

# RAPD ONLINE

## 01 ORIGINALES

- Lesiones por ingesta de cáusticos: análisis de los casos en el Área Sanitaria Costa del Sol.-----482  
Injuries due to caustic ingestion: analysis of cases at the Costa del Sol Hospital.  
E. Soria-López, AM. Moreno-García, MC. García-Gavilán, J. Hinojosa-Guadix, A. Pérez-Aisa, F. Rivas-Ruiz, AM. Sánchez-Cantos
- Evaluación de pacientes sometidos a funduplicatura por ERGE.-----488  
Evaluation of a study conducted on patients with gastroesophageal reflux disease after fundoplication.  
M.C. García-Gavilán, V. Urbano-Aguilar, E. Soria-López, J.M. Navarro-Jarabo, N. Gándara-Adán, J. Bercedo-Martínez, F. Rivas-Ruiz, A. Sánchez-Cantos, A. Pérez-Aisa

## 02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Indicaciones especiales de trasplante hepático. -----494  
Special indications for liver transplantation.  
M. Guerrero-Misas, M. Rodríguez-Perálvarez, M. de la Mata
- Estrategias actuales de cribado de hepatocarcinoma.----- 510  
Current strategies hepatocellular carcinoma screening.  
I.Carmona-Soria, P. Cordero-Ruiz

## 03 CASOS CLÍNICOS

- Síndrome malabsortivo idiopático asociado a inmunodeficiencia variable común con buena respuesta a budesonida inhalada. Revisión de manifestaciones gastrointestinales.-----517  
Idiopathic malabsorptive syndrome associated with common variable immunodeficiency with good response to inhaled budesonide.  
Review of gastrointestinal manifestations.  
E. Iglesias-Flores, C. González-Alayón, I. Pérez-Medrano, C. Muñoz-Jiménez, A. Calañas-Continente, J.M. Benítez-Cantero, V. García-Sánchez
- Metástasis cutánea mamaria de adenocarcinoma de sigma. -----521  
Breast skin metastasis from sigmoid colon cancer.  
J.P. Roldán-Aviña, S. Merlo-Molina, C. Vila-Sava, J. Neila-Iglesias, F.J. Torres-Gómez
- Hamartoma de glándulas de Brunner: causa infrecuente de hemorragia digestiva alta. -----524  
Brunner's glands hamartoma: an uncommon cause of upper gastrointestinal bleeding.  
E. Merino-Gallego, C. Molina-Villalba, E. Martínez-Amate

## 04 IMAGEN DEL MES

- Invaginación intestinal en adulto secundaria a leiomioma.----- 528  
Adult intestinal intussusception secondary to leiomyoma.  
E. Cañete-Celestino, A. Villarejo-Ordoñez, Y. Nuñez-Delgado
- Adenocarcinoma primario apendicular: un diagnóstico endoscópico infrecuente.----- 531  
Primary appendiceal adenocarcinoma: a rare endoscopic diagnosis.  
A. Martín-Lagos Maldonado, T. Gallart-Aragón, D. Hervías-Cruz
- Síndrome de Lemmel: Una causa rara de ictericia.----- 533  
Lemmel's syndrome: a rare cause of jaundice.  
E. Moya-Sánchez, V. Medina-Salas, A. Medina-Benítez



ÓRGANO OFICIAL DE LA  
SOCIEDAD ANDALUZA DE  
PATOLOGÍA DIGESTIVA

[www.sapd.es](http://www.sapd.es)





## Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 39 • Número 6  
NOVIEMBRE- DICIEMBRE 2016

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 Fernando Quiñones s/n  
Planta Baja Semisótano  
Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)  
Tlf. 954 15 75 56  
Email: [sulime@sulime.net](mailto:sulime@sulime.net)  
Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

## ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTOR  
J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO  
Á. Pérez Aísa

SUBDIRECTORES  
J.G. Martínez Cara  
J.F. Suárez Crespo

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

G. Alcaín Martínez  
M. Casado Martín  
Á. González Galilea  
H. Pallarés Manrique

J.M. Pérez Pozo  
J.J. Puente Gutiérrez  
P. Rendón Unceta  
D. Sánchez Capilla

### COMITÉ DE REDACCIÓN

V.M. Aguilar Urbano  
J. Ampuero Herrojo  
E. Baeyens Cabrera  
J.M. Benítez Cantero  
E. Domínguez-Adame Lanuza  
J.L. Domínguez Jiménez  
M. Estévez Escobar  
E. Fraga Rivas  
V. García Sánchez  
I. Grilo Bensusan  
E.M. Iglesias Flores  
E. Leo Carnerero

M. Macías Rodríguez  
S. Morales Conde  
J.M. Navarro Jarabo  
C. Ortiz Moyano  
F. Padilla Ávila  
M. Ramos Lora  
E. Redondo Cerezo  
J.P. Roldán Aviña  
M.J. Soria de la Cruz  
M. Tercero Lozano  
J.M. Vázquez Morón

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

PRESIDENTE  
M. Valenzuela Barranco

VICEPRESIDENTE  
M. Romero Gómez

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA  
ORIENTAL  
M. Ramos Lora

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA  
OCCIDENTAL  
A. Sánchez Yagüe

SECRETARIO  
F. J. Romero Vázquez

TESORERO  
F. Argüelles Arias

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD  
F. J. Romero Vázquez

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB  
P. Hergueta Delgado

DIRECTOR GENERAL  
M. Ortega Ortega

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

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

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

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

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

### Descarga de documentación

- Normas para autores de la RAPD-OnLine 2012
- Carta de presentación
- Modelo de transferencia de Derechos de Autor
- Modelo de declaración de conflicto de intereses
- Modelo de permisos para uso de Fotografías

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

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

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

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

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

**3. Envío de manuscritos:** La vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (<http://www.sapd.es>), ingresando en la página de la RAPDOnline y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A través de él se accederá al Centro de Manuscritos, desde el que será posible realizar el envío de los manuscritos y toda la documentación requerida. Para el uso de esta herramienta deberán estar previamente registrados, el acceso requiere usuario y contraseña. Si es miembro de la SAPD, podrá usar su usuario habitual, si no lo es, podrá solicitar un usuario para acceso al Centro de Manuscritos a través del formulario existente en la web. Podrán escribir a [sulime@sulime.net](mailto:sulime@sulime.net) o [RAPDonline@sapd.es](mailto:RAPDonline@sapd.es), para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

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

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

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

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

250 palabras y debería estar estructurado en:

- a) Introducción y Objetivos
- b) Material y Métodos
- c) Resultados
- d) Conclusiones

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados:

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

**Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología:** Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología y Hepatología.

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

Los textos sobre "Novedades en Gastroenterología" pueden tener una extensión de hasta 5 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas añadidas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDonline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes

siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 3 autores por capítulo.

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 3º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

- Formato A. Imágenes con valor formativo: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, que contribuyan a la formación

de postgrado y que por tanto merezcan mostrarse por su peculiaridad, o por representar un ejemplo característico.

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

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

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

-Datos generales:

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

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

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

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

5º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

2º Descripción de la imagen.

3º Comentarios a la imagen.

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

5º Pies de figuras.

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

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

-Datos generales:

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

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

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

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

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Texto del manuscrito.

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

## B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Se refiere al conjunto de normas obligatorias, tanto para la uniformidad en la presentación de manuscritos, como para el cumplimiento de las normas legales vigentes. En general el estilo de los

manuscritos debe seguir las pautas establecidas en el acuerdo de Vancouver recogido en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.ICMJE.org>).

### Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

- Artículo de una revista médica:

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

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

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

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

- Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista:

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

Stamatou M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaiopoulou I, Safi oleas M. Anthelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy against Echinococcus granulosus. Parasitol Int (2009), doi:10.1016/j.parint.2009.01.002

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

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero ordenada de modo convencional:

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista

y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

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

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

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero no está ordenada de modo convencional:

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y el DOI.

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

- Artículo publicado en resumen (abstract) o en un suplemento de una revista:

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

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

- Libros:

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

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

- Capítulo de un libro:

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

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

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión:

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

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

**Figuras, tablas y vídeos:** La iconografía, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo el nombre genérico de "Figura". Las referencias a las figuras, tablas y vídeos, deberán ir resaltadas en negrita. Se enumerarán con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

- Fotografías: Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la

compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.

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

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

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

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

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

- Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:

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

- Videos:

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

**Derechos de autor:** Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán autorizar a través del Centro de Manuscritos la cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPDOnline. Como alternativa existe un modelo disponible para su descarga (Modelo transferencia Derechos de Autor). Esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPDOnline. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centris. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

**Conflicto de intereses:** Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Otros documentos y normas éticas:**

- Investigación en seres humanos:

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

- Investigación en animales:

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

- Ensayos clínicos controlados:

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:

Deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

- Protección de datos:

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

# LESIONES POR INGESTA DE CÁUSTICOS: ANÁLISIS DE LOS CASOS EN EL ÁREA SANITARIA COSTA DEL SOL.

## INJURIES DUE TO CAUSTIC INGESTION: ANALYSIS OF CASES AT THE COSTA DEL SOL HOSPITAL.

E. Soria-López<sup>1</sup>, A. M. Moreno-García<sup>1</sup>, M.C. García-Gavilán<sup>1</sup>, J. Hinojosa-Guadix<sup>1</sup>, A. Pérez-Aisa<sup>1</sup>,  
F. Rivas-Ruiz<sup>2</sup>, A. M. Sánchez-Cantos<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Unidad de Investigación. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

### Resumen

**Introducción:** la ingesta de cáusticos constituye una urgencia médica que puede producir un gran espectro de lesiones. La endoscopia permite conocer la extensión y gravedad de las lesiones, siendo la clasificación de Zargar de valor pronóstico.

**Objetivo:** Describir los resultados de la endoscopia digestiva alta (EDA) con carácter urgente en pacientes con ingesta de cáusticos en nuestro medio, así como el seguimiento y evolución clínica.

**Material y métodos:** estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes sometidos a EDA urgente por ingesta de cáusticos entre enero 2010 y mayo 2015 en el Hospital Costa del Sol. Se tienen en cuenta variables demográficas, analizando la intención de la ingesta, el tipo de producto ingerido y la evolución en función del grado lesivo.

**Resultados:** Se realiza una EDA de urgencia por sospecha de ingesta de cáustico en 43 pacientes en el periodo de estudio, con una media de edad de 45,91 años. El 39% presentó lesiones. El 58,1% de los pacientes ingirió el cáustico accidentalmente, el resto lo hizo con fin autolítico. El 64,7% de los pacientes con lesiones precisó

ingreso, con una estancia media hospitalaria de 5,59 días. Todos los pacientes con lesión grave requirieron ingreso hospitalario, precisando éstos mayor duración de ingreso y necesidad de uso de antibióticos y corticoides. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grado de lesión y el tipo de producto ingerido ni la intención de la ingesta.

**Conclusiones:** La endoscopia digestiva es la prueba diagnóstica fundamental en los casos de ingestión de estos agentes corrosivos. A mayor gravedad de las lesiones en la endoscopia inicial los pacientes presentan peor curso clínico.

**Palabras clave:** Ingestión de cáusticos, clasificación de Zargar, estenosis cáustica, endoscopia.

### Abstract

**Introduction:** Caustic ingestion is a medical emergency that can cause a large spectrum of injuries. Endoscopy allows to know the extent and severity of these injuries, being Zargar's grading classification of prognostic value.

**Aim:** Describing the results of the urgent upper gastrointestinal endoscopy in patients with caustic ingestion in our region, as well as their follow-up and clinical outcome.

**Material and methods:** Retrospective study of patients that underwent an urgent upper gastrointestinal endoscopy caused by caustic ingestion between January 2010 and May 2015 at the Hospital Costa del Sol including demographic variables. We analyzed the intention of the intake, the type of product ingested and the evolution in relation to the harmful degree.

### CORRESPONDENCIA

Estela Soria López  
estelasoria89@gmail.com

**Results:** An upper gastrointestinal endoscopy was performed due to suspected caustic ingestion in 43 patients whose mean age was 45,91 during the study period. 39% had some injuries. 58,1% of the patients ingested the caustic by accident; the rest did it with an autolytic purpose. 64,7% of patients with lesions required admission, with a mean hospital stay of 5,59 days. All patients with severe injuries required admission needing a longer stay and use of antibiotics and steroids. No significant statistically differences were found between the degree of injuries and the type of product ingested or the intention of the intake.

**Conclusions:** upper gastrointestinal endoscopy is the gold standard test in cases of ingestion of these corrosive agents. Patients with more severe lesions in the first endoscopy had a worse clinical course.

**Keywords:** Caustic ingestion, Zargar's grading classification, caustic stricture, endoscopy.

## Introducción

La ingesta de cáusticos constituye una urgencia médica que puede provocar un amplio espectro de lesiones, pudiendo ser algunas de ellas potencialmente graves a corto o largo plazo. Se calcula que esta entidad presenta una incidencia en torno a 38,7 casos por 100.000 habitantes, con una mortalidad del 1-4% en países occidentales. El 80% de los casos ocurre en la población infantil, fundamentalmente por ingesta accidental, mientras que en la edad adulta la ingesta de cáustico es a menudo con intención autolítica<sup>1</sup>.

Por cáustico se conoce a toda sustancia que produce la destrucción de los tejidos expuestos, al atacar a las membranas celulares, causando necrosis, pudiendo ser ésta coagulativa, en el caso de los ácidos, o por licuefacción, en el caso de los álcalis<sup>2</sup>

El valor de pH de la sustancia no es el único factor determinante de la extensión y gravedad de la lesión que se producirá en el tracto gastrointestinal. Existen otros factores que influyen, como son el volumen ingerido; la etiología de la ingesta (accidental o autolítica); forma de presentación de la sustancia (líquida o sólida), concentración y grado de viscosidad de la misma; duración del contacto y tiempo de tránsito, presencia o ausencia de comida o reflujo gastroesofágico<sup>3</sup>.

Como pruebas inmediatas la analítica sanguínea con gasometría y la radiografía de tórax y abdomen son necesarias. La endoscopia digestiva alta es el "gold standard" para el diagnóstico, ya que nos permite conocer la extensión y gravedad de las lesiones, siendo la clasificación de Zargar de valor pronóstico (Tabla 1).

El objetivo de nuestro estudio es analizar una cohorte de pacientes sometidos a endoscopia digestiva alta urgente por ingesta de cáustico, describir los resultados de la técnica, así como el seguimiento y evolución clínica.

## Material y métodos

Realizamos un estudio descriptivo retrospectivo en un periodo superior a cinco años (entre enero 2010 y mayo 2015). La

Tabla 1. Clasificación de Zargar.

GRADO	DESCRIPCIÓN ENDOSCÓPICA	RIESGO DE ESTENOSIS
0	Ninguna	0%
I	Edema y eritema en la mucosa	0%
IIa	Exudados, erosiones y úlceras superficiales, hemorragias	0%
IIb	Úlceras circunscritas y profundas, úlceras circunferenciales	50-70%
IIIa	Áreas aisladas de necrosis poco extensas	70%
IIIb	Extensas áreas de necrosis	100%

cohorte de pacientes se obtuvo de la base de datos clínica, donde seleccionamos las exploraciones endoscópicas altas con carácter de urgencia que se realizaron en la Unidad de Endoscopias del Hospital Costa del Sol con la indicación de ingestión de cáustico. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes, obteniendo características demográficas, intención de la ingesta y sustancia ingerida, así como comorbilidad psiquiátrica. Se revisó la clasificación de Zargar inicial y la necesidad de ingreso hospitalario, en cuyo caso se recogió el número de días de hospitalización y el tratamiento realizado. Los datos se recogieron en una base de datos de SPSS para su posterior análisis. Se realizó análisis descriptivo con medidas de posición (mediana y rango intercuartílico) para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias para las cualitativas. Para la comparación de subgrupos de variables cualitativas dicotómicas se utilizó el test de la Chi-cuadrado por corrección de continuidad (y test de Fisher caso de frecuencias esperadas <5); y para comparación de medias se utilizó el test de U de Mann-Whitney. Se estableció el nivel de significación estadística en  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se analizaron 43 pacientes, 19 hombres y 24 mujeres, con una media de edad de 45,91 años. Presentaron lesión por cáustico el 39% (17/43). De ellos, el 7% tenía afectación de esófago, el 16% de estómago, el 14% esófago y estómago y el 2% lesión a otros niveles (Figura 1).

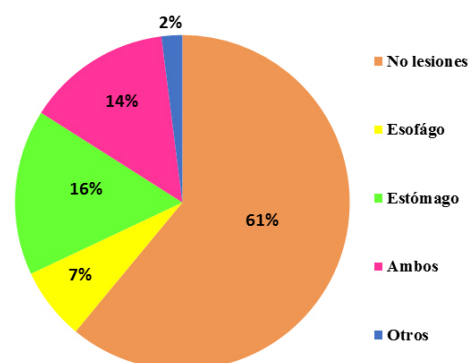


Figura 1 Hallazgo endoscópico inicial.

Tabla 2. Resumen de la cohorte de pacientes.

n=43		
SEXO	HOMBRES 19	MUJERES 24
EDAD	Media 45,91 años	
LESION	17/43 → 39%	
SUSTANCIA	81% ÁLCALIS	19% ÁCIDO
INTENCION	58,1% ACCIDENTAL	41,9% AUTOLÍTICA: - 50% patología psiquiátrica - 38% intención previa

Se agrupó la afectación por localización y grado lesivo, el 55,6% de las esofagitis fueron leves (Zargar I-IIa) y el 44,4% fueron graves (IIb-III); mientras que el 64,3% de las gastritis fueron leves y el 35,7% graves. Considerando todas las localizaciones, de los 17 pacientes lesionados, 6 tuvieron lesiones consideradas graves (35,2%), un 13,9% de toda la cohorte.

En cuanto al cáustico ingerido, el 81% de los pacientes había ingerido álcalis y el resto ácido.

Al analizar la intención de la ingesta del corrosivo, en nuestra serie el 58,1% (n=25) de los pacientes ingirió el cáustico accidentalmente, mientras que el 41,9% (n=18) lo hizo con fin autolítico (13 mujeres y 5 hombres). De los pacientes con fin autolítico el 50% (n=9) padece una patología psiquiátrica y el 38% (n=7) había tenido intentos previos con el mismo método (Tabla 2).

Del total de mujeres, el 54,2% lo ingirió con intención autolítica; mientras que solo el 26,3% de los varones lo hizo con este fin. La mediana de edad para la ingesta accidental (55 años; RI 37,5-65) es superior a la de la ingesta con fin autolítico (35,5 años; RI 22,2-47,5) (Tabla 3).

El 64,7% de los pacientes con lesiones precisó ingreso (n=11), con una estancia media hospitalaria de 5,59 días; precisando 4 de ellos nutrición artificial: 2 nutrición enteral (ambos con Zargar IIIa) y 2 nutrición parenteral (uno con Zargar IIIa y otro IIIb). En 3 de ellos se empleó antibioterapia (un paciente con Zargar IIb, uno IIIa y otro IIIb) y en 4 de ellos corticoides sistémicos (un paciente con Zargar I, dos pacientes con IIb y uno con IIIa).

Tabla 3. Intención ingesta – características demográficas.

		AUTOLÍTICO	ACCIDENTAL
SEXO	MUJERES	54,2%	45,8%
	VARONES	26,3%	73,7%
EDAD		35,5 años (RI 22,2-47,5)	55 años (RI 37,5-65)

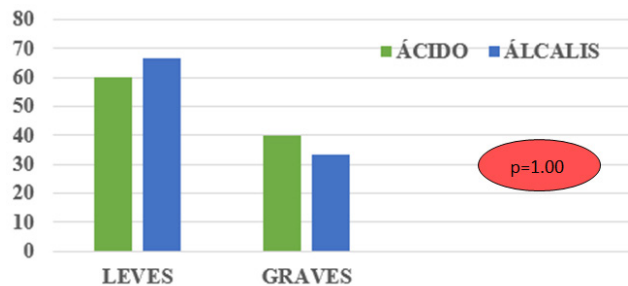


Figura 2

Correlación entre grado lesivo y tipo de sustancia ingerida (expresado en porcentajes).

Se han encontrado diferencias en cuanto a la necesidad de hospitalización en función de la clasificación de Zargar (p0,043) en la endoscopia inicial, siendo del 100% en los pacientes con lesión grave (Zargar IIb-III); precisando éstos mayor duración de ingreso (p0,009) y necesidad de uso de antibióticos (p0,029) y corticoides (p0,099). En 4 pacientes se realizó endoscopia digestiva alta de control.

Intentamos correlacionar el grado lesivo en cuanto al tipo de sustancia ingerida, encontrando que la ingestión de ácido produjo un 60% de lesiones leves y un 40% de lesiones graves; mientras que la ingestión de álcalis produjo un 66,7% de leves y un 33,3% de graves; no hallándose diferencias estadísticamente significativas (p1,00) (Figura 2).

Asimismo, se estudió la relación entre el grado lesivo y la intención de la ingesta, encontrando que la ingesta accidental del cáustico provocó un 62,5% de lesiones leves y un 37,5% de lesiones graves; mientras que la ingesta con fin autolítico produjo un 66,7% de leves y un 33,3% de graves; no encontrándose diferencias estadísticamente significativas (p1,00).

En nuestra serie de pacientes (n=43) ninguno de ellos ha precisado tratamiento endoscópico ni quirúrgico, y ninguno ha fallecido por complicaciones derivadas de la ingesta de cáustico.

### Discusión

Los ácidos cáusticos producen necrosis coagulativa, con formación de una escara que podría limitar la penetración de la sustancia y la profundidad de la lesión; por el contrario, los álcalis inducen necrosis por licuefacción debido a la disolución de proteínas y del colágeno, con saponificación de la grasa, penetrando más profundamente en los tejidos, favorecido por una mayor viscosidad y un tiempo de contacto más prolongado a través del esófago<sup>2</sup>.

Inicialmente el daño del tejido es producido por una necrosis eosinofílica con tumefacción y congestión hemorrágica. La isquemia secundaria por la trombosis arteriolar y venular es la principal protagonista del daño, más que el propio efecto inflamatorio. Durante las dos primeras semanas tras la ingestión del cáustico es el periodo de riesgo de perforación, y puede ocurrir en caso de que la ulceración sobrepase el plano muscular. La reparación esofágica comienza aproximadamente al décimo día

tras la ingesta, con depósitos de colágeno. La retracción de la escara comienza en la tercera semana y puede continuar durante varios meses, dando lugar a la formación de estenosis y acortamiento del segmento afectado<sup>4</sup>.

No solo afecta al calibre del esófago, sino que también lo hace sobre su funcionalidad. Así puede ocurrir una disfunción del esfínter esofágico inferior disminuyendo su tono y conducir a un aumento del reflujo gastroesofágico que condiciona un aumento del daño tisular que contribuye a la formación de estenosis. De hecho, el reflujo gastroesofágico se postula como un factor condicionante de los casos de estenosis refractarias a las dilataciones esofágicas secuenciales<sup>5</sup>.

Es necesaria una correcta actuación ante toda sospecha de ingestión de cáustico, siendo primordial una correcta anamnesis para conocer el volumen ingerido, el tipo de sustancia y el tiempo transcurrido desde su ingesta, así como la intención de la misma. En el manejo inicial del paciente es fundamental mantenerlo en dieta absoluta, asegurando la vía aérea y realizando un estricto control hemodinámico. Está contraindicado provocar el vómito por aumentar el daño mucoso y empeorar el pronóstico.

La sintomatología clínica de la ingesta de cáusticos es muy variable; desde pacientes asintomáticos u oligosintomáticos, hasta casos graves con múltiples afectaciones. La presentación clínica no siempre se correlaciona con la gravedad de las lesiones. El contacto del cáustico con la orofaringe produce quemazón, hipersalivación y sialorrea, pudiendo aparecer exudados blanquecinos y úlceras en la exploración física. La afectación esofágica puede provocar disfagia, odinofagia, pirosis y dolor torácico; o dolor epigástrico, náuseas, vómitos y hematemesis en caso de afectación gástrica. Si se afecta el sistema respiratorio puede aparecer tos, estridor, ronquera o disnea. La perforación suele producirse en las dos primeras semanas y hay que sospecharla en caso de un deterioro del estado clínico del paciente con signos de mediastinitis o peritonitis.

Como pruebas complementarias inmediatas es preciso realizar una analítica sanguínea con gasometría, así como radiografía simple de tórax y abdomen. La correlación entre los parámetros de laboratorio y la severidad del daño es pobre. La leucocitosis ( $>20.000/\text{mm}^3$ ), la PCR elevada, la edad y la presencia de úlcera esofágica han sido considerados predictores de mortalidad<sup>6</sup>.

En caso de baja sospecha clínica de perforación es suficiente con la realización de una radiografía simple de tórax y abdomen para descartar perforación esofágica o gástrica. Sin embargo, en caso de sospecha clínica alta, es conveniente la realización de una TC, ya que esta técnica es más sensible para detectar perforación en una fase temprana, y predice de forma más precoz que la endoscopia, el grado de lesión transmural<sup>7</sup>.

La endoscopia digestiva alta es la técnica principal para el diagnóstico, ya que nos permite conocer la extensión y gravedad de las lesiones, siendo la clasificación de Zargar de valor pronóstico (Tabla 1). Debe realizarse entre las 24-48 horas tras la ingestión del cáustico, y nunca antes de las 6 horas de la ingesta para no infraestimar las lesiones. La endoscopia realizada posteriormente a las 48 horas de la ingesta puede incrementar el riesgo de perforación.

La endoscopia está contraindicada en sospecha de perforación, inestabilidad hemodinámica, distrés respiratorio e intenso edema orofaríngeo o de glotis. Así mismo, la endoscopia podría evitarse en pacientes con ingestión accidental, con escaso volumen ingerido y/o álcali débil o ácido en baja concentración, que se encuentren asintomáticos y sean colaboradores, pudiéndoles explicar los síntomas de alarma<sup>8</sup>.

El grado I y IIa de la clasificación de Zargar son consideradas como lesiones leves, mientras que las úlceras profundas o circunferenciales (Zargar IIb) o con áreas de necrosis (Zargar III) son consideradas lesiones graves y los pacientes tienen criterio de ingreso hospitalario, ya que tienen mayor riesgo de estenosis esofágica y una alta morbimortalidad. El 13,9% de los pacientes de nuestra serie sufrieron lesiones graves, siendo todos ellos hospitalizados.

La incidencia de estenosis esofágica puede llegar a ser del 71% y 100% en los grados IIb y III de Zargar, respectivamente. Normalmente las estenosis se desarrollan en las primeras ocho semanas tras la ingesta en el 80% de los pacientes, pero puede ocurrir desde la tercera semana tras la exposición hasta un año después<sup>9</sup>. La estenosis gástrica se produce en torno al 40% de los pacientes con afectación del estómago, y suele ocurrir en torno a la quinta-sexta semana de la exposición, manifestándose con síntomas como saciedad precoz, disminución de peso o vómitos de retención.

El fundamento teórico para la administración de corticoides, es que estos reducen la inflamación, el tejido de granulación y la formación de fibrosis. Sin embargo, su uso como protocolo es controvertido, ya que podría aumentar el riesgo de infección. Algunos estudios en modelos animales y un reciente estudio aleatorizado han demostrado que el uso de corticoides a alta dosis y corto periodo de tiempo en pacientes con lesiones IIb o III puede disminuir el daño esofágico y la necesidad de dilataciones esofágicas posteriores sin morbilidad asociada al uso de esteroides<sup>10-11</sup>. Sin embargo, dos metaanálisis realizados no encontraron ningún beneficio en la administración de esteroides sistémicos para prevenir estenosis en pacientes con ingesta de cáusticos<sup>12,13</sup>. Por tanto, el uso de corticoides debe individualizarse, aceptándose su uso en lesiones IIb o mayores. En nuestra serie solamente 4 pacientes (9,3%) recibió corticoides sistémicos, teniendo 3 de ellos lesiones graves.

El uso de antibióticos de manera generalizada no está indicado. Se recomienda su empleo en lesiones grado III por el riesgo de desarrollar microabscesos en la pared esofágica; en las infecciones respiratorias; en caso de sospecha de perforación<sup>14</sup>; en pacientes que reciben tratamiento con corticoides<sup>15</sup>; y como profilaxis durante las dilataciones esofágicas ya que ha sido descrito un caso de formación de absceso cerebral como complicación de dilataciones repetidas<sup>16</sup>. Tres de nuestros pacientes (6,9%) recibieron antibioterapia intravenosa, todos ellos con lesiones graves.

Otras estrategias terapéuticas que se han propuesto para la prevención de estenosis son la colocación de sonda nasogástrica o stent intraluminal, el uso de mitomicina C tópica y otras terapias experimentales como el empleo de 5-fluoruracilo<sup>17</sup>, antioxidantes<sup>18</sup>, fosfatidilcolina<sup>19</sup>, octeótrido, interferón alfa2b o citoquinas<sup>20</sup>.

Ninguno de estos métodos ha sido claramente efectivo como profilaxis de la aparición de complicaciones, por lo que es clave el manejo precoz de las estenosis cáusticas.

Una vez pasada la fase aguda, es importante valorar si se han producido estenosis en el tracto digestivo alto, por lo que se recomienda realizar una endoscopia digestiva alta o un estudio baritado a las dos semanas del alta hospitalaria. Aunque si la evolución es favorable, no suele ser una práctica sistematizada, en nuestra serie solo 4 pacientes (9,3% pacientes) fueron sometidos a endoscopia de revisión tras el proceso agudo.

Las estenosis cáusticas suelen ser más largas, fibróticas e irregulares que el resto de estenosis benignas, y con mayor tasa de refractariedad y complicaciones. Es fundamental la dilatación precoz (se postula antes de la sexta semana) ya que el manejo tardío está normalmente asociado con mayor fibrosis de la pared esofágica y depósito colágeno, siendo más compleja la realización de la dilatación, relacionándose con mayor riesgo de perforación esofágica y de recurrencia de estenosis<sup>22</sup>.

El tratamiento de elección de la estenosis es la dilatación endoscópica, no estando establecido el intervalo de las sesiones, variando entre una sesión cada una o tres semanas, siendo necesarias al menos tres o cuatro sesiones para obtener buenos resultados. Otro método para tratar la estenosis es la implantación de un stent metálico recubierto, con el riesgo de migración y formación de estenosis en los extremos que conllevan estos stent. Una alternativa a los stent metálicos recubiertos serían los stent biodegradables, que ofrecen un efecto de dilatación prolongado durante semanas, sin precisar su extracción endoscópica y con bajo riesgo de migración al no estar cubiertas<sup>23</sup>. En caso de fracaso del tratamiento endoscópico habría que considerar la cirugía.

Se ha propuesto el uso local de sustancias con efecto antiinflamatorio en las estenosis para bajar la tasa de recurrencias. Entre otras se han empleado el acetato de triamcinolona o mitomicina C tópica. El acetato de triamcinolona es un corticoide sintético que aplicado en inyección intralesional tras la dilatación retarda la cicatrización; sin embargo, los resultados en la literatura son contradictorios<sup>24-25</sup>. La mitomicina C es una antraciclina con propiedades antineoplásicas y antiproliferativas que inhibe la síntesis proteica y de ADN, inhibiendo la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de colágeno. Su uso en forma tópica ha reducido el número de dilataciones en pacientes con estenosis esofágicas de difícil control<sup>26</sup>.

Los pacientes con estenosis cáusticas tienen mayor riesgo (1.000 - 3.000 veces superior) que la población general de padecer neoplasias esofágicas como complicación tardía de la ingesta de cáustico, tanto de adenocarcinoma como de carcinoma escamoso. La incidencia de neoplasia esofágica en estos casos recogida en la literatura es del 2% al 30%. Por ello es importante realizar vigilancia con endoscopias periódicas cada uno o tres años a partir de los quince o veinte años de la ingesta del cáustico<sup>27</sup>.

## Conclusiones

La ingesta de cáusticos es una patología a tener en cuenta y es preciso conocer su manejo tanto inicial en el ámbito

de urgencias como posterior y a largo plazo, ya que los pacientes con lesiones graves tienen alto riesgo de estenosis y desarrollo de neoplasia esofágica. En la serie de pacientes de nuestro estudio la mayoría de pacientes no presentaron lesiones o éstas fueron leves; no ha sido necesario emplear tratamiento endoscópico ni quirúrgico y todos han evolucionado favorablemente con manejo médico. En nuestro medio es frecuente la ingestión de cáustico con intención autolítica, casi la mitad de la cohorte, siendo estos pacientes más jóvenes y en su mayoría mujeres, en comparación con los de ingesta accidental. Destacar el papel de la endoscopia digestiva alta, cuya realización nos permite obtener la gravedad y extensión de las lesiones por la clasificación de Zargar y en función de ello tomar una actitud sobre el manejo del paciente.

## Bibliografía

1. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, et al. Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2005; 23:589-666.
2. Mamede RC, de Mello Filho FV. Ingestion of caustic substances and its complications. *Sao Paulo Med J* 2001; 119:10-15.
3. Mencías E. Intoxicación por cáusticos. *Anales Sis San Navarra*. 2003; 26 (Supl. 1): 191-207.
4. Contini S, Scarpignato C. Caustic injury of the upper gastrointestinal tract: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2013;19(25):3918-3930.
5. Mutaf O, Genç A, Herek O, et al. Gastroesophageal reflux: a determinant in the outcome of caustic esophageal burns. *J Pediatr Surg* 1996;31: 1494-1495.
6. Rigo GP, Camellini L, Azzolini F, et al. What is the utility of selected clinical and endoscopic parameters in predicting the risk of death after caustic ingestion? *Endoscopy* 2002; 34: 304-310.
7. Keh SM, Onyekwelu N, McManus K, et al. Corrosive injury to upper gastrointestinal tract: Still a major surgical dilemma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 5223-5228.
8. Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 119-124.
9. Genç A, Mutaf O. Esophageal motility changes in acute and late periods of caustic esophageal burns and their relation to prognosis in children. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 1526-1528.
10. Usta M, Erkan T, Cullu F, et al. High doses of methylprednisolone in the management of caustic esophageal burns. *Pediatrics*. 2014; 133(6): e1518-e1524.
11. Cadranell S, Scaillon M, Goyens P, et al. Treatment of esophageal caustic injuries—experience with high-dose dexamethasone. *Pediatr Surg Int*. 1993; 8(2):97-102.
12. Fulton JA, Hoffman RS. Steroids in second degree caustic burns of the esophagus: a systematic pooled analysis of fifty years of human data: 1956-2006. *Clin Toxicol (Phila)* 2007; 45(4):402-408.

13. Pelclová D, Navrátil T. Do corticosteroids prevent oesophageal stricture after corrosive ingestion? *Toxicol Rev* 2005; 24: 125-129.
14. Millar AJW, Cox SG. Caustic injury of the oesophagus. *Pediatr Surg Int* 2015; 31:111-121.
15. Park KS. Evaluation and mangement of caustic injuries from ingestion of acid or alkaline substantes. *Clin Endosc* 2014; 47: 301-307.
16. Angel C, Wren E, Lobe T. Brain abscess: an unusual complication of multiple esophageal dilatations. *Pediatr Surg In* 1991; 6: 42-43.
17. Duman L, Büyükyavuz BI, Altuntas I, et al. The efficacy of single-dose 5-fluorouracil therapy in experimental caustic esophageal burn. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1893-1897.
18. Günel E, Caglayan F, Caglayan O, et al. Effect of antioxidant therapy on collagen synthesis in corrosive esophageal burns. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 24-27.
19. Demirbilek S, Aydin G, Yücesan S, et al. Polyunsaturated phosphatidylcholine lowers collagen deposition in a rat model of corrosive esophageal burn. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 8-12.
20. Kaygusuz I, Celik O, Ozkaya O, et al. Effects of interferón-alpha-2b and octeotride on healing of esophageal corrosive burns. *Laryngoscope* 2001; 111: 1999-2004.
21. Berthel B, di Costanzo J, Arnaud C, et al. Influence of epidermal growth factor and interferon gamma on healing of oesophageal corrosive burns in the rat. *Br J Surg* 1994; 81: 395-398.
22. Contini S, Garatti M, Swarray-Deen A, et al. Corrosive oesophageal strictures in children: outcomes after timely or delayed dilatation. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 263-268.
23. Repici A, Vleggaar F, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* 2010; 72:927-34.
24. Castaño R, Sanín E, Ruiz M, et al. Dilatación endoscópica y aplicación de esteroides intralesionales en las estenosis esofágicas por cáusticos y posquirúrgicas. *Rev Col Gastroenterol* 2005; 20(2): 6-11.
25. Kochhar R, Poornachand KS. Intralesional steroid injection therapy in the management of resistant gastrointestinal strictures. *World J Gastrointest Endosc* 2010; 2(2): 61-68.
26. El-Asmar KM, Hassan MA, Abdelkader HM, et al. Topical mitomycin C application is effective in mangement of localized caustic esophageal stricture: a souble-blinded, ramdomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr Surg* 2013; 48(7): 1621-7.
27. Hirota WK, Zuckerman MJ, Adler DG, et al. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant condtions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc.* 2006; 63: 570-580.

# EVALUACIÓN DE PACIENTES SOMETIDOS A FUNDUPLICATURA POR ERGE

## EVALUATION OF A STUDY CONDUCTED ON PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AFTER FUNDOPLICATION

M.C. García-Gavilán<sup>1</sup>, V. Urbano-Aguilar<sup>1</sup>, E. Soria-López<sup>1</sup>, J.M. Navarro-Jarabo<sup>1</sup>, N. Gándara-Adán<sup>2</sup>, J. Bercedo-Martínez<sup>2</sup>, F. Rivas-Ruíz<sup>3</sup>, A. Sánchez-Cantos<sup>1</sup>, A. Pérez-Aisa<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Servicio Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

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

### Resumen

**Introducción:** el diagnóstico del ERGE es clínico y por pruebas complementarias (PPCC). La funduplicatura se propone como tratamiento definitivo, aunque un 15% persisten sintomáticos. Es importante descartar patología subyacente previamente a la cirugía.

**Objetivos:** evaluar el estudio pre y postquirúrgico, y los resultados a medio plazo de la funduplicatura por ERGE. Analizar la influencia de la sintomatología asociada con los resultados de las PPCC.

**Material y métodos:** estudio descriptivo-retrospectivo de pacientes con funduplicatura de Nissen por ERGE entre 2004-2014 en la Agencia Sanitaria Costa del Sol. Se analiza la sintomatología asociada, PPCC pre y postquirúrgicas, indicaciones de cirugía, resultados y tiempo de seguimiento. Analizar la relación entre los síntomas asociados y los hallazgos en las PPCC, así como entre la toma de IBP postquirúrgica y necesidad de reintervención.

**Resultados:** 185 pacientes incluidos, 57,7% varones. 39,5% presentaron síntomas asociados (23,2% dispepsia). El 100% se estudia con PPCC prequirúrgicas, 98,4% gastroscopia. No observamos relación entre la sintomatología asociada y las alteraciones en las PPCC prequirúrgicas. Tras la funduplicatura

44,9% persisten sintomáticos (16,8% por pirosis). El 73,5% se estudia con alguna PPCC en una media de seguimiento de 11,45 meses. El 29,2% tomaba IBP tras la cirugía, aunque no se observó relación con alteraciones en la pHmetría, sí con la necesidad de reintervención (p0,003).

**Conclusión:** En nuestro medio el 23,2% del ERGE se asocia a síntomas dispépticos. El 100% se estudia con PPCC prequirúrgicas. La funduplicatura es resolutoria en el 55,1%, aunque el uso de IBP postquirúrgico continúa siendo alto y frecuentemente inadecuado.

**Palabras clave:** Funduplicatura de Nissen, ERGE, estudio prequirúrgico, resultados funduplicatura, seguimiento a largo plazo.

### Abstract

**Introduction:** GERD is diagnosed after clinical diagnosis and complementary tests (CTs). Fundoplication is proposed as a definitive treatment, although 15% of patients remain symptomatic. It is important to rule out underlying pathologies prior to surgery.

**Objectives:** Evaluation of preoperative and postoperative studies, and medium term results of fundoplication for GERD. Analysis of the influence of the symptomatology associated with the results of the CTs.

**Material and methods:** Descriptive-retrospective study of patients with Nissen fundoplication for GERD between 2004-2014 at the Costa del Sol Health Agency. Associated symptoms, preoperative and postoperative CTs, surgery indications, results and follow-up time were analyzed. Analysis of the relationship between the associated symptoms and the findings in the CTs, as well as the relationship between post-operative PPI and the need for undergoing surgery again.

### CORRESPONDENCIA

Maria del Carmen García Gavilán  
marigarciagavilan@hotmail.es

**Results:** The study included 185 patients, 57,7% of them male. 39.5 % presented associated symptoms (23,2% dyspepsia). 100% were studied with presurgical CTs, and 98,4% with gastroscopy. We did not observe any kind of relationship between the associated symptomatology and the alterations in the preoperative CTs. After fundoplication 44,9% of patients remained symptomatic (16,8% for heartburn). 73,5% of the patients undergoes studies with some kind of CTs in a mean follow-up of 11,45 months. 29,2% of patients were administered PPI after surgery, although no relationship was observed with alterations in pHmetry, although they were observed with the need for undergoing surgery again (p0,003).

**Conclusions:** In our study, 23,2% of patients with GERD showed associated dyspeptic symptoms. 100% were studied with presurgical CTs. Fundoplication was resolutive in 55,1% of cases, although the use of postoperative IBP remains high and frequently inadequate.

**Keywords:** Nissen fundoplication, GERD, preoperative study, fundoplication results, long-term follow-up.

## Introducción

El reflujo del ácido gástrico sobre el esófago que produce síntomas o complicaciones constituye la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Es uno de los trastornos benignos del tracto gastrointestinal superior más frecuente, con una prevalencia en el mundo occidental entre el 10%-20%, aunque el ERGE clínicamente significativo es algo menor, descrito en un 6%<sup>1</sup>. En España su prevalencia es del 15%-30%, siendo moderado-grave en el 35% de los casos<sup>2,3</sup>. Su diagnóstico es una combinación de síntomas, pruebas complementarias (PPCC) y la respuesta a la terapia antisecretora. La sintomatología clásica es la pirosis y regurgitación ácida, que responde a la toma de antsecretores o antiácidos, aunque solo está presente en el 33% de los pacientes con ERGE. El resto presenta síntomas no clásicos, como dispepsia, disfagia, síntomas extraesofágicos o dolor torácico. Éstos se solapan con otras entidades clínicas y pueden actuar como factor de confusión para el diagnóstico y planteamiento del enfoque terapéutico<sup>2,3</sup>. Dentro de las pruebas complementarias diagnósticas el patrón oro es la pHmetría de 24 horas. La manometría, el tránsito esófago-gastro-duodenal y la investigación del estatus de la infección por *Helicobacter Pylori* (HP) no están indicados para el diagnóstico inicial del ERGE<sup>1,4</sup>.

La funduplicatura se plantea como tratamiento definitivo del ERGE, sin embargo, hay un grupo de pacientes que persisten sintomáticos. Es importante realizar un estudio prequirúrgico completo que descarte otras patologías subyacentes, complicaciones o la presencia de patología funcional, como un esófago hipersensible. De esta forma se mejora el rendimiento terapéutico, ya que con la cirugía antirreflujo sólo se trata el reflujo.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar el enfoque diagnóstico pre y postquirúrgico de la funduplicatura por ERGE, analizar la influencia de la sintomatología asociada con los resultados de las PPCC y los resultados a largo plazo de la funduplicatura.

## Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo-retrospectivo donde se incluyen todos los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico del ERGE mediante una funduplicatura de tipo Nissen entre los años 2004-2014 en el área de la Agencia Sanitaria Costa del Sol. Para ello se recupera de la historia clínica digitalizada en Doctor datos demográficos, comorbilidad asociada y hábitos tóxicos. Se analizaron las diferentes indicaciones de cirugía, clasificadas en mal control sintomático con IBP, dependencia a IBP, voluntad del paciente, síntomas extraesofágicos y una última categoría donde se incluyen otras indicaciones que no encajan en las categorías anteriores.

Como variables principales se recogieron los síntomas no clásicos asociados al ERGE, las PPCC realizadas previamente y posteriormente a la cirugía, así como los hallazgos en dichas PPCC.

Los síntomas no clásicos asociados se definieron como dispepsia, disfagia o síntomas extraesofágicos, entre los que se incluye la tos crónica, laringitis crónica y asma bronquial. Dentro de las PPCC (tanto prequirúrgicas como postquirúrgicas) se recogió la realización de una EDA, pHmetría de 24 horas con suspensión adecuada previamente de IBP, manometría esofágica convencional, tránsito esófago-gastro-duodenal (EGD) y estudio del estatus del HP. Como hallazgo endoscópico se incluyó la presencia de datos de esofagitis péptica, esófago de Barrett, hernia de hiato aislada, así como asociada a una esofagitis péptica o esófago de Barrett, o una gastroscopia con ausencia de signos indicativos de ERGE. Para la manometría los hallazgos recogidos fueron la presencia de una hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI), una hipomotilidad del cuerpo esofágico, ambas alteraciones asociadas o una manometría con registro dentro de la normalidad. En la pHmetría se valoró la presencia de reflujo fisiológico o patológico, así como la gravedad del mismo definida en leve, moderada y grave<sup>5</sup>. El tránsito esófago-gastro-duodenal se definió como patológico ante la presencia de una hernia de hiato o reflujo del contraste en algún momento del estudio. Se investigó el estatus de la infección por HP mediante la determinación histológica, test rápido de la ureasa o test del aliento con urea marcada con C13, clasificándose los resultados en negativos, positivos no erradicados o erradicados.

Tras la funduplicatura se analizaron sus resultados, según el paciente permaneciera asintomático o persistiera con síntomas, definidos como persistencia de pirosis, disfagia, aerofagia, dispepsia o síntomas extraesofágicos. Se analizó el enfoque diagnóstico-terapéutico de los pacientes que persistieron sintomáticos tras la funduplicatura, donde se tuvo en cuenta el tiempo de seguimiento en meses, la realización de PPCC (EDA, manometría, pHmetría, EGD y valoración del estatus del HP) y el uso diario de IBP tras la cirugía.

Por último, se analizó la posible relación entre la presencia de sintomatología no clásica asociada al ERGE con los hallazgos objetivados en las PPCC previas a la cirugía y la persistencia sintomática tras la funduplicatura. También se analizó la posible relación entre el uso diario de IBP postquirúrgico y la necesidad de reintervención o presencia de alteraciones en las PPCC postquirúrgicas.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.

Sexo	55,7% (103) Varones 44,3% (82) Mujeres
Hipertensión arterial	Presente 16,2% (30) Ausente 83,8% (155)
Dislipemia	Presente 11,9% (22) Ausente 88,1% (163)
Diabetes tipo II	Presente 4,9% (9) Ausente 95,1% (176)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Presente 2,7% (5) Ausente 97,3% (180)
Insuficiencia renal crónica	Presente 0% (0) Ausente 100% (185)
Cardiopatía	Presente 2,2% (4) Ausente 97,8% (181)
Hábito tabáquico	No fumador 63,2% (117) Fumador habitual 25,4% (47) Exfumador 11,4% (21)
Consumo de alcohol	No bebedor 85,4% (158) Bebedor 14,1% (26) Exbebedor 0,5% (1)

Para el estudio estadístico se realiza un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para cualitativas, con test de Ji-cuadrado (por corrección de continuidad en tablas 2x2) para comparar variables cualitativas, salvo en comparación de frecuencias esperadas por casilla inferiores a 5, en las que se utilizó el Test de Fisher. Se estableció el nivel de significación  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se incluyeron un total de 185 pacientes en el estudio, el 57,7% varones y 43,3% mujeres. La edad media de realización de la funduplicatura fue de 46,44 años, con desviación estándar de  $\pm 12,84$  años. Las características basales de los pacientes se muestran en la [Tabla 1](#).

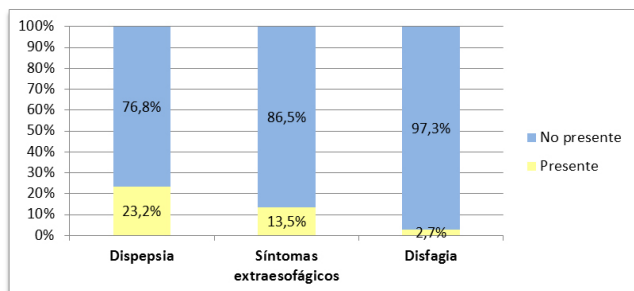


Figura 1

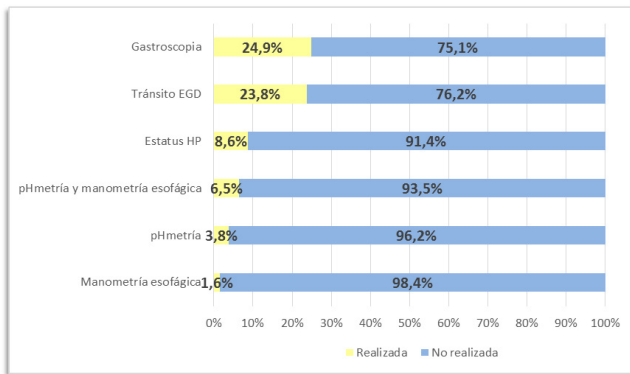
Gráfica de los síntomas asociada al ERGE.

Tabla 2. Hallazgos en las pruebas complementarias prequirúrgicas.

PRUEBA COMPLEMENTARIA	Patológica	Normal
Gastroscoopia	92,9% (169)	7,1% (13)
• Hernia de hiato	44,4% (75)	
• Esofagitis por ERGE	3% (5)	
• Esófago de Barrett	1,2% (2)	
• Hernia de hiato+Esofagitis por ERGE	38,5% (65)	
• Hernia de hiato+Esófago de Barrett	13% (22)	
Manometría	62,5% (105)	37,5% (63)
• Hipotonía EEI	45,7% (48)	
• Hipomotilidad del cuerpo esofágico	18,1% (19)	
• Hipotonía EEI+Hipomotilidad cuerpo	34,3% (36)	
• Otras	1,9% (2)	
pHmetría	96,4% (161)	3,6% (6)
• ERGE leve	2,5% (4)	
• ERGE moderado	13% (21)	
• ERGE grave	84,5% (136)	
Tránsito Esófago-gastro-duodenal	68,4%	31,6%

Al analizar la presencia de síntomas no clásicos asociados al diagnóstico de ERGE, se observó que el 39,5% de los pacientes presentaba algún tipo de sintomatología asociada, siendo la dispepsia el síntoma más frecuente ([Figura 1](#)). En el estudio previo a la cirugía al 100% de nuestros pacientes se realizó alguna PPCC. La EDA es la más frecuente, realizada en el 98,4% de los pacientes, seguida en el 90,8% de la pHmetría y la manometría. Casi en la mitad de los pacientes (53%) se realizó un tránsito esófago-gastro-duodenal, y sólo en el 44,3% se evaluó el estatus de la infección por HP. Los hallazgos obtenidos en las PPCC se muestran en la [Tabla 2](#). Se evaluó la posible correlación entre la sintomatología no clásica asociada al ERGE y el HP, con los hallazgos en las PPCC del estudio prequirúrgico, sin observarse una relación estadísticamente significativa.

La indicación quirúrgica más frecuente, en el 65,2% de los pacientes, fue la mala respuesta sintomática al tratamiento con IBP, seguida de la dependencia a IBP en el 22,3%, la voluntad del paciente en el 4,3% y otras indicaciones en el 6,5%. Sólo en el 1,6% la indicación fue la presencia de sintomatología extraesofágica. La funduplicatura fue efectiva en el control de síntomas en el 55,1% de los pacientes, mientras que el 44,9% persisten sintomáticos. La pirosis fue el síntoma más frecuente, presente en el 16,8%, seguida de la disfagia o aerofagia en el 14,6% y la sintomatología dispéptica en el 12,4%. Es menos frecuente la persistencia de síntomas extraesofágicos (1,6%) o regurgitación ácida (1,1%). Al 73,5% de los que persistieron sintomáticos se les realizó alguna PPCC durante el seguimiento postquirúrgico, con una media de tiempo de seguimiento de 11,45 meses. Dentro del estudio postquirúrgico de los pacientes sintomáticos, las PPCC más frecuentes son la gastroscoopia y el EGD ([Figura 2](#)). A pesar de que un 44,9% persistió con algún tipo de sintomatología tras la funduplicatura, ésta fue leve y sólo un 3,8% precisó de una nueva intervención quirúrgica.



**Figura 2** Pruebas complementarias realizadas a los pacientes sintomáticos tras la funduplicatura.

Pruebas complementarias realizadas a los pacientes sintomáticos tras la funduplicatura.

Al analizar la toma de IBP tras la cirugía el 29,2% continuaba con IBP diario a pesar de que sólo el 43,8% presentó un reflujo patológico en la pHmetría. No se observó una relación estadísticamente significativa entre la toma diaria de IBP tras la cirugía y la presencia de un ERGE patológico en la pHmetría de estos pacientes ( $p=0,263$ ). Sin embargo, sí se observó una relación estadísticamente significativa ( $p=0,003$ ) entre el uso diario de IBP y la necesidad de una nueva intervención quirúrgica.

Finalmente, se analizó la posible relación de la presencia de síntomas no clásicos previos a la cirugía con la persistencia de síntomas postquirúrgicos, sin que se observara ninguna relación estadísticamente significativa.

## Discusión

El tratamiento quirúrgico del ERGE se propone como última opción terapéutica, y sobre todo en pacientes jóvenes<sup>4,6</sup>. Sus indicaciones son la falta de respuesta o recurrencia precoz al tratamiento médico, la mala tolerancia al mismo, la voluntad del paciente de operarse o la presencia de alguna complicación, como el reflujo en posición supina, contractilidad deficiente del esófago, reflujo biliar o alguna alteración estructural del esfínter como las hernias de hiato de gran tamaño<sup>1,7</sup>. En nuestro estudio la principal indicación de cirugía fue la mala respuesta a IBP en el 65,2% de los pacientes. A pesar de ser la principal indicación de cirugía, las mejores tasas de respuesta se dan en pacientes jóvenes, con síntomas clásicos que responden bien a IBP. Como factores de mala respuesta se han descrito: la asociación del ERGE a disfagia, distensión abdominal, manifestaciones extraesofágicas o la presencia de una alteración de la motilidad esofágica<sup>8</sup>. El problema es que el 60,8% del ERGE se presenta con éstos síntomas asociados<sup>2,9</sup>. En nuestro estudio el 39,5% asocia algún síntoma no clásico, siendo el más frecuente la dispepsia (23,2%). Hay que destacar que la palabra "reflujo" hace mención al síntoma de ardor o quemazón epigástrico, que puede presentarse en otras entidades clínicas haciendo que el diagnóstico en ocasiones sea difícil y que se acabe llegando a él con un abordaje multidisciplinar y por exclusión de otras patologías. Hasta un tercio de los pacientes refractarios al tratamiento médico, lo son debido a la presencia de otra patología diferente del ERGE<sup>10</sup>, por ello antes de plantear tratamiento quirúrgico hay que confirmar el diagnóstico.

Para pacientes con disfagia o síntomas extraesofágicos, el algoritmo diagnóstico está bien establecido. Para los síntomas extraesofágicos, se aconseja la valoración por parte del ORL, neumólogo o alergólogo que descarte otras causas de la sintomatología<sup>1,7,11</sup>. La disfagia es un síntoma de alarma y está indicada la realización de una EDA que descarte complicaciones (tumores, anillos, estenosis péptica, hernia de hiato, divertículos). Sin embargo, para los pacientes que asocian dispepsia, a pesar de ser el síntoma asociado más frecuente en nuestro medio, no hay unas pautas claras de actuación. Su diagnóstico diferencial en ocasiones es difícil, ya que los síntomas se superponen con otras entidades. Para el diagnóstico de la dispepsia, dentro de los criterios ROMA III, se incluye la presencia de dolor abdominal epigástrico tipo dolor o sensación urente (ardor) localizado en epigastrio (no retroesternal) que se presenta con una intensidad moderada, al menos una vez por semana<sup>12</sup>. Dentro de su algoritmo terapéutico cuando el paciente no responde a terapia con IBP y ya se ha erradicado el HP, hay un grupo de pacientes que acaban reclasificándose como ERGE<sup>13,14</sup>. De la misma forma, en pacientes con ERGE refractario a tratamiento que asocian síntomas dispépticos, es mandatorio descartar que se trate de una dispepsia con sintomatología tipo ardor epigástrico que se ha enmascarado con la toma de IBP. En ellos sí tendría interés la evaluación del estatus de la infección por HP.

Previamente a la cirugía es importante realizar un estudio adecuado que confirme el diagnóstico de ERGE y descarte la presencia de otras entidades subyacentes o complicaciones. A todos los pacientes de nuestro estudio se le realizó alguna PPCC previa a la cirugía. La más frecuente la EDA realizada en el 98,4% de los pacientes. Ésta permite la clasificación del ERGE en erosivo o no erosivo, la gradación de la esofagitis péptica, la visualización directa de complicaciones (estenosis, anillos, esófago de Barrett) y la toma de biopsias si fuera necesario<sup>1,4</sup>. Probablemente en nuestro medio la EDA sea la PPCC más frecuentemente realizada por el fácil acceso a las pruebas endoscópicas de nuestro hospital, así como la posibilidad de descartar complicaciones, estimación de la gravedad y toma de muestras. La pHmetría constituye el patrón oro, ya que pone de manifiesto los episodios de reflujo patológico, la frecuencia de estos episodios y su relación con los síntomas. Su combinación con la impedanciometría permite la clasificación del ERGE en reflujo ácido, reflujo débilmente ácido, no ácido y reflujo gaseoso, así como descartar la presencia de reflujo fisiológico asociado a episodios sintomáticos (hipersensibilidad esofágica)<sup>1,7</sup>. Éstos no responden bien al tratamiento con IBP<sup>7,15</sup> y se beneficiarían más de analgésicos viscerales como la Venlafaxina<sup>16</sup>. Aunque en caso de refractariedad podrían beneficiarse también de un tratamiento quirúrgico<sup>17</sup>. La manometría descarta la presencia de una acalasia o una hipomotilidad esofágica severa o aperistalsis (esófago de esclerodermia), y permite identificar los mejores candidatos para la funduplicatura deficiencia del EEI, presión del esfínter < 6 mmHg, distancia < 2 cm y porción intraabdominal < 1 cm<sup>1</sup>. El tránsito EGD no es útil en el diagnóstico de ERGE, aunque ofrece información anatómica para plantear el mejor tipo de intervención<sup>1</sup>. En nuestro estudio sólo se realiza en el 53% de los pacientes previamente a la cirugía, probablemente por la demora en la realización de la prueba, la radiación que supone y porque la mayoría de ellos cuentan con una EDA en la que por lo general se describe la presencia o ausencia de hernia de hiato, así como su localización aproximada con respecto a la arcada dentaria, longitud y tamaño aproximado.

Por último, la evaluación del estatus del HP puede tener interés en pacientes con ERGE y sintomatología no clásica del tipo dispepsia, ya que como se ha explicado previamente, en ocasiones la diferencia entre ambas patologías no está del todo clara. En nuestro medio aún no está estandarizada la erradicación del HP en estos pacientes y en nuestra muestra sólo se investigó en el 44,3%, siendo positivo en el 54,3% y erradicándose en el 43,2%.

La funduplicatura se plantea como tratamiento definitivo del ERGE. La técnica quirúrgica de elección es la funduplicatura por vía laparoscópica, completa (360º Funduplicatura tipo Nissen) o parcial (270º posterior de Toupet o 180º anterior de Dor). Ambas con una tasa de control de síntomas, uso de IBP tras la cirugía, necesidad de dilataciones o de reintervención posterior similares<sup>18</sup>, con una tasa de éxito global descrita entre el 85%-90% de los pacientes<sup>19,20</sup>. En nuestro estudio todas las funduplicaturas fueron de tipo Nissen, con una tasa de efectividad del 55,1%. Aunque si solo se tuviera en cuenta la persistencia de pirosis, la efectividad sería del 83,2%, en concordancia con los estudios previos. Nuestro alto porcentaje de persistencia sintomática se debe a la presencia frecuente de disfagia y aerofagia autolimitada (14,6% de los pacientes) que se presenta tras los primeros meses de la cirugía, en relación al edema de los tejidos. La presencia de síntomas dispépticos también fue frecuente (12,4%) probablemente por la presencia de dispepsia asociada al ERGE previamente a la cirugía. En nuestro estudio no se encontró una relación estadísticamente significativa, aunque por el pequeño tamaño de muestra no se puede extraer ninguna conclusión definitiva. Tras la cirugía un porcentaje alto de pacientes continuaron tomando IBP diario, aunque no se observó relación con alteraciones en la pHmetría, con lo que frecuentemente su uso es inapropiado. En pacientes sintomáticos tras una funduplicatura se recomienda objetivar dicho reflujo antes de indicar el tratamiento con un IBP, ya que hay poca correlación entre la sintomatología y las alteraciones objetivadas en las PPCC<sup>21</sup>.

La limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio descriptivo-retrospectivo, de forma que los datos no se pueden recoger siguiendo un protocolo establecido, sino que se recogen de la práctica clínica habitual de nuestro hospital. Por tanto, las conclusiones, aunque reales se deben tomar con cautela.

Como conclusión se puede decir que en nuestro medio el ERGE se asocia con frecuencia a sintomatología no clásica (39,5% de los casos), siendo la dispepsia la más frecuente. Es importante realizar un estudio prequirúrgico con las PPCC pertinentes, siendo la EDA y la manometría con pHmetría de 24 horas las más frecuentemente realizadas. En pacientes con ERGE y síntomas dispépticos, podría tener interés la evaluación del estatus del HP, sobre todo en pacientes refractarios al tratamiento, aunque aún ésta práctica no está estandarizada en nuestro medio. La funduplicatura fue resolutoria en el control del reflujo en el 83,2%, aunque el 44,9% persiste con algún tipo de sintomatología. Tienen importancia los síntomas dispépticos, ya que podrían estar en relación con la presencia de dispepsia asociada previa a la cirugía, aunque en nuestro estudio no se observa una relación estadísticamente significativa. El uso diario de IBP postquirúrgico es frecuente y con frecuencia inapropiado, ya que no se observa una relación significativa con las alteraciones en la pHmetría postquirúrgica.

## Bibliografía

1. Katz PO, Gerson LB and Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-328.
2. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqués JM. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23:175-183.
3. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:95-105.
4. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de práctica clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas desde la atención Primaria a la Especializada. Barcelona: Elsevier Doyma SL; 2007.
5. Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva del GEMD. Editado por G. Lacima, J. Serra, M. Mínguez y A. Accarino. Tomo 3 "Técnicas para el estudio de la función motora y sensorial del tubo digestivo". Grupo Español de Motilidad Digestiva: [www.gemd.org](http://www.gemd.org)
6. Tytgat GN. Recent developments in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: ANNO 2012. *J Dig Dis* 2012; 13:291-5.
7. Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, Attwood S and Lundell L. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. *United European Gastroenterol J* 2013; 1:21-31.
8. Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, Cahill M, Polissar N, Pellegrini CA. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:280-7.
9. Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:969-75.
10. Herregods TV, Troelstra M, Weijnenborg PW, Bredenoord AJ, Smout AJ. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27:1267-73.
11. Worrell SG, DeMeester SR, Greene CL, Oh DS, Hagen JA. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery. *Surg Endosc* 2013; 27:4113-8.
12. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR and Stanghellini V. Funcional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.
13. Gisbert JP, Calvet X, Ferradiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Actualización 2012. *Gastroenterol y Hepatol* 2012; 35:725.e1-725e38.

14. Thomson AB, Barkun AN, Armstrong D, Chiba N, White RJ, Daniels S, Escobedo S, Chakraborty B, Sinclair P, Van Zanten SJ. The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: The Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment-Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1481-1491.
15. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2006; 93:1483-1487.
16. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, Karamanolis G, Vlachogiannakos J, Triantafyllou K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1662-1667.
17. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, de Vries DR, Rijnhart-de Jong HG, Smout AJ, et al. Esophageal acid hypersensitivity is not a contraindication to Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2009; 96:1023-30.
18. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, Watson DI, Baigrie RJ, Cao Z, et al. Laparoscopic anterior 180-degree versus nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg* 2013; 257:850-9.
19. Shaw JM, Bornman PC, Callanan MD, Beckingham IJ, Metz DC. Long-term outcome of laparoscopic Nissen and laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a prospective, randomized trial. *Surg Endosc* 2010; 24:924-32.
20. Nijjar RS, Watson DI, Jamieson GG, Archer S, Bessell JR, Booth M, et al. Five-year follow-up of a multicenter, double-blind randomized clinical trial of laparoscopic Nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. *Arch Surg* 2010; 145:552-7.
21. Lord RV, Kaminski A, Oberg S, Bowrey DJ, Hagen JA, DeMeester SR, et al. Absence of gastroesophageal reflux disease in a majority of patients taking acid suppression medications after Nissen fundoplication. *J Gastrointest Surg* 2002;6:3-9.

# INDICACIONES ESPECIALES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

## SPECIAL INDICATIONS FOR LIVER TRANSPLANTATION

M. Guerrero-Misas, M. Rodríguez-Perálvarez, M. de la Mata

Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. IMIBIC. CIBERehd.

### Resumen

El trasplante hepático se ha convertido en el tratamiento de elección para múltiples enfermedades hepáticas. La disfunción hepática secundaria a una hepatopatía crónica avanzada sigue siendo una de las causas más frecuentes de trasplante hepático. Sin embargo, las denominadas indicaciones especiales o excepciones al MELD han experimentado un crecimiento progresivo en los últimos años. Se consideran indicaciones especiales aquellas en que sistema MELD no refleja la gravedad real del paciente e incluyen mayoritariamente tumores hepáticos, complicaciones de la hipertensión portal y determinadas condiciones que implican un deterioro significativo de la calidad de vida. La priorización en lista debe ser específica para cada una de estas situaciones, y debe asegurar un acceso equitativo al trasplante con respecto a los pacientes con indicaciones convencionales. En la presente revisión se describen las indicaciones especiales de trasplante hepático tanto emergentes como plenamente aceptadas, junto con el sistema de priorización vigente en nuestro medio.

**Palabras clave:** Trasplante hepático, ascitis refractaria, hepatocarcinoma, encefalopatía hepática, excepciones al MELD.

### Abstract

Liver transplantation is the only therapeutic option for many patients with end stage liver disease. Liver dysfunction remains as the main indication for liver transplantation in most institutions. However, the so called "special indications" or MELD exceptions have emerged recently, and with an increasing prevalence. Special indications are those in which the MELD score does not mirror the actual severity of the liver disease, and comprises hepatic tumors (mainly hepatocellular carcinoma), complications derived from portal hypertension, and some indications motivated by a significant derangement on quality of life. Prioritization within the waiting list may be specific for each of these situations, and may balance the access to liver transplantation between conventional and special indications. In the present review, the special indications for liver transplantation are described, together with the prioritization system currently used in our setting.

**Keywords:** Liver Transplantation, refractory ascites, hepatocellular carcinoma, hepatic encephalopathy, MELD exceptions.

#### Lista de abreviaturas (orden de aparición en el texto):

TH: Trasplante hepático, CHC: Carcinoma hepatocelular, UCSF: Universidad de California San Francisco, AFP: Alfafetoproteína, CC: Colangiocarcinoma, TNE: Tumores neuroendocrinos, UNOS: United Network Organ Sharing, HB: Hepatoblastoma, SIOPEL: Sociedad Internacional de de Oncología Pediátrica, CCR: Carcinoma colorrectal, TIPS: Transjugular intrahepatic Portosystemic Shunt, SHP: Síndrome hepatopulmonar, PaO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno, mPAP: presión media de la arteria pulmonar, HTPP: Hipertensión portopulmonar, FQ: Fibrosis quística, FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, PAF: Polineuropatía amiloidótica familiar, TTR: Transtirretina, NYHA: New York Heart Association, FE: Fracción de eyección, HP: Hiperoxaluria primaria, AGT: Alanina glioxilato aminotransferasa.

#### CORRESPONDENCIA

Manuel Luis Rodríguez-Perálvarez  
ropeml@hotmail.com

## Introducción

El trasplante hepático (TH) ha experimentado una rápida evolución en las últimas décadas, hasta convertirse hoy en día en el tratamiento de elección para distintas enfermedades hepáticas tanto agudas, como crónicas, una vez agotadas otras alternativas terapéuticas, o cuando la esperanza de vida sin él sea inferior a la prevista con el trasplante<sup>1</sup>. En nuestro país, el número de trasplantes hepáticos ha ido en aumento en los últimos años, siendo el índice de trasplante por millón de habitantes uno de los más elevados (22,8), junto con Bélgica (26,3), Portugal (22,7) y Estados Unidos (20,2)<sup>2</sup>.

Sin embargo, y a pesar del beneficio que supone el TH en términos de supervivencia y calidad de vida, éste no está exento de complicaciones derivadas tanto del propio acto quirúrgico, como del tratamiento inmunosupresor a largo plazo. Todo esto, junto con el desequilibrio existente entre el número de órganos disponibles y el número de posibles receptores que se encuentran en lista de espera<sup>2</sup>, hace que sea necesaria una estricta selección de los pacientes para asegurar que, en cada caso, el TH es la mejor alternativa terapéutica para el paciente.

Las indicaciones para el TH son muy variadas y han ido modificándose y creciendo en los últimos años. De manera general, el TH debe considerarse en todos aquellos pacientes con hepatopatía avanzada en los que la esperanza de vida sin trasplante es inferior a un año o en aquellos casos en los que la calidad de vida de los pacientes se vea muy afectada como consecuencia de dicha enfermedad hepática<sup>1</sup>.

Las indicaciones del TH electivo pueden clasificarse en:

a) Indicaciones generales o convencionales: aquellos trasplantes realizados por insuficiencia hepatocelular generalmente debido a una hepatopatía crónica avanzada. La priorización de estos pacientes en la lista de espera se hace en función de la puntuación MELD<sup>1</sup>.

b) Indicaciones especiales de TH, o excepciones al MELD (Tabla 1) hace referencia a situaciones en las que (I) el sistema MELD no refleja la gravedad real del paciente, (II) la indicación del trasplante viene condicionada por un deterioro significativo de la calidad de vida, o (III) existe una neoplasia hepática. Este es el caso de la ascitis refractaria, la encefalopatía crónica, el prurito intratable y el hepatocarcinoma entre otros<sup>1</sup>.

En nuestro país, la indicación más frecuente del TH electivo es la insuficiencia hepática secundaria a cirrosis hepática (59,7%), seguida de tumores hepáticos, fundamentalmente el carcinoma hepatocelular (CHC), que representa el 18,7% de los trasplantes hepáticos en nuestro medio. Otras causas menos frecuentes son el trasplante, las enfermedades colestásicas crónicas, la insuficiencia hepática aguda, o las complicaciones derivadas de la hipertensión portal<sup>2</sup> (Figura 1).

## Tumores hepáticos

La mejora en los resultados del TH ha motivado una revisión continua y extensión de sus indicaciones. Una de las

Tabla 1. Listado de patologías/situaciones consideradas indicaciones especiales o excepciones al MELD.

### Excepciones al MELD por patología tumoral

- Hepatocarcinoma
- Colangiocarcinoma hiliar
- Tumores neuroendocrinos y otros tumores hepáticos infrecuentes

### Excepciones al MELD por complicaciones de la hipertensión portal

- Ascitis refractaria o hidrotórax con MELD bajo
- Encefalopatía con MELD bajo
- Síndrome hepatorenal
- Hemorragia digestiva varicosa recurrente por hipertensión portal con MELD bajo
- Síndrome hepatopulmonar
- Hipertensión portopulmonar

### Otras excepciones al MELD

- Hiperoxaluria primaria
- Colangitis bacteriana recurrente por alteración estructural de la vía biliar
- Polineuropatía amiloidótica familiar
- Prurito intratable
- Poliquistosis hepática
- Fibrosis quística
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria.

indicaciones que aún está sometida a gran controversia es el papel del TH como tratamiento de los tumores hepáticos tanto primarios como metastásicos debido al riesgo de recurrencia. Como norma general, se asume el TH como tratamiento aceptable si la supervivencia esperada a 3 años es superior al 70%, lo cual hace que en la práctica, el TH se limite a casos seleccionados con hepatocarcinoma, hemangioendotelioma o metástasis de tumor neuroendocrino<sup>3</sup>.

## 1. CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente y aparece generalmente sobre un hígado cirrótico. Representa la quinta neoplasia más frecuente y la segunda causa de muerte debida al cáncer a nivel mundial, siendo además una de las indicaciones más comunes de TH<sup>2,4</sup>. El TH como tratamiento del CHC permite, no sólo la curación de la enfermedad tumoral, sino también la de la enfermedad hepática subyacente. Los resultados iniciales obtenidos con el TH en este grupo de pacientes no fueron alentadores, obteniéndose elevadas tasas de recurrencia y baja supervivencia (18%-40%), por lo que durante años la

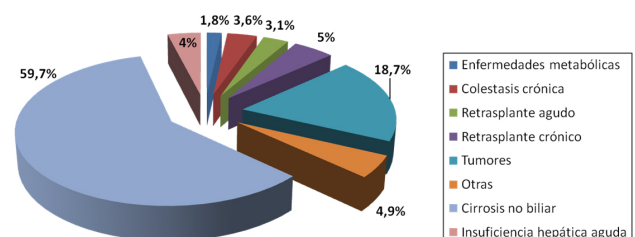


Figura 1

Indicaciones de trasplante hepático.

presencia de CHC se consideró una contraindicación para el TH. Fue en el año 1996 cuando Mazzaferro et al.<sup>5</sup>, publicaron los resultados obtenidos en un estudio en el que analizaron prospectivamente una cohorte de 48 pacientes con CHC pequeño e irsecable sometidos a TH. Aquellos pacientes que cumplían las siguientes condiciones: un nódulo menor de 5 cm o hasta tres nódulos con menos de 3 cm cada uno de ellos (en ausencia de afectación macrovascular o extensión extrahepática) fueron sometidos a TH. Con estos criterios de selección, que posteriormente se denominaron Criterios de Milán, se obtuvieron excelentes resultados, con tasas de supervivencia a los 4 años del 75% y una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 83%. Estos datos fueron reproducidos en otros múltiples grupos de TH a nivel mundial.

En los últimos años se han criticado los criterios de Milán por ser demasiado restrictivos. Es posible que algunos pacientes que sobrepasan estos criterios de forma discreta, puedan aún beneficiarse del TH con resultados similares en términos de supervivencia y recurrencia tumoral. Distintos intentos para expandir los criterios de Milán (Tabla 2) se han desarrollado en los últimos años: Criterios UCSF<sup>6</sup>, Criterios de Asan<sup>7</sup>, Criterios de Kioto<sup>8</sup>, Criterios de la Universidad de Navarra<sup>9</sup>, Criterios de Toronto<sup>10</sup> o los criterios “up-to seven”<sup>11</sup>. En general, implican un aumento del tamaño tumoral y/o número de nódulos permitidos, pero manteniéndose la contraindicación en casos de invasión vascular/metástasis. Aunque las tasas de recidiva tumoral son aceptables con todos estos sistemas, se incrementan de forma progresiva con la carga tumoral existente en el momento del trasplante. Este razonamiento dio lugar a la analogía del “metroticket”: Cuanto más lejos se quiere viajar (en términos de expansión de criterios de Milán), mayor será el precio a pagar (en términos de recidiva tumoral y mortalidad). Por tanto, la mayoría de los grupos siguen utilizando los criterios de Milán, aunque en entornos con mayor disponibilidad de donantes o con utilización de donante vivo, probablemente sea recomendable utilizar criterios expandidos.

El CHC es la indicación que mejor representa la necesidad de un modelo de priorización específico paralelo al sistema MELD, ya que generalmente los pacientes con CHC presentan función hepática conservada, siendo la progresión de la enfermedad tumoral el principal condicionante de mortalidad. Los modelos de priorización más habituales tienen en cuenta aspectos relacionados con la carga tumoral (número de nódulos y tamaño de los mismos). Los pacientes acceden a la lista con una puntuación MELD basal empírica, y posteriormente van recibiendo puntos MELD extra (también empíricamente) conforme transcurre el tiempo en lista de espera. La asignación de puntos MELD varía en cada país e incluso entre diferentes programas de trasplante en el ámbito nacional. La experiencia inicial del modelo norteamericano, en el cual los pacientes con CHC accedían a la lista con una puntuación MELD basal de 22, y recibían 3 puntos MELD extra cada 3 meses en lista de espera, provocó un aumento desmesurado de trasplantes por CHC a expensas de las otras indicaciones<sup>12</sup>. Recientemente, el modelo americano ha sido modificado, y en la actualidad los pacientes con CHC acceden a la lista de espera con su MELD real (habitualmente bajo) y sólo se les asigna los 22 puntos MELD cuando pasan en lista 6 meses. Se ha mantenido la adición de 3 puntos MELD extra cada 3 meses de permanencia en lista a partir de los 6 meses. Este sistema asegura, por un lado, un tiempo en lista razonable para estos enfermos (sin perjudicar al resto de indicaciones), a la vez que se seleccionan para trasplante los pacientes con tumores que presentan un comportamiento biológico menos agresivo, y que responden favorablemente a terapias ablativas loco-regionales mientras permanecen en lista. En Andalucía, el modelo de priorización de pacientes con CHC se asemeja mucho al modelo implantado recientemente en Norteamérica (Tabla 3). Los pacientes ingresan en lista con MELD=15 puntos, y en caso de tumores estadio T2 (nódulo único de 2-5 cm o presencia de 2-3 nódulos) o con alfafetoproteína (AFP) >200, se asigna 1 punto MELD extra cada mes de permanencia en lista. Cuando se alcanza una puntuación MELD de 18 el paciente accede a la lista

Tabla 3. Sistema de priorización en lista de espera de Andalucía para las indicaciones especiales.

	INSUFICIENCIA HEPATOCELULAR	HEPATOCARCINOMA	INDICACIONES ESPECIALES	ASCITIS REFRACTARIA	POLINEUROPATÍA AMIOLIDÓTICA FAMILIAR
LISTA DE ESPERA ELECTIVA	Cirrosis MELD 15-17	Prioridad=15 puntos	Prioridad=15 puntos	Prioridad=15 puntos	Prioridad=15 puntos
	Prioridad= puntuación MELD (Actualización mensual)	Suman 1 punto cada mes	Suman 1 punto cada 3 meses	A los 3 meses se calcula su puntuación MELD-Na	Suman 1 punto cada tres meses en lista
	Cuando alcancen 18 puntos	3 meses	9 meses	9 meses o MELD-Na≥18	9 meses
LISTA DE ESPERA PREFERENTE	Cirrosis MELD≥18	Prioridad=18 puntos	Prioridad=18 puntos	Prioridad= 18 puntos	Prioridad= 18 puntos
	puntuación MELD (Actualización mínima cada 30 días)	Suman 1 punto cada mes en lista hasta los 23 puntos.	Suman 1 punto cada 2 meses en lista hasta los 23 puntos	Utilizar la puntuación más favorable MELD-Na ó MELD Suman 1 punto cada 2 meses hasta los 23 puntos	Suman 1 punto cada 2 meses en lista hasta los 23 puntos

Tabla 2. Criterios utilizados para indicar el trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma<sup>129</sup>.

Autor año	Nombre criterio	Número de nódulos	Diámetro tumoral	PIVKA-II	Validación Prospectiva	n	Resultados dentro de los criterios de Milán	Resultados con el criterio propuesto	p		
Mazzaferro <sup>5</sup> 1996	Milan	1 o ≤ 3	≤ 5 cm o ≤ 3 cm cada uno	-	-	+	48	Tasa Supervivencia 4 años 75% Tasa de Supervivencia libre de recurrencia 4 años 83%			
Mazzaferro <sup>11</sup> 2008	Up-to-seven	NTT+DNM ≤ 7		-	-	+	(130-132)	1556	Tasa Supervivencia 5 años 73,3% Tasa Supervivencia 5 años 71,2%	> 0,05	
Yao <sup>6</sup> 2001	Criterios de UCSF	1 o ≤ 3	≤ 6,5 cm o ≤ 4,5 cm el mayor pero con DTT ≤ 8 cm	-	-	+	(133)	70	Tasa Supervivencia 5 años 72,4% Tasa Supervivencia 5 años 75,2%	0,87	
Herrero 2001 <sup>9</sup>	Criterios de la Universidad de Navarra	1 o 2-3	≤ 6 cm o ≤ 5 cm	-	-	-		160/ 47 con CHC	Tasa supervivencia 5 años 79% Tasa supervivencia libre de recurrencia 3 años 70%	0,334	
Lee <sup>7</sup> 2008	Criterios de Asan	≤ 6	≤ 5cm	-	-	-		221	Tasa recurrencia 3 años 13,6% Tasa Supervivencia 5 años 81,6% Tasa recurrencia 3 años 9,1%	0,554	
Dubay <sup>10</sup> 2011	Criterios de Toronto	No	No	+	-	-		294	Tasa Supervivencia global 5 años 72% Tasa Supervivencia libre de enfermedad 5 años 70%	Tasa Supervivencia global 5 años 70% Tasa supervivencia libre de enfermedad 5 años 66%	0,63
Ito <sup>8</sup> 2007	Criterios de Kyoto	≤ 10	≤ 5 cm	-	+	-		125	Tasa Supervivencia 5 años 86,7% Tasa recurrencia 5 años 4,9%	0,25	

Lista abreviaturas: NTT: Nódulos Tumorales Totales, DNM: Diámetro nódulo Mayor, DTT: Diámetro Tumoral Total.

preferente común y sigue recibiendo 1 punto extra cada mes en lista hasta un máximo de 23 puntos. Existen alternativas múltiples a estos modelos, ninguna de ellas suficientemente validadas. Pomfret et al.<sup>13</sup> propusieron una fórmula que incorpora la AFP, el MELD y el diámetro tumoral máximo; más recientemente, Toso et al.<sup>14</sup> han descrito un modelo pronóstico de riesgo de exclusión de lista que incorpora edad, diámetro tumoral, AFP y etiología de la hepatopatía. En este sentido, si bien el consenso norteamericano establecido en la MELD Exception Study Group Conference (MESSAGE) de 2006<sup>15</sup> solo consideraba los criterios morfológicos (CHC T2) para establecerla priorización, la conferencia de 2010 ya recomienda un modelo pronóstico basado en MELD, AFP, diámetro total de las lesiones y tiempo en lista cumpliendo criterios de Milán.

Sea cual sea el modelo de priorización seguido para pacientes con CHC, la realización de terapias ablativas loco-regionales es recomendable si el tiempo de permanencia en lista esperado es mayor de 6 meses, lo cual ocurre en la mayoría de los programas de trasplante. Con ello se consigue, no sólo evitar la progresión tumoral mientras el paciente espera un donante, sino también disponer de información sobre respuesta al tratamiento empleado, lo cual puede interpretarse como indicador de agresividad biológica del tumor. Finalmente, se debe insistir en una continua monitorización del funcionamiento del sistema de priorización de pacientes con CHC para detectar desigualdades en el acceso al trasplante entre diferentes indicaciones, y así poder adaptar el modelo a los cambios epidemiológicos y demográficos de la población de referencia.

## 2. COLANGIOCARCINOMA

El colangiocarcinoma (CC) representa la segunda neoplasia primaria hepática en frecuencia tras el CHC. Su incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas. En Estados Unidos la incidencia es de entre 3.000 y 4.000 casos/año<sup>16</sup>. En función de su localización, el colangiocarcinoma se puede clasificar en intrahepático (5%-10%) o extrahepático (95%-80%) que a su vez se divide en hiliar (60%-70%), o distal (20%-30%)<sup>17</sup>. El tratamiento curativo de elección del CC tanto intra como extrahepático es la resección quirúrgica completa. Sin embargo, en el momento del diagnóstico sólo un 15%-35% de los pacientes presentan un tumor potencialmente resecable<sup>18</sup>, y en los que se consigue una resección completa la tasa de recurrencia a los dos años es del 63%<sup>18,19</sup>.

El papel del TH en el tratamiento del CC es muy controvertido, debido a las altas tasas de recurrencia y bajas tasas de supervivencia a largo plazo obtenidas en las primeras experiencias. Meyer et al.<sup>20</sup> analizaron retrospectivamente los resultados obtenidos en 207 pacientes trasplantados hepáticos por CC, entre 1968 y 1997. Obtuvieron una tasa de supervivencia a los 5 años del 23% y una tasa de recurrencia tumoral del 51% que en su mayoría (84%) se produjeron en los primeros dos años tras el TH. En 2003 se publicó la experiencia obtenida en TH en CC (tanto intra como extrahepático) en varios centros españoles, estando sus resultados en línea con los anteriores, con tasas de supervivencia a los 5 años del 42% y del 30% para CC extrahepático e intrahepático respectivamente, y tasas de recurrencia del 35% para CC extrahepático y 53% para el CC intrahepático. Son múltiples las series publicadas con resultados similares, los cuales son francamente inferiores a los estándares mínimos exigibles en el

ámbito del TH<sup>20, 21-25</sup>. Por todo ello, el CC se consideró clásicamente una contraindicación formal para el TH.

Los protocolos desarrollados en la Clínica Mayo<sup>16</sup> y en la Universidad de Nebraska<sup>26</sup>, en los que se empleaba tratamiento neoadyuvante con quimio y radioterapia, junto con laparotomía exploradora previa al trasplante, para descartar la presencia de afectación linfática o a distancia, demostraron buenos resultados en cuanto a tasas de supervivencia y recurrencia tumoral en los pacientes con CC hiliar con criterios de irreseccabilidad. En el estudio de la Clínica Mayo<sup>16</sup>, publicado inicialmente, seleccionaron 25 pacientes, 11 de los cuales fueron sometidos a TH, con una tasa de supervivencia del 92%. Sólo un paciente presentó recurrencia de la enfermedad tumoral. Este mismo grupo publicó posteriormente los resultados obtenidos en 38 pacientes con CC hiliar sometidos a TH comparándolos con un grupo control (26 pacientes con CC tratados mediante resección)<sup>19</sup>, en él obtienen altas tasas de supervivencia a largo plazo en el grupo de pacientes trasplantados (82% a los 5 años), mayores que en grupo control (21%), así como una menor recurrencia (13% vs 27%). Sudan et al.<sup>26</sup>, describen una supervivencia global del 45% con sólo dos recurrencias de la enfermedad. Siguiendo estos protocolos, otros autores han obtenido resultados similares<sup>27-31</sup>. En el año 2012 se publicaron los resultados del TH en CC en 12 centros de EE.UU.<sup>32</sup>, siguiendo el protocolo de la clínica Mayo, incluyendo 287 pacientes con CC hiliar. Obtienen una tasa de supervivencia libre de enfermedad del 65% a los 5 años, una tasa de recurrencia del 25% y una tasa de progresión del 11,5% cada 3 meses.

Los resultados del TH en CC hiliar han ido mejorando desde la incorporación del protocolo de la clínica Mayo, y sugieren que pacientes altamente seleccionados<sup>33</sup> con CC hiliar no resecable en estadios precoces, podrían beneficiarse del TH<sup>34,35</sup>. A pesar de todo, estos protocolos no están extendidos y deben restringirse a centros con experiencia, y dentro de protocolos de investigación<sup>1</sup>.

## 3. TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos (TNE), son un grupo heterogéneo de tumores que se originan en distintas localizaciones, páncreas, tracto gastrointestinal y pulmones. Representan el 0,46% de todas las neoplasias malignas<sup>17</sup> y el 2%<sup>36</sup> de las neoplasias del tubo digestivo, con una incidencia en aumento en las últimas décadas (incidencia anual 5-7 cc/100.000 habitantes)<sup>17</sup>.

En líneas generales son tumores que presentan un comportamiento muy variable, existiendo tumores de crecimiento lento con tasas de supervivencia a los 5 años del 75%-99%<sup>17</sup>, y otros de curso más agresivo con supervivencias inferior al 30% sin tratamiento<sup>17,37,38</sup>. Entre 40%-80% de los TNE presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado (40%-93%) seguido por las metástasis óseas (12%-20%) y pulmonares (8%-10%)<sup>17,38</sup>. La presencia de metástasis hepáticas ensombrece el pronóstico de los pacientes con TNE. Aunque la resección de las metástasis hepáticas es el tratamiento de elección para estos pacientes, la resección con intención curativa (aquella que consigue eliminar >90% del volumen tumoral) sólo es posible en el 10%-25% de los pacientes<sup>17,36,38</sup> ya que generalmente son de distribución multifocal y bilateral. Aunque este tipo de resección con intención curativa

umenta la supervivencia en estos pacientes, la tasa de recurrencia es elevada (80% a los 5 años)<sup>36</sup>. Diversos autores han analizado los resultados del TH en este grupo de tumores con tasas de supervivencia que oscilan entre 30%-93%<sup>21,39,55</sup>. En una serie de 103 pacientes con metástasis hepáticas de TNE que se sometieron a TH, se obtuvieron tasas de supervivencia a los 5 años del 47%<sup>56</sup>. En otro estudio realizado sobre pacientes de la base de datos de la United Network of Organ Sharing (UNOS) incluyendo 133 pacientes sometidos a TH por TNE entre 1988-2008, se describieron tasas de supervivencia global al año, a los tres años y a los 5 años del 81%, 65% y 49% respectivamente y tasas de supervivencia libre del enfermedad del 32% a los 5 años<sup>37</sup>. Nguyen et al.<sup>57</sup> encontraron tasas de supervivencia del 57,8% en estos pacientes. En una revisión sistemática se analizaron conjuntamente resultados de 53 estudios, de los cuales 20 fueron incluidos en el análisis final, con 89 pacientes sometidos a TH por TNE<sup>58</sup>. Encontraron tasas de supervivencia global a los 5 años del 44%. En sucesivos estudios multicéntricos se describen tasas de supervivencia a los 5 años del 47% y 52%<sup>55,59,60</sup>. Aunque los resultados en términos de supervivencia global son favorables y no se presentan diferencias estadísticamente significativas en comparación con los obtenidos en el grupo de pacientes trasplantados por CHC, la recurrencia en los TNE es más elevada (31% vs 10%-15%)<sup>37</sup>, de manera que las tasas de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años oscilan entre 11% y 47%<sup>37,54,57,59,61</sup>.

La definición de aquellos factores pronósticos que permitan una adecuada selección de los mejores candidatos para el TH es fundamental para mejorar los resultados en este tipo de tumores<sup>62</sup>. Algunos de los factores de mal pronóstico descritos son: edad >50 años, la presencia de afectación extrahepática en el momento del TH, la necesidad de realizar resecciones amplias del tumor primario, la afectación hepática de más del 50%, la localización del primario a nivel pancreática, los tumores carcinoides, tumores pobremente diferenciados o con alto grado de proliferación celular (Ki67>5%), la invasión de grandes vasos, la presencia de afectación linfática, y la presencia de hepatomegalia<sup>37,47,52,53,55,64</sup>.

Se han propuesto unos criterios muy estrictos para seleccionar pacientes con metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino, candidatos a beneficiarse de TH<sup>47,64</sup> incluyendo enfermedad limitada al hígado, tumor primario identificado y reseca, histología de tumor bien diferenciado, tumor primario que drena al sistema portal, y extensión de la enfermedad hepática <50%, estable durante al menos 6 meses de seguimiento. Con estos estrictos criterios de selección, se han reportado tasas de supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años del 90% y 77% respectivamente. Aunque se ha criticado el hecho de que quizás sean criterios muy restrictivos, ya que, en otros centros, obtienen resultados similares, con criterios menos estrictos<sup>50,52,59,61,64,65</sup>.

Por lo tanto, el TH puede ser una buena opción para el tratamiento de aquellos pacientes seleccionados, con metástasis hepáticas de TNE. Sin embargo, dado que no existen ensayos clínicos que comparen el TH con otras opciones terapéuticas, y que la mayoría de los datos proceden de estudios retrospectivos sin validación externa, se necesitan más estudios para poder establecer exactamente qué pacientes se podrían beneficiar del mismo<sup>38,62</sup>.

#### 4. HEPATOBLASTOMA

El hepatoblastoma (HB) es el tumor hepático primario más frecuente en la población pediátrica y representa aproximadamente el 80% de las neoplasias hepáticas en niños<sup>17,66</sup>. Su incidencia ha ido en aumento en los EE.UU. en los últimos 30 años<sup>67</sup> y, aunque su etiología no es bien conocida, parece asociarse a enfermedades de base genética poco frecuentes (como la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Beckwith-Wiedman) así como al bajo peso al nacer. El pronóstico de este tumor ha ido mejorando a lo largo de las últimas décadas debido a la mejora en los regímenes quimioterápicos, la cirugía y los cuidados postoperatorios.

El papel del TH en estos tumores ha ido cobrando mayor relevancia en las últimas décadas, de manera que en el año 2010 representaba en EE.UU. el 7,5% de las indicaciones de TH en la población pediátrica<sup>67</sup>. El tratamiento de elección para estos pacientes se basa en la resección quirúrgica combinada con tratamiento quimioterápico. Se consiguen así tasas de supervivencia a los 5 años del 80%. Sin embargo, hasta un 60% de los pacientes tienen un tumor irreseca en el momento del diagnóstico<sup>17</sup>. Es en estos pacientes en los que el TH se convierte en la mejor opción terapéutica.

En 2002 la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOPEL) estableció que en aquellos pacientes con un HB irreseca, el TH asociado a quimioterapia previa es el tratamiento de elección. Ya que en estos casos la afectación vascular y la posibilidad de no conseguir una resección del tumor adecuada con márgenes libres condiciona un elevado riesgo de recidiva tumoral<sup>68</sup>. Con este esquema de tratamiento se han obtenido excelentes resultados. Las tasas de supervivencia libres de enfermedad oscilan entre 87%-75% a los 5 años<sup>69,71</sup>. McAteer<sup>72</sup> analizó los resultados de 318 pacientes diagnosticados de HB, de los cuales 53 (16,7%) fueron sometidos a TH con tratamiento quimioterápico previo, con tasas de supervivencia del 86,5% para aquellos pacientes en los que se realizó el TH y del 85,6% en los que no fueron tratados mediante la resección. Cruz et al.<sup>67</sup> describieron también tasas de supervivencia 85,7% a los 5 años. En los pacientes trasplantados por HB, las complicaciones vasculares (trombosis arterial) son más frecuentes que en los trasplantados por enfermedades no tumorales, probablemente en relación con el uso de ciertos quimioterápicos, sobretodo el cisplatino. No hay diferencias entre los dos grupos en cuanto a la incidencia del rechazo y supervivencia del injerto<sup>72-74</sup>.

Se han descrito como factores predictores de supervivencia la presencia de enfermedad metastásica antes del TH y la ausencia de respuesta tumoral al tratamiento quimioterápico. También se han descritos mejores resultados en los pacientes sometidos a TH primario que aquellos sometidos a TH de rescate (supervivencia 82% vs 30% respectivamente)<sup>69</sup>. Es por esto que, en aquellos pacientes en los que la resección es compleja y previsiblemente incompleta, o en los que el tumor está cerca o afecta a grandes vasos, deba considerarse el TH como la mejor opción<sup>69,70</sup>. En definitiva, aunque inicialmente se ha mantenido una actitud de reserva hacia el papel del TH en el tratamiento del HB, se trata de una buena opción terapéutica en aquellos pacientes con un HB no reseca. La presencia de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico no supone una contraindicación para el TH, siempre que responda a quimioterapia previa o que pueda ser reseca.

## 5. OTROS TUMORES HEPÁTICOS

**Hemangioendotelioma:** Es una neoplasia maligna poco frecuente que se origina del endotelio vascular, afecta predominantemente a mujeres y su pronóstico es variable. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, sin embargo hasta en un 90% de los casos se presenta como un tumor multifocal, por lo que en estos casos el TH es la mejor opción de tratamiento con un pronóstico y resultados favorables<sup>17</sup>. Debido a que es una enfermedad poco frecuente, la mayoría de los datos disponibles proceden de series pequeñas de casos. Los resultados oscilan entre tasas de supervivencia del 83% al 55% a los 5 años, con cifras de supervivencia libre de enfermedad del 69% a los 5 años<sup>75-78</sup>. En este tipo de tumor, la afectación linfática, vascular o de enfermedad a distancia, no afectan a los resultados de supervivencia. Por ello, el TH es una buena opción para pacientes con hemangioendotelioma irresecable, incluso en aquellos pacientes con enfermedad a distancia<sup>17</sup>.

**Sarcoma hepático:** El angiosarcoma es un tumor originado del endotelio de los vasos sanguíneos del hígado. A diferencia del hemangioendotelioma es un tumor muy agresivo, de crecimiento rápido con una supervivencia media de 6 meses. Es muy quimiorresistente y se han descrito resultados muy desfavorables tanto en la resección como con el TH, con supervivencias inferiores a 30 meses. En el registro europeo, la supervivencia media de 17 pacientes trasplantados por angiosarcoma es de sólo 7 meses, por lo que se considera una contraindicación para el TH<sup>3,79</sup>.

**Metástasis de carcinoma colorrectal (CCR):** El TH como tratamiento para las metástasis de CCR es aún controvertido. En un estudio piloto prospectivo realizado en Noruega<sup>80</sup> se obtuvieron tasas de supervivencia del 60% a los 5 años, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad al año del 35%. Ningún paciente tuvo supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Por tanto, estos resultados deben ser interpretados con precaución sobre todo en una situación de escasez de órganos. Se ha puesto en marcha un ensayo clínico aleatorizado para estudiar los resultados del TH en pacientes seleccionados con metástasis hepática de CCR, a fin de comprobar si éste consigue aumentar la tasa de supervivencia y mejorar la calidad de vida en este grupo de pacientes (NCT01479608).

## Complicaciones de la hipertensión portal

### 1. ASCITIS REFRACTARIA

La ascitis es la complicación más frecuente de la cirrosis, de manera que hasta el 60% de los pacientes con cirrosis compensada desarrollan ascitis en los 10 años siguientes al diagnóstico<sup>81</sup>. La aparición de esta complicación se asocia a un empeoramiento del pronóstico y de la calidad de vida de los pacientes<sup>82,83</sup>.

La aparición de ascitis ocurre únicamente en aquellos pacientes con hipertensión portal<sup>81</sup> y es secundaria a la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que disminuye la excreción urinaria de sodio. La retención de sodio produce expansión del volumen intracelular y finalmente desarrollo de ascitis y edema. Con la progresión de la enfermedad se altera también la capacidad de excretar agua libre produciéndose

finalmente hiponatremia dilucional e insuficiencia renal<sup>83-85</sup>. La presencia de ascitis leve y fácilmente controlable con tratamiento médico, implica un pronóstico aceptable a corto y medio plazo<sup>83</sup>. Sin embargo, hasta un 10% de los cirróticos desarrollan ascitis refractaria<sup>81</sup>, la cual se asocia a mayor mortalidad (40% y 67% al año y a los dos años respectivamente)<sup>81,82,86</sup>.

La ascitis refractaria es aquella que no puede controlarse con tratamiento diurético a dosis máximas, o cuando el paciente desarrolla efectos adversos al tratamiento que impiden alcanzar sus dosis máximas (ascitis intratable)<sup>87</sup>. El tratamiento estándar de estos pacientes consiste en paracentesis evacuadoras a demanda con reposición de albúmina. En pacientes seleccionados con función hepática conservada puede colocarse un TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)<sup>81-83,87</sup>. Otras opciones, utilizadas con menor frecuencia, son los shunts peritoneo-venosos, shunts quirúrgicos o derivaciones peritoneo-vesicales (alfa-pump). Todas estas terapias, aunque mejoran parcialmente la calidad de vida, no suponen un aumento de la supervivencia<sup>81</sup>.

La ascitis refractaria condiciona un peor pronóstico y mayor mortalidad en el paciente con cirrosis, por lo que debería de considerarse la realización de TH<sup>86</sup>. En estos pacientes, la puntuación MELD no refleja de modo adecuado su riesgo de muerte a corto plazo. La hiponatremia es un factor de mal pronóstico en pacientes con ascitis refractaria<sup>83,86,88,89</sup> y se asocia a una mayor mortalidad independientemente de la puntuación MELD<sup>88,90-92</sup>. Se ha descrito que por cada ascenso de un miliequivalente del sodio sérico la mortalidad pretrasplante se reduce un 7%<sup>90</sup>.

La incorporación del baremo MELD-Na puede ser de utilidad en la priorización de pacientes con ascitis refractaria en lista de espera y MELD bajo<sup>88, 90, 93-101</sup>. No obstante, MELD-Na no es un modelo perfecto ya que, a pesar de que es un parámetro objetivo, puede verse modificado por distintos tratamientos (diuréticos, suero, vaptanes, etc.) por lo que su utilidad y aplicación aún debe de ser más estudiada<sup>83</sup>.

Por todo lo anterior, los pacientes con ascitis refractaria o complicada deberían de ser candidatos para TH como excepción al MELD, por su mortalidad elevada, especialmente, en aquellos pacientes con puntuaciones de MELD bajas, con similares resultados de supervivencia tras el TH<sup>85,93,94</sup>. El sodio sérico es un marcador que se asocia a un peor pronóstico y mortalidad en lista<sup>15,102,103</sup>. En Andalucía, los pacientes con ascitis refractaria acceden a la lista de espera con un MELD basal de 15 puntos, y van incrementando 1 punto extra por cada mes de permanencia en lista. A partir de los 18 puntos (3 meses en lista), es posible aplicarles el MELD-Na, de modo que los pacientes con hiponatremia son priorizados para trasplante.

### 2. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática crónica y recurrente se produce habitualmente en pacientes con insuficiencia hepática avanzada, por lo que son pacientes que ya están adecuadamente priorizados en el sistema MELD. Sin embargo, en algunos de estos pacientes no queda adecuadamente reflejada la gravedad en la puntuación MELD, por lo que al ser la encefalopatía predictor independiente de mortalidad a corto plazo<sup>104,105</sup>, precisan de un sistema de

priorización independiente. Los datos de mortalidad en esta población podrían estar distorsionados debido a la ausencia de un método de cuantificación de la encefalopatía objetivo, reproducible y verificable, y también por la posibilidad de que en muchos casos el tratamiento recibido haya sido subóptimo. Algunos autores han propuesto la necesidad de intubación orotraqueal y el aumento de la presión intracraneal, como variables objetivas para valorar la gravedad de la encefalopatía hepática, pero esta práctica no está extendida y depende en gran medida de la experiencia de cada centro en particular<sup>106</sup>. Se acepta universalmente que la encefalopatía crónica o recurrente impacta negativamente sobre la calidad de vida y es una indicación de trasplante hepático. La priorización en lista debe ser adaptada a cada ámbito demográfico y geográfico, y consensuada en el marco de equipos multidisciplinares<sup>15</sup>. En Andalucía, estos pacientes pueden ser incluidos en lista con indicación por insuficiencia hepática (siguiendo el sistema de priorización MELD), o como indicación especial, si el clínico responsable considera que la puntuación MELD real del paciente no hace justicia a su deterioro clínico, de la calidad de vida y al riesgo de fallecimiento a corto plazo. En este último caso, al igual que en otras indicaciones especiales, el sistema de priorización de la comunidad autónoma andaluza otorga una puntuación MELD inicial de 15 puntos, y un punto extra por cada 3 meses en lista de espera electiva. Adquirida la puntuación MELD de 18 puntos, el paciente pasa a la lista preferente común y recibe un punto MELD por cada dos meses en lista hasta un máximo de 21 puntos.

### 3. HEMORRAGIA RECURRENTE POR HIPERTENSIÓN PORTAL

La hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal es una complicación frecuente en la cirrosis hepática. Aunque en el 90% de los casos puede ser controlada mediante tratamiento endoscópico, farmacológico o mediante la colocación de TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt), un pequeño porcentaje de los pacientes no responde a dichos tratamientos, en cuyo caso la mortalidad es cercana al 100%<sup>107</sup>. Se define hemorragia varicosa refractaria cuando existe un sangrado agudo y grave que requiere intubación orotraqueal o la colocación de balón de Sengstaken, a pesar de un tratamiento endoscópico adecuado y corrección de la coagulopatía, en cuyo manejo se requieren más de 6 concentrados de hematíes en 24h o más de dos concentrados al día durante 3 días<sup>108</sup>. En estos casos, siempre que el TIPS esté contraindicado, el TH podría ser una opción de tratamiento. Sin embargo, actualmente no existen datos suficientes para asignarles una prioridad adicional específica<sup>15,108,109</sup>. Ocasionalmente puede estar justificada esta prioridad, previa valoración por un comité de expertos<sup>109</sup>.

### 4. SÍNDROME HEPATOPULMONAR

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se produce cuando existe una dilatación vascular intrapulmonar anómala que conduce a una alteración en el intercambio de gaseoso en el contexto de una enfermedad hepática y/o hipertensión portal<sup>110,111</sup>. Es una complicación relativamente frecuente con una prevalencia que oscila entre 15%-20%<sup>103</sup>, y que implica un aumento de la morbimortalidad en pacientes cirróticos<sup>110,111</sup>.

El TH representa la mejor opción terapéutica para los pacientes con SHP e hipoxemia severa<sup>112</sup>. Los resultados del TH en estos pacientes en términos de supervivencia son similares a los obtenidos en aquellos pacientes trasplantados sin SHP, y la supervivencia en los pacientes con SHP sometidos a TH es mayor que en aquellos que no se someten a TH<sup>112</sup>. Sin embargo, la historia natural y los factores que condicionan la progresión de la hipoxemia y la mortalidad no están bien caracterizados y no existe una clara asociación entre deterioro de la función hepática y la gravedad del SHP, por lo que la puntuación MELD no calcula de forma adecuada la mortalidad en este grupo de pacientes<sup>15</sup>. Fallon et al.<sup>112</sup> sugirieron que en pacientes con shunt intrapulmonar bien documentado y cirrosis existe un aumento de la mortalidad y que la hipoxemia progresiva es un parámetro fácil de determinar, que podría ser útil para predecir la mortalidad en lista de espera y ayudar en la priorización de estos pacientes. Distintos autores han propuesto que aquellos pacientes con  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, shunt intrapulmonar demostrado y sin otra causa de hipoxemia deberían priorizarse en lista. La hipoxemia es un criterio adecuado para determinar la progresión de la enfermedad en lista de espera, ya que es una variable específica, objetiva y fácil de obtener<sup>15</sup>. Sin embargo, en la actualidad, la mayoría de los grupos de trasplante no utilizan la hipoxemia como factor de priorización, de modo que los pacientes son priorizados de forma similar a otras indicaciones especiales.

## 5. HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

Aunque la evidencia científica deriva de series pequeñas recogidas a lo largo de extensos periodos de tiempo, parece demostrado que en casos seleccionados el trasplante aporta un claro beneficio de supervivencia, evitando la progresión de la anormalidad pulmonar que resultaría en insuficiencia cardíaca derecha y muerte<sup>113</sup>. Los pacientes con una presión media de arteria pulmonar (mPAP)<sup>114</sup>. Por otro lado, los pacientes con mPAP > 45 mmHg sin respuesta al tratamiento médico tienen un pronóstico postrasplante extremadamente malo, por lo que se debe considerar una contraindicación al trasplante. Aunque faltan estudios prospectivos más extensos que confirmen la correlación entre la progresión de la mPAP y la mortalidad en lista de espera, se asume que una mPAP > 35 mmHg justifica la priorización y la concesión de puntos adicionales por su permanencia en lista de espera<sup>15</sup>. Los pacientes en los que la hipertensión portopulmonar está bien controlada con vasodilatadores pulmonares no parecen estar excesivamente penalizados por el MELD, por lo que pueden ser manejados en lista únicamente en función de la gravedad de su hepatopatía<sup>15</sup>.

### Otras excepciones al MELD

#### 1. SÍNDROME DE BUDD-CHIARI

En el Síndrome de Budd-Chiari se produce una obstrucción al flujo de salida hepático, en ausencia de fallo cardíaco derecho o pericarditis constrictiva. Generalmente se produce por trombosis a nivel de las venas suprahepáticas o la vena cava inferior y se caracteriza por el desarrollo de hepatomegalia y ascitis<sup>115</sup>. Su curso evolutivo puede ser crónico y progresivo, con desarrollo de cirrosis, o bien con la aparición de fallo hepático fulminante.

El tratamiento en estos pacientes consiste en tratamiento anticoagulante y diurético, la colocación de un TIPS y el TH<sup>116</sup>. En aquellos pacientes que presentan cirrosis descompensada o que desarrollan fallo hepático el TH podría ser la mejor opción de tratamiento<sup>117-119</sup>. En este grupo de receptores no existen evidencias de que estén mal priorizados con la puntuación MELD. Por lo tanto, no reciben una priorización adicional<sup>109</sup>. Así, aquellos pacientes con Síndrome de Budd-Chiari y fallo hepático fulminante se incluirán en lista como código cero, y en aquellos en los que se desarrolle cirrosis se priorizarán en función de su puntuación MELD<sup>120</sup>.

## 2. COLANGITIS RECURRENTE POR ALTERACIÓN ESTRUCTURAL DE LA VÍA BILIAR

Los pacientes con alteraciones estructurales de la vía biliar tienen un riesgo elevado de episodios de colangitis y sepsis de repetición, con el consecuente deterioro de la calidad de vida. Aunque el TH es la mejor opción cuando no existe una estenosis biliar dominante sugestiva de tratamiento endoscópico, la mayoría de estos pacientes tienen una función hepática conservada, por lo que la puntuación MELD puede no ser adecuada a la hora de priorizarlos. No existe evidencia suficiente para establecer cuál es el criterio objetivo más apropiado para su priorización y, de forma general, se considera que los pacientes con patología estructural de la vía biliar no corregible con episodios de colangitis de repetición y criterios de gravedad, deben recibir prioridad adicional. Así, desde algunos grupos norteamericanos<sup>121</sup> se ha recomendado corregir el MELD del paciente con una equivalencia del 8% de mortalidad, y con un incremento del 8% cada tres meses. Sin embargo, para que este sistema de priorización se aplique, los pacientes deben de cumplir una serie de criterios: (1) Al menos dos episodios de colangitis, demostrándose bacteriemia en al menos 2 hemocultivos o pacientes con complicaciones sépticas de la colangitis (abscesos hepáticos, meningitis bacteriana, endocarditis, osteomielitis); (2) bacteriemia no sea iatrogénica; (3) que los pacientes no tenga prótesis biliares; (4) que el tratamiento antibiótico haya fracasado<sup>121</sup>. El grupo de trasplante español, recomienda adjudicar prioridad adicional a los pacientes con lesión estructural de vía biliar no corregible que hayan presentado colangitis de repetición con criterios de gravedad (shock séptico y/o complicaciones sépticas extrahepáticas) previa valoración por un comité de expertos<sup>109</sup>.

## 3. FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad sistémica, producida por mutaciones en el gen CTFN. Es la enfermedad genética más frecuente en la raza caucásica con una prevalencia de 1/2.000 nacimientos. La principal causa de morbimortalidad está relacionada con el desarrollo de enfermedad pulmonar progresiva, y ésta es precisamente, la principal indicación de trasplante pulmonar. La afectación hepática ocurre en un 3-7% de los pacientes, proporción que aumenta con la edad, de manera que hasta un 10% de los pacientes con más de 16 años presentan enfermedad hepática<sup>122</sup>. El TH está indicado en pacientes con FQ y enfermedad hepática avanzada, obteniéndose buenos resultados en cuanto a supervivencia y mejoría de la calidad de vida<sup>123</sup>.

La realización de espirometría y el cálculo del volumen espiratorio forzado (FEV1) podrían ser herramientas útiles para identificar aquellos pacientes susceptibles de priorización adicional

en la lista de espera. En los pacientes con FQ con función pulmonar conservada (FEV1 > 40%) y enfermedad hepática avanzada, el riesgo de mortalidad está bien estimado por el sistema MELD, sin embargo, aquellos pacientes con deterioro en la función pulmonar (FEV1 < 40%) y aquellos que necesiten un trasplante combinado hígado-pulmón deberían ser priorizados en lista de espera<sup>124</sup>. En los pacientes con disfunción hepática y pulmonar avanzadas los resultados del TH exclusivo no son buenos, debiendo considerarse el trasplante combinado hígado-pulmón<sup>124-126</sup>.

## 4. POLINEUROPATÍA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

La polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) es un trastorno metabólico con herencia autosómica dominante, en la que se produce una mutación en transtirretina (TTR), una proteína transportadora de síntesis hepática. Esta mutación provoca un depósito de amiloide en distintos órganos y tejidos que da lugar a afectación multiorgánica que llevan a la muerte aproximadamente a los 10 años del inicio de los síntomas. Las manifestaciones clínicas más características de esta patología son: neuropatía autonómica periférica, cardiomiopatía, nefropatía, malnutrición y opacidad vítrea.

El TH es el único tratamiento eficaz en esta patología ya que permite eliminar la proteína mutada, y por lo tanto frenar el depósito de amiloide y el deterioro multiorgánico<sup>15</sup>. En estos pacientes la mortalidad no depende de la función hepática, por lo que la puntuación MELD no es capaz de predecir la necesidad de TH. No está bien estudiado cuáles son los factores que determinan el riesgo de muerte de estos pacientes, aunque se han propuesto algunos como el grado de disfunción cardíaca, los parámetros nutricionales y la presencia de polineuropatía, ya que son paciente-específicas, objetivas y fáciles de determinar. Se han realizado distintas propuestas para optimizar la priorización en lista de espera de estos pacientes. El consenso francés<sup>104</sup> acepta la priorización automática, pero ajustada a la evolución de la enfermedad: si el paciente presenta alteración motora, síntomas digestivos o alteración nutricional se adjudica una puntuación que facilita el acceso al trasplante en tres meses, en los casos con polineuropatía sensitivomotora y/o disautonomía se otorga una puntuación que permite el acceso al trasplante en 6 meses. Por último, si el paciente sólo presenta polineuropatía sensorial, la puntuación será la correspondiente a la probabilidad de acceso al trasplante en 12 meses. El modelo norteamericano acepta la priorización con la puntuación MELD correspondiente a una mortalidad del 15% a los 3 meses (incrementándose un 10% cada 3 meses), sin embargo en este grupo es necesaria la confirmación histológica, mediante biopsia hepática de la presencia de la mutación. Además, los pacientes con disfunción cardíaca severa (NYHA IV o FE<40%) deben ser considerados candidatos para trasplante combinado hígado-corazón. En España, el grupo andaluz acepta la priorización automática, mientras que el modelo catalán otorga al paciente con PAF el MELD de su potencial receptor de trasplante dominó<sup>109</sup>. En estos pacientes está claramente establecido que el trasplante solo es beneficioso cuando la enfermedad está poco evolucionada. Entre los factores de mal pronóstico en los pacientes trasplantados por PAF está el inicio tardío de la enfermedad, la presencia de una mutación diferente a la Valina30Metionina, la disautonomía (incontinencia urinaria o hipotensión ortostática), la afectación neurológica avanzada o el índice de masa corporal modificado (índice de masa corporal x albúmina sérica)<sup>127</sup>.

En estos casos existe la posibilidad de realizar el llamado trasplante dominó, mediante el cual, el hígado del paciente con PAF es trasplantado a otro paciente en lista activa de trasplante. Con esta medida se consiguen adecuadas tasas de supervivencia (supervivencia del 91,8% y 88,4% al año y a los 5 años respectivamente), así como "ahorrar" un hígado del pool de donantes. Aunque no es frecuente, se han descritos algunos casos en los que se ha producido el desarrollo de la enfermedad en el receptor a los 7-8 años del trasplante<sup>127</sup>. Se recomienda que estos pacientes deben ser considerados para trasplante dominó siempre que sea posible excepto en aquellos casos en los que el depósito de amiloide se produzca en el hígado<sup>127</sup>.

## 5. POLIQUISTOSIS HEPÁTICA

La poliquistosis hepática aislada es una indicación poco frecuente de trasplante hepático y en rara ocasión supone un aumento de la mortalidad que justifique su priorización en lista. En algunos pacientes supone un importante deterioro en su calidad de vida debido a la aparición de desnutrición, infecciones de repetición e incluso el desarrollo de ascitis<sup>15</sup>. En estos casos se debería de considerar el trasplante hepático como opción terapéutica, aunque no existe suficiente evidencia para recomendar su priorización en lista, por lo que cada caso deberá ser evaluado de forma individual por un comité de expertos<sup>15,109</sup>. En aquellos pacientes con afectación hepatorenal, que desarrollen insuficiencia renal, ésta será la que determine la necesidad de trasplante renal o incluso trasplante combinado hígado-riñón<sup>109</sup>.

## 6. HIPEROXALURIA PRIMARIA

La hiperoxaluria primaria (HP) es una enfermedad de base genética en la que existe un déficit enzimático, que provoca depósitos progresivos de oxalato en distintos órganos. En la HP tipo 1 existe un déficit de la enzima alanina glicoxilato aminotransferasa (AGT), que provoca depósito de oxalato a nivel renal y a medida que la enfermedad progresa, también en otros órganos<sup>122</sup>. La presencia de disfunción renal con necesidad de diálisis acelera la progresión de los depósitos de oxalato a otros niveles, ya que las actuales modalidades de diálisis no consiguen eliminarlos. Existen varios estudios que demuestran que el TH es eficaz en esta enfermedad, sin embargo no existe disfunción hepática y, por lo tanto la puntuación MELD no refleja la verdadera necesidad de trasplante en estos pacientes. El TH precoz en la enfermedad poco evolucionada evita el deterioro multiorgánico y sobre todo el desarrollo de insuficiencia renal, que se asocia a mayor mortalidad. En aquellos pacientes en los que ya se ha desarrollado disfunción renal, el trasplante renal exclusivo provoca daño en el injerto por el depósito de oxalato, por lo que en estos pacientes debe realizarse un trasplante combinado hígado-riñón. Por ello, algunos modelos como el americano exigen la confirmación por biopsia del déficit enzimático y determinan la urgencia según la función renal: en caso de requerir TH o trasplante hepatorenal, pero no diálisis, se asigna el MELD correspondiente al 10% de mortalidad en lista, con incremento cada 3 meses. En los pacientes en diálisis se asigna el MELD que corresponde a un 15% de mortalidad en lista<sup>103</sup>.

## 7. PRURITO REFRACTARIO

El prurito refractario es una manifestación extrahepática frecuente en algunas enfermedades colestásicas. Generalmente se consigue un adecuado control del mismo con los tratamientos médicos. Sin embargo, en algunos pacientes el prurito es refractario a todas las medidas terapéuticas instauradas, lo cual provoca una marcada disminución de la calidad de vida de los pacientes aunque no conlleva un aumento en la mortalidad. Así pues, el prurito refractario incoercible como situación aislada, no se considera criterio de excepción para el TH, sino que debe ser valorado en el contexto de las patologías de base (cirrosis biliar primaria, otras patologías colestásicas) y una vez agotadas todas las demás opciones terapéuticas. Si bien en algunos pacientes la adecuada función hepática no refleja el deterioro en la calidad de vida ocasionado por este síntoma, no se ha llegado a consensuar una recomendación de puntuación suplementaria<sup>15,109,120</sup>.

## 8. ENFERMEDADES METABÓLICAS HEPÁTICAS

Son enfermedades poco frecuentes, por lo que realizar recomendaciones basadas en la evidencia es casi imposible. En aquellos trastornos que conllevan el desarrollo de disfunción hepática y cirrosis, como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson o el déficit de alfa-1-antitripsina, la puntuación MELD/PELD es útil para valorar la necesidad de TH. Para otras enfermedades metabólicas en las que no existe alteración estructural hepática, no hay suficiente evidencia que justifique priorizaciones automáticas, por lo que cada caso debe ser valorado por comités de expertos<sup>15,128</sup>.

## 9. TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA FAMILIAR

También llamado síndrome de Rendu-Osler-Weber, es una enfermedad sistémica caracterizada por la presencia de malformaciones vasculares. La afectación hepática es frecuente con presencia de malformaciones arteriovenosas. La afectación hepática puede manifestarse como insuficiencia cardíaca, hipertensión portal o alteraciones biliares (estenosis) generalmente secundarias a fenómenos isquémicos. En casos de sepsis grave, insuficiencia cardíaca refractaria a tratamiento o hemorragia intrahepática, el TH podría estar indicado. No hay datos suficientes para hacer una priorización automática en estos pacientes<sup>15</sup>. En el sistema norteamericano se ha propuesto asignar un MELD de 40 en aquellos casos con necrosis biliar aguda y un MELD de 22 para los pacientes con fallo cardíaco refractario a tratamiento médico<sup>128</sup>.

## Conclusión

Las indicaciones especiales de TH o excepciones al MELD son situaciones frecuentes en nuestro medio. La priorización en lista debe ser específica para cada una de estas situaciones, y debe asegurar un acceso equitativo al trasplante con respecto a los pacientes con indicaciones convencionales. En nuestro medio, los pacientes con indicaciones especiales reciben empíricamente puntos MELD extra por tiempo de permanencia en lista o por progresión de la enfermedad basal. Es fundamental realizar auditorías periódicas del sistema de priorización para asegurar que respeta los principios éticos más elevados de equidad, urgencia y utilidad. Éste es, probablemente, uno de los mayores retos a los que se enfrentan los profesionales involucrados en el trasplante de órganos.

## Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address e e e,EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.J Hepatol, 2016; 64: 433-485
2. Memoria anual de trasplante hepático 2014. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>.Journal,
3. Ravaioli M, Ercolani G, Neri F, Cescon M, Stacchini G, Del Gaudio M, Cucchetti A,Pinna A D,Liver transplantation for hepatic tumors: a systematic review.World J Gastroenterol, 2014; 20: 5345-5352
4. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact>, consultado 11-01-2016 2012;
5. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A,Gennari L,Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis.N Engl J Med, 1996; 334: 693-699
6. Yao F Y, Ferrell L, Bass N M, Watson J J, Bacchetti P, Venook A, Ascher N L,Roberts J P,Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival.Hepatology, 2001; 33: 1394-1403
7. Lee S G, Hwang S, Moon D B, Ahn C S, Kim K H, Sung K B, Ko G Y, Park K M, Ha T Y,Song G W,Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. Liver Transpl, 2008; 14: 935-945
8. Ito T, Takada Y, Ueda M, Haga H, Maetani Y, Oike F, Ogawa K, Sakamoto S, Ogura Y, Egawa H, Tanaka K,Uemoto S,Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. Liver Transpl, 2007; 13: 1637-1644
9. Herrero J I, Sangro B, Quiroga J, Pardo F, Herraiz M, Cienfuegos J A,Prieto J,Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.Liver Transpl, 2001; 7: 631-636
10. DuBay D, Sandroussi C, Sandhu L, Cleary S, Guba M, Cattral M S, McGilvray I, Ghanekar A, Selzner M, Greig P D,Grant D R,Liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma using poor tumor differentiation on biopsy as an exclusion criterion.Ann Surg, 2011; 253: 166-172
11. Mazzaferro V, Llovet J M, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz M E, Grazi G L, Adam F, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs A K, Troisi R, Rossi M, Gerunda G E, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B,Majno P,Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis.Lancet Oncol, 2009; 10: 35-43
12. Goldberg D, French B, Abt P, Feng S,Cameron A M,Increasing disparity in waitlist mortality rates with increased model for end-stage liver disease scores for candidates with hepatocellular carcinoma versus candidates without hepatocellular carcinoma.Liver Transpl, 2012; 18: 434-443
13. Pomfret E A, Washburn K, Wald C, Nalesnik M A, Douglas D, Russo M, Roberts J, Reich D J, Schwartz M E, Miele L, Lee F T, Florman S, Yao F, Harper A, Edwards E, Freeman R,Lake J,Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Liver Transpl, 2010; 16: 262-278
14. Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman N M, Perneger T, Morel P, Mentha G,Combesure C,A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list.Hepatology, 2012; 56: 149-156
15. Freeman R B, Jr., Gish R G, Harper A, Davis G L, Vierling J, Lieblein L, Klintmalm G, Blazek J, Hunter R,Punch J,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: S128-136
16. De Vreede I, Steers J L, Burch P A, Rosen C B, Gunderson L L, Haddock M G, Burgart L,Gores G J,Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoirradiation for cholangiocarcinoma. Liver Transpl, 2000; 6: 309-316
17. Eghtesad B,Aucejo F,Liver transplantation for malignancies.J Gastrointest Cancer, 2014; 45: 353-362
18. Skipworth J R, Keane M G,Pereira S P,Update on the management of cholangiocarcinoma.Dig Dis, 2014; 32: 570-578
19. Rea D J, Heimbach J K, Rosen C B, Haddock M G, Alberts S R, Kremers W K, Gores G J,Nagorney D M,Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg, 2005; 242: 451-458; discussion 458-461
20. Meyer C G, Penn I,James L,Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients.Transplantation, 2000; 69: 1633-1637
21. Alessiani M, Tzakis A, Todo S, Demetris A J, Fung J J,Starzl T E,Assessment of five-year experience with abdominal organ cluster transplantation.J Am Coll Surg, 1995; 180: 1-9
22. Kaiser G M, Sotiropoulos G C, Jauch K W, Lohe F, Hirner A, Kalff J C, Konigsrainer A, Steurer W, Senninger N, Brockmann J G, Schlitt H J, Zulke C, Buchler M W, Schemmer P, Settmacher U, Hauss J, Lippert H, Hopt U T, Otto G, Heiss M M, Bechstein W O, Timm S, Klar E, Holscher A H, Rogiers X, Stangl M, Hohenberger W, Muller V, Molmenti E P, Fouzas I, Erhard J, Malago M, Paul A, Broelsch C E,Lang H,Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma: a German survey.Transplant Proc, 2008; 40: 3191-3193
23. Shimoda M, Farmer D G, Colquhoun S D, Rosove M, Ghobrial R M, Yersiz H, Chen P,Busuttill R W,Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature.Liver Transpl, 2001; 7: 1023-1033
24. Robles R, Figueras J, Turrion V S, Margarit C, Moya A, Varo E, Calleja J, Valdivieso A, Valdecasas J C, Lopez P, Gomez M, de Vicente E, Loinaz C, Santoyo J, Fleitas M, Bernardos A, Llado L, Ramirez P, Bueno F S, Jaurrieta E,Parilla P,Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma.Ann Surg, 2004; 239: 265-271

25. Robles R, Sanchez-Bueno F, Ramirez P, Brusadin R, Parrilla P, Liver transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 2013; 19: 9209-9215
26. Sudan D, DeRoover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B, Jr., McCashland T, Sorrell M, Tempero M, Langnas A, Radiochemotherapy and transplantation allow long-term survival for nonresectable hilar cholangiocarcinoma. *Am J Transplant*, 2002; 2: 774-779
27. Duignan S, Maguire D, Ravichand C S, Geoghegan J, Hoti E, Fennelly D, Armstrong J, Rock K, Mohan H, Traynor O, Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by liver transplantation for unresectable cholangiocarcinoma: a single-centre national experience. *HPB (Oxford)*, 2014; 16: 91-98
28. Gu J, Bai J, Shi X, Zhou J, Qiu Y, Wu Y, Jiang C, Sun X, Xu F, Zhang Y, Ding Y, Efficacy and safety of liver transplantation in patients with cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2012; 130: 2155-2163
29. Wu Y, Johlin F C, Rayhill S C, Jensen C S, Xie J, Cohen M B, Mitros F A, Long-term, tumor-free survival after radiotherapy combining hepatectomy-Whipple en bloc and orthotopic liver transplantation for early-stage hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*, 2008; 14: 279-286
30. Schmeding M, Neumann U P, Liver transplantation for intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Transplant*, 2013; 18: 1-8
31. Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, Ortiz de Urbina J, Suarez M A, Santoyo J, Castroagudin J F, Varo E, Lopez-Andujar R, Palacios F, Sanchez Antolin G, Perez B, Guiberteau A, Blanco G, Gonzalez-Dieguez M L, Rodriguez M, Varona M A, Barrera M A, Fundora Y, Ferron J A, Ramos E, Fabregat J, Ciria R, Rufian S, Otero A, Vazquez M A, Pons J A, Parrilla P, Zozaya G, Herrero J I, Charco R, Bruix J, "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transplant*, 2014; 14: 660-667
32. Darwish Murad S, Kim W R, Harnois D M, Douglas D D, Burton J, Kulik L M, Botha J F, Mezrich J D, Chapman W C, Schwartz J J, Hong J C, Emond J C, Jeon H, Rosen C B, Gores G J, Heimbach J K, Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*, 2012; 143: 88-98 e83; quiz e14
33. Bismuth H, Revisiting liver transplantation for patients with hilar cholangiocarcinoma: the Mayo Clinic proposal. *Liver Transpl*, 2000; 6: 317-319
34. Salgia R J, Singal A G, Fu S, Pelletier S, Marrero J A, Improved post-transplant survival in the United States for patients with cholangiocarcinoma after 2000. *Dig Dis Sci*, 2014; 59: 1048-1054
35. Gores G J, Gish R G, Sudan D, Rosen C B, Group M E S, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for cholangiocarcinoma or biliary dysplasia. *Liver Transpl*, 2006; 12: S95-97
36. Rossi R E, Burroughs A K, Caplin M E, Liver transplantation for unresectable neuroendocrine tumor liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2014; 21: 2398-2405
37. Gedaly R, Daily M F, Davenport D, McHugh P P, Koch A, Angulo P, Hundley J C, Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg*, 2011; 146: 953-958
38. Alagusundaramoorthy S S, Gedaly R, Role of surgery and transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumor. *World J Gastroenterol*, 2014; 20: 14348-14358
39. Arnold J C, O'Grady J G, Bird G L, Calne R Y, Williams R, Liver transplantation for primary and secondary hepatic apudomas. *Br J Surg*, 1989; 76: 248-249
40. Anthuber M, Jauch K W, Briegel J, Groh J, Schildberg F W, Results of liver transplantation for gastroenteropancreatic tumor metastases. *World J Surg*, 1996; 20: 73-76
41. Dousset B, Saint-Marc O, Pitre J, Soubrane O, Houssin D, Chapuis Y, Metastatic endocrine tumors: medical treatment, surgical resection, or liver transplantation. *World J Surg*, 1996; 20: 908-914; discussion 914-905
42. Pascher A, Steinmuller T, Radke C, Hosten N, Wiedenmann B, Neuhaus P, Bechstein W O, Primary and secondary hepatic manifestation of neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg*, 2000; 385: 265-270
43. Ringe B, Lorf T, Dopkens K, Canelo R, Treatment of hepatic metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: role of liver transplantation. *World J Surg*, 2001; 25: 697-699
44. Routley D, Ramage J K, McPeake J, Tan K C, Williams R, Orthotopic liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors of the liver. *Liver Transpl Surg*, 1995; 1: 118-121
45. Florman S, Toure B, Kim L, Gondolesi G, Roayaie S, Krieger N, Fishbein T, Emre S, Miller C, Schwartz M, Liver transplantation for neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg*, 2004; 8: 208-212
46. Fernandez J A, Robles R, Marin C, Hernandez Q, Sanchez Bueno F, Ramirez P, Rodriguez J M, Lujan J A, Navalon J C, Parrilla P, Role of liver transplantation in the management of metastatic neuroendocrine tumors. *Transplant Proc*, 2003; 35: 1832-1833
47. Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, Romito R, Collini P, Di Bartolomeo M, Fabbri A, Regalia E, Mazzaferro V, Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplant Proc*, 2001; 33: 1537-1539
48. Ahlman H, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wangberg B, Olausson M, Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Ann N Y Acad Sci*, 2004; 1014: 265-269
49. Chan G, Kocha W, Reid R, Taqi A, Wall W, Quan D, Liver transplantation for symptomatic liver metastases of neuroendocrine tumours. *Curr Oncol*, 2012; 19: 217-221
50. Rosenau J, Bahr M J, von Wasielewski R, Mengel M, Schmidt H H, Nashan B, Lang H, Klempnauer J, Manns M P, Boeker K H, Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators of long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation*, 2002; 73: 386-394
51. Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wangberg B, Ahlman H, Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. *Liver Transpl*, 2007; 13: 327-333

52. van Vilsteren F G, Baskin-Bey E S, Nagorney D M, Sanderson S O, Kremers W K, Rosen C B, Gores G J, Hobday T J, Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl*, 2006; 12: 448-456
53. Frilling A, Malago M, Weber F, Paul A, Nadalin S, Sotiropoulos G C, Cicinnati V, Beckebaum S, Bockisch A, Mueller-Brand J, Hofmann M, Schmid K W, Gerken G, Broelsch C E, Liver transplantation for patients with metastatic endocrine tumors: single-center experience with 15 patients. *Liver Transpl*, 2006; 12: 1089-1096
54. Bonaccorsi-Riani E, Apestegui J, Jouret-Mourin A, Sempoux C, Goffette P, Ciccarelli O, Borbath I, Hubert C, Gigot J F, Hassoun Z, Lerut J, Liver transplantation and neuroendocrine tumors: lessons from a single centre experience and from the literature review. *Transpl Int*, 2010; 23: 668-678
55. Sher L S, Levi D M, Wechsler J S, Lo M, Petrovic L M, Groshen S, Ji L, Uso T D, Tector A J, Hamilton A S, Marsh J W, Schwartz M E, Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: Outcomes and prognostic variables. *J Surg Oncol*, 2015;
56. Lehnert T, Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation*, 1998; 66: 1307-1312
57. Nguyen N T, Harring T R, Goss J A, O'Mahony C A, Neuroendocrine Liver Metastases and Orthotopic Liver Transplantation: The US Experience. *Int J Hepatol*, 2011; 2011: 742890
58. Mathe Z, Tagkalos E, Paul A, Molmenti E P, Kobori L, Fouzas I, Beckebaum S, Sotiropoulos G C, Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation*, 2011; 91: 575-582
59. Le Treut Y P, Gregoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, Cherqui D, Castaing D, Ruszniewski P, Wolf P, Paye F, Salame E, Muscari F, Pruvot F R, Baulieux J, Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. *Am J Transplant*, 2008; 8: 1205-1213
60. Le Treut Y P, Gregoire E, Klempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J, Castaing D, Soubrane O, Boillot O, Manton G, Homayounfar K, Bustamante M, Azoulay D, Wolf P, Krawczyk M, Pascher A, Suc B, Chiche L, de Urbina J O, Mejzlik V, Pascual M, Lodge J P, Gruttadauria S, Paye F, Pruvot F R, Thorban S, Foss A, Adam R, For E, Liver transplantation for neuroendocrine tumors in Europe--results and trends in patient selection: a 213-case European liver transplant registry study. *Ann Surg*, 2013; 257: 807-815
61. Gregoire E, Le Treut Y P, Liver transplantation for primary or secondary endocrine tumors. *Transpl Int*, 2010; 23: 704-711
62. Fan S T, Le Treut Y P, Mazzaferro V, Burroughs A K, Olausson M, Breitenstein S, Frilling A, Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)*, 2015; 17: 23-28
63. Nobel Y R, Goldberg D S, Variable Use of Model for End-Stage Liver Disease Exception Points in Patients With Neuroendocrine Tumors Metastatic to the Liver and Its Impact on Patient Outcomes. *Transplantation*, 2015;
64. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J, Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol*, 2007; 47: 460-466
65. Lang H, Schlitt H J, Schmidt H, Flemming P, Nashan B, Scheumann G F, Oldhafer K J, Manns M P, Raab R, Total hepatectomy and liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors of the pancreas - a single center experience with ten patients. *Langenbecks Arch Surg*, 1999; 384: 370-377
66. Khaderi S, Guiteau J, Cotton R T, O'Mahony C, Rana A, Goss J A, Role of liver transplantation in the management of hepatoblastoma in the pediatric population. *World J Transplant*, 2014; 4: 294-298
67. Cruz R J, Jr., Ranganathan S, Mazariegos G, Soltys K, Nayyar N, Sun Q, Bond G, Shaw P H, Haberman K, Krishnamurti L, Marsh J W, Humar A, Sindh R, Analysis of national and single-center incidence and survival after liver transplantation for hepatoblastoma: new trends and future opportunities. *Surgery*, 2013; 153: 150-159
68. Meyers R L, Tiao G, de Ville de Goyet J, Superina R, Aronson D C, Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr*, 2014; 26: 29-36
69. Schnater J M, Aronson D C, Plaschkes J, Perilongo G, Brown J, Otte J B, Brugieres L, Czauderna P, MacKinlay G, Vos A, Surgical view of the treatment of patients with hepatoblastoma: results from the first prospective trial of the International Society of Pediatric Oncology Liver Tumor Study Group. *Cancer*, 2002; 94: 1111-1120
70. Perilongo G, Dall'Igna P, Sainati L, Modern treatment of childhood hepatoblastoma: what do clinicians and pathologists have to say to each other? *Med Pediatr Oncol*, 2002; 39: 474-477
71. Sakamoto S, Kasahara M, Mizuta K, Kuroda T, Yagi T, Taguchi T, Inomata Y, Umeshita K, Uemoto S, Japanese Liver Transplantation S, Nationwide survey of the outcomes of living donor liver transplantation for hepatoblastoma in Japan. *Liver Transpl*, 2014; 20: 333-346
72. McAteer J P, Goldin A B, Healey P J, Gow K W, Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant*, 2013; 17: 744-750
73. Casas-Melley A T, Malatack J, Consolini D, Mann K, Raab C, Flynn L, Woolfrey P, Menendez J, Dunn S P, Successful liver transplant for unresectable hepatoblastoma. *J Pediatr Surg*, 2007; 42: 184-187
74. Czauderna P, Otte J B, Aronson D C, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D, Plaschkes J, Perilongo G, Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric O, Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era--recommendations from the Childhood Liver Tumour Strategy Group of the International Society of Paediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer*, 2005; 41: 1031-1036
75. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied B M, Hallscheidt P, Schirmacher P, Weitz J, Friess H, Buchler M W, Schmidt J, Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer*, 2006; 107: 2108-2121
76. Lerut J P, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D, Boleslawski E, Burroughs A, Selles C F, Jaec D, Pfitzmann R, Salizzoni M, Soderdahl G, Steininger R, Wettergren A, Mazzaferro V, Le Treut Y P, Karam

- V,European Liver Transplant R,The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry.*Ann Surg*, 2007; 246: 949-957; discussion 957
77. Penn I,Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver.*Surgery*, 1991; 110: 726-734; discussion 734-725
78. Madariaga J R, Marino I R, Karavias D D, Nalesnik M A, Doyle H R, Iwatsuki S, Fung J J,Starzl T E,Long-term results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma.*Ann Surg Oncol*, 1995; 2: 483-487
79. Husted T L, Neff G, Thomas M J, Gross T G, Woodle E S,Buell J F,Liver transplantation for primary or metastatic sarcoma to the liver.*Am J Transplant*, 2006; 6: 392-397
80. Hagness M, Foss A, Line P D, Scholz T, Jorgensen P F, Fosby B, Boberg K M, Mathisen O, Gladhaug I P, Egge T S, Solberg S, Hausken J,Dueland S,Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 2013; 257: 800-806
81. European Association for the Study of the L,EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis.*J Hepatol*, 2010; 53: 397-417
82. Senousy B E,Draganov P V,Evaluation and management of patients with refractory ascites.*World J Gastroenterol*, 2009; 15: 67-80
83. Gines P,Cardenas A,The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis.*Semin Liver Dis*, 2008; 28: 43-58
84. Cardenas A,Gines P,[Dilutional hyponatremia, hepatorenal syndrome and liver transplantation].*Gastroenterol Hepatol*, 2008; 31: 29-36
85. Londono M C, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, Garcia-Valdecasas J C, Arroyo V,Gines P,Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation.*Gastroenterology*, 2006; 130: 1135-1143
86. Serste T, Gustot T, Rautou P E, Francoz C, Njimi H, Durand F, Valla D, Lebrech D,Moreau R,Severe hyponatremia is a better predictor of mortality than MELDNa in patients with cirrhosis and refractory ascites.*J Hepatol*, 2012; 57: 274-280
87. Moore K P, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R,Arroyo V,The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club.*Hepatology*, 2003; 38: 258-266
88. Biggins S W, Kim W R, Terrault N A, Saab S, Balan V, Schiano T, Benson J, Therneau T, Kremers W, Wiesner R, Kamath P,Klintermalm G,Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD.*Gastroenterology*, 2006; 130: 1652-1660
89. Hecker R,Sherlock S,Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure.*Lancet*, 1956; 271: 1121-1125
90. Biggins S W, Rodriguez H J, Bacchetti P, Bass N M, Roberts J P,Terrault N A,Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*, 2005; 41: 32-39
91. Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, Inadomi J M,Biggins S W,Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk.*Liver Transpl*, 2011; 17: 129-136
92. Heuman D M, Abou-Assi S G, Habib A, Williams L M, Stravitz R T, Sanyal A J, Fisher R A,Mihas A A,Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death.*Hepatology*, 2004; 40: 802-810
93. Endo K, Iida T, Yagi S, Yoshizawa A, Fujimoto Y, Ogawa K, Ogura Y, Mori A, Kaido T,Uemoto S,Impact of preoperative uncontrollable hepatic hydrothorax and massive ascites in adult liver transplantation.*Surg Today*, 2014; 44: 2293-2299
94. Cimen S, Guler S, Ayloo S,Molinari M,Implications of Hyponatremia in Liver Transplantation.*J Clin Med*, 2014; 4: 66-74
95. Pugliese R, Fonseca E A, Porta G, Danesi V, Guimaraes T, Porta A, Miura I K, Borges C, Candido H, Benavides M, Feier F H, Godoy A, Cardoso R A, Kondo M, Chapchap P,Neto J S,Ascites and serum sodium are markers of increased waiting list mortality in children with chronic liver failure.*Hepatology*, 2014; 59: 1964-1971
96. Samuel D,MELD-Na as a prognostic score for cirrhotic patients: Hyponatremia and ascites are back in the game.*J Hepatol*, 2009; 50: 836-838
97. Ruf A E, Kremers W K, Chavez L L, Descalzi V I, Podesta L G,Villamil F G,Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone.*Liver Transpl*, 2005; 11: 336-343
98. Jenq C C, Tsai M H, Tian Y C, Chang M Y, Lin C Y, Lien J M, Chen Y C, Fang J T, Chen P C,Yang C W,Serum sodium predicts prognosis in critically ill cirrhotic patients.*J Clin Gastroenterol*, 2010; 44: 220-226
99. Gotthardt D, Weiss K H, Baumgartner M, Zahn A, Stremmel W, Schmidt J, Bruckner T,Sauer P,Limitations of the MELD score in predicting mortality or need for removal from waiting list in patients awaiting liver transplantation. *BMC Gastroenterol*, 2009; 9: 72
100. Rahimi-Dehkordi N, Nourijelyani K, Nasiri-Tousi M, Ghodssi-Ghassemabadi R, Azmoudeh-Ardalan F,Nedjat S,Model for End stage Liver Disease (MELD) and Child-Turcotte-Pugh (CTP) scores: Ability to predict mortality and removal from liver transplantation waiting list due to poor medical conditions.*Arch Iran Med*, 2014; 17: 118-121
101. Moini M, Hoseini-Asl M K, Taghavi S A, Sagheb M M, Nikeghbalian S, Salahi H, Bahador A, Motazedian M, Jafari P, Malek-Hosseini S A,Hyponatremia a valuable predictor of early mortality in patients with cirrhosis listed for liver transplantation.*Clin Transplant*, 2011; 25: 638-645
102. Biggins S W, Colquhoun S, Gish R G,Runyon B A,Model for end-stage liver disease (MELD) exception for ascites.*Liver Transpl*, 2006; 12: S88-90

103. Wiesner R, Lake J R, Freeman R B, Gish R G, Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl*, 2006; 12: S85-87
104. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, Chazouilleres O, Duclos-Vallee J C, Duvoux C, Lerut J, Le Treut Y P, Moreau R, Mandot A, Pageaux G, Samuel D, Thabut D, Valla D, Durand F, Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl*, 2011; 17: 1137-1151
105. Stewart CA, Malinchoc M, Kim W R, Kamath P S, Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*, 2007; 13: 1366-1371
106. Ham J, Gish R G, Mullen K, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatic encephalopathy. *Liver Transpl*, 2006; 12: S102-104
107. Comar K M, Sanyal A J, Portal hypertensive bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*, 2003; 32: 1079-1105
108. Sheiner P, Gish R G, Sanyal A, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portal hypertensive gastrointestinal bleeding. *Liver Transpl*, 2006; 12: S112-113
109. Llado L, Bustamante J, en nombre del grupo de trabajo de la Sociedad Espanola de Trasplante Hepatico. Electronic address i u e, [IV Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation 2012. Exceptions to model for end-stage liver disease in prioritizing liver transplantation]. *Gastroenterol Hepatol*, 2014; 37: 83-91
110. Porres-Aguilar M, Bartolome S D, Duarte-Rojo A, MELD exception for liver transplantation in portopulmonary hypertension: current implementation and future considerations. *Ann Hepatol*, 2014; 13: 719-721
111. Porres-Aguilar M, Gallegos-Orozco J F, Hepatopulmonary syndrome: Is it time to redefine the MELD exception score for better organ allocation and outcomes? *Ann Hepatol*, 2014; 13: 468-470
112. Fallon M B, Mulligan D C, Gish R G, Krowka M J, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*, 2006; 12: S105-107
113. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N, Portopulmonary hypertension: an update. *Liver Transpl*, 2012; 18: 881-891
114. Krowka M J, Fallon M B, Mulligan D C, Gish R G, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for portopulmonary hypertension. *Liver Transpl*, 2006; 12: S114-116
115. Valla D C, Primary Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*, 2009; 50: 195-203
116. Mancuso A, An update on the management of Budd-Chiari syndrome: the issues of timing and choice of treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015; 27: 200-203
117. Shaked A, Goldstein R M, Klintmalm G B, Drazan K, Husberg B, Busuttil R W, Portosystemic shunt versus orthotopic liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Surg Gynecol Obstet*, 1992; 174: 453-459
118. Hemming A W, Langer B, Greig P, Taylor B R, Adams R, Heathcote E J, Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg*, 1996; 171: 176-180; discussion 180-171
119. Seijo S, Plessier A, Hoekstra J, Dell'era A, Mandair D, Rifai K, Trebicka J, Morard I, Lasser L, Abraldes J G, Darwish Murad S, Heller J, Hadengue A, Primignani M, Elias E, Janssen H L, Valla D C, Garcia-Pagan J C, European Network for Vascular Disorders of the L, Good long-term outcome of Budd-Chiari syndrome with a step-wise management. *Hepatology*, 2013; 57: 1962-1968
120. Washburn W K, Gish R G, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for severe pruritus. *Liver Transpl*, 2006; 12: S119
121. Gores G J, Gish R G, Shrestha R, Wiesner R H, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for bacterial cholangitis. *Liver Transpl*, 2006; 12: S91-92
122. Horslen S, Gish R G, McDonald R, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for primary hyperoxaluria. *Liver Transpl*, 2006; 12: S117-118
123. Mendizabal M, Reddy K R, Cassuto J, Olthoff K M, Faust T W, Makar G A, Rand E B, Shaked A, Abt P L, Liver transplantation in patients with cystic fibrosis: analysis of United Network for Organ Sharing data. *Liver Transpl*, 2011; 17: 243-250
124. Horslen S, Sweet S, Gish R G, Shepherd R, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for cystic fibrosis. *Liver Transpl*, 2006; 12: S98-99
125. Grannas G, Neipp M, Hoepfer M M, Gottlieb J, Luck R, Becker T, Simon A, Strassburg C P, Manns M P, Welte T, Haverich A, Klempnauer J, Nashed B, Strueber M, Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation*, 2008; 85: 524-531
126. Desai C S, Gruessner A, Habib S, Gruessner R, Khan K M, Survival of cystic fibrosis patients undergoing liver and liver-lung transplantations. *Transplant Proc*, 2013; 45: 290-292
127. Pomfret E, Gish R G, Brandhagen D, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for familial amyloidotic polyneuropathy. *Liver Transpl*, 2006; 12: S100-101
128. McDiarmid S, Gish R G, Horslen S, Mazariegos G V, Model for end-stage liver disease (MELD) exception for unusual metabolic liver diseases. *Liver Transpl*, 2006; 12: S124-127
129. Guerrero-Misas M, Rodriguez-Peralvarez M, De la Mata M, Strategies to improve outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving a liver transplantation. *World J Hepatol*, 2015; 7: 649-661
130. Lei J Y, Wang W T, Yan L N, Up-to-seven criteria for hepatocellular carcinoma liver transplantation: a single center analysis. *World J Gastroenterol*, 2013; 19: 6077-6083

131. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, Guido M, del Rio Martin J, Schiano T, Cillo U, Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl*, 2009; 15: 1278-1287

132. de Ataíde E C, Garcia M, Mattosinho T J, Almeida J R, Escanhoela C A, Boin I F, Predicting survival after liver transplantation using up-to-seven criteria in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*, 2012; 44: 2438-2440

133. Duffy J P, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer D G, Ghobrial R M, Lipshutz G, Yersiz H, Lu D S, Lassman C, Tong M J, Hiatt J R, Busuttil R W, Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg*, 2007; 246: 502-509; discussion 509-511

# ESTRATEGIAS ACTUALES DE CRIBADO DE HEPATOCARCINOMA

## CURRENT STRATEGIES HEPATOCELLULAR CARCINOMA SCREENING

I.Carmona-Soria, P. Cordero-Ruiz

UCG Aparato Digestivo. Unidad de Hepatología. Hospital Virgen Macarena-Virgen del Rocío. Sevilla.

### Resumen

El hepatocarcinoma (CHC) constituye un importante problema de salud debido a su alta tasa de mortalidad. En los últimas décadas se ha producido un incremento en su incidencia, debido en gran medida a la evolución de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Pero también hemos asistido a una notable mejoría en los métodos diagnósticos disponibles, así como en las distintas opciones terapéuticas. Para poder aplicar los tratamientos que suponen una mejoría significativa de la supervivencia es fundamental el diagnóstico precoz de la enfermedad tumoral. Para ello, y dado el carácter asintomático de la neoplasia en estadios iniciales, es fundamental la implementación de un programa de cribado. El CHC es un tumor que cumple los criterios que establece la OMS para la realización de cribado. Sin embargo, la dificultad en el diseño de estudios de alta calidad hace que la evidencia que avale esta estrategia sea muy limitada. Están perfectamente establecidos la población diana (de alto riesgo de desarrollar el tumor) así como la técnica diagnóstica (ecografía abdominal con periodicidad semestral). Con todo ello, las principales guías de práctica clínica recomiendan la realización de programas de cribado para poder diagnosticar tumores en estadios iniciales, susceptibles de los mejores tratamientos para aumentar la supervivencia de los pacientes.

**Palabras clave:** hepatocarcinoma, cribado, ecografía.

### CORRESPONDENCIA

Isabel Carmona Soria  
icarmonasoria@gmail.com

### Abstract

Hepatocarcinoma (HCC) is a major health problem due to its high mortality rate. In recent decades there has been an increase in its incidence, largely due to the evolution of patients infected with hepatitis C virus (HCV). But we have also witnessed a marked improvement in the diagnostic methods available, as well as in the different therapeutic options. In order to apply the treatments that suppose a significant improvement in survival rates, the early diagnosis of the tumor disease is essential. For this reason, and given the asymptomatic nature of neoplasia in early stages, the implementation of a screening program is essential. The HCC is a tumor that meets the criteria established by the WHO for screening. However, the difficulty in designing high-quality studies makes the evidence to support this strategy very limited. The target population (at high risk of developing the tumor) and the diagnostic technique (abdominal ultrasound with a bi-annual periodicity) are well established. Therefore, the main guidelines of clinical practice recommend screening programs to diagnose tumors in early stages, susceptible to the best treatments to increase patients' survival.

**Keywords:** hepatocarcinoma, screening, ultrasound.

### Introducción

El hepatocarcinoma (CHC) es una de las causas de muerte más frecuente en cirróticos<sup>1</sup>. Su incidencia ha ido en aumento, como consecuencia de la evolución de la enfermedad hepática en los pacientes infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) y por el aumento de la incidencia de la enfermedad hepática por depósito de grasa (NAFLD)<sup>2,3</sup>. En las últimas décadas, se han producido notables avances en su manejo con la mejoría de las técnicas diagnósticas no invasivas. Pero sobre todo, ha sido posible establecer una estrategia terapéutica, encaminada a estandarizar las mejores opciones en función del pronóstico, dado no sólo lo por las características del tumor sino también por el estadio en que se encuentra la

enfermedad hepática subyacente<sup>4</sup>. El objetivo del tratamiento es prolongar la supervivencia de los pacientes, independientemente de la progresión de la enfermedad tumoral<sup>5</sup>. Aunque la historia natural de esta neoplasia no es del todo conocida y difiere según la etiología de la enfermedad hepática, en la mayoría de los pacientes presenta un periodo silente desde que se inicia el tumor hasta la aparición de los síntomas<sup>6</sup>. El pronóstico es indudablemente mejor en los pacientes diagnosticados en los estadios iniciales de la enfermedad, candidatos a recibir opciones de tratamiento curativos. Para realizar el diagnóstico de la enfermedad en fase pre-sintomática, es necesario la búsqueda pro-activa de la enfermedad mediante la realización de cribado<sup>5</sup>.

Las principales guías de práctica clínica -AASLD<sup>7</sup>, EASLD<sup>8</sup>, Consenso Español<sup>9</sup> - incluyen en sus recomendaciones la necesidad de realizar programas de cribado en poblaciones seleccionadas de pacientes (alto riesgo) para aumentar la supervivencia de los pacientes con CHC.

### Objetivo del cribado: aumentar la supervivencia

Según los criterios de la OMS, el cribado se define como la realización repetida de un test diagnóstico con el fin de reducir la mortalidad asociada a una determinada neoplasia. Para ello, es necesario que la enfermedad que queremos diagnosticar tenga una fase pre-sintomática, en la que es posible su diagnóstico precoz, así como la existencia de un tratamiento específico que aplicado en esta fase inicial de la enfermedad redunde en una mayor tasa de curación y por tanto, en una reducción de su mortalidad<sup>10</sup>. Los requisitos necesarios para poder considerar el cribado se resumen en la [tabla 1](#).

El CHC es la neoplasia más frecuente en los pacientes cirróticos y una de las principales causas de muerte en este grupo de pacientes, y cumple todos los criterios para la realización de un programa de cribado<sup>10,11</sup>.

Sin embargo, la evidencia que avala la realización de cribado en CHC es muy limitada. Ello es debido a la dificultad de diseño de estudios aleatorizados controlados, debido fundamentalmente

Tabla 1. Criterios de la OMS de cribado de neoplasias.

Criterios de la OMS Cribado Neoplasias	CHC
Elevada frecuencia	✓
Alta morbi-mortalidad	✓
Población de riesgo	✓
Técnica diagnóstica segura, aceptada, precio asumible	✓
Tratamiento efectivo que reduce mortalidad si diagnóstico precoz	✓

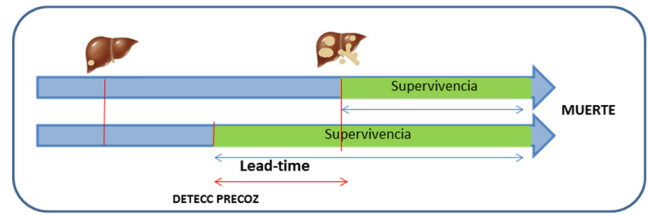


Figura 1A

Sesgo de adelanto del diagnóstico.

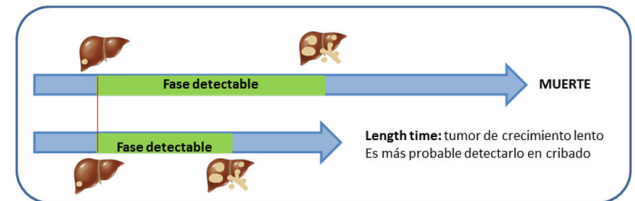


Figura 1B

Sesgo de duración de la enfermedad.

a las características de la enfermedad. Así, la incidencia e historia natural de la neoplasia es variable dependiendo del área geográfica estudiada, así como de la etiología de la hepatopatía subyacente. Además, al tratarse de estudios de seguimiento prolongados, hay que tener en consideración la evolución tanto en los métodos diagnósticos como sobre todo en los tratamientos, que influyen de forma muy significativa en la supervivencia de los pacientes<sup>5</sup>.

Todos los estudios de cribado llevan de forma inherente numerosos sesgos. En primer lugar, hay un sesgo evidente de selección, ya que los sujetos que suelen acceder a participar en estos programas de despistaje suelen tener una especial preocupación por su estado de salud (lo que sin duda lleva asociado unos hábitos de vida más saludables). El sesgo de adelanto de diagnóstico (lead-time) se produce cuando diagnosticamos el tumor en una fase precoz, pero éste no tiene influencia en la evolución del paciente (supervivencia). Pero al realizar el diagnóstico antes de la aparición de los síntomas nos puede llevar a determinar de forma errónea una mayor supervivencia de estos pacientes (Figura 1A). El sesgo de duración de la enfermedad (length-time) se produce al existir una probabilidad mayor de detectar durante el programa de cribado tumores de evolución más lenta (y con mejor pronóstico) que aquellos que cursan de forma más agresiva (Figura 1B). Finalmente, el sobrediagnóstico se produce cuando se diagnostican tumores que no tendrían ninguna influencia en la supervivencia del paciente<sup>11</sup>.

Hasta el momento, sólo se han publicado dos estudios que evalúan con un diseño prospectivo y aleatorizado el efecto del cribado en la supervivencia. Los dos fueron realizados sobre poblaciones de pacientes asiáticos infectados por el virus de la hepatitis B (VHB), lo que hace que sus resultados no puedan generalizarse al resto de las etiologías. Sobre una población de más de 5000 pacientes portadores de VHB, Chen et al diseñaron

un estudio aleatorizado en el que evaluaron el impacto que la determinación de alfa-fetoproteína (AFP) (con un umbral en 20 ng/l) tenía sobre la supervivencia del grupo de estudio, frente a un grupo control en el que no se realizó ninguna intervención. Los pacientes fueron seguidos entre 1989 y 1995. El diagnóstico de CHC fue significativamente más frecuente en el grupo de estudio, si bien ello no se asoció a un aumento de la supervivencia<sup>12</sup>. El segundo estudio, realizado en Shangai sobre más de 18.000 pacientes infectados por el VHB, utilizó como método de cribado la ecografía y AFP semestral. Los pacientes aleatorizados al grupo de intervención mostraron una adherencia al cribado del 58%. La mortalidad asociada a CHC se redujo un 37 % en los pacientes que se sometieron al cribado con respecto a los del grupo control<sup>13</sup>. Este estudio ha sido muy cuestionado por la metodología estadística utilizada, si bien es el único que ofrece resultados positivos sobre el cribado<sup>14</sup>.

La realización de un estudio que demostrara de forma robusta la eficacia del cribado para reducir la mortalidad asociada a CHC es hoy día inviable. Por una parte, sería necesaria una muestra muy amplia (más de 10.000 pacientes), que incluso precisaría ser mayor para poder estratificar en función de los factores de riesgo (por ejemplo, etiología). Además, el seguimiento debería ser muy prolongado, lo que añadiría mayor dificultad en su viabilidad. Pero sobre todo, estaría muy dificultado el reclutamiento de pacientes, que difícilmente otorgarían su consentimiento cuando fueran informados sobre la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz que pudiera mejorar el pronóstico de su enfermedad. Además, la realización de ecografías abdominales, muy frecuentes en la práctica clínica con otra indicación, tendría un efecto de contaminación sobre el grupo control<sup>15</sup>. En la práctica, la percepción por parte de la mayor parte de los médicos de la bondad de realizar cribado a estos pacientes hace que desde el punto de vista ético, la realización de este tipo de estudios sea imposible en este momento.

Es por esto que la mayor parte de la evidencia disponible hasta el momento procede de estudios observacionales, la mayor parte retrospectivos, que analizan en poblaciones y etiologías muy concretas (mayoría de asiáticos y VHB) el diagnóstico de CHC mediante programas de cribado. En una revisión sistemática que recoge los estudios publicados hasta el momento, se concluye que el cribado se asocia a un mayor número de diagnósticos, en un estadio más precoz de la enfermedad, y por tanto con mejores opciones de tratamiento y mayor supervivencia<sup>16</sup>. De forma similar, en un metaanálisis reciente se demuestra una supervivencia más prolongada en pacientes sometidos a cribado, como consecuencia de un diagnóstico precoz que permite mejores opciones de tratamiento<sup>17</sup>. En cualquier caso, estos resultados hay que interpretarlos teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas que presentan este tipo de estudios, en los que se incluyen poblaciones de pacientes heterogéneas, que en ocasiones no son susceptibles de tratamiento (por ejemplo, pacientes en estadio C de Child-Pugh), con un seguimiento y tratamiento no estandarizado. Además, y como ocurre siempre con estos estudios, con los sesgos de selección, lead-time y length-time. En ninguno de ellos se analizan los efectos deletéreos que la realización del cribado tiene sobre los pacientes (realización de exploraciones innecesarias, complicaciones, repercusión psicológica, etc).

La repercusión del cribado en la “práctica clínica real” ha sido evaluado en un estudio multicéntrico danés, en el que se analizaron más de 1000 pacientes diagnosticados de CHC entre los años 2005 y 2012, de los cuales sólo un 27% procedían de un programa de cribado. En este grupo, los pacientes tenían una cirrosis o hepatitis viral con más frecuencia que los que fueron diagnosticados sin cribado. Los tumores diagnosticados durante el cribado fueron de tamaño significativamente menor y con menor elevación de los niveles de AFP. Así mismo, el diagnóstico se realizó en un estadio inicial (0 o A de la BCLC), con lo que pudieron recibir opciones de tratamiento curativos, con una supervivencia significativamente superior a 1, 3 y 5 años. Estos resultados se mantuvieron cuando se realizó ajuste para el sesgo de lead-time. El análisis multivariante demostró que el cribado fue un factor de riesgo independiente para la mortalidad asociada al tumor (HR 0,51, 95% IC 0,39–0,67)<sup>18</sup>.

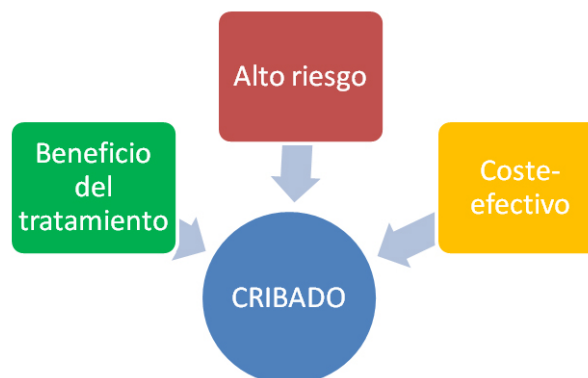
En un estudio similar, realizado en nuestro país, se analizaron 705 pacientes con CHC, de los cuales más el 47% fueron diagnosticados dentro de un programa de cribado. Estos pacientes presentaban al diagnóstico un tamaño significativamente menor. Al estar en un estadio precoz, pudieron recibir las mejores opciones de tratamiento<sup>19</sup>.

## Población diana: pacientes de alto riesgo

La aplicación del cribado debe llevarse a cabo en los pacientes que presenten un elevado riesgo de desarrollar el tumor, siempre y cuando pudieran ser susceptibles de recibir un tratamiento específico en el caso en que se realizara el diagnóstico. Además, esta estrategia de vigilancia y tratamiento debería presentar una relación coste-eficacia favorable<sup>5</sup> (Figura 2).

### Beneficio del tratamiento

Los pacientes con CHC susceptibles de recibir un tratamiento específico incluirían los cirróticos en estadio A y B de Child-Pugh, en ausencia de otras descompensaciones de la enfermedad hepática (encefalopatía hepática recurrente, PBE, malnutrición...) no incluidas en el MELD o Child-Pugh y que constituyen, por sí mismas, un factor de mal pronóstico. La



**Figura 2** Población diana para el cribado.

presencia de estas complicaciones o una insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh C) justificarían la valoración de un trasplante hepático, y en el caso de ser diagnosticado un CHC no modificaría la actitud terapéutica. La excepción la constituyen los pacientes con insuficiencia hepática avanzada que están en lista de espera de trasplante, en los que el diagnóstico de un CHC podría modificar la actitud terapéutica (priorización del trasplante o contraindicación). Para poder recibir un tratamiento en caso de diagnóstico de CHC, los pacientes incluidos en el programa de cribado no deberían padecer ninguna otra co-morbilidad extrahepática que pudiera condicionar su pronóstico<sup>5,7,9</sup>.

### Población de alto riesgo

La cirrosis hepática constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo de CHC. No se dispone de datos de incidencia en pacientes no cirróticos portadores de otras hepatopatías. Pero no todos los pacientes con cirrosis presentan el mismo riesgo de desarrollar el tumor. La edad, el sexo, la etiología de la hepatopatía, así como la actividad replicativa viral, niveles de ALT, AFP y función hepática se relacionan con el riesgo de CHC<sup>5</sup>.

De forma general, en la guía de la AASLD se recomienda realizar cribado de CHC cuando la incidencia del mismo sea superior al 1,5-2% anual en pacientes cirróticos y de un 0,2% en pacientes con infección por VHB<sup>7</sup>.

El riesgo de desarrollar esta neoplasia depende también de la etiología de la hepatopatía subyacente. Así, la infección por VHB constituye el principal factor de riesgo, debido al efecto carcinogénico que el virus tiene independientemente de la presencia de una cirrosis establecida. Los pacientes asiáticos infectados por VHB deberían incluirse en programas de cribado por encima de los 40 años en el caso de los varones y de los 50 en mujeres. Esta recomendación se hace extensiva también a los pacientes africanos o afroamericanos, así como en aquellos casos en que además de la infección el paciente tenga un antecedente familiar de CHC. Los pacientes con cirrosis deben realizar cribado independientemente de la actividad replicativa del VHB<sup>7</sup>.

En el caso de los pacientes con infección por VHC, el cribado sólo se aconseja en el caso de cirrosis establecida. Sin embargo, la dificultad para establecer la distinción entre la fibrosis en puentes y la cirrosis (tanto por histología como por métodos no invasivos) hace que la recomendación se haga extensiva también a este grupo de pacientes<sup>7</sup>.

Por último cualquier paciente con cirrosis hepática, independientemente de su etiología, presenta elevado riesgo de desarrollar CHC por lo que debería ser incluido en programas de cribado.

Se han desarrollado numerosos scores de riesgo basados en estos factores, estudiados para etiologías concretas (la mayoría de ellos en pacientes con VHB). Sin embargo, no han sido validados para poder generalizar su uso (Tabla 2)<sup>20-26</sup>. Yeh et al realizaron un estudio para evaluar el cribado de CHC poblacional guiado por un score de riesgo en una población de Taiwan. Los pacientes entre 45 y 69 años, en los que se detectaba alto riesgo de desarrollar CHC (basándose en un score en el que se incluía la presencia de

Tabla 2. Criterios de la OMS de cribado de neoplasias.

Población	Variables	Referencia
VHB	Edad, ALT, HBeAg, Sexo, DNA-VHB	Yang <sup>20</sup>
VHB	Edad, albúmina, Bilirrubina, DNA-VHB, Cirrosis hepática (sí o no)	Wong <sup>21</sup>
VHB	Edad, sexo, DNA-VHB, Cirrosis hepática, mutación pre-core	Yuen <sup>22</sup>
VHC	ALT, AFP, Edad, Plaquetas	El Serag <sup>23</sup>
VHC con RVS	Edad, Sexo, Plaquetas, AFP, Fibrosis, Diabetes (sí o no)	Chang <sup>24</sup>
Población general	Edad, Sexo, consumo alcohol, IMC, diabetes (sí o no), consumo café, hepatitis B, hepatitis C	Michikawa <sup>25</sup>
Lista espera Trasplante	Edad, diabetes, Raza, Etiología hepatopatía, sexo, función hepática (Child-Pugh)	Fleming <sup>26</sup>

anti-VHC, HBsAg, niveles de ALT y AST > 45 UI/l o AFP > 20 ng/ml y cifra de plaquetas) fueron invitados a realizar un cribado de CHC mediante la realización de ecografía. Los pacientes que fueron diagnosticados del tumor dentro del programa de cribado presentaron una reducción en la mortalidad asociada al tumor del 31% en comparación con los que no participaron en el cribado<sup>27</sup>.

Algunos de estos scores también incluyen el valor de la rigidez hepática medida por elastografía de transición (ET). Jung et al. demostraron en un estudio cómo la tasa acumulada de incidencia de CHC se incrementaba de forma significativa con el aumento de la rigidez hepática. De forma adicional, los pacientes en los que a lo largo del tiempo empeoraba su fibrosis (aumento de la rigidez) incrementaban también el riesgo de desarrollo del tumor<sup>28</sup>. Ello permite, además de estratificar inicialmente el riesgo de los pacientes, evaluarlos a lo largo del tiempo. Otros scores incluyen entre las variables de riesgo de CHC el diámetro del bazo, niveles de plaquetas y rigidez hepática<sup>29</sup>. En un estudio prospectivo realizado sobre pacientes con hepatitis C se identificaron como variables independientes de riesgo de CHC la edad, sexo varón, presencia de cirrosis, rigidez hepática y niveles de albúmina<sup>30</sup>. Finalmente, el uso de la ET, ampliamente extendida en la práctica clínica, permite identificar pacientes con cirrosis hepática que no habían sido diagnosticados por otros métodos no invasivos (cirrosis hepática subclínica), y que por tanto, presentan riesgo de desarrollar CHC. En pacientes con hepatitis crónica C, un umbral de 13 kpa permitió identificar a los pacientes que tenían una tasa de incidencia acumulada de CHC significativamente mayor que los que no tenían cirrosis subclínica<sup>31</sup>.

**Relación coste-efectividad favorable**

La implementación de un programa de cribado para detectar precozmente CHC tendrá una relación coste-efectividad favorable siempre y cuando exista posibilidad de instaurar un tratamiento que sea efectivo prolongando la supervivencia del paciente. A pesar de no disponer de datos experimentales que confirmen ésto, los modelos matemáticos que evalúan los distintos escenarios de detección y tratamiento confirman que el seguimiento semestral de los pacientes en riesgo triplica el número de CHC tratables, evitando muertes (en comparación con ausencia de seguimiento)<sup>32</sup>.

**Instrumentos de cribado**

Una vez identificada la población de pacientes en riesgo que podrían beneficiarse de un tratamiento precoz que aumentara la supervivencia, deberá llevarse a cabo el cribado utilizando la ecografía. Ésta es una técnica inocua, bien aceptada, con adecuados valores de sensibilidad (60%-80%) y especificidad (>90%) para el diagnóstico de CHC<sup>33</sup>. La base racional para establecer el intervalo de cribado es el tiempo estimado de duplicación tumoral (2-4 meses)<sup>34</sup>.

En un metaanálisis se demuestra que los programas de cribado basados en ecografía presentan una elevada precisión en el diagnóstico de CHC en cualquier estadio, con una sensibilidad global del 94% y una especificidad del 94%. Sin embargo, los valores de sensibilidad disminuyen al 64% para el diagnóstico de CHC precoz. El análisis de de metaregresión demuestra una sensibilidad significativamente superior para el diagnóstico de CHC precoz cuando el intervalo entre las exploraciones es de 6 meses<sup>33</sup>. Otros estudios más recientes demuestran también la superioridad de la estrategia semestral frente a anual<sup>35</sup>. Sin embargo, el acortar el tiempo de seguimiento a 3 meses no tiene impacto en términos de supervivencia<sup>36</sup>.

En cuanto a las determinaciones serológicas, la técnica más estudiada ha sido la AFP. Los estudios realizados utilizando esta estrategia demuestran su bajo rendimiento para el diagnóstico precoz de CHC. El punto de corte de 10-20 mg/ml es el que se ha establecido en los estudios de cribado. Sin embargo, los valores de sensibilidad y especificidad son muy bajos (en estudios prospectivos el rendimiento diagnóstico es aún menor, con S < 25% y E 79%). Los niveles de AFP se elevan cuando el tumor está en un estadio evolutivo avanzado, y además, puede elevarse en situaciones en que no hay ninguna lesión tumoral<sup>37</sup>. Por todo ello, en las principales guías se desaconseja su uso como método de cribado<sup>7-9</sup>.

Otros marcadores serológicos, como al AFP ligada a lectina, des-gamma-carboxi protrombina, Golgi protein-73, glypican-3 o Dickkopf-1 se han evaluado para el diagnóstico precoz de CHC, aunque adolecen de las mismas limitaciones que la AFP<sup>9</sup>.

**Adherencia al cribado**

Sin duda, el efecto favorable de una intervención de cribado pasa porque su implementación, y sobre todo, porque el seguimiento en el tiempo se realice de forma adecuada. Los estudios de cribado realizados muestran tasas de adherencia

bajas, lo que puede estar influenciado por distintos factores. Por una parte, la procedencia geográfica del paciente (proximidad de centros hospitalarios), sexo (las mujeres tienen mayor adherencia), nivel educacional y socio-económico y la presencia de una enfermedad de base conocida (y que genera preocupación por la salud). Pero también son importantes los aspectos relacionados con el profesional sanitario. Así, la adherencia es mayor en médicos especialistas que en profesionales de Atención Primaria. El intervalo entre las exploraciones también puede condicionar estos resultados<sup>38</sup>.

Los estudios en los que se evalúa la adherencia al programa de cribado muestran también diferencias en los resultados dependiendo del diseño del estudio (menor en el caso de estudios prospectivos, en los que el sesgo de selección es menor). En nuestro país, se han comunicado porcentajes de adherencia que oscilan entre el 43% y 50%<sup>19,39,40</sup>.

**Conclusiones**

El aumento de la supervivencia en pacientes con CHC que se ha producido en la última década ha sido motivada por el establecimiento de pautas de tratamiento adecuadas al estadio en que se encuentre la enfermedad. Los mejores resultados del tratamiento, en términos de supervivencia, se producen cuando el tumor se trata en un estadio inicial. Para ello, y dado el carácter asintomático de esta neoplasia en estadios iniciales, es fundamental la implementación de programas de cribado y vigilancia de pacientes de alto riesgo de desarrollo de este tumor. A pesar de no disponer de una evidencia robusta que lo avale, las guías de práctica clínica aconsejan la realización de ecografías semestrales en pacientes que, presentando alto riesgo de desarrollo de tumor, podrán recibir tratamiento adecuado en caso de ser diagnosticados. Sin duda, la combinación de diagnóstico precoz y tratamientos cada vez más eficaces consigue que los pacientes prolonguen su supervivencia a largo plazo.

**Bibliografía**

1. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(suppl 1):S35-S50.
2. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142:1264-73.6.
3. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*. 2004;127 (Suppl 1):S5-16.7.
4. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*. 2008;48 (suppl 1):S20-S37.
5. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-Based Diagnosis, Staging, and Treatment of Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;150:835-53.
6. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992;16:132-137.

7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53:1020–1022.
8. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56:908-43.
9. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño V, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH. *Med Clin (Barc).* 2016. [Http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2016.01.028).
10. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: World Health Organization; 1968. Accessed online at: [whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf) on October 15, 2009.
11. Croswell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37:202-15.
12. Chen J-G, Parkin DM, Chen Q-G, Lu JH, Shen QJ, Zhang BC, et al. Screening for liver cancer: results of a randomised controlled trial in Qidong, China. *J Med Screen* 2003;10:204–209.
13. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:417–422.
14. Lederle FA, Pocha C. Screening for liver cancer: the rush to judgment. *Ann Intern Med* 2012;156:387–389.
15. Poustchi H, Farrell GC, Strasser SI, Lee AU, McCaughan GW, et al. Feasibility of conducting a randomized control trial for liver cancer screening: is a randomized controlled trial for liver cancer screening feasible or still needed? *Hepatology* 2011;54:1998-2004.
16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161:261-9
17. Singal AG, Pillai A, Tiro J . Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014 11: e1001624. doi:10.1371/journal.pmed.1001624
18. van Meer S, de Man RA, Coenraad MJ, Sprengers D, van Nieuwkerk KM, Klümpen HJ, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma is associated with increased survival: Results from a large cohort in the Netherlands. *JHepatol.* 2015 ;63:1156-63.
19. Varela M, Reig M, de la Mata M, Matilla A, Bustamante J, Pascual S, et al. Treatment approach of hepatocellular carcinoma in Spain. Analysis of 705 patients from 62 centers. *Med Clin (Barc).* 2010 8;134:569-76.
20. Yang HI, Yuen MF, Chan HL, Han KH, Chen PJ, Kim DY, et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B (REACHB): development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol* 2011;12:568-574.
21. Wong VW, Chan SL, Mo F, Chan TC, Loong HH, Wong GL, et al. Clinical scoring system to predict hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B carriers. *J Clin Oncol* 2010;28:1660-1665.
22. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50:80-88.
23. El-Serag HB, Kanwal F, Davila JA, Kramer J, Richardson P. A new laboratory-based algorithm to predict development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014;146:1249-1255.
24. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
25. Michikawa T, Inoue M, Sawada N, Iwasaki M, Tanaka Y, Shimazu T, et al. Development of a prediction model for 10-year risk of hepatocellular carcinoma in middle-aged Japanese: the Japan Public Health Center-based Prospective Study Cohort II. *Prev Med* 2012;55:137-143.
26. Flemming JA, Yang JD, Vittinghoff E, Kim WR, Terrault NA. Risk prediction of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: the ADDRESS-HCC risk model. *Cancer* 2014;120:3485-3493.
27. Yeh Y-P, Hu T-H, Cho P-Y, Chen H-H, Yen AM-F, Chen SL-S, et al., and the Changhua Community-Based Abdominal Ultrasonography Screening Group. Evaluation of abdominal ultrasonography mass screening for hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Hepatology* 2014; 59:1840-1849.
28. Jung KS, Kim SU, Ahn SH, Park YN, Kim do Y, Park JY, et al. Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (Fibro-Scan). *Hepatology* 2011;53:885–894.
29. Shin SH, Kim SU, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, Han KH, Kim BK. Liver stiffness-based model for prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus infection: comparison with histological fibrosis. *Liver Int* 2015;35:1054–1062.
30. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Goto E, Sato T, Ohki T, et al. Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009;49:1954–1961.
31. Kim MN, Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim do Y, Ahn SH, et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology.* 2015;61:1851-9.
32. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2007;11:1–206.
33. Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA, et al. Meta-analysis: Surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:37–47.
34. Ebara M, Hatano R, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Saisho H, et al. Natural course of small hepatocellular carcinoma with underlying cirrhosis. A study of 30 patients. *Hepatogastroenterology.* 1998;45 Suppl 3:1214–20.
35. Santi V, Trevisani F, Gramenzi A, Grignaschi A, Mirici-Cappa F, Del Poggio P, et al. Semiannual surveillance is superior to annual surveillance for the detection of early hepatocellular carcinoma and patient survival. *J Hepatol.* 2010;53:291–7.

36. Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultraso-nographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011;54:1987–97.
37. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gammarcarboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010;138:493–502.
38. Zhao C, Nguyen MH. Hepatocellular carcinoma screening and surveillance. Practice Guidelines and real-life practice. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50:120-33
39. Miquel M, Sopeña J, Vergara M, Gil M, Casas M, Sánchez-Delgado J et al. Factors related to survival in hepatocellular carcinoma in the geographic area of Sabadell (Catalonia, Spain). *Rev Esp Enferm Dig*. 2012;104:242-7.
40. Zapata E, Zubiaurre L, Castiella A, Salvador P, García-Bengoechea M, Esandi P, et al. Are hepatocellular carcinoma surveillance programs effective at improving the therapeutic options. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010;102:484-8.

# SÍNDROME MALABSORTIVO IDIOPÁTICO ASOCIADO A INMUNODEFICIENCIA VARIABLE COMÚN CON BUENA RESPUESTA A BUDESONIDA INHALADA. REVISIÓN DE MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES.

IDIOPATHIC MALABSORPTIVE SYNDROME ASSOCIATED WITH COMMON VARIABLE IMMUNODEFICIENCY WITH GOOD RESPONSE TO INHALED BUDESONIDE. REVIEW OF GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS.

E. Iglesias-Flores<sup>1</sup>, C. González-Alayón<sup>1</sup>, I. Pérez-Medrano<sup>1</sup>, C. Muñoz-Jiménez<sup>2</sup>, A. Calañas-Continente<sup>2</sup>, J. M. Benítez-Cantero<sup>1</sup>, V. García-Sánchez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Gestión Clínica Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

<sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

## Resumen

La inmunodeficiencia variable común (IDVC) es una alteración primaria del sistema inmune con múltiples manifestaciones gastrointestinales como diarrea crónica y malabsorción, que limitan la vida de muchos pacientes. Se presenta el caso de un hombre de 50 años con diagnóstico de IDVC que presentaba diarrea crónica de varios años de evolución. Preciso ingreso hospitalario prolongado por pésimo estado nutricional, secundario a síndrome malabsortivo grave y diarrea invalidante. Pese a varios intentos de tratamiento con inmunoglobulina humana así como corticoides por vía oral se mantuvo la sintomatología. Tras tratamiento con budesonida inhalada a altas dosis se obtuvo una excelente respuesta alcanzando remisión completa de los

síntomas, incluso tras su retirada gradual. La budesonida por vía inhalada puede suponer una alternativa eficaz para el tratamiento de pacientes con IDVC que tengan limitada la absorción a nivel entérico.

**Palabras clave:** Inmunodeficiencia variable común, síndrome malabsortivo, enfermedades gastrointestinales, budesonida inhalada.

## Summary

Common variable immune deficiency (CVID) is a primary immunodeficiency disorder with multiple gastrointestinal manifestations, including chronic diarrhea and malabsorption, which affects patients' quality of life. We report the case of a 50-year-old male diagnosed with CVID who had a several years history of chronic diarrhea. The patient required a prolonged hospitalization due to a poor nutritional status secondary to severe malabsorption syndrome and significant diarrhea. Despite many attempts at oral corticosteroids and human immunoglobulin treatment, no response was obtained. A successful result was

## CORRESPONDENCIA

Eva Maria Iglesias Flores  
evaiflores@gmail.com

achieved after treatment with high-dose inhaled budesonide within one month with the complete remission of symptoms even after the gradual withdrawal of inhaled corticosteroids. Inhaled budesonide can be an effective treatment of CVID patients with malabsorption syndrome who have limited enteric absorption.

**Keywords:** Common variable immunodeficiency, malabsorption syndromes, gastrointestinal diseases, inhaled budesonide.

## Introducción

La inmunodeficiencia variable común (IDVC), es la segunda inmunodeficiencia primaria más prevalente (por detrás del déficit selectivo de IgA), pero la de mayor importancia en cuanto a manifestaciones clínicas<sup>1</sup>. Se estima una incidencia aproximada de 1 caso por cada 25.000 a 200.000 habitantes. Afecta por igual a ambos sexos y suele aparecer en pacientes adultos con un rango de edad comprendido entre la pubertad y los 30 años<sup>2</sup>.

Pese a que esta enfermedad fue descrita por primera vez en 1950, aún hoy en día no se conoce con exactitud su fisiopatología<sup>3</sup>. Las inmunodeficiencias primarias (IP) son un grupo de trastornos del sistema inmune ocasionados por un defecto en la producción de anticuerpos. Según el déficit específico del isotipo, clasificamos las IP en varios subtipos. En concreto la IDVC, una disregulación del sistema inmune no bien definida, ocasiona un fracaso en la diferenciación de las células B a células plasmáticas, por lo que se produce un déficit de inmunoglobulinas (Igs), especialmente los isotipos IgG e IgA<sup>4</sup>.

El cuadro clínico típico se caracteriza por infecciones bacterianas recurrentes, principalmente a nivel respiratorio, así como mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y neoplasias. Hasta un 60% de los pacientes presentan diarrea resistente a tratamiento y el 10% malabsorción con pérdida de peso<sup>6</sup>. Estos síntomas simulan diferentes patologías establecidas, pero con manejo y comportamiento diferentes tales como la enfermedad celíaca-like, enfermedad inflamatoria intestinal-like o giardiasis (Tabla 1).

El pilar básico del tratamiento de las IP es la administración de inmunoglobulina humana intravenosa/subcutánea, que resulta poco eficaz para la diarrea y el síndrome malabsortivo asociado. En casos clínicos publicados, se ha descrito con buenos resultados el tratamiento con corticoides por vía oral

(prednisona y budesonida)<sup>2,7</sup>. Sin embargo, los efectos secundarios a nivel sistémico hacen que se limite su uso. En varias series de casos clínicos, se comunican la buena respuesta de pacientes con diarrea y malabsorción a la budesonida por vía oral. Se trata de un corticoide con acción tópica y pocos efectos a nivel sistémico, que clásicamente se ha usado en la enfermedad de Crohn ileocólica. Hasta la fecha, no está recogido en la literatura, ningún caso tratado con budesonida por vía inhalada.

Presentamos el caso de un paciente de 50 años, con diarrea y síndrome malabsortivo de larga evolución, con pésima calidad de vida tratado previamente de forma infructuosa con corticoides por vía oral y excelente respuesta a tratamiento con budesonida por vía inhalada.

## Descripción caso clínico

Varón de 50 años con antecedentes de síndrome de IDVC en tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas en dosis de 400 mg/kg de peso por vía intravenosa cada 3 semanas. El paciente es diagnosticado mediante radiología, endoscopia e histología, de enfermedad de Crohn-like y requirió tratamiento con azatioprina y biológicos (adalimumab) por mala evolución. Ingresó por un cuadro de diarrea persistente, con 10-15 deposiciones al día, con pérdida ponderal involuntaria y progresiva de 24 kg, lo que supuso un 27% de pérdida de peso en el último año. El paciente presenta un síndrome de malabsorción intestinal secundaria a hipogammaglobulinemia IgA y afectación cutánea con placas con el diagnóstico de psoriasis-like.

A la exploración física, destacaba su estado caquéctico, con ascitis casi a tensión, edematización de miembros inferiores, disminución de la masa muscular y adiposa. En la analítica al ingreso destacaba una anemia ferropénica en rango trasfusional y alteraciones compatibles con una desnutrición proteica grave. Se descarta la etiología infecciosa del cuadro de diarrea mediante estudio microbiológico de las heces y serológico.

Como estudios complementarios se solicitaron endoscopia alta con toma de biopsias que descarta enfermedad celiaquía, colonoscopia sin ver datos de actividad inflamatoria y pruebas de imagen mediante enterorresonancia, ecografía y tomografía axial, objetivando ascitis de distribución global sin otros



**Figura 1** Presencia de ascitis en cavidad abdominal por desnutrición grave.

**Tabla 1.** Manifestaciones gastrointestinales en la inmunodeficiencia variable común.

1. Síndrome diarreico larga evolución
2. Malabsorción inespecífica
3. Hiperplasia nodular linfóide
4. Giardiasis
5. Enfermedad celíaca-like
6. Anemia perniciososa-like
7. Enfermedad inflamatoria intestinal-like
8. Linfoma no Hodgkin

hallazgos de interés (Figura 1). Se realizó estudio etiológico del líquido mediante paracentesis diagnóstica con estudio citológico, siendo negativo para malignidad y análisis bioquímico destacando cifras de albúmina de 0,7 g/dL.

Dado el pésimo estado nutricional, en conjunto con especialistas de Endocrinología, se inició tratamiento progresivo con dieta oral sin lactosa ni gluten, nutrición enteral parcial por sonda nasointestinal con fórmula oligomonomérica normocalórica normoproteica (1.000 kcal/día; 6,4 N2) y nutrición parenteral periférica (1.090 kcal/día; 9,4 N2). De forma concomitante se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro de forma empírica y prednisona (1 mg/kg) y ante la falta de mejoría después de 10 días y comprobar que el paciente no respondía a ningún tratamiento o aporte por vía oral, se modificó la vía de administración (metilprednisolona 1 mg/kg i.v.).

La evolución del cuadro clínico fue mala, manteniendo deposiciones diarreicas en torno a 10 al día y desnutrición calórica proteica precisando nutrición parenteral total intrahospitalaria a través de catéter central tunelizado tipo Hickman. Dada la prolongada hospitalización con 60 días de ingreso, se modificó actitud terapéutica en vistas a intentar un manejo ambulatorio. Después de 3 semanas se decidió la conversión del tratamiento con metilprednisolona a budesonida vía inhalada (1.600 mcg repartidos en 4 administraciones) por la nula respuesta clínica-analítica y dada la pésima situación clínica del paciente.

El paciente fue dado de alta con un peso de 49,5 kg (ganancia de 3 kg), su tratamiento al alta consistió en budesonida inhalada a dosis de 1.600 mcg repartidos en 4 administraciones al día junto a dos suplementos orales hiperproteicos e hipercalóricos (640 kcal/día; 40 g de proteínas; 400 ml) y nutrición parenteral domiciliaria (1.647 kcal/día; Kcal NP/g N2: 114; 2.237 ml/día) administrada en pauta nocturna diaria durante 12 horas. Durante su seguimiento no presentó complicaciones infecciosas o de sobrecarga de volumen.

La evolución clínica fue satisfactoria con disminución del número de deposiciones, aumento de peso y mejoría de los parámetros analíticos tras 1 mes de tratamiento con budesonida inhalada. De forma progresiva, se retiró la nutrición parenteral volviendo a dieta oral así como conversión del tratamiento corticoide inhalado a budesonida por vía oral, (9 mg cada 24 horas en pauta descendente hasta su suspensión) continuando la vigilancia del status inmunológico con determinaciones mensuales de niveles de las subclases de Igs. A los 2 meses del alta el paciente había ganado 6 kg de peso, sin recidiva de la diarrea y sin necesidad de nuevos ciclos de corticoides.

## Discusión

La IDVC ocupa el segundo lugar de las IDP en cuanto a prevalencia, por detrás del déficit selectivo de IgA, pero es la de mayor relevancia clínica. Es conocido que la modificación en la maduración y diferenciación de los linfocitos B hacia células plasmáticas ocasiona un déficit en el número normal de anticuerpos. En los últimos años, se ha investigado la relación que juega la alteración de los linfocitos T y su función, en la fisiopatología de la enfermedad. Esta disfunción en la inmunidad celular, parece ser la

responsable de las numerosas manifestaciones gastrointestinales. Para establecer el diagnóstico de IDVC debe confirmarse una baja concentración total sérica de IgG, así como una pobre respuesta a las inmunizaciones (vacunas, profilaxis) tratando de excluir otras inmunodeficiencias primarias definidas<sup>9</sup>.

Aunque no está bien definida la relación entre inmunodeficiencia y expresión clínica, se estima que más de la mitad de los pacientes tienen manifestaciones digestivas. La situación de inmunodeficiencia en muchos casos es desconocida, manifestándose los síntomas digestivos a lo largo del curso de la enfermedad. Es habitual el estudio de los pacientes por diferentes especialistas sin identificar el origen de los síntomas. En nuestro caso, se arrastraba una historia de 15 años de cuadros diarreicos catalogados como enfermedad inflamatoria intestinal con mala respuesta a inmunomoduladores y terapias biológicas.

Nos podemos encontrar diferentes síntomas, según la zona del aparato digestivo y el grado de severidad de la afectación. Suelen ser pacientes con clínica que imitan patologías establecidas, sin cumplir criterios diagnósticos/histológicos. El cuadro típico se expresa con infecciones bacterianas recurrentes, generalmente a nivel de vías respiratorias altas, siendo ésta la primera manifestación clínica, debida a agentes causales como Haemophilus influenzae, así como una alta incidencia de enfermedades autoinmunes y mayor riesgo de malignización.

El primero de los grandes síndromes en IDVC con afectación digestiva es la diarrea crónica, no explicada por otras causas pese a múltiples estudios, hasta la mitad de los pacientes la presentan, asociada o no a malabsorción<sup>4</sup>. El gastroenterólogo debe tener un alto índice de sospecha en pacientes con clínica diarreica con o sin malabsorción junto a infecciones bacterianas recurrentes. No hay establecidos protocolos de actuación claros al respecto. Se debe realizar estudios endoscópicos, con toma de biopsias, así como el estudio mediante coprocultivos y serologías para descartar, de manera exhaustiva, causas secundarias de origen infeccioso/inflamatorio. Las posibles causas que justifican la aparición de diarrea son la infecciosa, la atrofia vellositaria a nivel de intestino delgado y el desarrollo de linfoma intestinal. El paciente de este caso mantenía una diarrea persistente incapacitante con 10-15 deposiciones al día estudiado mediante múltiples exploraciones complementarias sin hallazgos relevantes.

Se desconocen con exactitud los mecanismos fisiopatológicos que producen la diarrea, aunque estudios recientes han avanzado en su comprensión<sup>8</sup>. Tradicionalmente se ha atribuido al déficit de anticuerpos propio de esta patología. Sin embargo, pacientes con un tratamiento sustitutivo adecuado con inmunoglobulina humana mantienen los síntomas. Por ello, se ha centrado la investigación en el papel que juegan los linfocitos T, en la fisiopatología; alteraciones en su mecanismo funcional como falta de coordinación con la inmunidad humoral, pueden ser causantes de los síntomas digestivos. En las determinaciones analíticas de nuestro caso los niveles de Igs (IgA, IgG, IgM, IgE) eran normales con el tratamiento pautado por Inmunología, no obstante, persistía el deterioro clínico en forma de diarrea y malabsorción.

La infección por Giardia Lamblia es la más frecuente y primera causa etiológica de la malabsorción. Hasta un 30% de los

pacientes presentan serología positiva<sup>4</sup>. La clínica que predomina es la diarrea acuosa, con dolor abdominal tipo retortijón y meteorismo, manteniendo un curso prolongado pese a un correcto tratamiento. Debido a su alta incidencia, una buena estrategia puede ser la de usar metronidazol de forma empírica. Aunque la prevalencia ha disminuido en los últimos años, en todo paciente con IDVC y diarrea/malabsorción se recomienda hacer despistaje de dicha parasitosis, tal y como se realizó en nuestro caso.

La atrofia o aplanamiento vellositario, objetivada en el 50% de estos pacientes, es otro factor para el desarrollo de malabsorción. Se suele usar el término de enfermedad celíaca-like, pero a diferencia del esprúe clásico, no hay células plasmáticas a nivel microscópico. Los anticuerpos característicos (antigliadina, antitransglutaminasa) tampoco se encuentran presentes y no responden a la dieta sin gluten<sup>9</sup>. Por otro lado, la anemia, la ferropenia y la carencia de vitaminas son habituales en esta inmunodeficiencia. Hasta un tercio presenta gastritis crónica atrófica con aclorhidria asociada y déficit de vitamina B12. A diferencia de la anemia perniciosa clásica, en estos pacientes tiene una presentación más precoz, con ausencia de los anticuerpos anti factor intrínseco, anti células parietales y sin infiltrado de células plasmáticas en la histología.

Estos pacientes tienen un riesgo aumentado de desarrollo de tumores, principalmente hematológicos como linfoma no Hodgkin y cáncer gástrico<sup>10</sup>. Se estima un aumento de hasta 5 veces en la incidencia de estas dos neoplasias con respecto a población inmunocompetente. El linfoma, supone la primera causa de muerte en los pacientes afectados por IDVC.

El tratamiento clásico establecido para las inmunodeficiencias primarias es la administración de inmunoglobulina humana. Se basa en restablecer los niveles normales de anticuerpos para tratar de equilibrar el estado de inmunodeficiencia, protegiendo del riesgo de infecciones. Desafortunadamente, no suele asociarse a buena respuesta de los síndromes digestivos, relegados a tratamiento únicamente sintomático.

En la última década, en distintos casos clínicos publicados<sup>2,7</sup>, se ha demostrado buena respuesta al tratamiento con corticoides administrados por vía oral (prednisona y budesonida), por lo que se ha propuesto su uso, concomitante a terapia sustitutiva. La budesonida, por vía oral, en cápsula con cubierta entérica se trata de un corticoide con acción local, que sufre un metabolismo de primer paso del 90%, esto explica su biodisponibilidad del 9%-12% a nivel entérico<sup>11</sup>, con muy pocos efectos generales. Parece clara su indicación en la enfermedad de Crohn ileocólica, así como su seguridad a largo plazo. En nuestro paciente dada la alteración de la absorción a nivel enteral que limitaba el uso de corticoides orales, y la no respuesta a la administración por vía intravenosa, se decidió tratar con una vía de administración alternativa (budesonida inhalada) obteniendo buena respuesta y tras comprobar buena absorción a nivel enteral, con deposiciones normales así como dieta sin restricciones se cambió a ciclo habitual de budesonida por vía oral hasta suspensión. Hasta la fecha el paciente no ha precisado nuevos ciclos de corticoides continuando tratamiento sustitutivo de inmunoglobulinas de forma indefinida.

## Conclusiones

El principal síndrome en la IDVC con afectación digestiva es la diarrea crónica no explicada por otras causas, hasta la mitad de los pacientes la presentan asociada o no a malabsorción, limitando su calidad de vida.

Tal como se ha demostrado en la evolución de nuestro caso clínico, la budesonida por vía inhalada supone una alternativa eficaz en pacientes con síndrome malabsortivo grave que limite la absorción entérica.

## Bibliografía

- López V, Rodríguez X, Olano C. Inmunodeficiencia variable común. *Acta Gastroenterol Latinoame* 2013; 43: 44-7.
- Córdova Guevara H, Guarner Aguilar L. Effective treatment of common variable immunodeficiency associated diarrhea. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101: 215-9
- Hammarstrom L, Vorechovsky I, Webster D. Selective IgA deficiency and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 225-31.
- Kalha I, Sellin J. Common variable immunodeficiency and the gastrointestinal tract. *Current Gastroenterology Reports* 2004; 6: 377-83.
- Diez R. et al. Patología digestiva en inmunodeficiencias. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33: 347-51.
- Sneller M. Common variable immunodeficiency. *Am J Med Sci* 2001; 321: 42-8.
- Elnachef et al. Successful Treatment of CVID - associated Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1322-25.
- Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1050-63.
- Heneghan MA, Stevens FM, Cryan EM, et al.: Celiac sprue and immunodeficiency states: a 25-year review. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 421-25.
- Iglesias Alzueta J, Matamoros Flori N. Common variable immunodeficiency. Review. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 113-18.
- Eidsbacker S, Andersson T. Pharmacokinetics of budesonide capsules for Crohn's disease. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 803-21.

# METÁSTASIS CUTÁNEA MAMARIA DE ADENOCARCINOMA DE SIGMA

## BREAST SKIN METASTASIS FROM SIGMOID COLON CANCER

J.P. Roldán-Aviña<sup>1</sup>, S. Merlo-Molina<sup>1</sup>, C. Vila-Sava<sup>1</sup>, J. Neila-Iglesias<sup>1</sup>, F.J. Torres-Gómez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Alta Resolución de Écija. Sevilla.

<sup>2</sup>Hospital de Alta Resolución de Utrera. Sevilla.

### Resumen

Las metástasis cutáneas de los adenocarcinomas colorectales son raras y constituyen un signo de enfermedad avanzada. Presentamos el caso de una paciente de 81 años intervenida tres años antes de un adenocarcinoma de sigma (estadio IIA) sin tratamiento adyuvante por su edad y comorbilidad, remitida a la unidad de patología mamaria por presentar una lesión cutánea periareolar en la mama izquierda que finalmente fue diagnosticada tras biopsia excisional de metástasis cutánea de adenocarcinoma de tipo intestinal de origen en colon.

**Palabras clave:** Cáncer de colon. Metástasis cutánea. Cáncer de mama.

### Summary

Cutaneous metastases of colorectal adenocarcinomas are rare and are considered a sign of advanced disease. We report the case of an 81 year-old patient who underwent surgery three years before for sigmoid colon adenocarcinoma (stage IIA) without adjuvant treatment due to her age and comorbidity. She was referred to the breast pathology unit for presenting a periareolar skin lesion on the left breast that finally was diagnosed after excisional biopsy of cutaneous metastatic adenocarcinoma of intestinal type with origin in the colon.

### CORRESPONDENCIA

Juan Pastor Roldán Aviña  
jproldan@aecirujanos.es

**Keywords:** Colon cancer. Cutaneous metastasis. Breast cancer.

### Introducción

Las metástasis cutáneas (MC) son el resultado de la infiltración de la piel por proliferaciones de células procedentes de tumores malignos situados a distancia<sup>1</sup>. Los carcinomas colorrectales (CCR) metastatizan más frecuentemente en el hígado o en los pulmones<sup>2</sup>, y sólo en el 2,3%-6% de los casos existen metástasis a nivel cutáneo<sup>3,4</sup>. Las neoplasias que metastatizan en la piel con mayor frecuencia son el cáncer de pulmón en el hombre y el de mama en la mujer<sup>5</sup>, siendo este último el que globalmente presenta MC con mayor frecuencia<sup>6</sup>. La afectación cutánea es sinónimo de enfermedad diseminada e implica un mal pronóstico<sup>1</sup>.

### Descripción caso clínico

Presentamos el caso de una paciente de 81 años con cardiopatía hipertensiva avanzada, portadora de marcapasos por bloqueo auriculoventricular completo, intervenida 3 años antes de sigmoidectomía por adenocarcinoma de colon (pT3 pN0 (0/5) cM0 G2 R0 –estadio IIA-), sin adyuvancia por su edad y comorbilidad.

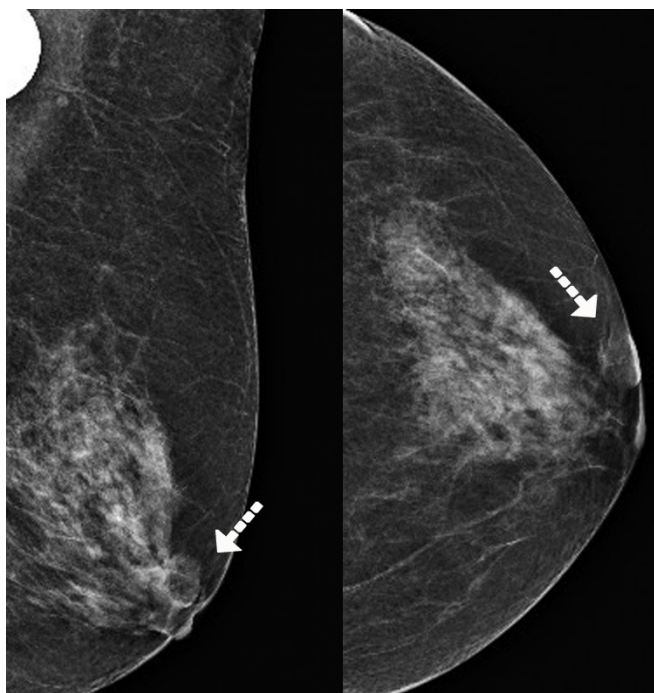
Consulta con su médico de atención primaria por una lesión cutánea pruriginosa y poco dolorosa, de aspecto inflamatorio-infeccioso que es diagnosticada inicialmente de forúnculo, prescribiéndose tratamiento con mupirocina tópica y cloxacilina oral. Al no existir mejoría y haber cambiado de aspecto es remitida a la unidad de patología mamaria para valoración y estudio. La exploración mamaria no presentaba nódulos, apreciándose en la mama izquierda a nivel periareolar una lesión cutánea en forma de placa dura, no dolorosa, vascularizada, de unos 3 cm de diámetro,

sin signos de infección (Figura 1). En la mamografía se apreciaba una lesión nodular superficial con afectación cutánea (Figura 2) y en la ecografía complementaria dicha lesión se correspondía con un engrosamiento dérmico de 18 x 8 mm (Figura 3), no existiendo hallazgos en el parénquima mamario. Se realizó exéresis de la lesión. El estudio anatomopatológico informó de un adenocarcinoma infiltrante compatible con adenocarcinoma de tipo intestinal metastásico de origen en colon (CK20+, CK 7-, mamaglobina-).

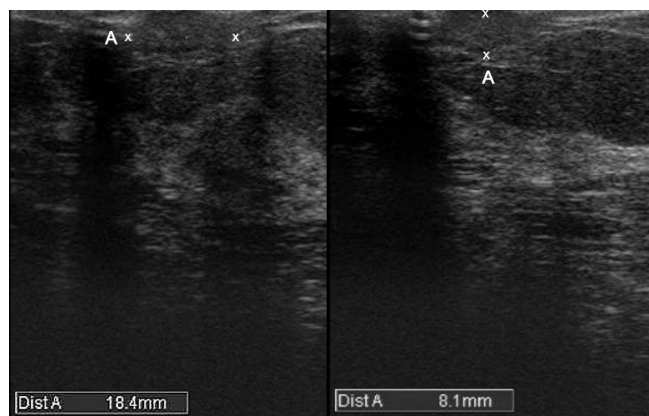
En la revisión de la paciente por el servicio de oncología se solicitó TC de tórax y abdomen que mostró 3 nódulos pulmonares sugestivos de metástasis, a la vez que se detectó elevación de cifras de CEA (22 ng/mL). La paciente rechazó tratamiento quimioterápico.



**Figura 1** Mama izquierda: lesión cutánea periareolar, en forma de placa dura, no dolorosa e hipervascularizada.



**Figura 2** Mamografía craneocaudal y oblicua mediolateral izquierda: lesión nodular superficial con afectación cutánea (flechas).



**Figura 3** Ecografía mamaria izquierda: lesión cutánea con engrosamiento dérmico.

## Discusión

Las MC son el resultado de la infiltración de la piel por proliferaciones celulares procedentes de tumores malignos situados a distancia<sup>1</sup>. El mecanismo por el que se producen las MC no está completamente establecido pudiéndose producir por diseminación linfática o sanguínea, por implante cutáneo durante la cirugía<sup>3,5</sup>, por contigüidad a través del peritoneo o incluso por embolización de células tumorales<sup>4,7</sup>, excluyéndose por definición las lesiones que aparecen por crecimiento del tumor hacia la piel<sup>8</sup>.

Los pacientes con CCR que presentan MC suponen el 11,3% respecto al total de tumores que metastatizan en la piel, ocupando el tercer lugar detrás del cáncer de mama (36,2%) y del cáncer de pulmón (16,3%)<sup>9</sup>.

En cualquier caso, las MC suponen un hallazgo infrecuente en la práctica clínica que se da únicamente en el 0,7%-5% de los pacientes con cáncer<sup>6</sup>. En el caso del CCR, se han descrito en el 2,3%-6% de los pacientes<sup>2,3,5</sup>, existiendo diferencias geográficas respecto a su incidencia<sup>10</sup>. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico del tumor primario y la detección de la MC oscila entre 1-5 años<sup>7,8</sup> y habitualmente se presenta de forma simultánea con metástasis hepáticas, peritoneales o pulmonares<sup>2</sup>. Las localizaciones más frecuentes además de la herida quirúrgica<sup>5</sup> son el tórax y el abdomen, y las que menos son la cara y el cuero cabelludo<sup>6,7</sup>.

La mayoría de las MC se producen en una región corporal próxima al tumor primario -en el caso del CCR en el abdomen o en la pelvis<sup>4</sup>- aunque, como en nuestro caso, no es infrecuente que se encuentren situadas a distancia. Habitualmente se trata de nódulos violáceos, firmes aunque no adheridos a planos profundos, indolores, únicos o múltiples, pudiendo imitar a los quistes epidérmicos, neurofibromas, lipomas, placas de morfea e incluso más raramente procesos infecciosos cutáneos<sup>3</sup>, que forman parte de su diagnóstico diferencial. Desde el punto de vista anatomopatológico las MC suelen imitar el patrón del tumor primario<sup>7</sup>.

La presencia de MC es un signo de enfermedad diseminada e implica un mal pronóstico<sup>1-10</sup>. En el caso de las MC por CCR se ha descrito una supervivencia media entre 4,4 y 18 meses<sup>2,3,9</sup>.

La existencia de metástasis en otras localizaciones determina el tratamiento, quirúrgico asociado o no a quimioterapia<sup>8</sup>. En lesiones bien delimitadas se recomienda la exéresis amplia<sup>1,3</sup>. No obstante, la exéresis de las MC no supone claramente un aumento en la supervivencia y en muchas ocasiones la finalidad es exclusivamente paliativa<sup>1,7</sup>.

## Bibliografía

1. Fernández-Antón Martínez MC, Parra-Blanco V, Avilés Izquierdo JA, Suárez-Fernández RM. Metástasis cutáneas de origen visceral. *Actas Dermosifilogr*. 2013; 104: 841-853.
2. Russo GL, Accarpio F, Spinelli GP, Miele E, Borrini F, Cerbone L et al. Subcutaneous metastases from colon cancer: a case report. *J Med Case Rep*. 2012; 6: 212-215.
3. Nesseris I, Tsamakís C, Gregoriou S, Ditsos I, Christofidou E, Rigopoulos D. Cutaneous metastasis of colon adenocarcinoma: case report and review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2013; 6: 56-58.
4. Gomes CM, Bin FC, Klug WA, Valdis T, Preza MT. Cutaneous metastases from colonic adenocarcinoma – case report. *J Coloproctol*. 2012; 32: 297-300.
5. Horiuchi A, Nozawa K, Akahane T, Shimada R, Shibuya H, Aoyagi Y et al. Skin metastasis from sigmoid colon cancer. *Int Surg*. 2011; 96: 135-138.
6. Krathen RA, Orengo IF, Rosen T. Cutaneous metastasis: a meta-analysis of data. *South Med J*. 2003; 96: 164-167.
7. Varma K, Singh UK, Jain M, Dhand PL. Cutaneous metastasis in anorectal adenocarcinoma. *Indian Dermatol Online J*. 2015; 6: 213-216.
8. Chiesura V, Caballero G, Garay I, Kurpis M, Ruiz-Lascano A. Metástasis cutáneas: a propósito de 6 casos. *Arch Argent Dermatol*. 2013; 63: 180-186.
9. Hu SC, Chen GS, Lu YW, Wu CS, Lan CC. Cutaneous metastases from different internal malignancies: a clinical and prognostic appraisal. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2008; 22: 735-740.
10. Hu SC, Chen GS, Wu CS, Chair CY, Chen WT, Lan CC. Rates of cutaneous metastases from different internal malignancies: experience from Taiwanese medical center. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60: 379-387.

# HAMARTOMA DE GLÁNDULAS DE BRUNNER: CAUSA INFRECUENTE DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA.

## BRUNNER'S GLANDS HAMARTOMA: AN UNCOMMON CAUSE OF UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING.

E. Merino-Gallego, C. Molina-Villalba, E. Martínez-Amate

Hospital de Poniente

### Resumen

Los brunneromas o hamartomas de glándulas de Brunner son lesiones polipoides infrecuentes y generalmente benignas situadas predominantemente en duodeno proximal. La mayoría son asintomáticos y frecuentemente, son un hallazgo incidental en estudios endoscópicos, si bien pueden causar síntomas como la obstrucción por intususcepción y la hemorragia digestiva alta (HDA) manifiesta u oculta. Su diagnóstico se ve dificultado por la falta de sensibilidad de las biopsias que generalmente son superficiales y la escasa especificidad de las pruebas de imagen. La elección del tratamiento (quirúrgico/endoscópico) debe plantearse en función del tamaño, la localización, la clínica o los signos sugestivos de malignidad, por lo que una adecuada caracterización de la lesión es esencial antes de elegir el tratamiento más idóneo.

A continuación, presentamos un caso de brunneroma que debutó con hemorragia digestiva alta, en el que la ecoendoscopia y la histología fueron claves para la elección del tratamiento endoscópico como definitivo, evitando así la cirugía.

**Palabras clave:** Hemorragia digestiva alta, brunneroma, hamartoma de glándulas de Brunner, mucosectomía endoscópica.

### CORRESPONDENCIA

Esther Merino Gallego  
esthimg@gmail.com

### Summary

Brunner's glands hamartomas are rare polypoid lesions, usually benign and frequently located in proximal duodenum. Most of these lesions are asymptomatic, although they can cause symptoms like intestinal obstruction or upper gastrointestinal bleeding. Sometimes, the diagnosis is difficult because of the low diagnostic yield of biopsies and the low specificity of the imaging methods. Then, the treatment of choice (surgical or endoscopic resection) should be chosen according to the tumor features (size, location, symptoms or signs suggestive of malignancy). It is essential to a correct characterization of the lesion before choosing the best treatment.

We present a case of upper gastrointestinal bleeding due to a Brunner's glands adenoma in duodenum. The adequate characterization of the lesion by endoscopic ultrasound and histological analysis allowed a safe and complete endoscopic resection which avoided a surgery.

**Keywords:** Upper gastrointestinal bleeding, brunneroma, Brunner's glands hamartoma, endoscopic mucosal resection.

### Introducción

El adenoma de glándulas de Brunner (AGB), también llamado hamartoma de glándulas de Brunner o brunneroma es un tumor duodenal, generalmente benigno, que fue descrito por primera vez en 1876 por Curveilhier<sup>1</sup>.

Las glándulas de Brunner son glándulas submucosas situadas en duodeno proximal cuya función es secretar fluidos alcalinos y hormonas, con objetivo de proteger al duodeno de

la secreción ácida gástrica<sup>2</sup>. La patogenia de los brunneromas es desconocida, pero se ha relacionado con el crecimiento compensatorio de las glándulas de secreción alcalina frente a la hipersecreción gástrica ácida o a la infección por *Helicobacter pylori*.

Endoscópicamente se presentan como lesiones polipoideas pediculadas de 1-2 cm de tamaño y situadas en bulbo duodenal en su mayoría, aunque también se han descrito en segunda y tercera porción duodenal, canal pilórico, yeyuno e íleon proximal. Histológicamente, consisten en una hiperplasia de glándulas de Brunner junto a un componente de músculo liso en proporción variable.

Son tumores raros, que representan entre un 5%-10% de los tumores duodenales. Se diagnostican con mayor frecuencia en la quinta y sexta década de la vida, con igual distribución en ambos sexos. El tratamiento será la resección endoscópica o quirúrgica, según el tipo de lesión<sup>1</sup>, la cual se deberá caracterizar correctamente mediante la toma de muestras para estudio histológico y según su morfología y características ecoendoscópicas.

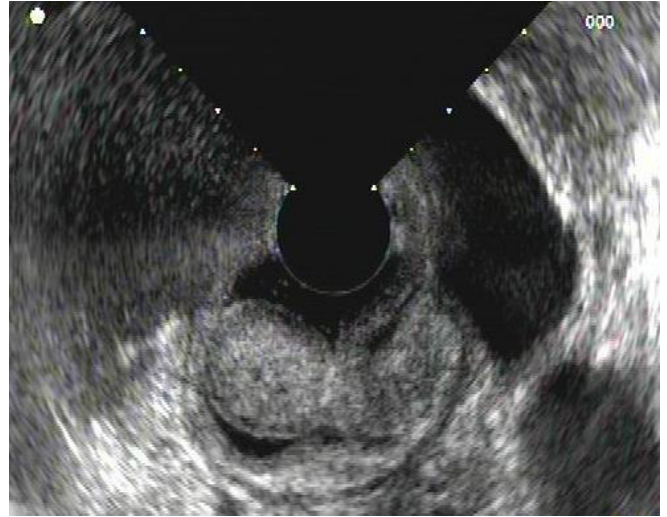
### Observación clínica

Varón de 49 años sin antecedentes personales reseñables que acude a urgencias por deposiciones melánicas de 72 horas de evolución, sin signos de hipovolemia ni más sintomatología acompañante. A la exploración física, se encuentra estable hemodinámicamente y se constatan restos melánicos en el tacto rectal. Se realiza una endoscopia digestiva alta (EDA) de forma urgente en la que se evidencia una lesión polipoide semipediculada de 1,5 cm de diámetro mayor con una ulceración fibrinada en bulbo duodenal de la que se toman biopsias (Figura 1), las cuales confirmaron la existencia de un microadenoma de glándulas de Brunner sin evidencia de displasia ni *H. Pylori*. Posteriormente, se realiza ecoendoscopia (USE) radial, observándose lesión duodenal de ecoestructura heterogénea que invade mucosa y submucosa superficial, respetando muscular propia, todo ello compatible con brunneroma (Figura 2).



**Figura 1** Lesión polipoide semipediculada en bulbo duodenal en endoscopia digestiva alta.

Lesión polipoide semipediculada en bulbo duodenal en endoscopia digestiva alta.



**Figura 2** Imagen ecoendoscópica que muestra una lesión polipoide duodenal de ecogenidad heterogénea que no alcanza muscular propia compatible con brunneroma.

Imagen ecoendoscópica que muestra una lesión polipoide duodenal de ecogenidad heterogénea que no alcanza muscular propia compatible con brunneroma.

Finalmente, teniendo en cuenta el tamaño, benignidad y accesibilidad de la lesión, así como la posibilidad de resección en bloque, se decidió su resección vía endoscópica de la misma mediante mucosectomía estándar, sin complicaciones inmediatas ni diferidas.

### Discusión

Los AGB son lesiones polipoideas benignas predominantemente pediculadas, con un tamaño entre 1-2 cm y situadas en duodeno proximal.

La mayoría cursan de forma asintomática o con síntomas inespecíficos. Cuando producen síntomas, suelen cursar con hemorragia digestiva alta manifiesta u oculta (37%) y síntomas obstructivos (37%)<sup>9</sup>. En ocasiones, pueden simular lesiones malignas como linfomas o tumores carcinoides<sup>10</sup>.

Los AGB, en el caso de producir hemorragia digestiva, se manifiestan predominantemente en forma de anemia ferropénica por pérdidas crónicas en cuantía leve. No obstante, en nuestro caso, la forma de presentación fue una hemorragia digestiva franca.

Las manifestaciones clínicas y los estudios radiológicos muestran hallazgos inespecíficos que no permiten establecer un diagnóstico, por lo que se recomienda el estudio endoscópico<sup>1</sup>. Sin embargo, el diagnóstico mediante endoscopia digestiva alta con toma de biopsias no siempre es fácil, ya que las biopsias por su superficialidad no siempre nos permiten conocer la histología de la lesión. Se ha demostrado que la realización de una ecoendoscopia ayuda al diagnóstico, demostrando el origen mucoso (en ocasiones submucoso) y la ecogenidad heterogénea, propios de los hamartomas de glándulas de Brunner.

Por otro lado, el diagnóstico diferencial con otros tumores duodenales es clave dada la variabilidad en cuanto a manejo que existe entre unas y otras lesiones.

Los tumores de intestino delgado son infrecuentes, representando aproximadamente el 3%-6% de todos los tumores del tracto gastrointestinal. Pueden clasificarse en tumores benignos (adenomas, lipomas, leiomiomas y tumores neurogénicos) o malignos (adenocarcinomas, tumores carcinoides, linfomas y sarcomas). Concretamente en el duodeno, la prevalencia de lesiones polipoides es menor del 5%. Además, la región duodenal presenta unas características anatómicas que dificultan tanto el diagnóstico como las posibilidades terapéuticas por la estrechez de su luz, su morfología en "C" y su alta vascularización, que aumenta el riesgo de sangrado post-polipectomía.

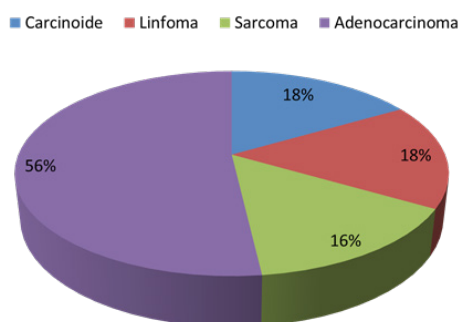
Dentro de los tumores malignos, se ha considerado clásicamente al adenocarcinoma como el de mayor prevalencia<sup>6</sup> (Figura 3). No obstante, en los últimos años, se ha observado un incremento en la incidencia de los tumores carcinoides, siendo éstos los más frecuentes en la actualidad.

Las lesiones duodenales pueden dividirse en lesiones confinadas a la mucosa (adenomas de glándulas de Brunner, adenomas convencionales y pólipos solitarios de Peutz-Jeghers) o lesiones subepiteliales o submucosas (lipomas, tumores del estroma gastrointestinal –GIST- y los tumores carcinoides).

En referencia a la lesión de nuestro caso clínico, el adenoma o hamartoma de glándulas de Brunner pertenece al grupo de lesiones confinadas a la mucosa. Por ese motivo y dada su naturaleza benigna en la gran mayoría de los casos, la resección endoscópica puede considerarse un tratamiento seguro y definitivo<sup>7</sup>.

Por tanto, el diagnóstico diferencial del adenoma de glándulas de Brunner debería hacerse con los adenomas convencionales (tubulares, vellosos o tubulovellosos) y con los pólipos hamartomatosos solitarios de Peutz-Jeghers.

Los pólipos solitarios de Peutz-Jeghers son pólipos hamartomatosos, poco frecuentes en duodeno y que suelen aparecer en pacientes sin antecedentes familiares de síndrome de Peutz-Jeghers. Por otro lado, los adenomas convencionales situados en duodeno pueden ser esporádicos o presentarse en el contexto de una poliposis adenomatosa familiar clásica o atenuada.



**Figura 3** Prevalencia de los tumores malignos duodenales en EE.UU.

Según su localización, distinguimos entre adenomas papilares o no papilares<sup>7</sup>. Los adenomas esporádicos suponen más del 7% de las lesiones polipoides encontradas en el duodeno. Suelen ser solitarios, sésiles y situados preferentemente en segunda porción duodenal, cursando la gran mayoría de forma asintomática.

Tanto los adenomas convencionales como los hamartomas de Peutz-Jeghers requieren resección endoscópica en bloque para confirmar el diagnóstico mediante el análisis histológico y por su riesgo de transformación maligna.

Los tumores carcinoides son de especial relevancia ya que son los tumores neuroendocrinos más frecuentes del tracto digestivo (aunque en duodeno representan menos del 5%) y por el riesgo de transformación maligna. No obstante, son tumores submucosos que suelen situarse en íleon distal, apéndice y recto. Finalmente, los tumores GIST son los tumores sarcomatosos más frecuentes (83%-86%)<sup>8</sup> del intestino delgado, sobre todo en yeyuno e íleon. Son tumores submucosos que, a diferencia de los carcinoides, alcanzan la muscular propia. En general se recomienda que estos tumores, salvo casos seleccionados, sean resecados vía quirúrgica<sup>7,9</sup>.

Por tanto, el tratamiento del brunneroma, así como del resto de tumores duodenales será la resección del tumor vía endoscópica o quirúrgica, según las características, localización y signos sugestivos de malignidad que presente la lesión. En nuestro caso índice, la polipectomía endoscópica es el procedimiento de elección, por su menor invasividad y su mayor coste-efectividad<sup>10</sup>. La cirugía se reservaría en caso de complicaciones como hemorragia severa u obstrucción intestinal<sup>10</sup>, si la resección endoscópica fracasa o ante la sospecha malignidad.

No podemos olvidarnos de que, aunque se trata de lesiones benignas, existen algunos casos publicados de displasia e incluso malignidad<sup>11</sup>, lo que justifica su obligada resección. En el paciente que presentamos, la biopsia resultó negativa para displasia.

## Conclusiones

Los tumores duodenales pueden ser limitados a mucosa o submucosos, benignos o malignos, por lo que es de vital importancia el estudio mediante ecoendoscopia y el análisis histológico para caracterizar correctamente la lesión, confirmar el diagnóstico y asegurar el tratamiento más adecuado. En general, la mayoría son susceptibles de tratamiento endoscópico, salvo los tumores carcinoides y los GIST, en los que se recomienda la resección quirúrgica.

## Bibliografía

1. De la Riva S, Carrascosa J, Muñoz-Navas M, Súbtil JC, Carretero C, Sola JJ et al. Hamartoma gigante de glándulas de Brunner: diagnóstico y tratamiento endoscópico. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34 (5):333-336
2. Rocco A, Borriello P, Compare D, De Colibus P, Pica L, Iacono A et al. Large Brunner's gland adenoma: case report and literatura review. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (12):1966-1968

3. Mourra N, Chafai N, Lewin M. An unusual cause of duodenojejunal intussusception and melena. *Gastroenterology* 2009;137:e7-8
4. Krishnamurthy P, Junaid O, Moezzi J, Ali SA, Gopalswamy N. Gastric outlet obstruction caused by Brunner's gland hyperplasia: case report and review of literature. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 464-467.
5. Cheung DY, Choi MG. Current advance in small bowel tumors. *Clin Endosc*. 2011; 44(1):13-21.
6. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg* 2009; 249:63.
7. Gaspar J, Stelow E, Wang A. Approach to the endoscopic resection of duodenal lesions. *World J Gastroenterol* 2016; 22(2):600-617
8. Ghai S, Pattison J, Ghai S, O'Malley ME, Khalili K, Stephens M. Primary gastrointestinal lymphoma: spectrum of imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics* 2007;27:1371-88.
9. He Z, Sun C, Zheng Z, Yu Q, Wang T, Chen X, et al. Endoscopic submucosal dissection of large gastrointestinal stromal tumors in the esophagus and stomach. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 262-267
10. Park JH, Park CH, Park JH, Lee SJ, Lee WS, Joo YE, et al. The safety and usefulness of endoscopic polypectomy for treatment of Brunner's gland adenomas. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:299-303
11. Hur S, Han JK, Kim MA, Bae JM, Choi BI. Brunner's gland hamartoma: computed tomographic findings with histopathologic correlation in 9 cases. *J Comput Assist Tomogr* 2010;34:543-547.

# INVAGINACIÓN INTESTINAL EN ADULTO SECUNDARIA A LEIOMIOMA

## ADULT INTESTINAL INTUSSUSCEPTION SECONDARY TO LEIOMYOMA

E. Cañete-Celestino, A. Villarejo-Ordoñez, Y. Núñez-Delgado

APES Hospital de Poniente

### Resumen

La invaginación intestinal es una patología frecuente en la práctica pediátrica, pero es excepcional cuando se trata de pacientes adultos. Sólo el 5% de las invaginaciones se producen en adultos, constituyen el 1% de las obstrucciones intestinales y aproximadamente en el 90% de los casos presentan una causa orgánica subyacente<sup>1-3</sup>.

El tratamiento suele ser quirúrgico y en muchos casos urgente, por lo que el diagnóstico precoz mediante técnicas de imagen como la ecografía y fundamentalmente la TC es esencial.

Se presenta el caso de un paciente que acude al Servicio de Urgencias de nuestro Hospital por dolor abdominal intenso, al que se le diagnostica una obstrucción mecánica secundaria a invaginación ileocólica de probable etiología tumoral. Tras la intervención quirúrgica urgente se demuestra que la causa era la existencia de un leiomioma en ileon terminal.

**Palabras clave:** Invaginación en adulto, leiomioma intestinal, obstrucción mecánica intestinal, abdomen agudo.

### Summary

Intestinal intussusception is a common pathology in pediatric practice, but is exceptional in adult patients. Only 5% of intussusceptions occur in adults, being the cause of 1% of intestinal obstructions and approximately 90% of cases present an underlying organic cause<sup>1-3</sup>.

Treatment is usually surgical and in many cases urgent, so early diagnosis using imaging techniques such as ultrasound and fundamentally CT is essential.

We present the case of a patient admitted to the Emergency Service of our Hospital for intense abdominal pain, who was diagnosed a mechanical obstruction secondary to ileocolic intussusception whose probable cause was a tumor. After urgent surgical intervention, it could be demonstrated that the cause was the existence of a leiomyoma in the terminal ileum.

**Keywords:** Adult intussusception, intestinal leiomyoma, mechanical intestinal obstruction, acute abdomen.

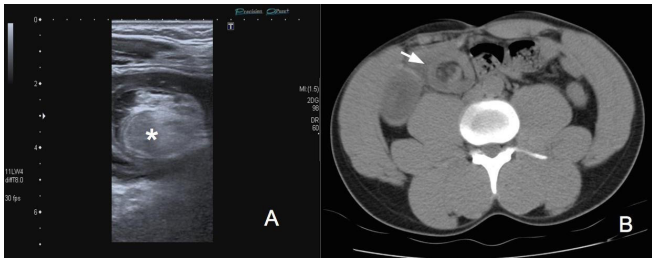
### Caso clínico

Presentamos el caso de un hombre de 25 años procedente de Guinea Conakry y con residencia en España desde hace 3 años. Trabaja en la agricultura. No refiere antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés y niega hábitos tóxicos.

El paciente acude a urgencias por dolor abdominal tipo cólico desde hace más de una semana con intensidad creciente en las últimas 24 horas, acompañado de vómitos. No rectorragia.

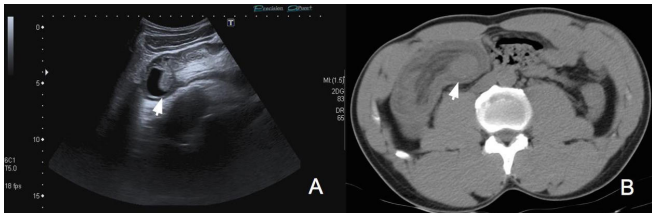
#### CORRESPONDENCIA

Esther Cañete Celestino  
ecannete@gmail.com



**Figura 1**

Estudio de ecografía abdominal (A) donde se aprecia una masa sólida intraluminal (asterisco) que parece corresponder al "punto guía" rodeada de un área grasa ecogénica y otro círculo periférico que corresponde a la pared del asa que contiene la invaginación. Correlación en TC sin CIV (B) con típica imagen "en diana" o "donut" ya descrita (flecha blanca), en la que se identifica de fuera a dentro pared intestinal, grasa mesentérica que en TC aparece hipodensa e imágenes puntiformes en su interior que corresponden a vasos mesentéricos.



**Figura 2**

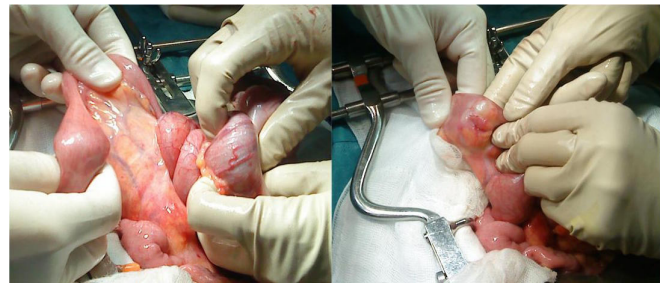
Imagen de ecografía (A) y corte axial de TC sin CIV (B) donde se muestra el patrón "en salchicha" también característico de la invaginación, que consiste en la presencia de una masa alargada con áreas alteranantes de baja y alta atenuación debido a la grasa del mesenterio y la pared intestinal respectivamente e imágenes lineales que corresponden a vasos. Se identifica también en ambas imágenes el posible punto guía (flechas blancas).

A la exploración física se aprecia dolor a la palpación a nivel centroabdominal con defensa y peritonismo. En el hemograma únicamente destaca neutrofilia (84%), hematocrito del 30% y Hb de 10 gr/dL. En la radiología convencional únicamente destaca la ausencia de luminograma intestinal.

Se realizó ecografía (Figura 1) y posterior TC abdominopélvica sin administrar contraste intravenoso (Figura 2), en los que se visualizó imagen característica de invaginación ileocólica de probable origen tumoral.

Se decide intervención quirúrgica urgente en la que se confirma la sospecha diagnóstica con el hallazgo de una tumoración de consistencia elástica a nivel de ileon terminal, con signos de ulceración de la pared (Figura 3). Se realiza resección ileal, anastomosis y apendicectomía profiláctica.

Se envía al servicio de Anatomía Patológica la pieza de resección intestinal de 4 cm en cuyo interior se observa una formación nodular de 1,5 cm bien delimitada y de consistencia elástica, que correspondía a leiomioma con ulceración del epitelio de superficie.



**Figura 3**

Imágenes realizadas durante la intervención quirúrgica en la que se muestra la presencia de una tumoración en ileon terminal, con cierta ulceración del epitelio.

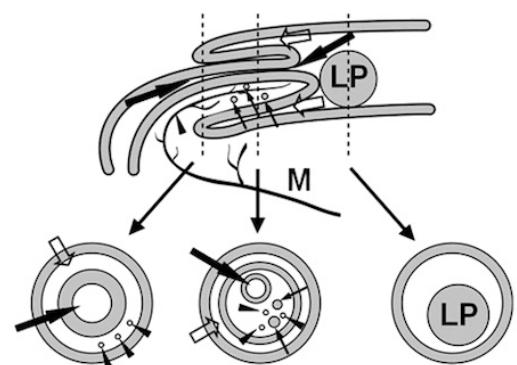
El paciente fue dado de alta tras evolución satisfactoria con el diagnóstico final de obstrucción intestinal mecánica secundaria a invaginación por leiomioma en ileon terminal.

### Discusión

La invaginación intestinal en el adulto es una patología muy poco frecuente. Constituye un 5% del total de los casos de invaginación y el 1% de las obstrucciones intestinales<sup>2</sup>. Se clasifican según su localización, etiología y presencia o no de cabeza de invaginación o punto guía<sup>1</sup>.

La etiología idiopática es excepcional en adultos, en los que en un 90% de los casos es secundaria a patología subyacente como la existencia de tumores, en el 65% de los casos, anomalías congénitas como el divertículo de Meckel, enfermedades inflamatorias como la Enfermedad de Crohn o secuelas postquirúrgicas como suturas o adherencias<sup>1,3,4</sup>.

Se cree que la invaginación es el resultado de un movimiento peristáltico anormal que favorece la introducción telescópica de un segmento intestinal junto con su mesenterio en la luz de otro segmento adyacente. En el caso de que se trate de un tumor, éste actuaría como cabeza de la invaginación o "punto guía"<sup>3,4</sup> (Figura 4). La localización más frecuente de las



**Figura 4**

Esquema representativo de la invaginación 3. Imagen longitudinal y axial en las que las flechas sólidas negras representan la pared del asa invaginada y las flechas huecas la pared del asa adyacente, las cabezas de flecha son los vasos mesentéricos y las flechas negras finas corresponden a ganglios. La M se refiere al mesenterio y la LP al punto guía o "lead point".

invaginaciones es el intestino delgado. Los tumores malignos son más frecuentes como causa de invaginación en colon mientras que los benignos predominan cuando se trata del intestino delgado<sup>3</sup>.

Desde el punto de vista clínico, puede presentarse de forma aguda como una obstrucción mecánica completa o de forma crónica con dolor abdominal intermitente durante semanas o meses, si es parcial o se reduce espontáneamente. Náuseas, vómitos, sangrado y estreñimiento son otros síntomas inespecíficos que podemos encontrar. En menos del 50% de los casos de palpa una masa abdominal<sup>1,3</sup>. Dada la variabilidad en la presentación clínica, en muchas ocasiones el diagnóstico se retrasa, por lo que las técnicas de imagen como la ecografía y fundamentalmente la TC juegan un papel fundamental en el diagnóstico y la elección del tratamiento adecuado<sup>1</sup>.

En niños la técnica de elección es la ecografía, en la que se puede ver la imagen característica en “diana” o “donut”, resultado de la presencia de múltiples círculos concéntricos que representan capas alternantes de mucosa, pared intestinal y grasa mesentérica<sup>1</sup>.

Las radiografías simples de abdomen pueden mostrar asas de intestino delgado dilatadas con niveles hidroaéreos y en los estudios baritados podemos observar un defecto de repleción a nivel de la invaginación.

En el adulto sin embargo la realización de TC abdominal es obligatoria, ya que además del diagnóstico permite identificar la posible causa subyacente, la presencia de punto guía en caso de que exista y valorar posibles complicaciones<sup>1,2</sup>.

Podemos encontrar 3 patrones diferentes dependiendo del plano de sección y la severidad del cuadro. La imagen en “diana” aparece en la fase precoz en el corte transversal, imagen en forma de “salchicha” en el corte longitudinal o “pseudoriñón” en la fase más severa debido al edema y compromiso vascular<sup>1,4</sup>.

El tratamiento de elección en el adulto suele ser la resección intestinal.

## Bibliografía

1. Baleato González S, Vilanova JC, García Figueiras R, Barral Juez I, Martínez de Alegría A. Intussusception in adults: what radiologists should know. *Emerg Radiol* 2012;19:89–101.
2. Kim YH, Blake MA, Harisinghani MG, Archer-Arroyo K, Hahn PF and Pitman MB. Adult Intestinal Intussusception: CT Appearances and Identification of a Causative Lead Point. *RadioGraphics* 2006;26:733–744.
3. Choi SH, Han JK, Kim SH, Lee JM, Lee KH and Kim YJ. Intussusception in Adults: From Stomach to Rectum. *AJR* 2004;183:691–698.
4. Horton KM and Fishman EK. MDCT and 3D Imaging in Transient Enteroenteric Intussusception: Clinical Observations and Review of the Literature. *AJR* 2008;191:736–742.

# ADENOCARCINOMA PRIMARIO APENDICULAR: UN DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO INFRECUENTE.

PRIMARY APPENDICEAL ADENOCARCINOMA: A RARE ENDOSCOPIC DIAGNOSIS.

A. Martín-Lagos Maldonado<sup>1</sup>, T. Gallart-Aragón<sup>2</sup>, D. Hervías-Cruz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares, Ciudad Real.

<sup>2</sup>Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares, Ciudad Real.

## Resumen

Los tumores del apéndice cecal representan un subgrupo de neoplasias colónicas cuyo diagnóstico precoz supone un auténtico desafío clínico, condicionado fundamentalmente por la dificultad de su detección endoscópica. Las referencias de su diagnóstico por colonoscopia se limitan a casos aislados o pequeñas series de casos.

**Palabras clave:** carcinoma apendicular, pseudomixoma, tumor mucinoso.

## Summary

Tumors of the cecal appendix represent a subset of colonic neoplasms whose early diagnosis is a real clinical challenge, conditioned mainly by its difficult endoscopic detection. References of its diagnosis by colonoscopy are limited to isolated cases or small series of cases.

**Keywords:** appendiceal carcinoma, pseudomixoma, mucinous tumor.

### CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-Lagos Maldonado  
aliciamartin-lagos@hotmail.com

## Caso clínico

Mujer de 52 años de edad que fue remitida a la consulta de digestivo por antecedentes familiares de primer grado de cáncer colorectal. Se solicitó una colonoscopia que mostró la existencia de 2 pólipos sesiles de 5 mm en colon transverso que fueron resecaados, y justo sobre el orificio apendicular, una formación de aspecto polipoideo protuyendo desde dentro del apéndice y que fue biopsiada. La histología confirmó la presencia de un adenoma tubulovelloso con focos de carcinoma in situ, ante lo cual la paciente fue sometida a una hemicolectomía derecha por laparoscopia (Figura 1). El estudio anatomopatológico confirmó



Figura 1

Tumor apendicular. En la pieza quirúrgica se observa lesión de aspecto polipoideo sobre el apéndice; histología compatible con adenocarcinoma.

el diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado sobre pólipo adenomatoso (nivel de infiltración hasta submucosa), siendo los márgenes de resección libres y sin evidencia de invasión ganglionar ni perineural. El estudio de extensión con tomografía axial computarizada (TAC) abdominal fue normal, sin mostrar ninguna otra afectación.

El adenocarcinoma primario apendicular supone sólo el 0,04%-1% de las neoplasias gastrointestinales<sup>1</sup>. Su diagnóstico es casi siempre postquirúrgico tras el examen histológico de la pieza retirada, y rara vez es detectado de forma preoperatoria durante el estudio endoscópico, condicionando el desarrollo de estadios más avanzados del tumor<sup>2,3</sup>. En una serie de 9.323 pacientes apendicectomizados solo 10 tuvieron un adenocarcinoma primario del apéndice, ninguno de los cuales fue sospechado antes de la cirugía<sup>4</sup>. Puede manifestarse con síntomas de dolor abdominal en fosa iliaca derecha, o debutar como una apendicitis aguda, mientras que su curso más silente suele asociarse a formas más extendidas de la enfermedad, generalmente con afectación peritoneal. La dificultad del diagnóstico endoscópico radica en el carácter pequeño de estas lesiones y su localización dentro del apéndice, cuya luz reducida impide el acceso del colonoscopio, por lo que es imprescindible prestar atención a cualquier disformidad o cambio de color del orificio apendicular durante su examen<sup>3</sup>. Además, ha sido descrita la asociación de pólipos y adenocarcinomas en otras localizaciones del colon de forma sincrónica o metacrónica a los carcinomas apendiculares con una frecuencia mayor a la esperada, lo que refuerza el valor de la colonoscopia en el estudio de estos tumores. Los endoscopistas debemos estar alerta durante la exploración con colonoscopia y ser minuciosos en la valoración del ostium apendicular.

## Bibliografía

1. Pasternak A, Pach R, Szura M, Solecki R, Tomaszewski KA, Szczepański W, et al. Primary adenocarcinoma of the appendix - a case report. *Pol Przegl Chir.* 2014 ;86(7):333-336.
2. Koksas AS, Kalkan IH, Yildiz H, Ökten RS, Neşşar G, Saşmaz N. Direct visualization of an extremely rare malignancy: adenocarcinoma of the appendix. *Am J Gastroenterol.* 2013 ;108(1):149-150.
3. Hu CC, Chang JJ, Chen TC, Yen CL, Chien RN. Colonoscopic feature of primary adenocarcinoma of the appendix. *Intern Med.* 2008; 47(4):255-257.
4. Guraya SY, Almaramhy HH. Clinicopathological features and the outcome of surgical management for adenocarcinoma of the appendix. *World J Gastrointest Surg.* 2011; 3(1):7-12.

# SÍNDROME DE LEMMEL: UNA CAUSA RARA DE ICTERICIA.

LEMMEL'S SYNDROME: A RARE CAUSE OF JAUNDICE.

E. Moya-Sánchez<sup>1</sup>, V. Medina-Salas<sup>2</sup>, A. Medina-Benítez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Radiodiagnóstico. Complejo Hospitalario Universitario Granada. Granada.

<sup>2</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Complejo Hospitalario Universitario Granada. Granada.

## Resumen

El síndrome de Lemmel o ictericia obstructiva secundaria a divertículo duodenal yuxtapapilar, fue descrito en 1934.

El duodeno es la segunda localización más frecuente de divertículos, con una incidencia del 20% siendo múltiples aproximadamente el 30% y sintomáticos el 10%<sup>1,2</sup>. De ellos, los divertículos duodenales periampulares son los que producen sintomatología con más frecuencia<sup>3</sup>.

Este síndrome relaciona los divertículos yuxtapilares con alteraciones del árbol biliar como ictericia obstructiva, litiasis recurrentes, colangitis o pancreatitis<sup>4</sup>. En ocasiones se acompaña de distensión vesicular o vesícula de Courvoisier-Terrier debido al aumento de presión hidrostática retrógrada. Este hallazgo puede aparecer tanto en patología no neoplásica (divertículo duodenal periampular) como en patología neoplásica (ampuloma), no excluyendo ni confirmando patología maligna.

**Palabras clave:** Lemmel, ictericia, divertículo duodenal.

## CORRESPONDENCIA

Elena Moya Sánchez  
elemoya89@gmail.com

## Summary

Lemmel's syndrome or obstructive jaundice secondary to juxtapapillary duodenal diverticula was first described in 1934.

The duodenum is the second most common place for diverticula with a 20% incidence, approximately 30% being multiple and 10% symptomatic. Periapillary duodenal diverticula are those which are more frequently symptomatic.

This syndrome relates the juxtapapillary diverticula with disorders in the biliary tree such as obstructive jaundice, recurrent stones, cholangitis or pancreatitis. Sometimes this syndrome is accompanied by vesicular distention or Courvoisier-Terrier's sign due to an increase in hydrostatic pressure. This finding may appear in both non-neoplastic disease (periampillary duodenal diverticula) and neoplastic disease (ampulloma), not excluding or confirming malignancy.

**Keywords:** Lemmel, jaundice, duodenal diverticula.

## Caso clínico

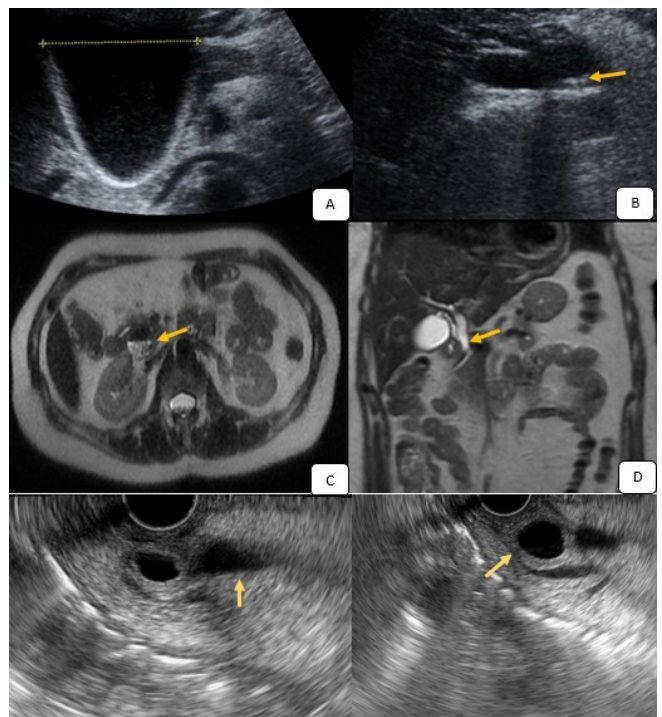
Paciente con antecedentes de cólicos biliares de repetición presenta dolor súbito en hipocondrio derecho y fiebre.

En analítica destaca neutrofilia sin leucocitosis y colestasis.

En ecografía abdominal se observa vesícula distendida de 5,6 cm (vesícula de Courvoisier-Terrier) ocupada por barro biliar (Figura A), así como dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con colédoco de 9 mm que termina en la papila adyacente a una imagen aérea extraluminal que corresponde a divertículo duodenal peripapilar (Figura B, flecha).

Ante los hallazgos descritos en la ecografía, se completó la exploración mediante la realización de colangiorrsonancia magnética<sup>5</sup>. (Figuras C y D: secuencias potenciadas en T2 axial y coronal, respectivamente). Se aprecia un divertículo con nivel hidroaéreo en segunda porción duodenal (Figura C, flecha) y distensión vesicular con dilatación del colédoco de hasta 10 mm (Figura D, flecha). Esto justificaría el hallazgo ecográfico de la imagen aérea yuxtacoledociana, de ecogenicidad aumentada con respecto al colédoco, compatible con divertículo duodenal y no con una dilatación sacular del propio colédoco. Es importante realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías, principalmente con los quistes de colédoco por su similitud en la presentación clínica y hallazgos por imagen<sup>6</sup>.

Se realizó ecoendoscopia de forma programada, que constituye el método diagnóstico empleado más frecuente en el síndrome de Lemmel. Puso de manifiesto la dilatación de vía biliar ya visualizada mediante técnicas de imagen (Figura E, flecha) y reveló una imagen sacular sonolúcida adyacente a colédoco que corresponde al divertículo duodenal yuxtapapilar (Figura F, flecha).



**Figura 1** Figuras A y B: Ecografía Figuras C y D: Colangio-RM secuencias potenciadas en T2 Axial (C) y coronal (D). Figuras E y F: Ecoendoscopia.

**Bibliografía**

1. Rouet J, Gaujoux S, et al. Lemmel's syndrome as a rare cause of obstructive jaundice. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012 Dec;36(6):628-31
2. Kang HS, Hyun JJ, Kim SY, Jung SW, Koo JS, Yim HJ, Lee SW. Lemmel's syndrome, an unusual cause of abdominal pain and jaundice by impacted intradiverticular enterolith: case report. J Korean Med Sci. 2014 Jun;29(6):874-8.
3. Boix J, Lorenzo-Zúñiga V, Añaños F, Domènech E, Morillas RM, Gassull MA. Impact of periampullary duodenal diverticula at endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a proposed classification of periampullary duodenal diverticula. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2006 Aug;16(4):208-11
4. de Perrot T, Poletti PA, Becker CD, Platon A. The complicated duodenal diverticulum: retrospective analysis of 11 cases. Clin Imaging. 2012 Jul-Aug;36(4):287-94. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.11.007. Epub 2012 Jun 8
5. Ono M, Kamisawa T, Tu Y, Egawa N. MRCP and ERCP in Lemmel syndrome. JOP. 2005 May 10;6(3):277-8
6. Schroeder TC, Hartman M, Heller M, Klepchick P, Ilkhanipour K. Duodenal diverticula: potential complications and common imaging pitfalls. Clin Radiol. 2014 Oct;69(10):1072-6