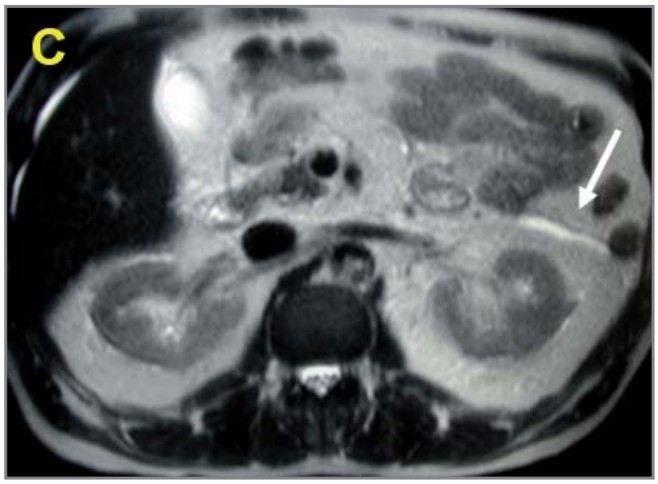


Figura 2C

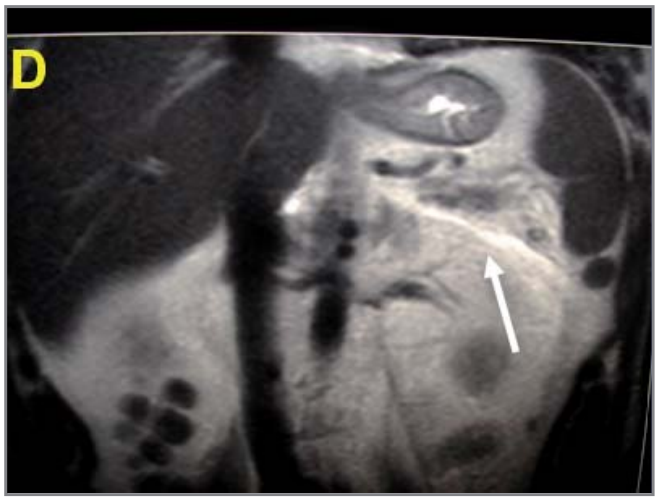


Figura 2D

en el parénquima hepático y en las ramas venosas portales (Figuras 8 A y B).

Por lo tanto, en conjunto, los hallazgos radiológicos sugerían la existencia de una nefropatía médica, con insuficiencia renal, una hepatoesplenomegalia con anasarca y aumento de la circulación venosa abdominal, un engrosamiento

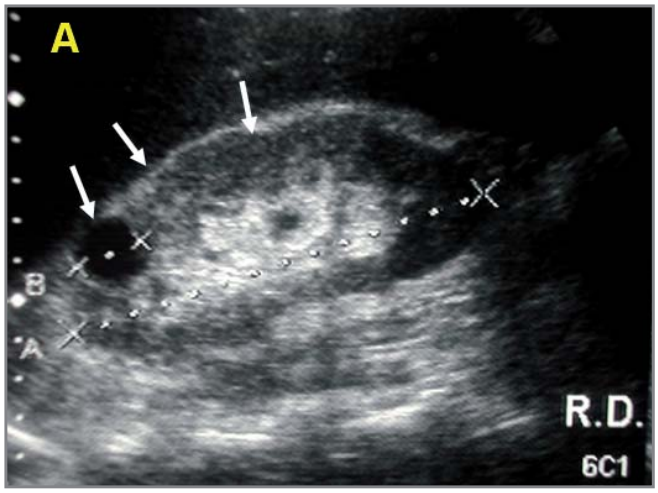


Figura 3A

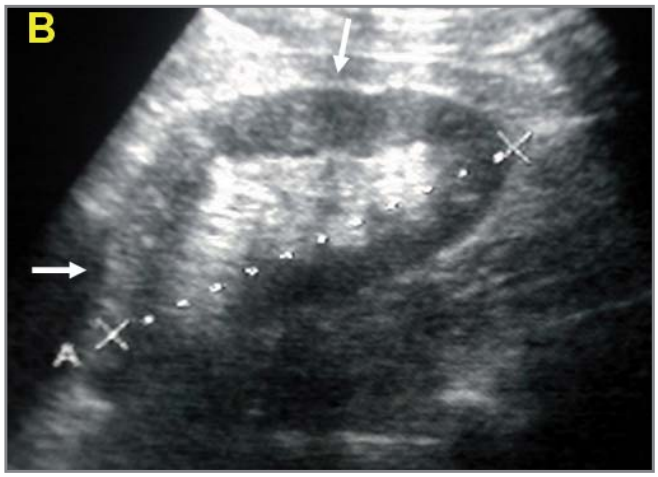


Figura 3B

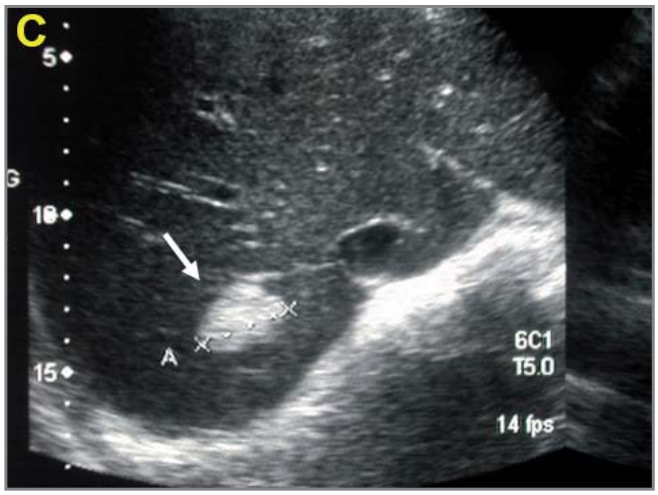


Figura 3C

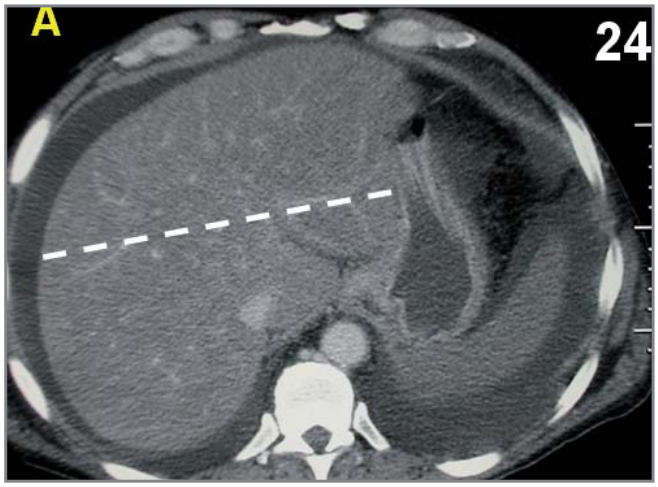


Figura 4A

Figura 4B

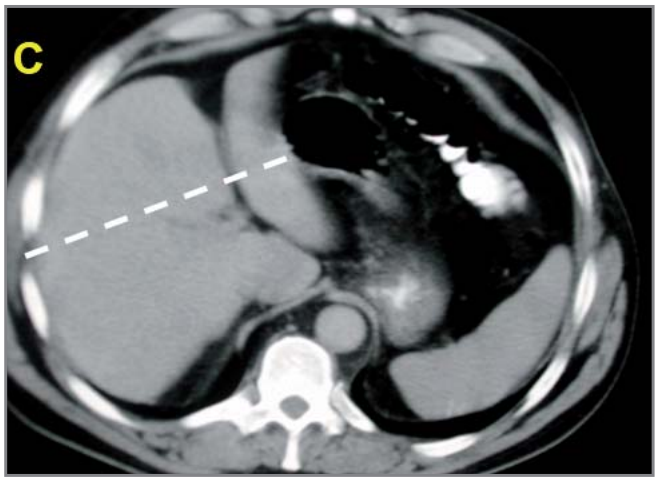


Figura 4C

de la pared intestinal, por edema o hemorragia y la presencia de gas intrahepático que hacía sospechar la existencia de una isquemia intestinal.

Discusión clínica
(Dr. R. Pérez Temprano)

Se trata de un varón de 54 años con antecedentes de enolismo que consulta por cuadro constitucional con pérdida de peso de unos 7-8 Kg en los últimos meses. Los ha-

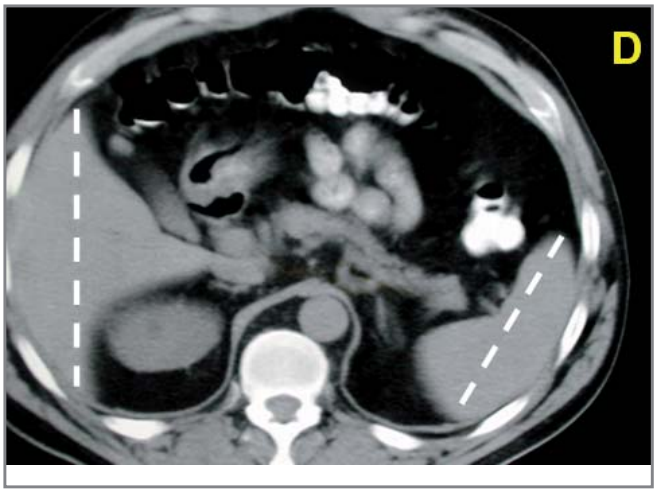


Figura 4D

llazgos patológicos que presenta el paciente se resumen a continuación y serán comentados posteriormente.

SÍNDROME NEFRÓTICO
INSUFICIENCIA RENAL PROGRESIVA
HEPATITIS COLOSTÁSICA
DISPROTEINEMIA (Pico monoclonal IgG Lambda)
ALTERACIONES CARDIOVASCULARES (disfunción diastólica, hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo moderada-severa, alteraciones en el ECG y otros)
SIFILIS

1. SÍNDROME NEFRÓTICO CON INSUFICIENCIA RENAL PROGRESIVA EN POCOS MESES.

El paciente presenta un síndrome nefrótico evidente, con una proteinuria de más de 10gr/24h (proteinuria 584mg/dl en 1800ml/24h), hipoalbuminemia, hiperlipemia y edemas generalizados, además de un aclaramiento de creatinina de 30ml/min, lo que manifiesta una clara alteración del filtrado glomerular.

Respecto a las causas más frecuentes de síndrome nefrótico en adultos, más del 90% de los casos podrían explicarse por una de las siguientes etiologías:

1. Enfermedad de cambios mínimos
2. Glomerulonefritis membranosa
3. Nefropatía diabética
4. Glomerulonefritis focal y segmentaria
5. Glomerulonefritis membrano-proliferativa
6. Enfermedad por depósito:
Primarias: Amiloidosis
Secundarias: Riñón del mieloma o depósito de cadenas ligeras).

La Enfermedad de Cambios mínimos produce un síndrome nefrótico puro, fundamentalmente en niños, y es poco frecuente la evolución a insuficiencia renal progresiva. Responde bien al tratamiento con corticoides. En el caso de la Glomerulonefritis membranosa, esta entidad es la causa más frecuente de síndrome nefrótico puro en adultos, su etiología es variada, pero tampoco suele evolucionar a insuficiencia renal progresiva tan rápida y evidente como en este paciente.

Figura 5A

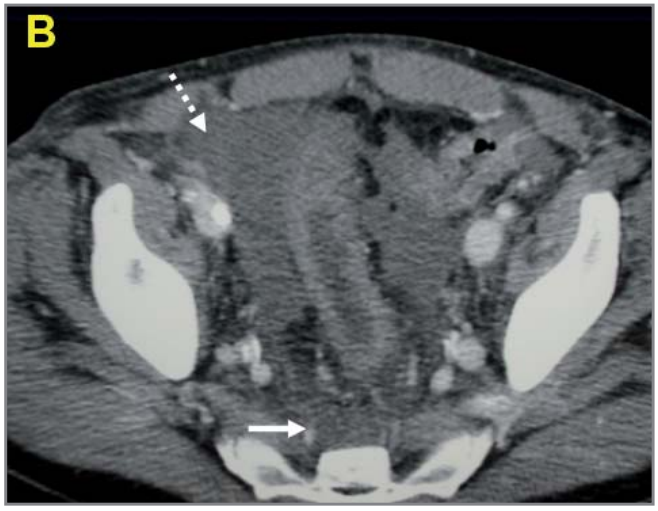


Figura 5B

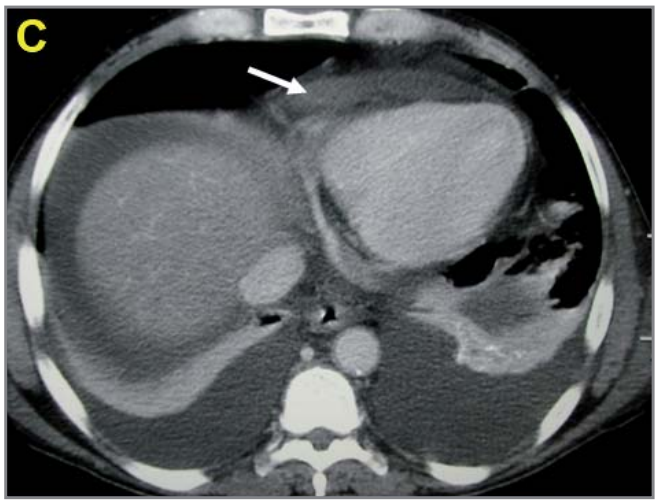


Figura 5C

La Nefropatía diabética es también una causa frecuente de síndrome nefrótico y puede evolucionar a insuficiencia renal progresiva, pero no se plantea en nuestro caso, dado que el paciente no padecía de una Diabetes Mellitus. La GN focal y segmentaria, de etiología inmunológica, cursa con hematuria

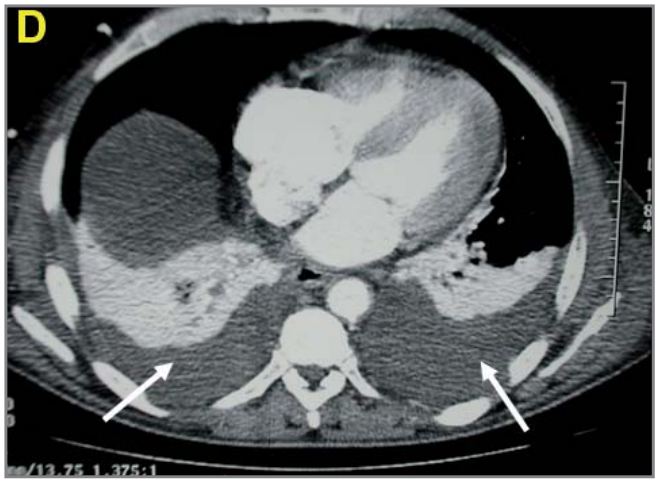


Figura 5D

habitualmente, sin que pueda descartarse su existencia en este momento. La GN membranoprolifereativa cursa con hipocomplementemia, un cuadro mixto de síndrome nefrótico, hematuria, hipertensión y evoluciona lentamente a insuficiencia renal crónica. La Enfermedad por depósito (Amiloidosis, mieloma y depósito de cadenas ligeras) producen un síndrome nefrótico muy florido con evolución a insuficiencia renal de forma progresiva en corto espacio de tiempo, especialmente la Amiloidosis, por lo que puede ser una patología sugerente en este paciente. También la LUES (el paciente presentaba positividad) puede producir insuficiencia renal y distintos tipos de GN por depósito de inmunocomplejos.

2. HEPATITIS COLOSTÁTICA.

El paciente presenta una importante colostasis con ligera hepatolísis (GGT 151, FA 517, con GOT 67 y GPT 30). Al paciente no se le conocía hábito enólico desde hace años y no estaba en tratamiento con drogas hepatotóxicas. No existían signos de esteatosis hepática y la vía biliar estudiada en la ecografía, no mostraba signos de litiasis, dilatación de la vía biliar ni patología pancreática. La serología a VHA, VHB

Figura 6A

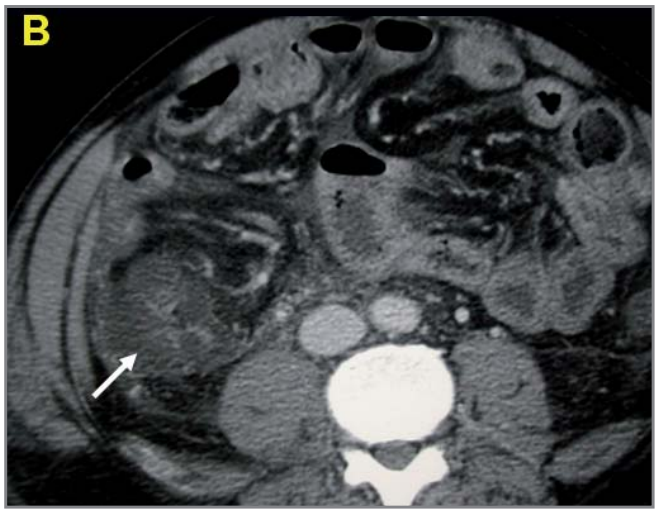


Figura 6B

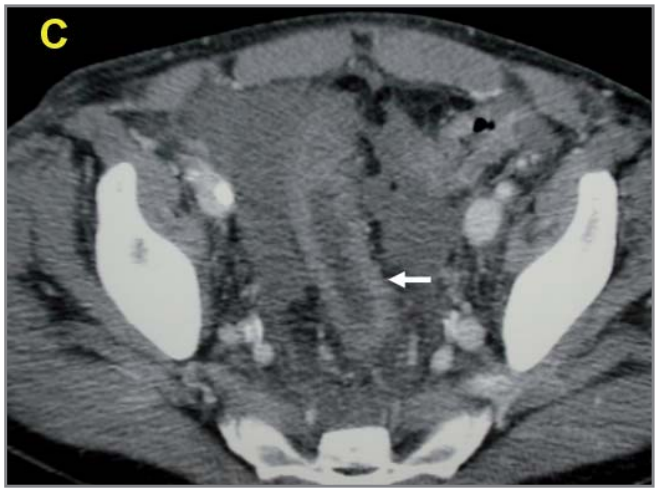


Figura 6C

Figura 6D

Figura 7A

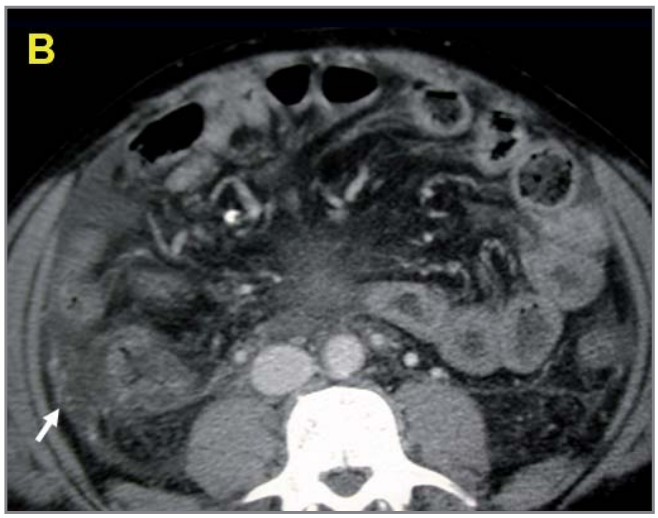


Figura 7B

Figura 7C

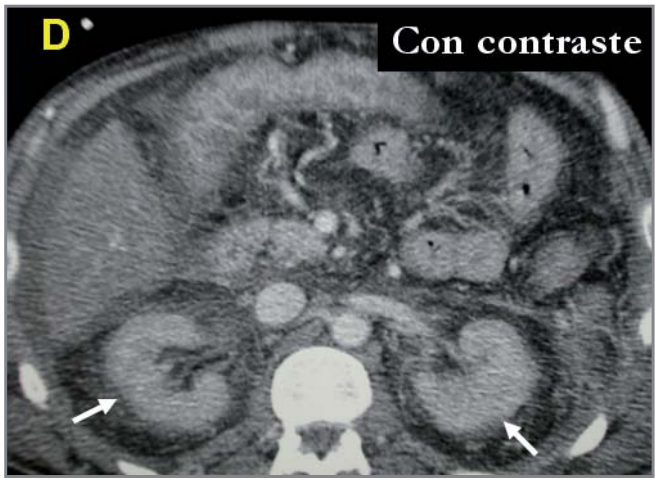


Figura 7D

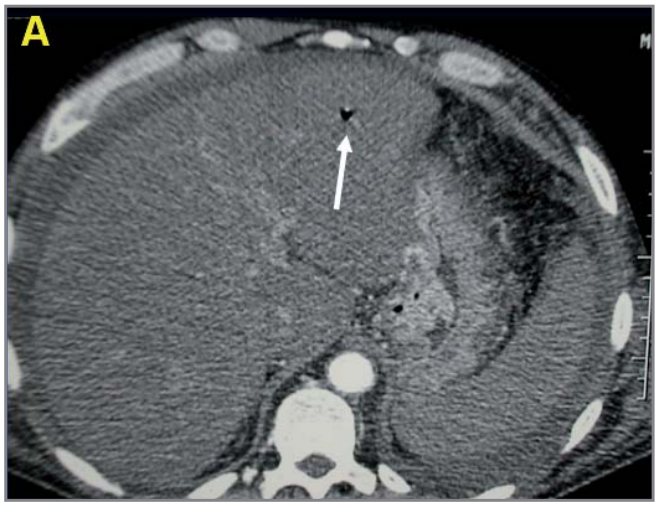


Figura 8A

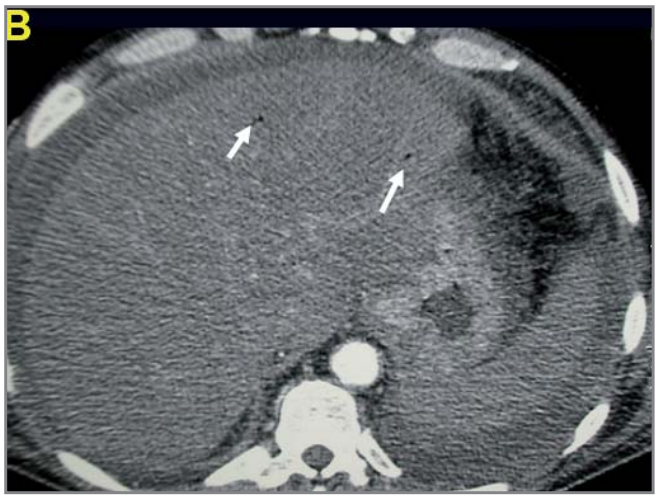


Figura 8B

- Nefropatía médica e insuficiencia renal
- Hepatoesplenomegalia
- Ascitis, edema retroperitoneal, edema de tejido subcutáneo, derrames pleurales
- Circulación venosa colateral
- Engrosamiento generalizado de pared intestinal: Edema vs Hemorragia
- Gas intrahepático. ¿Isquemia intestinal?

y VHC eran negativas. Con todo esto y planteándose otras posibles causas para explicar dichas alteraciones enzimáticas y relacionarlas con el contexto clínico del paciente, cabría valorar dos entidades como son la Sífilis y la Amiloidosis. En el caso de la Sífilis, estaríamos ante una Sífilis latente, con afectación hepática, donde es característico el aumento de las enzimas de colostasis (GGT y FA) con escaso movimiento de las enzimas hepáticas. En la Amiloidosis, es característico este mismo patrón de alteración enzimática. Ambos diagnósticos (amiloidosis y sífilis) concuerdan con la afectación renal del paciente que previamente ha sido comentada.

3. GAMMAPATÍA MONOCLONAL

Existe un pico monoclonal bien definido en región gamma, con predominio porcentual de IgG y de cadenas ligeras lambda, con un índice lambda/Kappa de 1.98 (normal 0.53). Estos hallazgos pudieran explicarse por los Ac IgG antitreponema que el paciente presentaba. Sin embargo, la respuesta inmune a la infección por la espiroqueta suele ser oligoclonal más que monoclonal, por lo que hay que dudar de que la lúes sea la responsable de la gammapatía monoclonal. Mucho más característico es la existencia de picos monoclonales en la Amiloidosis y el Mieloma Múltiple. En el caso de la Amiloidosis, dentro de las formas sistémicas, tendríamos las primarias, con depósito de amiloide tipo AL, que serían un depósito de cadenas ligeras de inmunoglobulinas, asociadas o no a mieloma (Tabla I).

Respecto al Mieloma, el pico monoclonal de IgG debe ser superior a 3-3.5g/dl, hecho que no se cumplía en el presente caso, así como tampoco otros datos clínicos que apoyen dicha patología: dolor óseo, lesiones osteolíticas, hipercalcemia, anemia, etc... Por lo tanto, la gammapatía concuerda con la existencia de un Amiloidosis, ya que no presenta criterios clínicos ni biológicos suficientes para el diagnóstico de mieloma múltiple, a pesar de que el paciente no tenía biopsia de médula ósea.

4. ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

En la historia clínica del paciente se hace referencia a un diagnóstico de IAM silente, con unos hallazgos en el EKG de bajo voltaje, QS V1-V3 y descenso del ST de V5-V6. En las alteraciones de enzimas cardíacas, la CPK oscilaba entre 324 y 612, estando la fracción MB en los límites del 10% del total, y la TnT elevada, entre 0.12 y 0.33, pero sin observarse curva característica de IAM. Estas elevaciones no pueden justificarse únicamente por la situación de insuficiencia renal sino por una situación de sufrimiento muscular con miocardiopatía.

Las alteraciones electrocardiográficas, valorándolas en el contexto clínico del paciente, podrían calificarse como imagen de pseudoinfarto de miocardio, propio de la Amiloidosis. Tanto en la Ecocardiografía como en el SPECT de perfusión se objetiva una disfunción diastólica sin alteraciones de la contractilidad segmentaria y una hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo moderada-severa, que sumándolo a los hallazgos anteriormente expuestos, apoyan el diagnóstico de una enfermedad infiltrativa como la Amiloidosis.

La insuficiencia aórtica funcional se puede observar frecuentemente en pacientes hipertensos de larga evolución con dilatación aórtica, pero este paciente no presentaba dicha patología, y sí podría estar relacionada con la sífilis, dado que puede producir dicha alteración en una situación de sífilis terciaria.

El cambio de normotensión a hipotensión severa refleja una afectación difusa del sistema nervioso autónomo descrito en la Amiloidosis por infiltración del mismo.

5. SÍFILIS

El paciente presentaba un RPR positivo y unos Ac antitreponema pallidum positivo, a una concentración de IgG

Tabla I. Clasificación de las amiloidosis

SISTÉMICAS O CIRCUNSCRITAS.
SISTÉMICAS:

- **AL (Primarias), cadenas ligeras inmunoglob.asociada o no a Mieloma.**
- **AA (Secundarias):**
  - **Artritis inflamatoria crónica 60% (A.reumatoide (33%), Artritis crónica juvenil (17%), otras (10%).**
  - **Sepsis crónica 15%(bronquiectasia (5%), drogas parenterales (4%), complicaciones en paraplejia (2%), osteomielitis (1%), TBC (1%),**
  - **Fiebres periódicas 9% (Fiebre Mediterránea Familiar (5%) y otras (4%)**
  - **Enf.de Crohn (5%).**
  - **Vasculitis y neoplasias (6%).**
  - **Etiología desconocida (6%).**
- **Amiloidosis secundaria a Hemodialisis. (B2microglobulina)**
- **Amiloidosis heredofamiliares**

Figura 9

1/16. Por lo tanto la pregunta sería, ¿estamos ante una sífilis silente o ante una sífilis activa con afectación de órganos? Los datos clínicos que estarían relacionados con la sífilis serían, la Glomerulonefritis, la hepatitis colostática y la insuficiencia aórtica ligera que presentaba el paciente. La sífilis también puede ser causa de una Amiloidosis pero en este caso es por amiloide tipo AA. Nuestro paciente estuvo en tratamiento para la sífilis y por lo tanto el empeoramiento de estas patologías no corresponden con esta etiología.

Por lo tanto, con todo lo expuesto anteriormente, el juicio diagnóstico sería el de Amiloidosis tipo AL (primaria), por depósito de cadenas ligeras lambda, no asociada a mieloma, con afectación especial de riñón (síndrome nefrótico e insuficiencia renal), hígado y aparato cardiovascular (miocardiopatía amiloidótica y neuropatía autonómica).

El paciente presentó un cuadro de debilidad generalizada, náuseas y vómitos, hipotensión y dolor abdominal difuso 48 horas antes de la muerte, progresando con inestabilidad hemodinámica, hipoxemia, empeoramiento de la insuficiencia renal y aparición de fallo hepático con gran citolisis, hipoglucemia rebelde y alargamiento de los tiempos de coagulación, falleciendo el paciente en situación de fallo multiorgánico.

Figura 10

Figura 11

Este último episodio se explicaría por una afectación de pared intestinal y vascular en el territorio mesentérico por depósito de amiloide AL, provocando el dolor abdominal por isquemia mesentérica y hemorragia intestinal por la afectación vascular, ocasionando la inestabilidad hemodinámica y el fallo multiorgánico irreversible.

Diagnóstico anatomopatológico
(Dres. A. Hernández Amate, R. González Cámpora)

Se recibe para estudio necrópsico el cadáver de un varón de 54 años que aparenta mayor edad que la cronológica, con ligero tinte ictérico cutáneo. Presenta signos de venopunción y hematoma paraumbilical

Se procede a la realización de autopsia parcial de cavidad torácica y abdominal. Tras la retirada del peto costal se observa derrame pleural seroso bilateral de aproximadamente 1 litro en cada cavidad. El pulmón derecho pesa 550 g y el izquierdo 450g, apreciándose áreas de aspecto enfisematoso en los vértices y zonas de atelectasia en las bases. A la apertura del saco pericárdico se observa un derrame seroso de escasa cuantía. El corazón pesa 500g y en él se advierte un engrosamiento concéntrico del ventrículo izquierdo, midiendo la pared libre del mismo 2,1 cm de grosor máximo

Figura 12

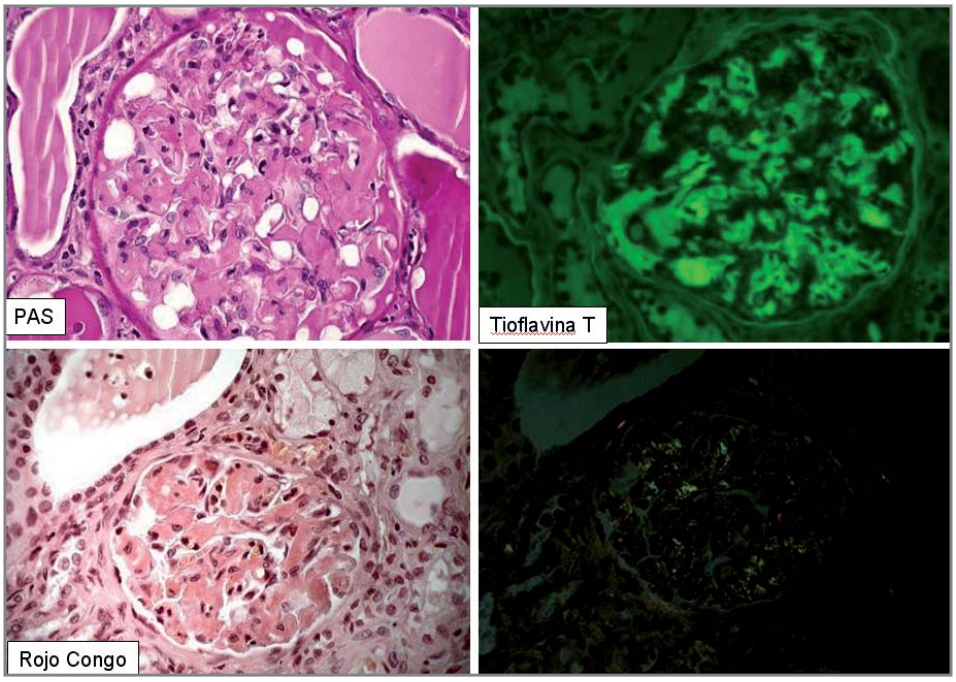


Figura 13

(Figura 9). El ventrículo derecho también se encuentra engrosado alcanzando su pared libre un espesor de 1,2 cm. No se advierten signos evidentes de infarto reciente ni antiguo. El perímetro de la válvula aórtica se encuentra discretamente aumentado (7,8 cm). Se observan placas de arterioesclerosis próximas al ostium coronario derecho, así como a lo largo de la aorta ascendente, cayado y aorta descendente, algunas de ellas calcificada. En los cortes sucesivos de las arterias coronarias se objetivan placas de ateroma que obliteran la luz, llegando a causar una obstrucción máxima del 75 %. A nivel cervical observamos una glándula tiroides que pesa 29 g y es vagamente nodular. A la apertura de la cavidad abdominal se aprecia un líquido ascítico escaso y claro. Destaca un hígado de 2000g de peso (Figura 10), de coloración amarillenta y aspecto céreo al corte. Se aprecia una lesión angiomatosa de 2,5 cm en el espesor del hígado. La vesícula biliar así como las vías biliares no presentan alteraciones macroscópicas destacables. El bazo pesa 440 g y tiene un aspecto consolidado y céreo (aspecto lardáceo) (Figura 11). Las asas del intestino delgado presentan múltiples áreas de aspecto hemorrágico. El páncreas pesa 110 g, presentando un ligero aumento de su consistencia sin evidenciarse lesiones focales. El tejido adiposo peripancreático presenta numerosas áreas de necrosis grasa. Los riñones pesan 140 g el derecho y 120 g el izquierdo, mostrando una superficie externa con múltiples áreas cicatriciales y deprimidas (Figura 12). Al corte el parénquima presenta atrofia, mala delimitación córticomedular y expansión de la grasa pélvica. Las glándulas suprarrenales

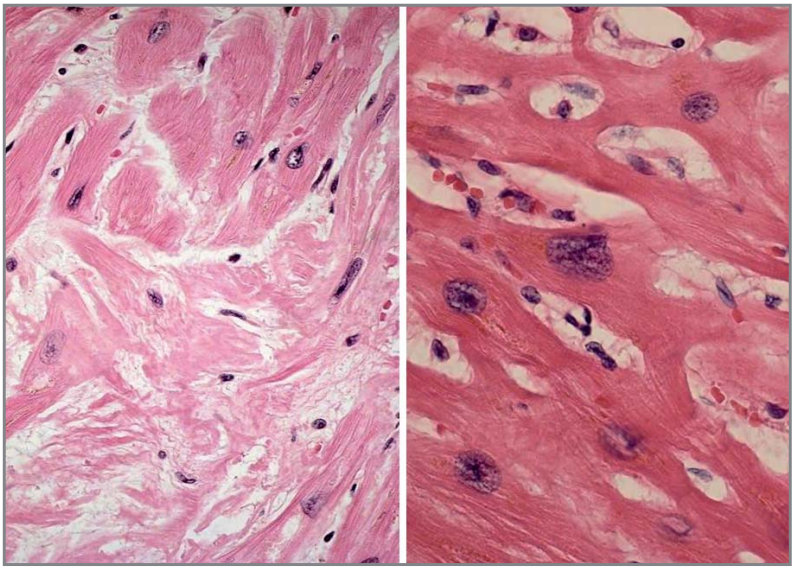


Figura 14

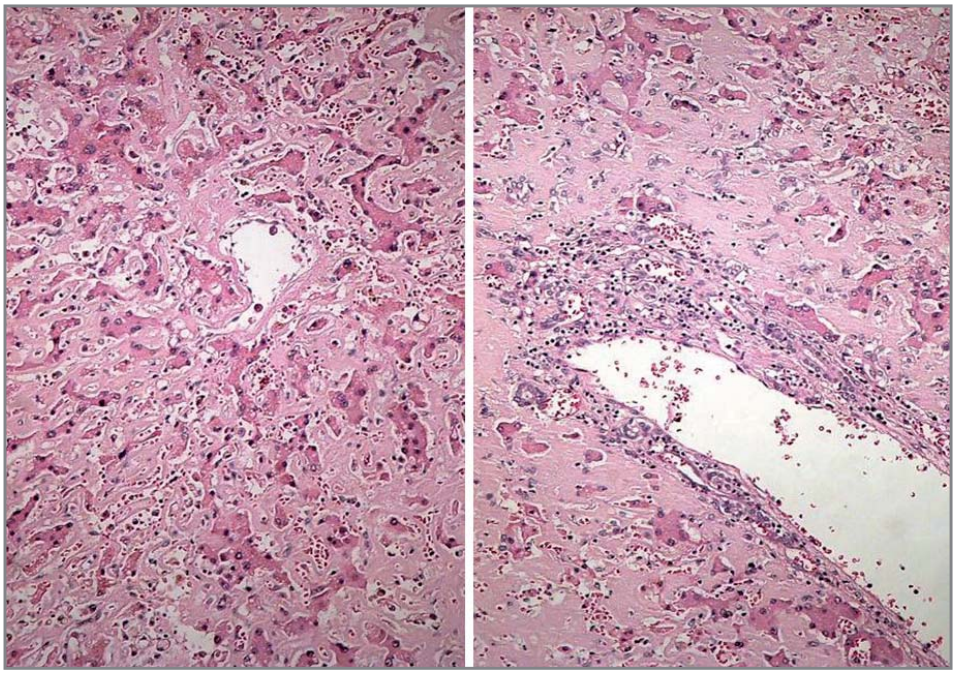


Figura 15

muestran un aumento de su consistencia.

El estudio microscópico de los pulmones puso de manifiesto el depósito de un material hialino rosado amorfo, no fibrilar en las paredes de los vasos de grueso calibre, así como en el intersticio pulmonar observándose así mismo signos histológicos sugestivos de hipertensión pulmonar. En el riñón dicho material mostró tinción anaranjada con rojo congo y birrenfringencia verde bajo luz polarizada (Figura 13). La tinción era resistente al tratamiento con permanganato, tratándose por tanto de una amiloidosis primaria. Igualmente se apreció tinción específica para tioflavina-T (Figura 13). En el intersticio tiroideo el depósito intersticial de amiloide provoca atrofia folicular de distribución irregular. En los ganglios linfáticos mediastínicos se comprobó la existencia de este material así como el depósito de pigmento antracótico. En el corazón se observó afectación vascular por el depósito de dicho material en las paredes de los vasos y alrededor de los mismos, así como también pericelular, provocando atrofia de miocitos (Figura 14). Se objetivaron fibras cardíacas hipertróficas con núcleos irregulares. La aorta mostró áreas de endarteritis y otras con placas de ateroma complicadas (ruptura). El hígado y el bazo mostraban un depósito masivo y difuso de amiloide intersticial (Figuras 15 y 16). En el hígado también se observó necrosis isquémica (áreas centrolobulillares) Los riñones mostraban signos histológicos de pielonefritis crónica y de HTA (arterioesclerosis hialina e hiperplásica) así como un daño glomerular difuso con compromiso de mesangio y membranas basales por depósito amilodeo. En el páncreas se advirtieron signos de pancreatitis crónica (atrofia, fibrosis y calcificaciones) con focos de actividad aguda y áreas de esteatonecrosis peripancreática. En el intestino delgado se objetivó un infarto transmural de amplia extensión así como vasos con engrosamiento parietal por depósito amiloide. En

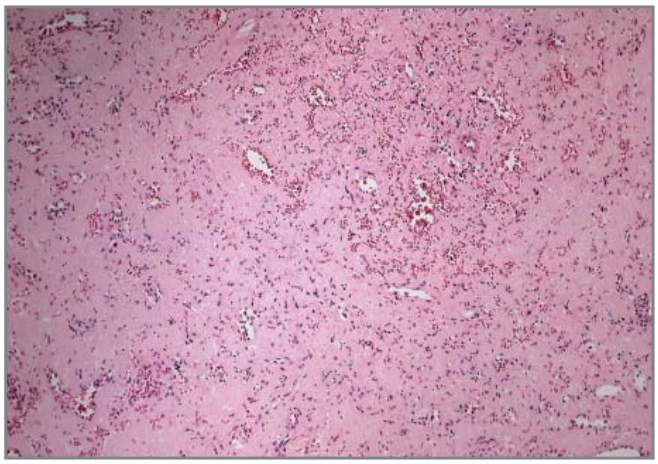


Figura 16

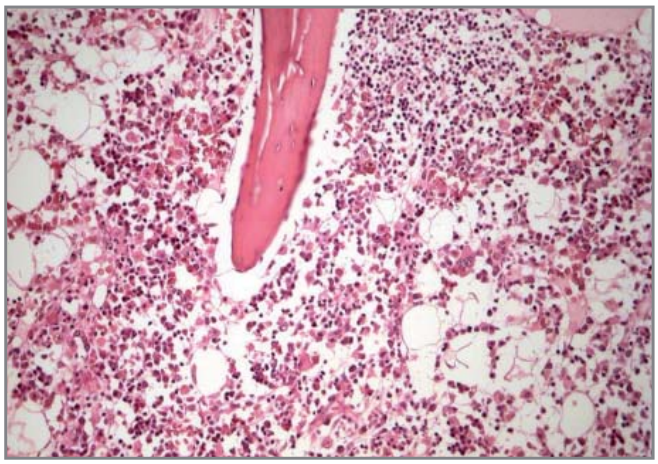


Figura 17

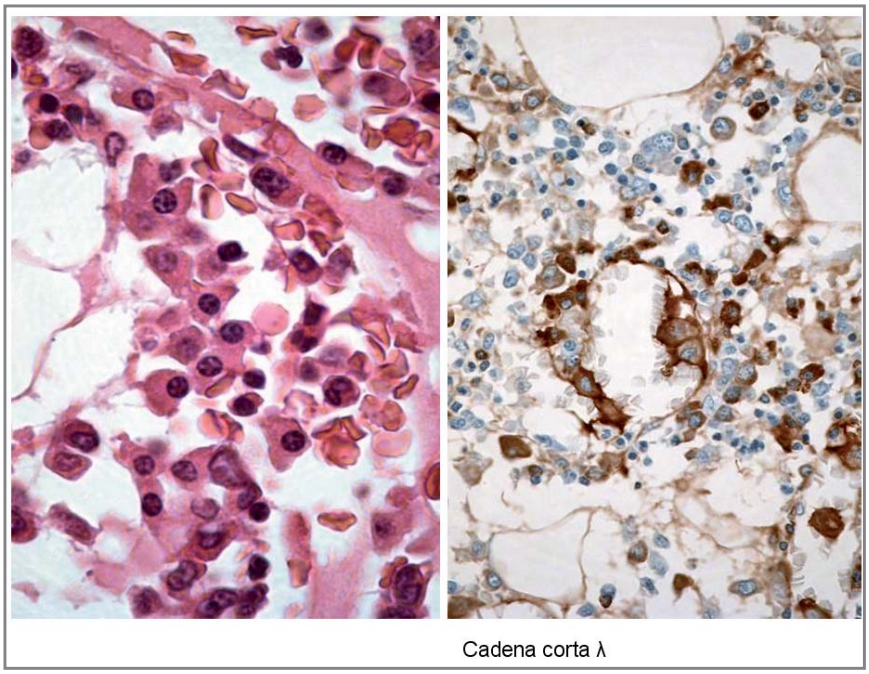


Figura 18

el testículo el depósito del material amiloide, junto a áreas hemorrágicas, provoca la atrofia segmentaria severa con detención madurativa en espermatocitos de primer orden. En la próstata, la vejiga y las glándulas suprarrenales también abundaba el depósito amiloide. El estudio de la médula ósea reveló la presencia de células plasmáticas en una proporción estimada del 10-20% (Figuras 17 y 18).

Discusión

El estudio histológico nos revela la presencia de depósito amiloide masivo en la práctica totalidad de los órganos de la economía. En los pulmones la existencia de este material condiciona un aumento de la resistencia vascular pulmonar que provoca una hipertrofia ventricular derecha. La hipertrofia del ventrículo izquierdo viene determinada por la HTA. Por otro lado el depósito de dicho material ocasiona una dificultad de la función diastólica cardíaca así como una predisposición a las arritmias (una de las causas fundamentales de fallecimiento en amiloidosis cardíaca) Las paredes de los vasos coronarios también presentan depósito amiloide lo cual, unido a otros factores de riesgo cardiovascular justifica la cardiopatía isquémica. El deterioro progresivo de la función hepática y renal viene determinado por el depósito amiloide en dichos órganos. Este depósito en el riñón suele ser la causa más importante de síntomas, y su progresión una de las principales causas de muerte por amiloidosis. De igual forma la presencia de material amiloide en las paredes de los vasos mesentéricos provoca una situación de hipoperfusión intestinal con el infarto transmural subsecuente. En esta situación de deterioro orgánico generalizado la aparición de una situación aguda estresante como puede ser la pancreatitis aguda podría contribuir al empeoramiento de la situación

Tabla II. Diagnóstico anatómico final

- Amiloidosis primaria con afectación multiorgánica
- Discrasia de células plasmáticas (hallazgos clínicopatológicos consistentes con Mieloma múltiple)
- Infarto intestinal
- Pancreatitis crónica agudizada
- Hipertrofia cardíaca ventricular izquierda concéntrica
- Nefropatía hipertensiva
- Ateromatosis moderada
- Hallazgos consistentes con sífilis latente (endarteritis)
- Derrame pleural bilateral
- Ascitis serosa
- Angioma cavernoso hepático

de hipoperfusión mantenida con hipoxia secundaria y fracaso multiorgánico.

En este caso la amiloidosis sistémica se asocia con una discrasia inmunocítica, manifestada histopatológicamente por el aumento de la celularidad plasmática en la médula ósea. Cuando existe esta asociación no suele darse un cuadro clásico de Mieloma Múltiple con lesiones osteolíticas ni un crecimiento tumoral en masa, tal y como ocurrió con este paciente.

NOVEDADES EN TRASPLANTE HEPÁTICO

Sousa Martín J.M.

Servicio de Aparato Digestivo. Hosp. Univ. Virgen del Rocío. Sevilla.

HEPATITIS C

Varios estudios han demostrado el peor pronóstico del trasplante hepático en pacientes con VHC frente a otras indicaciones, condicionado por la gravedad de la recidiva viral. Aproximadamente un 30 % vuelve a presentar cirrosis hepática por VHC a los 5 años del trasplante. Incluso se ha comunicado una menor supervivencia en los últimos años, en posible relación con el aumento de la edad de los donantes y regímenes inmunosupresores más agresivos. Kemmer y cols (1) revisan la base de datos americana de Trasplantes, UNOS (the United Network for Organ Sharing), incluyendo 12.434 pacientes trasplantados por VHC entre Enero 1994 y Diciembre 2003. Usando el modelo de Cox, la edad avanzada del receptor y del donante fueron factores de riesgo para desarrollar fallo del injerto. El estudio fue subdividido en dos periodos, desde 1994-1998 y 1999-2003 apreciándose una significativa mejoría en la supervivencia del injerto, aunque no de los pacientes, en el segundo grupo. Las causas de esta tendencia a un mejor pronóstico del trasplante hepático en cirrosis VHC no fueron estudiadas, aunque podría estar en relación al mayor uso y optimización del tratamiento antiviral. Unos de los factores que se ha relacionado con la disminución de la supervivencia del trasplante en VHC ha sido la concomitancia de hepatocarcinoma. Melum y cols (2) analizan el pronóstico de 282 pacientes con VHC incluidos en lista de espera, en un estudio multicéntrico de países nórdicos, y los comparan con un grupo control de 1.552 incluidos por otras indicaciones. Se observó no sólo una peor supervivencia postrasplante del grupo de VHC, tanto si presentaban (73 %, 52 % y 46 % a 1,3 y 5 años) como si no hepatocarcinoma (88 %, 80 % y 71 % a 1,3 y 5 años) frente al grupo control sin hepatocarcinoma (78 % a los 5 años), sino también cuando se analizó la supervivencia en intención de tratar, en el momento de aceptación en lista de espera (79 %, 65 % y 57 % a 1, 3 y 5 años para VHC y 79 5, 73 % y 69 % para el grupo control). Nuevamente la edad del donante, junto con la presencia de hepatocarcinoma, fueron los dos factores determinantes en el estudio multivariante de la supervivencia postrasplante en VHC.

Estos dos trabajos que otorgan, junto a múltiples trabajos previos, un papel pronóstico fundamental a la edad del donante en la gravedad de la recidiva del VHC, reforzarían la idea de intentar utilizar injertos de donantes más jóvenes (menores de 60 años) para esta indicación; ya que probablemente para indicaciones distintas a la hepatitis C, la edad del donante no sería un factor tan determinante para la supervivencia del injerto y del receptor.

La hepatitis C probablemente represente en la actualidad el talón de Aquiles en el trasplante Hepático. No es de extrañar, por ello, que se empleen múltiples estrategias de tratamiento antiviral y de optimización de la inmunosupresión, encaminadas a la erradicación viral o al menos a disminuir la severidad de la recidiva. En cuanto al tratamiento dos estrategias son posibles. Tratamiento pretrasplante (condicionado por la dificultad del tratamiento en pacientes con cirrosis hepática, especialmente si presenta hipertensión portal o/y descompensación de la hepatopatía); o tratamiento postrasplante hepático (con el riesgo de inducir rechazo con PEG-Interferón y la dificultad de manejo de efectos secundarios). En cuanto al tratamiento pretrasplante hepático, Di Marco y Cols (3) realizan un estudio randomizado controlado en 102 casos de cirrosis VHC con hipertensión portal, 51 de los cuales recibieron 1 ug/kg/semana de PEG-Interferon (PEG-IFN) alfa-2b y 51 que además recibieron 800 mgrs de Ribavirina (RBV) durante 52 semanas. La respuesta virológica sostenida (RVS) fue significativamente menor en el grupo de monoterapia que en el de tratamiento combinado (9.8 % vs 21.6 %, p = 0.06). Fueron predictores de RVS el genotipo, la carga viral, PCR negativa a la 4ª semana y la adherencia al tratamiento. Los pacientes con RVS presentaron menos eventos de la hepatopatía (incremento del Child-Pugh ≥ 2 puntos, ascitis, sangrado por hipertensión portal, encefalopatía, hepatocarcinoma, trasplante hepático o muerte) frente a los no respondedores (6.2 % vs 38.3 %, p = 0.03) durante el seguimiento.

Un novedoso enfoque sobre el tema sería la posibilidad de alargar el tratamiento pretrasplante hasta la fase anhepática, para intentar neutralizar la posible viremia residual en pacientes que hayan presentado respuesta. Kwo y cols (4) presentan los resultados en 2 pacientes sometidos a trasplante hepático y que padecieron tras el mismo hepatitis colostásica atribuible a la recidiva viral. En un caso la terapia se realizó con interferón alfa-2b y en otro con PEG-IFN alfa-2b y RBV. Ambos casos precisaron retrasplante, a pesar de conseguirse el aclaramiento viral 8 y 12 semanas previas a la

realización del mismo. En los dos casos había datos histológicos de rechazo crónico. Ya que ninguno había completado el tratamiento antiviral, se decidió administrar interferón durante la fase anhepática, no presentando recurrencia viral 36 y 24 meses tras el retrasplante. El fundamento de esta estrategia sería que el interferón en fase anhepática prevendría que los hepatocitos vertidos a la cavidad peritoneal durante la cirugía reinfectasen el nuevo injerto, así como evitar el riesgo de reinfección a través de otros potenciales reservorios. Se ha demostrado que se produce una caída aguda de la carga viral durante la fase anhepática e inmediatamente después de la reperfusión, iniciándose nuevamente la replicación viral horas después de que el nuevo injerto ha sido implantado. Aunque el enfoque en estos casos es original, los dos pacientes presentaban rechazo crónico, circunstancia que frecuentemente se asocia a aclaramiento viral y por otra parte, se sabe que sólo una tercera parte de los pacientes que se trasplantan durante el tratamiento antiviral y presentan respuesta virológica, sufren recidiva postrasplante; por lo que el estudio no sería valido para afirmar que el tratamiento con interferón durante la fase anhepática contribuyó a evitar la recidiva.

Otra estrategia encaminada a aminorar la progresión del VHC postrasplante hepático sería la de optimizar la inmunosupresión. Está bien establecido que los episodios de rechazo agudo, así como el uso de bolos de esteroides (de 1 a 3 bolos de 500-1000 mgrs) para tratamiento del mismo, se asocian a una mayor progresión del VHC postrasplante. No obstante, el uso de dosis pequeñas de esteroides de forma mantenida, durante el primer año postrasplante, ha arrojado resultados contradictorios. Dos artículos recientes ayudan a mantener esta controversia. Vivarelli y cols (5) realizan un ensayo prospectivo multicéntrico en el que comparan 2 grupos randomizados: el primero con 23 casos con retirada rápida de los esteroides en tres meses, el segundo con 16 en los que se mantiene tratamiento con 5 mgrs de prednisona durante el primer año y 2.5 mgrs durante el segundo. A pesar de que el número de pacientes incluidos en el estudio es bajo, el grupo con rápida retirada de esteroides presentaba al primer año avanzada fibrosis (grado 3 o 4) en un 42.1 %, frente a sólo un 7.6 % (p = 0.03) del grupo que los mantuvo a bajas dosis durante 2 años. Los autores atribuyen este efecto protector de los esteroides, a que la inmunosupresión no específica, provocada por los esteroides a bajas dosis, podría inducir un balance favorable entre el aumento de la replicación viral y la reducción del daño producido por la respuesta inmunológica sobre las células infectadas. En aparente contraposición a esto, Kato y cols (6) en otro ensayo randomizado de 100 pacientes, no encontró diferencias significativas en el estadio de fibrosis en el grupo de pacientes sin corticoides (recibieron tacrolimus y dacruzimab) en la inmunosupresión inicial, frente al grupo que mantuvo los esteroides (recibieron tacrolimus sin dacruzimab). Este estudio no es comparable al anterior, ya que al grupo que inicialmente fue tratado con esteroides, solo se mantuvieron los esteroides durante 3 meses, por lo que en realidad la comparación en este caso sería distinta (no uso de esteroides y tratamiento con dacruzimab frente a rápida suspensión de esteroides en tres meses sin dacruzimab). Los autores sí apreciaron una fuerte correlación entre los episodios de rechazo durante el primer daño y la progresión de la fibrosis en la biopsia de protocolo al año. Hubo menor incidencia de rechazo en un segundo periodo del estudio en el que se añadió mofetil micofenolato (MMF), sugiriendo que el teórico y controvertido efecto protector atribuido al MMF, podría ser de forma indirecta protegiendo del rechazo agudo. A pesar de estos estudios, y multitud de ellos previos, no ha podido establecerse cual es la inmunosupresión óptima en pacientes sometidos a trasplante hepático con hepatitis C. En lo único que parece haber consenso es que deberían evitarse los episodios de rechazo agudo y restringir el uso de bolos de esteroides a los episodios que fuesen moderados o severos.

Por último, cuando las estrategias anteriores han fracasado (tratamiento antiviral pre o postrasplante, optimización de la inmunosupresión), la única salida en las formas severas sería el retrasplante, siendo ésta una indicación muy discutida dada la escasez de órganos. Los detractores del retrasplante en la hepatitis C basarían su oposición en los peores resultados del mismo, asociados nuevamente a otra recidiva agresiva de la enfermedad. Ghabril y cols (7) comparan 48 pacientes sometidos a retrasplante por hepatitis C frente a 60 con indicación de retrasplante no asociada a VHC. No hubo diferencias significativas en supervivencia a los 1 y 3 años (79 % vs 63 % al año y 71 vs 63 % a los 3 años). El estudio presenta dos importantes limitaciones: en primer lugar el periodo de seguimiento tras el retrasplante es corto (1.096 días) y en segundo lugar, aunque se realizaron biopsias anualmente de protocolo tras el retrasplante, no se aportan datos de las mismas ni del grado de fibrosis. Un dato muy interesante del estudio es que aunque los dos grupos fueron comparables en características clínico-analíticas, sí hubo diferencias de forma intencionada en la edad del donante. El grupo que fue retrasplantado por hepatitis C recibieron tan sólo injertos de donantes de más de 60 años en un 6 %, frente al grupo retrasplantado por otras indicaciones (47 %). De hecho la edad del donante fue un factor predictivo de supervivencia, en el análisis multivariante, en el grupo de hepatitis C, pero no en otras indicaciones. La conclusión más importante que se podría sacar de este estudio es que, en el caso que se decida realizar un retrasplante por hepatitis C, se debería seleccionar en lo posible, la edad del donante para evitar una nueva recidiva agresiva de la enfermedad.

HEPATOCARCINOMA

En la última década se ha establecido un importante debate sobre las indicaciones de trasplante Hepático en el carcinoma hepatocelular (CHC). Desde el trabajo de Mazzaferro de 1996 los criterios de Milán para el CHC (1 nódulo menor de 5 cms o 3 nódulos menores de 3 cms) se han generalizado como límite para la indicación del trasplante hepático. En el año 2001 el trabajo de Yao (California), que ampliaba las indicaciones a un nódulo menor de 6.5 cms o 3 nódulos menores de 4.5 cms sin sobrepasar en total 8 cms, supuso una conmoción inicial y ha sido objeto de discusión entre los partidarios de ampliación de los criterios de Milán y los que no. La crítica principal que recibió el trabajo de Yao fue que el análisis de supervivencia en función del tamaño se realizó basándose en el estudio anatomopatológico del explante y no en el estudio radiológico previo al trasplante, que frecuentemente infraestima el estadiaje, ya que este último es el que se dispone en la práctica real. Por otra parte el trabajo de Yao incluía pocos pacientes que sobrepasaban los criterios de Milán y por lo tanto había pocos datos para realizar una modificación tan significativa de los criterios de trasplante en el CHC. Yao y cols (8) realizan un estudio prospectivo para valorar sus criterios basados en el estadiaje pretrasplante con técnicas de imagen. El estudio incluyó, en un periodo de 5 años, 168 pacientes con CHC, 38 de los cuales sobrepasaban los criterios de Milán pero no los criterios de California. Al año y 5 años el 95.9 % y 90.9 % de los enfermos esta-

ban libres de recurrencia y la supervivencia respectiva fue de 92.1 % y 80.7 %. Cuando en el estudio anatomopatológico el tumor sobrepasó los criterios de California (15 %) sólo un 80.4 % y 59.5 % estaban libres de recurrencia al año y a los 5 años. Durante su estancia en lista de espera los pacientes recibieron tratamiento percutáneo (alcoholización o radiofrecuencia) o/y quimioembolización. Aunque los resultados son prometedores, sorprende en este estudio la baja frecuencia de invasión microvascular (10.7%), que es la determinante principal de la recurrencia, y además el seguimiento medio fue de sólo 26.1 meses con un seguimiento mínimo de tan sólo 6 meses, el cual es insuficiente para establecer conclusiones definitivas en el grupos de 38 pacientes con criterios de California pero sin criterios de Milán.

Priorización en lista de espera. Meld.

De forma progresiva el MELD (Model of End Stage Liver Diseases) se está implantando en todo el mundo en la priorización de enfermos en lista de espera. Este modelo ya se usa en Estados Unidos y en Andalucía desde Febrero de 2002. Ahmad y cols (9) realizan un estudio comparativo entre la puntuación MELD y el tiempo en lista de espera, antes y después de la aplicación de este sistema de priorización, en 192 receptores. La media de días en lista de espera disminuyó desde 461 días (periodo pre-MELD) hasta 252 días (periodo MELD), con un incremento de la puntuación MELD de 20.3 a 23.4 respectivamente. No hubo diferencias en supervivencia entre los dos periodos estudiados. Este estudio indica un efecto favorable del sistema MELD para acortar la lista de espera en los candidatos más enfermos. A pesar de que el número de enfermos incluidos en lista de espera aumentó en el periodo MELD, no hubo un incremento de mortalidad en la misma o exclusión por gravedad, lo cual demuestra de forma indirecta un impacto favorable de este modelo para disminuir la mortalidad de los candidatos a trasplante hepático.

Fallo hepático agudo

El fallo hepático agudo es una situación dramática que representa un 5.6 % de las indicaciones de trasplante hepático en España. La etiología de la enfermedad de base es un factor pronóstico sobre el curso clínico del mismo, así como uno de los factores a considerar en los criterios de King`s College, que son los más ampliamente utilizados para decidir si un paciente se debe incluir en lista activa. Escorsell y cols (10) publican un estudio multicéntrico español retrospectivo sobre la etiología de esta entidad en 267 pacientes en un periodo desde 1992 al año 2000. La causa más frecuente fue la hepatitis viral (37 %), siendo entre estas la etiología claramente predominante el virus B; la segunda causa en frecuencia fue desconocida en un 32 %, drogas o tóxicos en un 19.5 % y miscelánea en un 11.6 %. La supervivencia global de esta serie fue del 58 %, y el trasplante hepático se realizó en 150 pacientes con una supervivencia del 69 %. Es de destacar que en una tercera parte de los casos no se pudo identificar la etiología. Tan sólo un 2.2 % fue atribuido a toxicidad por paracetamol, lo que contrasta con países como Reino Unido en el que es la principal indicación de trasplante por fallo hepático agudo, o Estados Unidos donde representa casi una tercera parte de las indicaciones por este motivo. Esto confirma diferencias regionales sobre la etiología, lo cual podría justificar distinto pronóstico entre diversas series. Durante el periodo del estudio hubo una disminución en la incidencia de fallo hepático agudo, habiendo expectativas de una mayor disminución como consecuencia de programas de vacunación universal de VHB.

Cirrosis alcohólica

En España el trasplante hepático por cirrosis alcohólica es la indicación más frecuente, representando un 30 % de todos los trasplantes. Hay consenso para contraindicar el trasplante hepático en pacientes con alcoholismo activo. A pesar de ello, es objeto habitual de debate el trasplante hepático en pacientes con hepatitis aguda alcohólica (HAA). Wells y cols (11) comparan el curso clínico de 32 pacientes con hepatopatía etílica en los que se confirmaron lesiones de hepatitis aguda alcohólica en el estudio del hígado explantado; frente a 116 que presentaban cirrosis etílica sin hepatitis aguda alcohólica sobreinjertada. 38 % del total de enfermos tuvieron una abstinencia inferior a los 6 meses y 54 % menos de 12 meses. Hubo diferencias estadísticamente significativas ente la existencia de lesiones histológicas de HAA y abstinencia inferior a 12 meses, si bien estas diferencias no fueron significativas si la abstinencia era menor de 6 meses. La supervivencia del paciente e injerto fue similar entre los pacientes con HAA histológica y los que no la presentaban. No hubo diferencias en la recaída del etilismo entre el primer y segundo grupo. En el análisis multivariante ni la supervivencia del injerto ni la del paciente dependieron de la abstinencia pretrasplante ni la recaída del etilismo tras el mismo. Los resultados de este estudio deben interpretarse con precaución. No es lo mismo indicar un trasplante con HAA histológica (las lesiones pueden persistir a pesar de la abstinencia absoluta más de 6-12 meses), que de una hepatitis aguda alcohólica clínica, en pacientes con etilismo activo. La conclusión del estudio sería que el hallazgo de lesiones de HHA histológica, en el estudio anatomopatológico del hígado explantado, en pacientes abstinentes durante periodos variables de meses, no influyen ni en la supervivencia del injerto ni en la recaída del etilismo. Los resultados de este estudio no se deben extrapolar a la situación de HAA grave clínica asociada al alcoholismo activo, ya que corresponden a un espectro distinto dentro del contexto del síndrome de HAA. Tres son los motivos para exigir un periodo de abstinencia, habitualmente 6 meses: en primer lugar evitar la recaída del etilismo (diversos estudios arrojan resultados contradictorios sobre si la duración del periodo de abstinencia pretraplante predice la misma postrasplante); en segundo lugar disminuir la comorbilidad asociada al consumo crónico de alcohol (polineuropatía, malnutrición, miocardiopatía etílica) y por último valorar si hay mejoría de la función hepática tras la abstinencia, lo cual sucede en aproximadamente 2/3 partes de los enfermos, en los que la indicación de trasplante hepático podría llegar a desaparecer. Hay otros factores que deben valorarse en el caso de la hepatopatía etílica como buen entorno socio-familiar, reconocimiento del etilismo y su toxicidad, no fallos de rehabilitación previos y una adecuada valoración psicológica / psiquiátrica.

Miscelánea

- Hiperplasia nodular regenerativa

Devarbhavi y cols (12) describen las características

clínicas de 14 sobre 1.191(1.16 %) pacientes que desarrollaron en el postrasplante hepático hiperplasia nodular regenerativa (HNR). La mitad de los pacientes presentaban hallazgos de hipertensión portal en el estudio con eco-doppler. Es importante destacar en este estudio que la mitad de los pacientes no recibían tratamiento con azatioprina, siendo éste uno de los factores principales que se ha asociado a la existencia de HNR en el contexto del trasplante de órganos. Los autores diferencian dos cursos clínicos distintos, en las formas precoces (menos de 4 años postrasplante) la enfermedad suele ser sintomática y con hallazgos de hipertensión portal, mientras que en el grupo de aparición más tardía (más de 4 años) presentaron curso clínico asintomático y sin datos de hipertensión portal en ecografía abdominal doppler. La corrección de anormalidades vasculares en dos pacientes sintomáticos se acompañó de normalización de la histología.

- Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).

Esta entidad se produce por la síntesis de transtirretina anormal a nivel hepático, la cual se deposita en el sistema nervioso periférico, riñón, corazón etc conduciendo a un deterioro progresivo y muerte en un periodo variable de años. Los pacientes, a pesar de la alteración de la síntesis hepática de la transtirretina, presentan función hepática normal. Una vez que son trasplantados para corregir la alteración metabólica y parar el curso de la enfermedad, su hígado a su vez puede ser aprovechado para trasplantar a otro paciente, en lo que se denomina trasplante hepático en dominó. El receptor del hígado del paciente con PAF tendría un riesgo teórico de desarrollar la enfermedad estimado a partir de 20 años postrasplante. Hasta la fecha ya se han descrito dos casos de manifestaciones clínicas de PAF, pocos años tras el trasplante, en dos receptores de trasplante en dominó sobre más de 1.200 trasplantes realizados con esta indicación. Esta enfermedad comienza a presentar un protagonismo cada vez más importante en Andalucía, ya que hay un importante foco endémico en la provincia de Huelva. Yamamoto y cols (13) presentan su experiencia en 86 trasplantes realizados a pacientes con PAF. La supervivencia en el periodo 1990-1995 (76.7 %, 66.7 % y 66.7 % a 1,3 y 5 años) fue significativamente peor que en el periodo 1996-2005 (94.6 %, 92.3 % y 92.3 % a 1,3 y 5 años). En el análisis multivariante fueron factores predictivos de mortalidad la edad (> 40 años), duración de la enfermedad (> 7 años) e índice de masa corporal modificada (< 600). El mismo autor revisa el curso clínico de 28 casos de trasplante en dominó con hígados de pacientes con PAF. Tres pacientes desarrollaron alteraciones electromiográficas de polineuropatía de 2-5 años postrasplante, si bien sin clínica (14). Este estudio sugiere la posibilidad que las alteraciones de PAF aparezcan en el receptor en un periodo más corto de lo esperado tras el trasplante hepático.

Bibliografía

1. Kemmer N, Kaiser TE, Zacharias V, Secic M, Neff GW. Revisiting posttransplant survival for hepatitis C virus recipients. Transplantation. 2007; 84(7): 932-3.
2. Melum E, Friman S, Bjøro K, Rasmussen A, Isoniemi H, Gjertsen H, Bäckman L,Oksanen A, Olausson M, Duraj FF, Ericzon BG. Hepatitis C impairs survival following liver transplantation irrespective of concomitant hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2007; 47(6): 777-83.
3. Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, Calvaruso V, Alaimo G, Peralta S, Di Stefano R, Craxì A. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2007; 47(4): 484-91.
4. Kwo PY, Saxena R, Cummings OW, Tector AJ. Intravenous interferon during the anhepatic phase of liver retransplantation and prevention of recurrence of cholestatic hepatitis C virus. Liver Transpl. 2007; 13(12): 1710-3.
5. Vivarelli M, Burra P, Barba GL, Canova D, Senzolo M, Cucchetti A, D'Errico A, Guido M, Merenda R, Neri D, Zanello M, Giannini FM, Grazi GL, Cillo U, Pinna AD. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: A prospective study. J Hepatol. 2007; 47(6): 793-8.
6. Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pyrsopoulos N, Nishida S, Moon J, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Schiff E, Tzakis A. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: impact on hepatic fibrosis progression at one year. Transplantation. 2007; 84(7): 829-35.
7. Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of Hepatitis C infection. Am J Transplant. 2008; 8(2): 404-11.
8. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. Am J Transplant. 2007; 7(11): 2587-96.
9. Ahmad J, Downey KK, Akoad M, Cacciarelli TV. Impact of the MELD score on waiting time and disease severity in liver transplantation in United States veterans. Liver Transpl. 2007; 13(11): 1564-9.
10. Escorsell A, Mas A, de la Mata M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. Liver Transpl. 2007; 13(10): 1389-95.
11. Wells JT, Said A, Agni R, Tome S, Hughes S, Dureja P, Lucey MR. The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. Liver Transpl. 2007; 13(12): 1728-35.
12. Devarbhavi H, Abraham S, Kamath PS. Significance of nodular regenerative hyperplasia occurring de novo following liver transplantation. Liver Transpl. 2007; 13(11): 1552-6.
13. Yamamoto S, Wilczek HE, Nowak G, Larsson M, Oksanen A, Iwata T, Gjertsen H, Söderdahl G, Wikström L, Ando Y, Suhr OB, Ericzon BG. Liver transplantation for familial amyloidotic polyneuropathy (FAP): a single-center experience over 16 years. Am J Transplant. 2007; 7(11): 2597-604.
14. Yamamoto S, Wilczek HE, Iwata T, Larsson M, Gjertsen H, Söderdahl G, Solders G, Ericzon BG. Long-term consequences of domino liver transplantation using familial amyloidotic polyneuropathy grafts. Transpl Int. 2007; 20(11): 926-33.