

PROCOLOS DE PRÁCTICA ASISTENCIAL EN
GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES
SERVICIO DE APARATO DIGESTIVO



Hospital Universitario
de La Princesa

ÍNDICE

SECCIÓN I: HEPATOLOGÍA

- 1. Descompensación hidrópica**
Miranda García, P. 3
- 2. Encefalopatía hepática**
Casals Seoane, F. 12
- 3. Hemorragia digestiva alta varicosa**
Casals Seoane, F. 25
- 4. Insuficiencia renal en el paciente cirrótico**
Casanova González, MJ. 37
- 5. Peritonitis bacteriana espontánea**
Álvarez Malé, T. 46
- 6. Carcinoma hepatocelular**
Ruiz Rubí, A. 54
- 7. Hígado y alcohol**
Rodríguez Grau, MC. 63

SECCIÓN II: GASTROENTEROLOGÍA

- 1. Hemorragia digestiva alta**
Rodríguez Grau, MC. 78
- 2. Hemorragia digestiva baja**
Ruiz Rubí, A. 89
- 3. Paciente grave con enfermedad inflamatoria intestinal**
Casals Seoane, F. 101
- 4. Pancreatitis aguda**
Miranda García, P. 128

SECCIÓN I: HEPATOLOGÍA

DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA

Miranda García, P.

1. *¿Tiene realmente ventajas calcular el gradiente de albúmina en sangre y líquido ascítico en lugar de determinar únicamente las proteínas en líquido ascítico?*

Ante un paciente en el que el diagnóstico de cirrosis no es evidente o sospechamos una causa diferente de la ascitis, podemos diferenciar la ascitis producida por hipertensión portal de las ascitis en relación a otras causas por el gradiente de albúmina en sangre y líquido ascítico (GASA).

GASA = Albúmina en sangre – albúmina en líquido ascítico

Cuando GASA es mayor o igual a 1,1 g/dL la causa de la ascitis es la hipertensión portal en el 97% de los casos¹.

Tradicionalmente se utilizaban las proteínas en líquido ascítico para determinar si la etiología de la ascitis era hipertensión portal, pero se demostró que la exactitud diagnóstica no era adecuada (56% de éxito en el diagnóstico con un punto de corte de 2,5g/dl). Sin embargo, las proteínas en líquido ascítico sirven para diferenciar la causa de la ascitis cuando no hay hipertensión portal² así como para determinar un mayor riesgo de PBE (cuando son menores de 1-1,5 g/dL).

RESPUESTA:

- Sí. El gradiente de albúmina en sangre y líquido ascítico es el mejor método para determinar si la causa de la ascitis es hipertensión portal, siendo en este caso GASA \geq 1,1 g/dL.

2. *¿Se debe restringir la ingesta de líquidos en el tratamiento de la ascitis?*

RESPUESTA:

- La restricción hídrica se utiliza sólo en caso de Na $<$ 125 mEq/L en el seno de una hiponatremia dilucional.¹ En estos casos la ingesta de líquido no debe ser superior a 1000 cc al día.

3. ¿Para qué sirve determinar los iones en orina? ¿Cuándo deben determinarse?

Los valores de iones en orina permiten determinar si el paciente está cumpliendo la dieta pobre en sal y valorar la eficacia del tratamiento diurético.

Debemos utilizarlo en pacientes no respondedores a tratamiento diurético para conocer la natriuresis. En pacientes con una dieta adecuada (< 2g de sodio al día, equivalente a 88 mmol/día a lo que debemos restar 10 mmol de pérdidas cutáneas) que tienen una natriuresis > 78mmol/día el balance de sodio será negativo y su ascitis mejorará. Un estudio demostró que en una muestra aislada de orina un ratio de Na en orina/K en orina mayor de 1 se correlacionaba con una excreción de Na en 24 horas > de 78 mmol con un valor predictivo positivo del 82%³, por lo que actualmente el ratio N_{ao}/K_o en una muestra aislada se acepta como una herramienta válida para determinar la efectividad del tratamiento diurético.

RESPUESTA:

- Los iones en orina nos ayudan a predecir la respuesta al tratamiento diurético en función de la natriuresis, que debe ser mayor de 78 mmol/día (asumiendo que el paciente ingiere menos de 2g de Na al día y tiene pérdidas insensibles de 10 mmol/día) o en una muestra aislada el ratio N_{ao}/K_o debe ser > 1 para tener balances negativos de Na y que la ascitis disminuya.

DIURÉTICOS:

4. ¿Se deben administrar siempre diuréticos desde la aparición de la ascitis o podemos probar con dieta sin sal únicamente antes de iniciar el tratamiento farmacológico?

La ingesta diaria de sal debe situarse siempre entre 80-120 mEq/día, es decir, menos de 2g de Na (4,5g de sal) ó 88 mmol/día, lo que conseguiremos habitualmente al no añadir sal a las comidas y evitando los precocinados. En cualquier caso, con esta medida sólo un 10-20% de los pacientes tiene balances negativos de sodio⁴. Por tanto, parece adecuado añadir diuréticos desde el inicio a todos los pacientes con ascitis¹.

RESPUESTA:

- En toda ascitis deben administrarse diuréticos desde el principio, además de realizar una dieta baja en sodio (< 2g/día).

5. ¿Con qué diurético se debe comenzar?

Existe controversia con respecto al uso exclusivo de espironolactona, si ésta debe asociarse a diuréticos de asa (furosemida) desde el inicio o si se deben asociar únicamente ante la falta de respuesta a los antagonistas de la aldosterona.

Existe un estudio español que compara el uso combinado desde el inicio con furosemida y espironolactona en pacientes con ascitis moderada recidivante frente a añadir furosemida únicamente cuando la espironolactona no es efectiva, y concluye que la terapia combinada desde el inicio presenta mejores tasas de respuesta y menor tasa de efectos secundarios por diuréticos⁵. Sin embargo, la respuesta a diuréticos es diferente en los pacientes que presentan el primer episodio de descompensación hidrópica. En este caso, el uso de espironolactona sola a dosis crecientes podría ser suficiente para controlar la ascitis.^{1,6,7}

RESPUESTA:

- Espironolactona en monoterapia en el primer episodio de descompensación hidrópica
- Espironolactona más furosemida en ascitis recidivante

6. ¿Qué dosis de diurético debemos utilizar?

Las recomendaciones actuales con respecto a las dosis de inicio proponen espironolactona 100mg/día y furosemida 40mg/día¹. En nuestra opinión, en pacientes con ascitis moderada que se encuentren ingresados se podría comenzar con dosis de 200 mg de espironolactona y 80 mg de furosemida, siempre que monitoricemos la respuesta (peso y diuresis del paciente) y controlemos rigurosamente la aparición de efectos adversos de los diuréticos.

RESPUESTA:

- La dosis recomendada en pacientes ambulantes es espironolactona 100mg (± furosemida 40 mg).
- En pacientes ingresados podríamos comenzar con espironolactona 200mg (± furosemida 80 mg) controlando la aparición de efectos secundarios.

7. ¿Cuándo y cómo debemos administrar el tratamiento diurético?

Los diuréticos tienen una buena biodisponibilidad cuando se administran por vía oral. Además se ha demostrado una menor tasa de insuficiencia renal secundaria a diuréticos utilizando esta vía de administración en comparación con la administración intravenosa. El cumplimiento terapéutico es mayor cuando se administran todos juntos por la mañana.⁸

RESPUESTA:

- La toma de todos los diuréticos por la mañana, juntos, en una sola toma, mejora el cumplimiento terapéutico.
- La vía de administración debe ser oral, ya que la biodisponibilidad es buena y los efectos secundarios menores.

8. ¿Cómo incrementamos la dosis de diurético si no hay respuesta?

Los antagonistas de la aldosterona tardan en actuar, por lo que debemos aumentar la dosis cada 3-5 días si no hay buena pérdida de peso y una natriuresis adecuada⁸.

En los pacientes que sufren un primer episodio de descompensación hidrópica en los que comenzaremos con espironolactona 100mg/día las dosis se incrementan 100 mg cada 3-5 días. Si el episodio de ascitis es recurrente se tratará con espironolactona 100 mg y furosemida 40 mg diarios, dosis que iremos incrementando 100mg y 40 mg, respectivamente, cada 3-5 días si la respuesta no es adecuada.

Además, si en un primer episodio de ascitis no hay una pérdida de peso adecuada en una semana (véase pregunta 10), o si aparece hiperpotasemia, añadiremos furosemida 40 mg.

Las dosis máximas son 400 mg/día de espironolactona y 160 mg/día de furosemida.

RESPUESTA:

- La espironolactona se aumenta 100 mg cada 3-5 días si no hay una buena pérdida de peso y natriuresis.
- La furosemida se aumenta 40 mg cada 3-5 días si no hay una buena pérdida de peso y natriuresis.

9. ¿Cuándo debemos suspender el tratamiento diurético en función de las cifras de creatinina, potasio y sodio?

La aparición de insuficiencia renal secundaria al tratamiento diurético es un efecto secundario frecuente en el manejo de los pacientes cirróticos con ascitis. Algunos autores recomiendan cifras de creatinina mayores de 2 mg/dL para suspender el tratamiento diurético⁸. Sin embargo, parece que estas cifras de creatinina en pacientes cirróticos en los que el estado nutricional y la masa muscular no son los adecuados, se correlacionarían con aclaramientos de creatinina muy bajos y por tanto con una insuficiencia renal grave. Así, parece más recomendable valorar el empeoramiento progresivo de la función renal (variaciones de 0,3-0,5 mg/dL de creatinina) para indicar la retirada del tratamiento diurético (ver preguntas y respuestas “Insuficiencia renal en el paciente cirrótico”).

La hiponatremia en los pacientes cirróticos puede ser debida principalmente a dos situaciones. Una es la disminución de la concentración de sodio a consecuencia de un aumento en la cantidad de líquido en el organismo (pacientes con ascitis), situación llamada hiponatremia dilucional, y cuyo tratamiento es la restricción hídrica. La hiponatremia en el paciente cirrótico también puede ser secundaria al uso de diuréticos. En estos pacientes la mayoría de autores defiende la retirada de los diuréticos cuando el Na alcanza valores por debajo de 120-125 mEq/L.

Las alteraciones del ión potasio aparecen como efecto secundario del tratamiento diurético, los niveles de seguridad se sitúan entre 3 y 6 mEq/L por tanto, debemos suspender los diuréticos cuando haya hipopotasemia < 3mEq/L o hiperpotasemia > 6 mEq/L.

Los diuréticos también pueden desencadenar encefalopatía hepática, por lo que ante un paciente con encefalopatía sin una causa precipitante de esta situación clínica debemos suspender el tratamiento diurético.

Es raro que aparezcan calambres incapacitantes por el uso de diuréticos. Podemos disminuir la dosis o suspender y expandir con albúmina si la situación es más grave. La ginecomastia es frecuente pero normalmente no requiere la retirada de la espironolactona, aunque debemos valorar la disminución de dosis o el cambio a amiloride.²

RESPUESTA:

- Debemos suspender los diuréticos ante la aparición de:
 - Potasio < 3 mEq/L (furosemida), > 6 mEq/L (espironolactona)
 - Na < 120 mEq/L
 - Empeoramiento progresivo de la función renal (cambios de 0,3-0,5 mg/dL en la cifra de creatinina)
 - Encefalopatía y calambres incapacitantes

10. ¿Cómo se debe comprobar la eficacia de los diuréticos? ¿Cuál debe ser la diuresis y la pérdida de peso deseable?

La pérdida de peso no debe superar 0,5 Kg/día en pacientes sin edemas y de 1 Kg/día en pacientes con edemas, para evitar la aparición de insuficiencia renal e hiponatremia. Los controles deben realizarse cada 3 días aproximadamente¹.

Si no existe una pérdida de peso de unos 0,8 Kg en 4 días o persiste un balance de Na positivo (ver pregunta 3) nos encontraremos ante un falta de respuesta a las dosis de diuréticos que estamos utilizando.

Por otro lado, la diuresis debe ser controlada ya que una diuresis excesiva nos puede orientar de forma temprana de que existe una dosis demasiado elevada de diurético y que podrían desarrollarse complicaciones como encefalopatía, insuficiencia renal o hiponatremia⁹. De igual manera diuresis insuficientes hacen sospechar balances positivos de sodio.

RESPUESTA:

- Pacientes sin edemas: pérdida de peso < 0,5 Kg/día
- Pacientes con edemas: pérdida de peso de < 1 kg/día
- Realizar los controles cada 3 días
- Evitar diuresis excesivas

PARACENTESIS:

11. ¿Cuándo debe realizarse una paracentesis evacuadora como tratamiento de la ascitis?

La paracentesis es el tratamiento de elección en pacientes con ascitis grado 3 (a tensión) ya que ha demostrado ser más rápida y efectiva que los diuréticos y presenta menos efectos secundarios. También puede utilizarse en pacientes con ascitis grado 2 (moderada) al tiempo que se comienza tratamiento diurético y restricción salina⁹.

En ascitis refractaria o intratable¹ la paracentesis evacuadora repetida es segura y efectiva.

RESPUESTA:

- La paracentesis está indicada en pacientes con ascitis a tensión y en pacientes con ascitis moderada, en los que además iniciaremos tratamiento diurético y restricción salina.
- La ascitis refractaria puede tratarse de forma segura y efectiva con paracentesis evacuadoras repetidas.

12. Cuando realizamos una paracentesis terapéutica, ¿debemos realizar una paracentesis total o varias paracentesis parciales?

La mayoría de los autores prefiere paracentesis total junto con infusión de albúmina frente a paracentesis parciales repetidas diariamente hasta la desaparición de la ascitis ya que este abordaje es más rápido, ambulatorio y hay menos complicaciones en relación a la punción⁹. Si realizamos una adecuada expansión de volumen con albúmina la paracentesis total no tiene mayores tasas de disfunción circulatoria que las paracentesis parciales repetidas. Sin embargo, en el seno de una insuficiencia renal se recomienda reponer con albúmina incluso aunque extraigamos poca cantidad de líquido ascítico (8g de albúmina por litro desde el primer litro extraído), ya que parece haber mayor tasa de complicaciones en estos pacientes¹⁰ por disfunción circulatoria postparacentesis. En estos casos podría valorarse realizar paracentesis parciales y extraer menores cantidades de líquido ascítico en una única paracentesis.

RESPUESTA:

- La paracentesis total es segura, rápida y efectiva. Los pacientes con insuficiencia renal merecen una valoración especial ya que podrían presentar con mayor facilidad disfunción circulatoria postparacentesis, por lo que podría valorarse realizar paracentesis de menor cuantía de forma repetida y con reposición de albúmina incluso con cantidades pequeñas de líquido extraído.

13. ¿Debe expandirse con albúmina si la paracentesis ha sido menor de 5 litros?

A pesar de que el riesgo de disfunción circulatoria es bajo cuando realizamos una paracentesis de menos de 5 litros, existe acuerdo generalizado en expandir también con albúmina a estos pacientes¹, a pesar de que no hay cambios en la supervivencia con ninguno de los diferentes expansores, pero parece ser más coste-efectivo por la menor incidencia de complicaciones renales en los primeros 30 días. Además el uso de otros expansores no se recomienda, ya que la albúmina es más efectiva¹¹. En algunas guías, como en la de la AASLD se mantiene que la reposición con albúmina puede no ser necesaria en una única paracentesis de 4-5 L. Sin embargo, cuando hay insuficiencia renal o síndrome hepatorenal o la creatinina es superior a 1,5 mg/dL también recomiendan expandir con albúmina de la forma habitual.

RESPUESTA:

- Actualmente se recomienda la expansión con albúmina aunque la paracentesis haya sido menor de 5 litros, a pesar de que el riesgo de disfunción circulatoria es bajo.

- El uso de otros expansores no se recomienda.

14. ¿Con qué cantidad de albúmina debe expandirse?

8 g/L (Cada vial contiene 10 g de albúmina) sin sobrepasar los 100 g al día. Se recomienda reponer con albúmina una vez finalizada la paracentesis¹.

RESPUESTA:

- 8g de albúmina por cada litro de ascitis extraído, sin sobrepasar los 100 g de albúmina.

BIBLIOGRAFÍA

1. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397–417.
2. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, et al. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci* 2007. 52:3307-15.
3. Pinto-Marques P, Vieira A. Urinary sodium/potassium ratio on random sample as a useful tool to assess diuretic-induced natriuresis on chronic liver disease associated ascitis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 212-3.
4. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993; 13:156–162
5. Cirera Lorenzo I, Solá R. Régimen diurético combinado frente a secuencial en el tratamiento de pacientes cirróticos con ascitis moderada. *Gastroenterol Hepatol*. 2010; 9: 190-192.
6. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in nonazotemic patients with cirrhosis: results of an open randomized clinical trial. *Gut* 2010;59:98–104.
7. Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187–192.
8. AASLD PRACTICE GUIDELINES. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. Bruce A. Runyon. *Hepatology*. Jun 2009; 49: 2087-2107.
9. Wei Hou, MD, Arun, J. Ascites: Diagnosis and Management. *Med Clin N Am*. 2009 801–817.
10. Fedja A. Rochling¹ and Rowen K. Zetterman. Management of Ascites. *Drugs* 2009; 13: 1739-1760.
11. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, et al. Randomized controlled trial comparing albumin, dextran-70, and polygelin in cirrotic patients with ascitis treated with paracentesis. *Gastroenterology* 1996; 111:1002-1010.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

Casals Seoane, F.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES:

1. ¿Cómo se define la encefalopatía hepática?

Se define encefalopatía hepática (EH) como el espectro de alteraciones neuropsiquiátricas reversibles que aparecen en los pacientes con insuficiencia hepática, tras haber excluido otras enfermedades cerebrales.¹ La EH se divide en 2 grandes grupos: la EH mínima (EHM) y la EH clínica o franca (EHC). La EHC es un síndrome neurológico que puede ser diagnosticado en la cabecera del enfermo mediante una historia clínica y una exploración neurológica mientras que los pacientes que presentan EHM gozan de un estado mental inalterado y una exploración neurológica normal, y únicamente pueden ser diagnosticados a través de tests neuropsicométricos.

RESPUESTA:

La EH es el espectro de alteraciones neuropsiquiátricas reversibles que aparecen en los pacientes con insuficiencia hepática, tras haber excluido otras enfermedades cerebrales.

2. ¿Cuál es la prevalencia de la encefalopatía hepática?

RESPUESTA:

Se estima que entre el 30 y el 45% de los pacientes con cirrosis hepática presentan EHC. El riesgo anual de desarrollo de EH en estos pacientes es del 20%.²

En cuanto a la EHM, entre el 60-80% de los pacientes cirróticos muestran resultados alterados en los tests neuropsicométricos.³

3. ¿Cómo se clasifica la Encefalopatía Hepática?

El Grupo de Trabajo de EH recomienda utilizar una clasificación y nomenclatura para la EH en función de su presentación clínica y etiología.¹ De este modo la EH tipo A sería la asociada con el fallo hepático agudo, la EH tipo B la asociada con by-pass porto-sistémicos en ausencia de enfermedad hepatocelular, y por último el tipo C englobaría la EH asociada con la cirrosis y la presencia de hipertensión portal y shunts porto-sistémicos.

A su vez, la EH tipo C se divide en mínima, cuando no tiene expresión clínica, episódica, cuando la EH se hace clínicamente indetectable entre episodios, y persistente, cuando el paciente siempre presenta algún grado de alteración del estado mental.

RESPUESTA:

La EH se divide en tipo A(Aguda, fallo hepático agudo), tipo B(By-pass porto-sistémico en ausencia de enfermedad hepática) y tipo C(Cirrosis).

4. *¿Cuál es la fisiopatogenia de la encefalopatía hepática?*

La patogenia de la EH no está claramente definida. El consenso general es que los elevados niveles de amonio en sangre junto con la respuesta inflamatoria cerebral actúan conjuntamente para inducir la inflamación de los astrocitos y finalmente edema cerebral, que explicaría los síntomas de la EH. Los mecanismos moleculares precisos de estos cambios están todavía por identificar.

En presencia de insuficiencia hepática, el papel de las células musculares y del cerebro en el metabolismo del amonio aumenta. Los astrocitos son las únicas células cerebrales que pueden metabolizar el amonio, y esto lleva a un aumento de los niveles intracitoplasmáticos de glutamina en estas células.⁴ La glutamina es un potente osmótico que provoca primero edema intracelular astrocitario y por último edema cerebral e hipertensión intracraneal.

RESPUESTA:

La respuesta inflamatoria celular y la hiperamonemia constituyen la base de la fisiopatogenia de la EH.

DIAGNÓSTICO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA:

5. *Encefalopatía hepática mínima: ¿Cómo se realiza el diagnóstico de la encefalopatía hepática mínima? ¿Cuáles son los principales test que pueden utilizarse?*

Al no poder realizarse un diagnóstico clínico de la EHM, las principales estrategias para el diagnóstico de la EHM incluyen la realización de diversos tests que evidencien las alteraciones neuropsicométricas y neurofisiológicas de estos pacientes.⁵

Los más populares continúan siendo los "paper and pencil" tests, que detectan sobre todo déficits de atención y en la velocidad de procesamiento.

En Europa se utiliza el PHES (psychometric HE score), que consiste en una batería de 5 tests, atribuyéndose una puntuación a cada uno en función de los resultados, y que ha demostrado una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de EHM. Ha sido validado en Alemania, Italia y España.⁶ Este es el único test recomendado por la Grupo de Trabajo de EH¹, sin embargo, en Estados Unidos no ha sido validado, utilizándose allí una modificación del RBANS, diseñado inicialmente para valoración de pacientes con Alzheimer.⁷

Existen en proceso de desarrollo y validación múltiples tests computerizados y neurofisiológicos, con el fin de conseguir un método de eficaz de screening entre pacientes normales y con EHM, y que pueda ser realizado de manera sencilla por el gastroenterólogo en consulta.

RESPUESTA:

La EHM únicamente puede ser diagnosticada mediante test neuropsicométricos. El recomendado por el Grupo de Trabajo de EH y validado en España es el PHES.

6. ***¿Cuál debe ser el manejo inicial de un paciente que acude a urgencias con sospecha de encefalopatía hepática? ¿Qué pruebas complementarias deben realizarse?***

El manejo inicial del paciente que acude a un servicio de urgencias con sospecha de EH se fundamenta en 3 pilares: Exclusión de otras causas de encefalopatía, identificar factores precipitantes de la encefalopatía, iniciar tratamiento empírico y corrección de los factores precipitantes.

Tras una toma de constantes y una valoración inicial del nivel de conciencia y la vía aérea del paciente, se debe realizar una exploración física y neurológica completa de todos los pacientes con sospecha de EH: Aparte de las alteraciones del comportamiento y del nivel de conciencia, los pacientes con EH pueden tener hiperreflexia, Babinski positivo, y en los estadios 2 y 3, asterixis. Debe tenerse en cuenta que la asterixis no es específica de la EH y también puede aparecer en la intoxicación por CO₂ y la hiperuricemia.⁸

Entre los principales entes que se incluyen en el diagnóstico diferencial de EH se debe descartar:

- **Hematoma subdural:** los pacientes cirróticos tienen mayor incidencia de sangrado intracraneal por la presencia de coagulopatía. Los déficits motores o sensitivos focales no son típicos de la EH, por lo que estos hallazgos en la exploración neurológica obligan a la realización de un TAC cerebral para descartar eventos hemorrágicos o isquémicos cerebrales.
- **Alteraciones iónicas severas:** En todo paciente cirrótico que acude con alteración del nivel de conciencia a urgencias deben determinarse los niveles de sodio y potasio.
- **Intoxicaciones medicamentosas:** Existen muchos fármacos con metabolismo hepático cuya sobredosificación puede alterar el nivel de conciencia, a destacar especialmente las BDZ.
- **Encefalopatía de Wernicke:** Pensar en ella siempre en pacientes con hepatopatía crónica de origen OH.

Una vez excluidas otras causas de encefalopatía, deben identificarse los potenciales factores precipitantes del episodio agudo de EH, la mayoría de los pacientes tienen al menos uno y con mucha frecuencia son varios factores que actúan simultáneamente en la descompensación del enfermo. A destacar: Sepsis, hemorragia gastrointestinal, estreñimiento, deshidratación e insuficiencia renal, psicofármacos, mal cumplimiento terapéutico, fallo hepático *acute-on-chronic*, desarrollo de CHC.

Esta búsqueda de la causa precipitante obliga a una historia clínica exhaustiva con revisión minuciosa del tratamiento del paciente junto con la realización de una analítica sanguínea con hemograma, bioquímica básica, perfil hepático, coagulación, gasometría venosa. También debe realizarse un sistemático de orina, Rx de Tórax y paracentesis diagnóstica en presencia de ascitis para descartar la presencia de las infecciones más prevalentes en el paciente cirrótico.

RESPUESTA:

El manejo inicial del paciente que acude con un episodio agudo de EH incluye la exclusión de otras causas de encefalopatía hepática y la identificación de factores

precipitantes. Esto exige la realización de una historia clínica, exploración física y neurológica detalladas junto con las siguientes determinaciones: Hemograma, bioquímica básica, PFH, coagulación, gasometría venosa. Radiografía de tórax, sistemático de orina y paracentesis diagnóstica en presencia de ascitis. En caso de sospecha de intoxicación medicamentosa deben determinarse tóxicos en orina y el TAC cerebral debe realizarse únicamente en aquellos casos en los que sospechemos eventos isquémicos o hemorrágicos como causa de la encefalopatía.

7. ¿Qué escalas deben utilizarse para valorar su gravedad?

Se han diseñado muchas escalas para el diagnóstico y gradación de la encefalopatía hepática, la primera de ellas fue desarrollada por Parson-Smith en 1957.⁹

La escala más ampliamente utilizada son los criterios de West Haven, desarrollada por Conn et al. Se trata de una escala semicuantitativa que clasifica a los pacientes en función de valoraciones subjetivas del comportamiento, función intelectual, alteración de la conciencia y función neuromuscular de los enfermos. Presenta 4 grados, que oscilan desde la bradipsiquia y mínimo déficit de atención (I) hasta el coma hepático (IV). Tras ser utilizada en múltiples ensayos clínicos se ha demostrado una gran variabilidad interobservador a la hora de clasificar a los pacientes utilizando esta escala, especialmente en los grados más bajos.¹⁰

En estos casos, si se precisa una clasificación exacta del grado de encefalopatía, se recomienda la utilización del HE Scoring Algorithm (HESA), que es especialmente útil en clasificar con exactitud grados bajos de EH, con mínima variabilidad entre los diversos centros que lo han utilizado en varios ensayos clínicos.¹¹

RESPUESTA:

Se recomienda utilizar la escala West-Haven para clasificar los diferentes grados de la EH en la práctica clínica habitual. Si se necesita una clasificación precisa de varios enfermos con bajos grados de EH, la escala HESA ha demostrado menor variabilidad interobservador en estos pacientes.

8. ¿Es necesario determinar niveles de amonio ante la sospecha diagnóstica de encefalopatía hepática?

Los niveles arteriales y venosos de amonio en sangre han demostrado correlacionarse positivamente con la gravedad de la EH.¹² Sin embargo, el Grupo de Trabajo de la EH no recomienda la determinación rutinaria de dichos niveles, ya que sus resultados no modifican el diagnóstico ni el tratamiento de un paciente con sospecha de EH. Además, para que dichos valores sean fiables deben ser extraídos de una vena libre de estasis (extracción sin utilizar compresor) y deben ser transportados en frío inmediatamente a un laboratorio y analizados durante los 20 minutos siguientes a la extracción.

RESPUESTA:

No se recomienda la determinación rutinaria de los niveles de amonio en sangre al carecer de relevancia en el manejo del paciente con EH.

EPISODIO AGUDO DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA:

9. *¿Qué pacientes requieren ingreso hospitalario? ¿Cuáles deben ser ingresados en una UVI?*

RESPUESTA:

Las principales guías de manejo recomiendan el ingreso de todos los pacientes con un episodio EH aguda a excepción del estadio I, para tratamiento y valoración de posibles causas desencadenantes graves. En la práctica clínica habitual, y cuando la causa precipitante ha sido claramente identificada, se puede optar por la observación corta durante 24 horas con tratamiento empírico y del factor desencadenante, permitiendo un alta precoz en presencia de mejoría clínica.

También se recomienda que todas las EH estadio III o IV sean ingresadas en una unidad de cuidados intensivos, si bien la mayoría de estos enfermos son manejados en unidades de hospitalización en la práctica clínica habitual, sin precisar intubación orotraqueal.

10. *¿Cuál es el tratamiento del episodio agudo de encefalopatía hepática?*

El tratamiento del episodio agudo de encefalopatía hepática se puede dividir en 2 grandes bloques: tratamiento de las causas precipitantes y tratamiento específico. Ambos deben ser iniciados tan pronto como se produzca la confirmación diagnóstica de la EH y la identificación de sus factores precipitantes.

El tratamiento de las causas desencadenantes incluye: Suspender cualquier psicofármaco que tome el paciente, suspender el tratamiento diurético, suspender fármacos nefrotóxicos en caso de insuficiencia renal, tratamiento del estreñimiento, tratamiento endoscópico y farmacológico de la hemorragia GI si existe, tratamiento antibiótico en caso de infección y el tratamiento específico de algunas insuficiencias hepáticas agudas (por ejemplo corticoides en la hepatitis aguda alcohólica).

El tratamiento específico de la EH se basa en la reducción tanto de la producción como de la absorción de amonio en el tubo digestivo. Actualmente los fármacos de primera elección son la rifaximina y la lactulosa.

RESPUESTA:

El tratamiento del episodio agudo de la encefalopatía hepática incluye el tratamiento de las posibles causas desencadenantes junto con el tratamiento específico con rifaximina o lactulosa.

11. *Tratamiento farmacológico específico: Disacáridos no absorbibles ¿Es realmente eficaz? ¿Cuál es su posología? ¿Qué vía de administración debemos utilizar?*

Los disacáridos no absorbibles han sido considerados tradicionalmente la terapia de primera línea en el tratamiento de la encefalopatía hepática. Existen 2: lactulosa y lactitol, este último no comercializado en Estados Unidos.

La administración de lactulosa como tratamiento de la EH se lleva realizando desde antes de la existencia de ensayos clínicos aleatorizados.

En una reciente revisión de la Cochrane, comparado con placebo o la no intervención, los disacáridos no absorbibles no han demostrado mejorar la mortalidad y los efectos sobre la severidad de la encefalopatía no son concluyentes.¹³

En un meta-análisis reciente se encontraron algunos ensayos clínicos que demuestran efectos beneficiosos en cuanto a la mejoría del cuadro clínico frente a placebo pero el análisis detallado de los mismos reveló que esos estudios son de baja calidad y la sintomatología fue valorada con pruebas psicométricas no validadas.¹⁴

En conclusión, la evidencia científica actual es insuficiente para indicar su uso en pacientes con encefalopatía hepática. Sin embargo, su gran perfil de seguridad y la gran experiencia en el uso de los mismos para el tratamiento del episodio agudo de EH, hacen que estos fármacos sean considerados tratamiento de primera línea en la mayoría de las revisiones.

El tratamiento debe realizarse por vía oral siempre que el nivel de conciencia del paciente lo permita.

Las dosis recomendadas son de 20g/30mL de Lactulosa (2 sobres) 3-4 veces al día o de 10g/6 horas en el caso del Lactitol para conseguir al menos 2 deposiciones blandas diarias.

En el caso de imposibilidad de utilización de la vía oral se recomienda la vía rectal: enemas de 200g/300mL de Lactulosa o de 66.7g/100mL de Lactitol diluidos en 700ml de agua o suero fisiológico, administrándose 1 enema cada 6-8 horas hasta conseguir 2 deposiciones diarias.¹⁵

En el manejo en urgencias de estos pacientes se podrían combinar ambas vías de administración (rectal + oral) con el fin de conseguir una mejoría clínica precoz que evite un eventual ingreso hospitalario.

RESPUESTA:

Se recomienda la utilización de lactulosa y lactitol por vía oral de manera preferente, utilizándose la vía rectal cuando no sea posible, a dosis ajustadas para conseguir al menos 2 deposiciones blandas diarias.

12. Tratamiento farmacológico específico: Antibióticos no absorbibles ¿Cuál debe utilizarse? ¿Cuál es su eficacia clínica? ¿Cuál es su posología?

Los antibióticos no absorbibles han sido utilizados tradicionalmente como una terapia de segunda línea en aquellos pacientes que no respondían al tratamiento con lactulosa.

En concreto, la Neomicina y la paramomicina han sido los antibióticos más utilizados para el tratamiento de la EH. Existen 4 ensayos clínicos aleatorizados con estos antibióticos, en uno de ellos la neomicina no consiguió demostrar mejoría clínica con respecto a placebo¹⁶, mientras que en los otros 3, frente a lactulosa, no consiguió tampoco demostrar una eficacia superior.¹⁷⁻¹⁹ Estos resultados, unido a la potencial nefrotoxicidad y ototoxicidad de estos antibióticos, hacen que ya no sean considerados el antibiótico de elección y que para algunos expertos no deban utilizarse

nunca en esta entidad. Cuando se decide utilizarlos, la duración del tratamiento debe ser menor de un mes.

El metronidazol y la vancomicina han demostrado disminuir los niveles de amonio en sangre. Sin embargo, la experiencia es muy limitada con ambos antibióticos. En el caso del metronidazol únicamente existe una serie de casos de 11 pacientes donde demostró eficacia similar a la neomicina.²⁰ Su neurotoxicidad en el tratamiento a largo plazo desaconseja su uso en el manejo rutinario de la EH. La vancomicina podría ser una opción más segura en hepatópatas, pero existe experiencia muy limitada, y el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano desaconseja también su uso rutinario.

La rifaximina, sin embargo, ha demostrado disminuir los niveles de amonio en sangre y mejorar la clínica de la encefalopatía hepática disminuyendo las alteraciones del comportamiento, el habla, la memoria, alteraciones del estado de ánimo y la asterixis.²¹

Se administra a dosis de 600mg/12 horas y es generalmente bien tolerada debido a que su absorción intestinal es inferior al 1%.

Todos estos datos la convierten en el antibiótico de elección en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

Si bien tradicionalmente la lactulosa se ha considerado el tratamiento de primera línea y los antibióticos una alternativa terapéutica, diversos ensayos clínicos han comparado la rifaximina y la lactulosa demostrando un perfil similar de eficacia y tolerabilidad,²²⁻²⁴ por lo que actualmente ambos tratamientos deben ser considerados de primera elección. La combinación de ambos se puede utilizar en pacientes con HE que no mejora cuando se administran individualmente. Sin embargo se han descritos algunos casos en los que el sinergismo de la combinación puede perderse debido a que el antibiótico erradica las bacterias colónicas que metabolizan el disacárido.²⁵

RESPUESTA:

La rifaximina a dosis de 600mg/12 horas es el antibiótico no absorbible de elección en el tratamiento de la encefalopatía hepática y es considerado terapia de primera línea junto con la lactulosa. El resto de antibióticos tradicionalmente utilizados deben ser evitados, por su falta de eficacia clínica y efectos secundarios.

13. Intervenciones nutricionales: ¿Cuál es el papel de la restricción proteica en la encefalopatía hepática? ¿Qué tipo de dieta deben recibir estos pacientes?

Tradicionalmente se ha considerado la restricción proteica parte del tratamiento de la encefalopatía hepática, si bien esta práctica está basada en estudios no controlados. La desnutrición proteica, por otro lado, es frecuente en los pacientes con cirrosis, y se relaciona con un aumento de la morbimortalidad y del empeoramiento de la calidad de vida.²⁶

Diversos ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que la dieta normoproteica (1.2-1.5g/kg/día) provoca una mejoría más rápida de los síntomas de EH y una disminución de las complicaciones con respecto a la restricción proteica (0.7g/kg/día).²⁷

Además, la dieta normoproteica no aumenta el riesgo de recidiva de encefalopatía hepática episódica, por lo que debe ser también la norma tras el alta hospitalaria. En cuanto a la suplementación de la dieta con aminoácidos ramificados, tanto intravenosos (F080) durante el ingreso hospitalario como orales de manera ambulatoria, existen resultados contradictorios entre los diferentes ensayos clínicos, y la última revisión sistemática de la Cochrane concluye que no existe suficiente evidencia sobre su beneficio en pacientes con EH y que se necesitan más estudios para establecer su recomendación.²⁸

RESPUESTA:

La dieta normoproteica (1.2g/kg/d) debe formar parte del tratamiento estándar de la encefalopatía hepática, ya que la restricción proteica ha demostrado retrasar la mejoría y aumentar las complicaciones frente a un aporte normal de proteínas. No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de suplementos de aminoácidos ramificados.

14. Otros tratamientos: ¿Cuál es el papel de los tratamientos con Ornitina-Aspartato, el zinc y el benzoato sódico en el tratamiento de la encefalopatía hepática?

La terapia LOLA (L-Ornitina L-Aspartato) ha demostrado disminuir los niveles de amonio en sangre al transformar éste en urea y glutamina. Sin embargo los datos disponibles no son suficientes para probar su eficacia terapéutica.

Se han realizado también ensayos clínicos con Zinc como terapia de la EH. Los resultados son contradictorios sobre su eficacia clínica en la EH y actualmente sólo se recomienda el uso de suplementos orales de Zinc en pacientes que presenten déficit del mismo.

Existe un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó la lactulosa frente a 5g/12 horas de benzoato sódico en el tratamiento de pacientes con EH. La sal mostró una eficacia y una incidencia de efectos adversos similar a la lactulosa. Sin embargo, su uso está muy limitado por su capacidad de producir sobrecarga salina y su desagradable sabor.²⁹

RESPUESTA:

La terapia LOLA, el Zinc y el benzoato sódico no se consideran en el momento actual alternativas terapéuticas válidas a la terapia de primera línea.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO:

15. ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento a largo plazo de la encefalopatía hepática?

Tras la resolución del episodio agudo de encefalopatía hepática, los pacientes cirróticos tienden a recibir terapia empírica de manera indefinida o hasta que son sometidos a un trasplante hepático.

RESPUESTA:

Los objetivos de la terapia a largo plazo consisten en evitar nuevos episodios agudos de EH y asegurar una adecuada calidad de vida al paciente.³⁰

16. ¿Cómo debe realizarse dicho tratamiento?

De nuevo, la lactulosa y la rifaximina son los 2 fármacos de elección para el tratamiento a largo plazo de la encefalopatía hepática.

Existe un ensayo clínico reciente en el que la lactulosa demostró disminuir el número de episodios agudos de EH frente a placebo, en pacientes que habían presentado al menos 1 episodio previo de EH.³¹

Sin embargo, el problema del tratamiento a largo plazo con lactulosa, es la dificultad para conseguir la adherencia que existe en los ensayos clínicos que demuestran su eficacia, al presentar frecuentes efectos secundarios gastrointestinales.

Por ello se recomienda enseñar al paciente la necesidad de vigilar el número y consistencia de sus deposiciones, para que ajuste la dosis de lactulosa para conseguir 2-3 deposiciones blandas al día.

La rifaximina ha demostrado en un ensayo clínico reciente, también frente a placebo, disminuir la probabilidad de recaída y el número de hospitalizaciones en pacientes que hayan presentado previamente al menos 2 episodios de EH. En este ensayo clínico el 90% de los pacientes de ambos brazos tomaban lactulosa de manera concomitante.³²

RESPUESTA:

El tratamiento a largo plazo debe realizarse con Rifaximina a dosis de 600mg/12 horas o lactulosa a una dosis ajustada para conseguir 2-3 deposiciones blandas.

SITUACIONES ESPECIALES: ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA MÍNIMA Y ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA PERSISTENTE:

17. ¿Debe tratarse la encefalopatía hepática mínima? ¿Disminuye la progresión a encefalopatía hepática clínica dichos tratamiento?

Existe únicamente un ensayo clínico aleatorizado en el que se realizó tratamiento con lactulosa 30-60mg/día en 2/3 dosis para conseguir 2/3 deposiciones blandas en pacientes con EHM. La lactulosa demostró mejorar la calidad de vida del grupo que recibía lactulosa frente al que recibía placebo.³³

El diagnóstico de EHM mínima implica un mayor riesgo de progresión a EHC, sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento de la EHM disminuya dicho riesgo.

RESPUESTA:

No existe suficiente evidencia para recomendar el tratamiento sistemático con lactulosa de todos los pacientes con EHM. No se ha demostrado que el tratamiento de la EHM disminuya la progresión a EHC.

18. ¿Cómo debe manejarse la encefalopatía hepática persistente?

Un estudio de Riggio et al. demostró que el 71% de los pacientes con EH persistente presentaba importantes shunts porto-sistémicos mientras que la presencia de circulación colateral en los pacientes con EH episódica era de sólo el 14%.³³

La única solución definitiva en estos pacientes es el trasplante hepático, sin embargo, la EH persistente ha perdido mucho peso como indicación desde la existencia del sistema MELD. Por ello, es crucial iniciar todos los trámites necesarios para la inclusión de un paciente en lista de espera de trasplante hepático, tras el primer episodio de EH aguda que presente.

Cuando el trasplante no es una opción, la embolización de shunts porto-sistémicos por radiología intervencionista puede mejorar la situación en algunos pacientes.

Por último, los pacientes que presenten EH persistente tras la colocación de un TIPS y no sean candidatos a trasplante hepático, pueden beneficiarse en ocasiones del cierre u oclusión parcial del shunt.

RESPUESTA:

La única solución definitiva para la EH persistente es el trasplante hepático. En pacientes que no sean candidatos al mismo pueden considerarse tratamientos de oclusión de shunts porto-sistémicos, mucho más prevalentes en estos pacientes, mediante radiología intervencionista.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35: 716–21.
2. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(Suppl 1): 3–9.
3. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *JHepatol* 2005; 42(Suppl 1): S45–53.
4. Cooper, A. J. & Plum, F. Biochemistry and physiology of brain ammonia. *Physiol. Rev.* 67, 440–519 (1987).
5. Ortiz M, Cordoba J, Doval E, et al. Development of a clinical hepatic encephalopathy staging scale. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 859–67.
6. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001; 34: 768–73.
7. Sotil EU, Gottstein J, Ayala E, Randolph C, Blei AT. Impact of preoperative overt hepatic encephalopathy on neurocognitive function after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 184–92.
8. Mullen KD, Amodio P, Morgan MY. Therapeutic studies in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2007; 22: 407–23.
9. Parsons-Smith, B. G., Summerskill, W. H., Dawson, A. M. & Sherlock, S. The electroencephalograph in liver disease. *Lancet* 273, 867–871 (1957).
10. Conn, H. O. *et al.* Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portalsystemic encephalopathy. A double blind controlled trial. *Gastroenterology* 72, 573–583 (1977).
11. Hassanein, T. i., Hilsabeck, R. C. & Perry, W. introduction to the Hepatic Encephalopathy Scoring Algorithm (HESA). *Dig. Dis. Sci.* 53, 529–538 (2008).
12. Ong, J. P. *et al.* Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am. J. Med.* 114, 188–193 (2003).
13. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003044.
14. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systemic review of randomized clinical trials. *BMJ* 2004; 328: 1046–51
15. Lactulose. Thompson Micromedex [online]. Available from URL: <http://www.micromedex.com/> [Accessed 2009 Oct 20]

16. Strauss E, Tramote R, Silva EPS, et al. Double-blind, randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology* 1992; 39: 542-5
17. Orlandi F, Freddara U, Candelaresi MT, et al. Comparison between neomycin and lactulose in 173 patients with hepatic encephalopathy: a randomized clinical study. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 498-506
18. Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy: a controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978; 23: 398-406
19. Conn HO, Leavy CM, Vlahcevic ZR, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portalsystemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 1977; 72: 573-83
20. Morgan MH, Read AE, Speller DC. Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. *Gut* 1982; 23: 1-7
21. Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, et al. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 1997; 13 (10): 593-601
22. Bucci L, Palmieri GC. Double-blind, double-dummy comparison between treatment with rifaximin and lactulose in patients with medium to severe degree hepatic encephalopathy. *Curr Med Res Opin* 1993; 13: 109-18
23. Massa P, Vallerino E, Doderò M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double-blind, double-dummy study versus lactulose. *J Clin Res* 1993; 4: 7-18
24. Fera G, Agostinacchio F, Nigro M, et al. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Eur J Clin Res* 1993; 4: 57-66
25. Weber FL Jr. Comparison therapy with lactulose or lactitol and antibiotics. In *Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies*. Conn HO, Bircher J, Bloomington IL, Edits. MediEd Press 1994, pp 285-97
26. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996;23:1041-6.
27. Kearns PJ, Young H, Garcia G, Blaschke T, O'Hanlon G, Rinki M, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology*. 1992;102:200-5.
28. Als-Nielsen B, Koretz RL, Kjaergard LL, et al. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD001939
29. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, et al. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991; 100: 1114-8

30. Bajaj, J. S. Review article: the modern management of hepatic encephalopathy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 31, 537-547 (2010).
31. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009; 137: 885-91. 891 e1.
32. Bass, N. M. *et al.* Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N. Engl. J. Med.* 362, 1071-1081 (2010).
33. Prasad, S. *et al.* Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 45, 549-559 (2007).
34. Riggio O, Efrati C, Catalano C, et al. High prevalence of spontaneous portalsystemic shunts in persistent hepatic encephalopathy: a case-control study. *Hepatology* 2005; 42: 1158-65.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA VARICOSA

Casals Seoane, F.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES:

1. ¿Qué pacientes pueden presentar HDA por varices?

El sangrado por varices esofágicas es una de las complicaciones potencialmente mortales de la cirrosis hepática, y es consecuencia de la hipertensión portal que puede aparecer en los estadios finales de cualquier hepatopatía crónica. La hipertensión portal lleva a la aparición de colaterales porto-sistémicas, entre las que resultan de especial importancia las varices esofágicas, cuyo sangrado es potencialmente mortal. Las cifras normales de gradiente de presión de venosa hepática son de 3-5 mmHg. El umbral de gradiente de presión venosa hepática para el desarrollo de varices esofágicas se ha establecido en 10-12 mmHg.¹

RESPUESTA:

Se debe sospechar la presencia de enfermedad varicosa en todos los pacientes con hepatopatía crónica de cualquier origen, con mayor probabilidad si el paciente tiene hipertensión portal conocida.

2. ¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad varicosa?

El 50% de los pacientes con cirrosis presentan varices esofágicas en el momento del diagnóstico. La enfermedad varicosa es mucho más frecuente en el contexto de enfermedad hepática descompensada. La prevalencia de enfermedad varicosa en enfermos Child A es del 40% mientras que en pacientes estadio Child C es aproximadamente del 85%. El riesgo anual de desarrollo de varices esofágicas en un paciente con cirrosis es del 7%. Esta misma cifra coincide con el riesgo anual de que un paciente con varices pequeñas desarrolle varices grandes.²

RESPUESTA:

El 50% de los pacientes con cirrosis presentan varices esofágicas en el momento del diagnóstico. La prevalencia es mucho mayor en enfermos Child C (85%) con respecto a los enfermos compensados (Child A) (40%).

3. ¿Cuál es el riesgo de sangrado de un paciente que tiene enfermedad varicosa? ¿Cuáles son los factores predictores de dicho sangrado?

El riesgo de sangrado en un paciente con varices esofágicas es aproximadamente del 12% anual. Lógicamente, el predictor más importante del riesgo de sangrado es el tamaño de la variz, con un riesgo anual del 5% en pacientes con varices pequeñas, y hasta un 15% en cirróticos con varices grandes.

Otros predictores de hemorragia son la presencia de enfermedad hepática descompensada (Child B o C) o la presencia de puntos rojos en las varices en la endoscopia.³

RESPUESTA:

12% anual, los factores predictores de sangrado son el tamaño de la variz, la enfermedad hepática descompensada y la presencia de puntos rojos en la endoscopia.

PROFILAXIS PRIMARIA:

4. *¿Cuál es el mejor método de cribado de enfermedad varicosa? ¿Qué pacientes deben someterse a dicho cribado?*

El Gold Standard para el diagnóstico y clasificación de las varices esofágicas es la esófagogastroduodenoscopia. (EDA)

Se han investigado otros métodos diagnósticos menos invasivos. Se han realizado 2 estudios piloto recientes con la capsula esofágica, y se ha comprobado que es un metodo seguro y bien tolerado por el paciente, con una sensibilidad aceptable. Su principal limitación radica en la estimación del tamaño de las varices y la presencia o no de signos de alto riesgo de sangrado por lo que todavía no puede recomendarse como método de cribado.⁴

Se debe realizar una endoscopia de cribado de varices esofágicas y gástricas a todo paciente cirrótico en el momento del diagnóstico.

En ausencia de varices y si el enfermo presenta una enfermedad hepática compensada se debe realizar una endoscopia de revisión cada 2-3 años. Si el paciente presenta varices pequeñas debe realizarse una endoscopia de revisión cada 1-2 años. En el caso de enfermedad hepática descompensada se debe realizar una EDA en el momento de la descompensación y posteriormente con régimen anual.^{5,6,7}

RESPUESTA:

La esófagogastroduodenoscopia. Todo paciente cirrótico en el momento del diagnóstico.

5. *¿Cómo debe clasificarse la enfermedad varicosa en la endoscopia de cribado? ¿Por qué?*

Las últimas recomendaciones afirman que la clasificación de las varices sea lo más sencilla posible, y abogan por clasificarlas únicamente en grandes y pequeñas, siendo consideradas varices grandes aquellas que miden más de 5mm.

En ocasiones es difícil estimar el tamaño exacto de una variz en la endoscopia, por lo que existen algunos signos endoscópicos para realizar una estimación morfológica: se consideran varices pequeñas aquellas venas mínimamente elevadas sobre la mucosa esofágica, y varices grandes aquellas que ocupan al menos un tercio de la luz esofágica y presentan un trayecto tortuoso. El motivo de esta simplificación de la clasificación anterior, en la que existía un grado intermedio, es que el manejo profiláctico y terapéutico de las varices medianas y grandes es idéntico, y no tenía ninguna relevancia clínica.⁸

Se recomienda notificar, además del tamaño de la variz, la presencia o ausencia de signos de alto riesgo de sangrado.

RESPUESTA:

Las varices deben clasificarse en pequeñas o grandes, además de referir si existen signos de alto riesgo de sangrado en la endoscopia. La clasificación anterior en 3 grados carecía de relevancia clínica al ser idéntico el manejo de las varices medianas y las grandes.

6. *¿Cuáles son los métodos de elección para la prevención de un primer episodio de hemorragia digestiva por varices?*

Existen 2 alternativas para prevenir un primer episodio de hemorragia digestiva por varices: el tratamiento farmacológico con betabloqueantes no cardioselectivos y el tratamiento endoscópico mediante ligadura con bandas de las varices esofágicas.

No se consideran para profilaxis primaria otros tratamientos de la hipertensión portal como los vasodilatadores venosos (Nitratos) o los shunt (quirúrgicos o TIPS).

RESPUESTA:

Betabloqueantes no cardioselectivos (BBK) o ligadura endoscópica con bandas (EVL)

7. *Betabloqueantes: ¿Qué pacientes deben recibirlos? ¿Qué betabloqueantes y en qué régimen? ¿Debe repetirse la endoscopia en pacientes que inician tratamiento con betabloqueantes?*

En pacientes que no presentan varices esofágicas no se recomienda el tratamiento con betabloqueantes, ya que no previenen el desarrollo de las mismas y tienen múltiples efectos secundarios.²

Existe gran controversia sobre si debe instaurarse o no tratamiento con betabloqueantes a pacientes que presentan varices esofágicas pequeñas. Únicamente existen 2 estudios controlados aleatorizados (uno Francés y otro Italiano) en los que se comparase la administración de betabloqueantes contra placebo, con resultados contradictorios. Sólo en el estudio italiano Nadolol demostró disminuir el riesgo de sangrado por varices a 5 años.^{9,10}

La AASLD recomienda instaurar tratamiento con BBK no cardioselectivos únicamente en pacientes con varices pequeñas y alto riesgo de sangrado (Child B o C, presencia de signos de alto riesgo de sangrado en la endoscopia).

Todos los pacientes con varices esofágicas grandes deben realizar profilaxis primaria con BBK. Un reciente metaanálisis demostró equivalencia en cuanto a eficacia y supervivencia entre la profilaxis primaria farmacológica y endoscópica.¹¹

Los BBK recomendados son ambos no cardioselectivos y son Propranolol y Nadolol.

La dosis inicial es de 20mg/12 horas en el caso del Propranolol y de 40mg/24 horas para el Nadolol. Ambos deben ser titulados hasta conseguir una reducción del 25% de la FC basal o 55lpm, o hasta la dosis máxima tolerada por el paciente debido a los efectos secundarios.

Existe un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparó Carvedilol a dosis de 6.25-12.5mg/día frente a la EVL, con buenos resultados. Sin embargo no se ha realizado ningún estudio comparativo para determinar si el Carvedilol es más efectivo o mejor tolerado que los BBK previamente mencionados.¹²

La duración del tratamiento con BBK debe ser indefinida, ya que se ha demostrado que la interrupción del mismo aumenta el riesgo de sangrado.

La realización o no de endoscopias de seguimiento en pacientes que inician tratamiento con BBK es también un tema objeto de debate. La AAASLD y la AEEH no consideran necesario la realización de endoscopias de seguimiento en pacientes en tratamiento con BBK. Si el paciente no toma BBK debe realizar cribado periódico, como ya se ha mencionado, mediante EDA cada 3 años en ausencia de varices o cada 2 si el paciente presenta varices pequeñas.

RESPUESTA:

Deben recibir BBK los pacientes con varices pequeñas y alto riesgo de sangrado (Child B o C, presencia de signos de alto riesgo de sangrado en la endoscopia) así como todos los pacientes con varices esofágicas grandes.

Se debe utilizar Propanolol a dosis inicial de 20mg/12 horas o Nadolol a dosis inicial de 40mg/24 horas. Ambos deben ser titulados hasta conseguir una reducción del 25% de la FC o 55lpm o hasta la dosis máxima tolerada.

No debe repetirse la endoscopia en pacientes que inician tratamiento con BBK.

8. *Ligadura con bandas de varices esofágicas: ¿Qué pacientes son candidatos? ¿Cuántas sesiones deben realizarse?*

Se puede realizar profilaxis primaria endoscópica en aquellos pacientes que presenten varices esofágicas grandes, ya que el tratamiento endoscópico no es técnicamente posible en las pequeñas.

La ligadura con bandas disminuye la incidencia de sangrado por varices esofágicas y presenta una eficacia y mortalidad similares a la profilaxis farmacológica.¹¹

La AASLD recomienda los BBK por encima de la EVL en pacientes sin alto riesgo de sangrado, ya que es una opción más barata y los efectos secundarios, pese a ser más frecuentes, son mucho más leves.

RESPUESTA:

Todos los pacientes con varices esofágicas grandes. Se debe realizar EVL cada 1-2 semanas hasta conseguir la obliteración de las varices, y posteriormente realizar una primera EDA de revisión a los 1-3 meses con revisiones cada 6-12 meses posteriormente.

9. *¿Qué métodos NO deben utilizarse en la profilaxis primaria de HDA por varices esofágicas?*

La combinación de BBK con nitratos no ha demostrado disminuir la tasa de primer episodio de sangrado y presenta mayores efectos secundarios.¹³

La terapia combinada de BBK y EVL no demostró disminuir la tasa de primer episodio de sangrado frente a una de las dos terapias aisladas. Tampoco hubo diferencias de mortalidad pero sí mayor incidencia de efectos secundarios.¹⁴

Las terapias Shunt son eficaces en la disminución de la tasa de primer episodio de sangrado pero aumentan la mortalidad y el riesgo de encefalopatía, por lo que tampoco deben ser consideradas para la profilaxis primaria.¹⁵

La escleroterapia endoscópica mostró una mortalidad mayor en comparación con la EVL por lo que tampoco debe ser considerada.¹⁶

RESPUESTA:

No deben utilizarse la terapia farmacológica combinada (BBK + nitratos), el tratamiento combinado EVL+BBK, las terapias Shunt ni la escleroterapia endoscópica.

EPISODIO AGUDO DE HDA POR VARICES:

10. ¿Cuál es el tratamiento de primera línea del episodio agudo de HDA varicosa?

El tratamiento del episodio agudo por HDA por varices esofágicas incluye tanto las medidas generales de restitución de la volemia como el tratamiento farmacológico y endoscópico específico.

El manejo inicial del paciente debe incluir monitorización, 2 VVP heparinizadas, reservado de hemoderivados, fluidoterapia para mantener cifras tensionales por encima de 10/5 y administración de 250mcg de somatostatina IV en bolo lento a pasar en 2 minutos y con premedicación antiemética.

Además debe realizarse profilaxis de las principales complicaciones: infecciones por microorganismos de origen entérico, las neumonías por aspiración y la encefalopatía hepática.

RESPUESTA:

Medidas generales de restitución de la volemia, vasoconstrictores y ligadura endoscópica de varices esofágicas.

11. Tratamiento farmacológico: ¿Cuándo debe instaurarse? ¿Qué fármaco y en qué régimen?

El tratamiento farmacológico con vasoconstrictores (somatostatina, octreótido o terlipresina) debe instaurarse tan pronto como se sospeche una HDA por varices esofágicas.

Debe administrarse 1 bolo inicial de 250mcg/IV de somatostatina seguido de una infusión de 250mcg/h (3mg en 500SSF a 41 ml/hora). Dicha infusión debe mantenerse durante un período de 5 días o hasta que el paciente presente 24 horas sin sangrado para prevenir el resangrado precoz. La dosis doble de somatostina (repetición del primer bolo tras 1 hora junto con infusión posterior de 500mcg/h, 6mg en 500SSF a 41 ml/hora), ha demostrado disminuir más el gradiente de presión venosa hepática y en

la práctica clínica ha demostrado ser más eficaz en el control del sangrado en aquellos pacientes que presentan sangrado activo en el momento de la endoscopia.^{17,18}

RESPUESTA:

Tan pronto como se sospeche una HDA por varices esofágicas debe iniciarse tratamiento con Somatostatina, 1 bolo inicial de 250mcg/IV y posteriormente infusión de 250mcg/h (3mg en 500cc de SSF a 41ml/hora) durante un periodo de 5 días. Debe doblarse la dosis a 500mcg/h si existe sangrado activo en el momento de realización de la endoscopia.

12. Tratamiento endoscópico: ¿Cuándo debe realizarse? ¿Ligadura Vs Escleroterapia? ¿Tratamiento de las varices gástricas?

Se debe realizar una Endoscopia Digestiva Alta en las primeras 12 horas tras la admisión en urgencias, para confirmar el diagnóstico y para realizar tratamiento endoscópico de las varices esofágicas.

En un ensayo clínico aleatorizado de 2007 la ligadura con bandas demostró mayor eficacia y menor mortalidad frente a escleroterapia como tratamiento del episodio agudo de HDA por varices esofágicas.¹⁹

Sin embargo, la AASLD en sus recomendaciones de 2007 sitúa ambos tratamientos al mismo nivel de recomendación.

En pacientes que presenten varices gástricas, el tratamiento de elección es la utilización de pegamentos tisulares como el cianocrilato, que ha demostrado mejor control de la hemorragia y menor tasa de resangrado que la escleroterapia y las bandas.^{20,21}

Como tratamiento de segunda línea, la ligadura con bandas de dichas varices gástricas se puede considerar en aquellos centros en los que no se disponga de cianocrilato o de un endoscopista capaz de administrarlo.

RESPUESTA:

Debe realizarse EVL en las primeras 12 horas tras la admisión en urgencias. El tratamiento de elección de las varices gástricas son los pegamentos tisulares como el cianocrilato.

13. Profilaxis antibiótica: ¿En qué pacientes debe realizarse? ¿Con qué antibiótico y en qué régimen?

En todo paciente con cirrosis y hemorragia gastrointestinal debe realizarse profilaxis antibiótica durante 7 días de infecciones por microorganismos de origen entérico.

Las quinolonas son el antibiótico de elección en pacientes Child A: Norfloxacin 400mg/12 horas vía oral o Ciprofloxacino 500mg/12 horas IV cuando la administración oral no es posible.

En pacientes Child B o C, la Ceftriaxona 1g/24 horas IV, ha demostrado ser más eficaz en la prevención de infecciones bacterianas.²²

RESPUESTA:

En todo paciente con cirrosis y hemorragia gastrointestinal. En pacientes Child B o C debe realizarse la profilaxis con Ceftriaxona 1g/24 horas IV.

14. En caso de HDA varicosa no controlable: ¿De qué terapias de rescate disponemos?

Pese a un correcto tratamiento endoscópico y farmacológico, la HDA varicosa no se puede controlar o recurre de manera precoz (7 días post-ingreso) en aproximadamente el 20% de los casos.

El TIPS ha demostrado ser eficaz como terapia de rescate en estos pacientes que no responden a la terapia habitual, y en la mayoría de las guías clínicas está considerado una terapia de segunda línea a la que acudir en caso de mal control de la hemorragia con la terapia habitual.

Sin embargo, existen 2 ensayos clínicos aleatorizados en los que un grupo de pacientes eran asignados para la colocación de un TIPS precoz (primeras 72 horas tras ingreso) tras la realización del tratamiento endoscópico y farmacológico inicial. En ambos estudios la colocación precoz de TIPS se asoció a un aumento de la supervivencia en los pacientes de alto riesgo (Child C con Score 10-13) frente a la terapia farmacológica habitual, por lo que la colocación precoz de TIPS debe considerarse en todos los pacientes Child C independientemente del control eficaz de la hemorragia.^{23,24}

La AASL recomienda la colocación de TIPS a todos aquellos pacientes en los que no se consigue control inicial de la hemorragia o si ésta recurre de manera precoz pese a un correcto tratamiento endoscópico y farmacológico.

El taponamiento con balón es una medida muy eficaz con control inmediato de la hemorragia en más del 80% de los casos.²⁵

Sin embargo, la tasa de mortalidad asociada a sus complicaciones es aproximadamente del 20%, por ello únicamente debe utilizarse como tratamiento temporal en aquellos pacientes que van a recibir una terapia definitiva en las próximas 24 horas. (TIPS o endoscopia).

RESPUESTA:

En pacientes en los que no se consigue un adecuado control de la HDA o ésta recurre de manera precoz (7 días post-ingreso) se debe considerar la colocación de un TIPS.

PROFILAXIS SECUNDARIA:

15. ¿Qué pacientes deben recibir profilaxis secundaria?

La tasa de recurrencia a 1 año de la HDA por varices es del 60%.

RESPUESTA:

Por este motivo todos los pacientes que han presentado un episodio de HDA por varices esofágicas deben recibir tratamiento para evitar la recurrencia, iniciándose desde antes del alta hospitalaria de la primera hemorragia.

16. ¿Cómo debe realizarse dicha profilaxis?

Existen 2 posibilidades de profilaxis secundaria: el tratamiento farmacológico combinado (BBK con nitratos) y la combinación de EVL con BBK no cardioselectivos.

Un metaanálisis de varios ensayos clínicos aleatorizados que comparan ambas posibilidades de profilaxis secundaria mostró que EVL+BBK presentaba unas tasas de resangrado menores, sin que eso se tradujera en un aumento de la supervivencia.²⁶

La AASL recomienda la utilización de EVL+BBK siempre que sea posible, reservando la terapia farmacológica combinada para aquellos pacientes que no puedan someterse a la endoscopia.

RESPUESTA:

La profilaxis secundaria debe realizarse mediante tratamiento endoscópico y farmacológico combinado, BBK + EVL.

17. Betabloqueantes: ¿Qué fármaco? ¿Qué régimen de administración? ¿Deben administrarse nitratos conjuntamente?

Los fármacos utilizados en la profilaxis secundaria son los mismos y en las mismas dosis que en la profilaxis primaria: Propranolol y Nadolol, a dosis de 20mg/12 horas o 40mg/14 horas respectivamente.

La dosis debe ser titulada hasta conseguir reducción del 25% de la FC o 55lpm, o bien ajustar a la dosis máxima tolerada por el paciente debido a efectos secundarios.

Existen 2 ensayos aleatorizados en los que se comparó la administración conjunta de nitratos con BBK frente al BBK correspondiente, sin que la terapia combinada mostrara claro beneficio en ninguno de ellos.^{27,28}

RESPUESTA:

Propranolol y Nadolol en las mismas dosis y con las mismas recomendaciones ya mencionadas en la profilaxis primaria. No deben administrarse nitratos conjuntamente.

18. Endoscopia: ¿Cuántas sesiones?

RESPUESTA:

Se debe realizar EVL cada 7-14 días después del primer episodio de sangrado hasta conseguir la obliteración de las varices, que normalmente requiere entre 2 y 4 sesiones.²⁹

Tras conseguir la obliteración de las varices se debe realizar una primera endoscopia de revisión entre 1-3 meses después. Posteriormente, se recomiendan revisiones cada 6-12 meses para comprobar la recidiva de la enfermedad varicosa.

19. ¿Cuál es el papel del TIPS en la profilaxis secundaria de la HDA por varices esofágicas?

El TIPS es un procedimiento muy eficaz en el control del resangrado, si bien presenta una elevada tasa de complicaciones, entre las que destaca la encefalopatía hepática.

Es por ello que el TIPS no debe ser considerado una profilaxis secundaria de primera línea, sino una terapia de rescate en aquellos pacientes que no responden al tratamiento combinado EVL+BBK.³⁰

La AASL recomienda la colocación de un TIPS en aquellos pacientes Child A o B que resangran pese a haber realizado correctamente profilaxis secundaria combinada con endoscopia y fármacos.

RESPUESTA:

Debe considerarse la colocación de un TIPS en aquellos pacientes en los que la profilaxis secundaria habitual (EVL+BBK) fracasa.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Garcia-Tsao G, Groszmann RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M. Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *HEPATOLOGY* 1985;5:419-424.
2. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. for the Portal Hypertension Collaborative Group. Betablockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254-2261.
3. The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-989.
4. de Franchis R, Eisen GM, Laine L, et al. Esophageal capsule endoscopy for screening and surveillance of esophageal varices in patients with portal hypertension. *Hepatology* 2008;47:1595-603.
5. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: Report of the Baveno III consensus workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846-852.
6. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *HEPATOLOGY* 1998;28:868-880.
7. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Cales P, Escorsell A, Nevens F, Cestari R, et al. Diagnosis of portal hypertension: how and when. In: de Franchis R. *Portal Hypertension III. Proceedings of the Third Baveno International Consensus Workshop on Definitions, Methodology and Therapeutic Strategies*. Oxford, UK: Blackwell Science, 2001: 36-64.
8. de Franchis R, Pascal JP, Burroughs AK, Henderson JM, Fleig W, Groszmann RJ, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A consensus development workshop. *J Hepatol* 1992;15:256-261.
9. Merli M, Nicolini G, Angeloni S et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2003;3:266-72.
10. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. Prediction of the first variceal haemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983-9.
11. Gluud LL, Klingenberg S, Nikolova D, Gluud C. Banding ligation versus betablockers as primary prophylaxis in esophageal varices: systematic review of randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2842-8.
12. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50:825-33.

13. Garcia-Pagan JC, Morillas R, Banares R, Albillos A, Villanueva C, Vila C, et al. and the Spanish Variceal Bleeding Study Group. Propranolol plus placebo versus propranolol plus isosorbide-5-mononitrate in the prevention of a first variceal bleed: a double-blind RCT. *HEPATOLOGY* 2003;37:1260-1266.
14. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804.
15. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *HEPATOLOGY* 2005;41:386-400.
16. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1991;324:1779-1784.
17. Escorsell A, Bordas JM, Ruiz del Arbol L et al. Randomized controlled trial of sclerotherapy versus somatostatin infusion in the prevention of early rebleeding following acute variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. Variceal Bleeding Study Group. *J Hepatol* 1998; 29: 779–788.
18. Cirera I, Feu F, Luca A et al. Effects of bolus injections and continuous infusions of somatostatin and placebo in patients with cirrhosis: a double-blind hemodynamic investigation. *Hepatology* 1995; 22:106–111.
19. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. *J Hepatol* 2006;45:560-7.
20. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1010-1015.
21. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *HEPATOLOGY* 2001;33:1060-1064.
22. Fernandez J, Ruiz del Arbol L, Gomez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
23. Monescillo A, Martínez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793-801.
24. Garcia-Pagán JC, Caca K, Bureau C, et al. An early decision for PTFE-TIPS improves survival in high risk cirrhotic patients admitted with an acute variceal bleeding: a multicenter RCT. *Hepatology* 2008;48: Suppl:373A-374A. abstract.

25. 109. Avgerinos A, Armonis A. Balloon tamponade technique and efficacy in variceal haemorrhage. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994;207:11-16.
26. Gonzalez R, Zamora J, Gomez-Camarero J, Molinero LM, Banares R, Albillos A. Combination endoscopic and drug therapy to prevent variceal rebleeding in cirrhosis. *Ann Intern Med* 2008;149:109-22.
27. Gournay J, Masliah C, Martin T et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31(6): 1239–1245.
28. Patti R, Pasta L, D’Amico G et al. Isosorbide mononitrate with nadolol compared to nadolol alone for prevention of recurrent bleeding in cirrhosis. A double blind placebo-controlled randomised trial. Final report. *J Hepatol* 2001; 34(Suppl 1): 63 (664a).
29. Saeed ZA, Stiegmann GV, Ramirez FC, Reveille RM, Goff JS, Hepps KS, et al. Endoscopic variceal ligation is superior to combined ligation and sclerotherapy for esophageal varices: a multicenter prospective randomized trial. *HEPATOLOGY* 1997;25:71-74.
30. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *HEPATOLOGY* 2005;41:386-400.

INSUFICIENCIA RENAL EN EL PACIENTE CIRRÓTICO

Casanova González, MJ.

1. ¿Cuáles son las causas más comunes de insuficiencia renal (IR) en el cirrótico?

La IR prerrenal ocurre aproximadamente en el 70% de los cirróticos con IR¹⁻³. La hipovolemia es una causa importante de IR prerrenal que puede ser secundaria a hemorragia de origen gastrointestinal, a pérdidas renales secundarias a la toma de diuréticos o a pérdidas gastrointestinales de origen infeccioso o por uso de laxantes. Un 65% de los pacientes que presenta IR prerrenal responderán a la reposición de volumen, mientras que el otro 25% no responderá a la reposición de volumen y constituirán un síndrome hepatorenal (SHR). La IR de origen parenquimatoso ocurre en aproximadamente 30% de los pacientes cirróticos con IR y suele ser secundaria a necrosis tubular aguda que se produce en el contexto de una isquemia renal por bajo gasto debido a hemorragia o sepsis. En menos del 1% de los casos, la IR en el cirrótico es de causa obstructiva¹⁻³.

Principales tipos de insuficiencia renal en el paciente cirrótico	
Tipo	Descripción
SHR	
Hipovolemia	<ul style="list-style-type: none">• Hemorragia• Pérdidas renales secundarias a diuréticos• Pérdidas gastrointestinales: diarrea secundaria a laxantes/infecciosa
Enfermedad renal parenquimatoso	<ul style="list-style-type: none">• Sospecharla cuando existe: proteinuria >500mg/día y/o hematuria >50 leucocitos/campo. Idealmente biopsia renal.
Insuficiencia renal inducida por fármacos	<ul style="list-style-type: none">• Antecedente de tratamiento actual o reciente con AINES o aminoglucósidos.
Insuficiencia renal de causa obstructiva	<ul style="list-style-type: none">• Nefro o urolitiasis.

2. ¿Qué análisis y pruebas de imagen solicitar en pacientes cirróticos con insuficiencia renal?

Una vez realizado el diagnóstico de IR se deben solicitar determinaciones analíticas encaminadas al diagnóstico de la causa de la IR. Entre ellas se debe medir diariamente el valor de la creatinina sérica, sodio y potasio séricos. Asimismo, se recomienda realizar una determinación de orina de 24 horas con iones en orina y proteinuria, lo cual será útil para descartar IR de causa parenquimatosa. Debe solicitarse una ecografía renal y de vías urinarias, que permitirá descartar la causa obstructiva de la IR y valorar los riñones, que suelen ser de tamaño y morfología normal. Con la finalidad de descartar una causa infecciosa de IR, debe solicitarse un hemograma, realizar una paracentesis diagnóstica, una Rx de tórax y recoger un urocultivo y un hemocultivo, aun en ausencia de clínica infecciosa evidente⁴.

Respuesta: diariamente medir creatinina, Na⁺ y K⁺ séricos. Realizar una determinación de orina de 24h con iones en orina y proteinuria. Solicitar una ecografía abdominal, renal y de vías urinarias, una Rx tórax, hemograma, urocultivo, hemocultivo y realizar una paracentesis diagnóstica.

3. ¿Cuándo administrar albúmina a un cirrótico con insuficiencia renal?

Cuando la causa de la IR es la hipovolemia secundaria a sangrado digestivo debe procederse a transfundir hemoderivados mientras que si la causa de la IR es la hipovolemia secundaria a pérdidas digestivas por abuso de laxantes o una infección gastrointestinal, debe procederse a reponer las pérdidas con suero salino fisiológico. Por otro lado, si la causa de la IR es la hipovolemia secundaria a diuréticos, se debe administrar albúmina. A no ser que la causa de la IR sea evidente, es razonable utilizar albúmina como primera opción para expandir el volumen intravascular⁴.

Respuesta: Se debe administrar albúmina cuando la causa de la IR sea la hipovolemia secundaria a diuréticos. A no ser que la causa de la IR sea evidente, es razonable utilizar albúmina como primera opción para expandir.

4. ¿Cuál es la dosis correcta de albúmina para expandir y descartar insuficiencia renal secundaria a hipovolemia? ¿Cuánto tiempo esperar antes de suspender la albúmina?

Respuesta: La dosis de albúmina es de 1g/kg/día hasta un máximo de 100g/día⁵. Debe administrarse a dosis adecuadas al menos durante 48 horas antes de considerar que la IR no responde a reposición de volumen^{6,7}.

5. ¿Cuándo suspender los diuréticos en un paciente con IR?

Respuesta: siempre que exista insuficiencia renal en un paciente cirrótico que toma diuréticos⁶⁻⁸. El valor límite de creatinina para considerar IR es entre 1,5-2 mg/dL (en un paciente con función renal previa normal).

6. ¿Cuándo se diagnostica un síndrome hepatorenal en un cirrótico? Criterios diagnósticos y tipos. ¿Qué descartar antes del diagnóstico?

Respuesta: el SHR es un diagnóstico que se realiza por exclusión de otras causas de IR. Es importante distinguirlo de la IR prerrenal y de la necrosis tubular aguda ya que el pronóstico es totalmente distinto pues tanto la necrosis tubular aguda como la IR prerrenal son generalmente reversibles⁴.

Se define como IR en el paciente cirrótico con una insuficiencia hepática avanzada y ausencia de una causa identificable de IR. Deben cumplirse los siguientes criterios diagnósticos⁷:

- a. Cirrosis con ascitis
- b. Creatinina sérica >1,5 mg/dL
- c. Ausencia de shock
- d. Ausencia de hipovolemia: no mejoría de función renal tras al menos 2 días de haber suspendido diuréticos y tras expansión con albúmina dosis de 1g/Kg/día.
- e. NO tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos
- f. Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa: no proteinuria, no microhematuria y ecografía renal normal.

Los tipos de SHR son^{4,6,7}:

SHR tipo 1: se caracteriza por un incremento de al menos el doble del valor de creatinina sérica basal a más de 2,5mg/dL de instauración rápida, en un plazo menor de 2 semanas.

SHR tipo 2: se caracteriza por un empeoramiento de la función renal estable o lentamente progresivo.

7. ¿Cuál es el tratamiento del SHR? ¿Con qué dosis se inicia la administración de terlipresina?

La vasodilatación esplácnica secundaria a la hipertensión portal juega un papel fundamental en los cambios hemodinámicos que condicionan el fallo renal en el SHR^{6,9-11}. El tratamiento vasoconstrictor es el más efectivo para el SHR del que se dispone actualmente. La terlipresina actúa como un vasoconstrictor de la circulación esplácnica y se administra junto con albúmina para expandir el volumen circulante efectivo y de esta manera reducir la producción de vasoconstrictores renales (como angiotensina II o norepinefrina) produciendo un incremento en la filtración glomerular¹²⁻¹⁴.

Respuesta: el tratamiento del SHR es la combinación de terlipresina y albúmina. La dosis de terlipresina es de 0,5mg-2mg cada 4-6h por vía intravenosa^{2, 15-18}. Sería

razonable iniciar la administración de terlipresina con una dosis de 1mg/Kg cada 6h e incrementar la dosis de forma escalonada si no se consigue la respuesta deseada. La albúmina se administra a dosis de 1g/Kg vía intravenosa durante el primer día y posteriormente 20-40g/día¹⁷⁻²³.

8. ¿Cuánto tiempo tratar con terlipresina? ¿Cuándo modificar la dosis? ¿Cuánto suele tardar la respuesta a la terlipresina en el SHR? ¿Cuándo suspender el tratamiento?

Un importante número de estudios aleatorizados o no han demostrado que el tratamiento con terlipresina mejora la función renal en pacientes con SHR tipo 1^{17, 18, 24-27}. El tratamiento con terlipresina es efectivo aproximadamente en 40-50% de los pacientes^{4, 28}. El objetivo del tratamiento es reducir los niveles de creatinina por debajo de 1,5mg/dL, por lo que el tratamiento con terlipresina debe mantenerse hasta que los valores de creatinina sean menores de 1,5mg/dL o hasta un máximo de 15 días. Si al tercer día de tratamiento la creatinina no ha disminuido al menos un 25% del valor basal debe incrementarse la dosis de terlipresina gradualmente hasta un máximo de 2mg/4h. Sería razonable esperar otros tres días antes de un nuevo incremento de la dosis, siempre y cuando el valor de creatinina no disminuya al menos un 25% del valor basal. La respuesta al tratamiento con terlipresina tarda una media de 14 días⁵. La terlipresina debe suspenderse en tres circunstancias: una vez que se ha conseguido el objetivo del tratamiento (creatinina <1,5mg/dL), si tras 15 días de tratamiento no se ha obtenido respuesta o si se presentan efectos adversos. Los efectos adversos de la terlipresina son cardiovasculares o isquémicos y ocurren hasta en 12% de los pacientes por lo que se debe prestar atención a la aparición de signos y síntomas de isquemia intestinal/digital y arritmias^{4, 28}.

Respuesta: se debe tratar con terlipresina intravenosa durante 15 días o hasta que se consiga la disminución de la creatinina sérica por debajo de 1,5mg/dL. Si al tercer día de tratamiento la creatinina no disminuye al menos un 25% del valor basal se debe incrementar la dosis.

9. ¿Qué parámetros se deben monitorizar y con qué frecuencia hacerlo en pacientes con SHR en tratamiento con terlipresina?

Se debe monitorizar diariamente la diuresis de 24 horas, la tensión arterial e idealmente se debe medir la presión venosa central para evitar la sobrecarga de fluidos. Sería conveniente mantener al paciente en una Unidad de Cuidados Intesivos/Intermedios. Se debe prestar especial atención a la aparición de signos y síntomas de isquemia y aparición de arritmias²⁴.

10. ¿Se debe administrar terlipresina a todos los pacientes con SHR?

Está contraindicada la administración de terlipresina a pacientes con antecedentes de isquemia o cardiopatía grave^{4, 24, 28}. La terlipresina es un tratamiento que debe considerarse como puente al trasplante hepático. En algunos estudios se ha observado un incremento en la supervivencia a corto plazo en pacientes tratados con terlipresina^{2, 17, 18, 29}, sin embargo los resultados son contradictorios. El trasplante hepático es el tratamiento de elección del SHR y las tasas de supervivencia post trasplante en pacientes con SHR son aproximadamente de 65%³⁰, es decir más bajas que en pacientes sin SHR y esto se explica porque la insuficiencia renal es un predictor importante de mal pronóstico post trasplante. El tratamiento del SHR previo al trasplante hepático parece mejorar la supervivencia del paciente³¹.

Respuesta: Está contraindicada la administración de terlipresina a pacientes con antecedentes de isquemia o cardiopatía grave. La terlipresina está indicada como tratamiento del SHR en pacientes con opción de trasplante hepático, aunque se debería individualizar cada caso.

11. ¿Cómo prevenir el SHR?

Respuesta: En pacientes con peritonitis bacteriana espontánea se debe administrar albúmina a dosis de 1,5g/Kg al diagnóstico y 1g/Kg a las 48h del diagnóstico pues algunos estudios sugieren que la administración de albúmina en estos pacientes previene la aparición del SHR³². Existen algunos datos que sugieren que pentoxifilina a dosis de 400mg cada 8h disminuye el riesgo de SHR en pacientes con hepatitis alcohólica grave³³.

12. ¿Cuándo está indicada la colocación del TIPS?

No existen datos suficientes para recomendar el uso de TIPS como tratamiento en pacientes con SHR tipo 1, aunque en algunos estudios la inserción de TIPS parece mejorar el filtrado glomerular y disminuir la concentración de creatinina sérica. Además produce una disminución en la actividad del sistema renina-angiotensina, lo que sugeriría que mejora la hemodinámica sistémica^{34, 35}. Sin embargo, muchos pacientes presentan una insuficiencia hepática avanzada, que contraindica el uso de TIPS. Los pacientes con un MELD >18 no son candidatos para TIPS como tratamiento del SHR³⁶. El TIPS parece mejorar la función renal en pacientes seleccionados. Se podría considerar el uso de TIPS en pacientes candidatos a trasplante hepático. En estos, podría utilizarse después del tratamiento vasoconstrictor para estabilizar la función renal³⁷.

Respuesta: El TIPS se puede considerar en pacientes seleccionados y/o en pacientes candidatos a trasplante hepático, pero no se dispone todavía de datos suficientes.

13. ¿Cuándo está indicada la realización de hemodiálisis/hemofiltración?

Podría ser útil en pacientes seleccionados que presenten hiperpotasemia grave, acidosis metabólica o sobrecarga hídrica. No existen datos suficientes para recomendar su uso²⁴. Existen muy pocos estudios con dispositivos como el MARS o Prometheus, por lo que no se puede recomendar su uso, aunque podrían tener un efecto beneficioso en pacientes con SHR tipo 1^{38, 39}.

Respuesta: se podría considerar la hemodiálisis/hemofiltración en pacientes seleccionados con SHR, que estén en espera de trasplante hepático.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Peron, J. M., C. Bureau, et al. (2005). "Treatment of hepatorenal syndrome as defined by the international ascites club by albumin and furosemide infusion according to the central venous pressure: a prospective pilot study." *Am J Gastroenterol* 100(12): 2702-2707.
2. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):923-30.
3. Fang, J. T., M. H. Tsai, et al. (2008). "Outcome predictors and new score of critically ill cirrhotic patients with acute renal failure." *Nephrol Dial Transplant* 23(6): 1961-1969.
4. Gines, P. and R. W. Schrier (2009). Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 361(13): 1279-1290.
5. Nazar, A., G. H. Pereira, et al. (2010). Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 51(1): 219-226.
6. Arroyo, V., P. Gines, et al. (1996). "Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club." *Hepatology* 23(1): 164-176.
7. Salerno, F., A. Gerbes, et al. (2007). "Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis." *Gut* 56(9): 1310-1318.
8. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):258-66.
9. Gines P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. *Diseases of the kidney and urinary tract*. 8^o ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 2179-205.
10. Schrier, R. W., V. Arroyo, et al. (1988). "Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis." *Hepatology* 8(5): 1151-1157.
11. Martin PY, Ginès P, Schrier RW. Nitric oxide as a mediator of hemodynamic abnormalities and sodium and water retention in cirrhosis. *N Engl J Med*. 1998 Aug 20;339(8):533-41.
12. Lenz, K., H. Hortnagl, et al. (1991). "Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis. Effects on renal hemodynamics and atrial natriuretic factor." *Gastroenterology* 101(4): 1060-1067.
13. Guevara, M., P. Gines, et al. (1998). "Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion." *Hepatology* 27(1): 35-41.
14. Gulberg, V., M. Bilzer, et al. (1999). "Long-term therapy and retreatment of hepatorenal syndrome type 1 with ornipressin and dopamine." *Hepatology* 30(4): 870-875.
15. Fabrizi, F., V. Dixit, et al. (2006). "Meta-analysis: terlipressin therapy for the hepatorenal syndrome." *Aliment Pharmacol Ther* 24(6): 935-944.
16. Gluud, L. L., M. S. Kjaer, et al. (2006). "Terlipressin for hepatorenal syndrome." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD005162.

17. Sanyal, A. J., T. Boyer, et al. (2008). "A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome." *Gastroenterology* 134(5): 1360-1368.
18. Martin-Llahi, M., M. N. Pepin, et al. (2008). "Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study." *Gastroenterology* 134(5): 1352-1359.
19. Angeli, P., R. Volpin, et al. (1999). "Reversal of type 1 hepatorenal syndrome with the administration of midodrine and octreotide." *Hepatology* 29(6): 1690-1697.
20. Duvoux, C., D. Zanditenas, et al. (2002). "Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study." *Hepatology* 36(2): 374-380.
21. Wong, F., L. Pantea, et al. (2004). "Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome." *Hepatology* 40(1): 55-64.
22. Esrailian, E., E. R. Pantangco, et al. (2007). "Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome." *Dig Dis Sci* 52(3): 742-748.
23. Ortega, R., P. Gines, et al. (2002). "Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study." *Hepatology* 36(4 Pt 1): 941-948.
24. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397-417.
25. Solanki, P., A. Chawla, et al. (2003). "Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial." *J Gastroenterol Hepatol* 18(2): 152-156.
26. Neri, S., D. Pulvirenti, et al. (2008). "Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome." *Dig Dis Sci* 53(3): 830-835.
27. Hadengue, A., A. Gadano, et al. (1998). "Beneficial effects of the 2-day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome." *J Hepatol* 29(4): 565-570.
28. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 HRS and beyond. *Hepatology*. 2006 Mar;43(3):385-94.
29. Gluud, L. L., K. Christensen, et al. (2010). "Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome." *Hepatology* 51(2): 576-584.
30. Gonwa, T. A., C. A. Morris, et al. (1991). "Long-term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome--experience in 300 patients." *Transplantation* 51(2): 428-430.
31. Restuccia, T., R. Ortega, et al. (2004). "Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study." *J Hepatol* 40(1): 140-146.
32. Sort, P., M. Navasa, et al. (1999). "Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis." *N Engl J Med* 341(6): 403-409.
33. De, B. K., S. Gangopadhyay, et al. (2009). "Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial." *World J Gastroenterol* 15(13): 1613-1619.

34. Wong, F., K. Sniderman, et al. (1997). "The mechanism of the initial natriuresis after transjugular intrahepatic portosystemic shunt." *Gastroenterology* 112(3): 899-907.
35. Brensing, K. A., J. Textor, et al. (1997). "Transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for hepatorenal syndrome." *Lancet* 349(9053): 697-698.
36. Malinchoc, M., P. S. Kamath, et al. (2000). "A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts." *Hepatology* 31(4): 864-871.
37. Rossle, M. and A. L. Gerbes (2010). "TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update." *Gut* 59(7): 988-1000.
38. Mitzner, S. R., J. Stange, et al. (2000). "Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial." *Liver Transpl* 6(3): 277-286.
39. Laleman, W., A. Wilmer, et al. (2006). "Effect of the molecular adsorbent recirculating system and Prometheus devices on systemic haemodynamics and vasoactive agents in patients with acute-on-chronic alcoholic liver failure." *Crit Care* 10(4): R108.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

Álvarez Malé, T

1. ¿Qué es la peritonitis bacteriana espontánea (PBE)? ¿Qué paciente puede presentar PBE y qué clínica es característica?

RESPUESTA:

La PBE es la infección del líquido ascítico en pacientes cirróticos en ausencia de un foco infeccioso abdominal evidente, como podría ser un absceso o una perforación ¹.

La puede presentar todo paciente cirrótico con ascitis y el diagnóstico está basado en el resultado de una paracentesis diagnóstica.

El espectro clínico es amplio e incluye a pacientes asintomáticos. Pueden presentar dolor o simple molestia abdominal, diarrea, vómitos, íleo, deterioro de la función renal, alteraciones iónicas, deterioro de la función hepática, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva alta o signos de inflamación sistémica como fiebre, sensación distérmica, leucocitosis o taquicardia ^{2,3,4}.

2. ¿En qué pacientes deberíamos realizar paracentesis diagnóstica?

RESPUESTA:

En todo paciente cirrótico y con ascitis que ingresa en el hospital y en los pacientes en los que haya sospecha clínica (ver pregunta 1) ^{2,3,4}.

3. ¿Por qué es necesario enviar muestra para cultivo microbiológico?

Los microorganismos involucrados en la PBE son bacilos gram negativos (BGN), principalmente *E. coli* y cocos gram positivos, fundamentalmente especies de estreptococos y enterococos. En pacientes ambulatorios suelen predominar los BGN, mientras que en los pacientes ingresados y en los que han seguido profilaxis con quinolonas, predominan los cocos gram positivos ⁵. Si bien los cultivos son negativos hasta en el 60% de pacientes con clínica sugestiva de PBE y neutrófilos elevados en el líquido ascítico ⁵, éste es útil por varios motivos.

RESPUESTA:

Sirve para conocer el germen o gérmenes causales y de esta manera orientar el diagnóstico hacia una PBE o una peritonitis bacteriana secundaria (ver pregunta 6), para detectar pacientes con bacteriascitis (ver pregunta siguiente) y además para comprobar si la antibioterapia prescrita de forma empírica es adecuada (si bien es cierto que, en la actualidad, la tasa de resistencias a cefalosporinas es baja ⁵).

Para recoger la muestra se recomienda inocular en el mismo momento de la paracentesis unos 10 ml de líquido ascítico en frascos de hemocultivo, para aerobios y anaerobios ^{2, 3, 4, 6}.

4. ¿Se puede obtener $PMN < 250/mm^3$ y cultivo positivo?, ¿cómo se maneja?

RESPUESTA:

Sí, es lo que se denomina como bacteriascitis, que es la colonización del líquido ascítico por una bacteria sin que se produzca una reacción inflamatoria de respuesta ^{2,6,7}. Puesto que dependemos del resultado del cultivo, la bacteriascitis sólo se puede diagnosticar desde unos 3 días después de la recogida de la muestra. Sobre el manejo no hay recomendaciones concretas en la guía de la EASL, ni en la guía de la AASLD. En un documento de consenso del año 2000 elaborado por el International Ascites Club se recomienda el siguiente manejo⁷: una vez que obtenemos el cultivo positivo, realizamos una nueva paracentesis diagnóstica y nos encontraremos 3 escenarios. El primero sería que obtuviéramos $PMN > 250/mm^3$; en esta situación lo trataríamos como una PBE. El segundo escenario sería el que se presentaría si obtuviéramos un líquido ascítico con $PMN < 250/mm^3$ y el cultivo de la segunda paracentesis también positivo. En este caso también se recomienda tratamiento. Y el tercer supuesto correspondería a aquel que encontraríamos en caso de obtener un líquido ascítico con $PMN < 250/mm^3$ y el cultivo de esa nueva paracentesis negativo. En este caso no se recomienda tratamiento antibiótico. En resumen, una vez diagnosticamos una bacteriascitis se realiza una nueva paracentesis y actuamos según el resultado de esta:

- $PMN > 250/mm^3$: iniciamos tratamiento antibiótico.
- Si $PMN < 250/mm^3$ y cultivo de la nueva paracentesis positivo: iniciamos tratamiento antibiótico.
- $PMN < 250/mm^3$ y el cultivo de la nueva paracentesis negativo: no requiere tratamiento.

5. ¿Y cómo se manejan los pacientes con $PMN > 250/mm^3$ y cultivo negativo?

RESPUESTA:

Es lo que se denomina como PBE con cultivo negativo y el manejo debe ser el mismo que el de un paciente con PBE y cultivo positivo ².

6. ¿Cuándo sospechar peritonitis bacteriana secundaria (PB 2ª)? ¿Cómo diferenciarla de la PBE?

Debemos sospechar una PB 2ª cuando se constate una “puerta de entrada”, cuando el paciente presente síntomas o signos abdominales localizados, presencia de múltiples microorganismos en el cultivo del líquido ascítico, recuento de neutrófilos muy elevado, elevada concentración de proteínas en el líquido ascítico, o en aquellos pacientes que presentan mala respuesta al tratamiento ^{2,6}.

Según la guía de práctica clínica de la EASL, no hay suficientes datos que recomienden la utilización de la glucosa y la LDH para el diagnóstico diferencial entre PBE y PB2ª ². Sin embargo otros autores como Runyon (como comprobamos en la guía de la AASLD), sí que mencionan el uso de estos parámetros. Se basan para ello en un estudio de 43 episodios de

infección del líquido ascítico (28 PBE y 15 PB2^a) en 40 pacientes ⁸. La evidencia científica, como se explica en la guía de la EASL es débil, pero si consideramos el bajo coste adicional y la utilidad indirecta de estos parámetros nos lleva a plantearnos solicitarlos de forma rutinaria. Así pues la presencia de PB2^a vendría sugerida por:

RESPUESTA:

Cuando se constata una “puerta de entrada”, cuando el paciente presente síntomas o signos abdominales localizados, presencia de múltiples microorganismos en el cultivo del líquido ascítico, recuento de neutrófilos muy elevado, elevada concentración total de proteínas en el líquido ascítico (>1 g/dL), o en aquellos pacientes que presentan mala respuesta al tratamiento. Con menor evidencia científica, LDH en líquido ascítico mayor que el límite superior de la normalidad en suero y baja concentración de glucosa en líquido ascítico (<50 mg/dL ó <2.8 mmol/L).

7. ¿En qué momento tratar? ¿Con qué, qué dosis y cuánto tiempo?

RESPUESTA:

Hay que tratar en cuanto se obtenga un líquido ascítico con más de 250 PMN/mm³. La cefotaxima es el antibiótico más utilizado en la actualidad ^{2,6}. Dosis de 4 gr/día (2 gr/12 h) parecen ser tan efectivas como dosis de 8 gr/día ⁹. Tratamientos con una duración de 5 días parecen ser tan efectivos como aquellos con una duración de 10 días ¹⁰. En pacientes con buena evolución (ver preguntas 8 y 9) esta posología y duración del tratamiento parecen las más recomendadas; en pacientes con una evolución más tórpida podemos aumentar la duración del tratamiento y/o la dosis.

Como alternativas, aunque con menor evidencia científica, podemos utilizar amoxicilina-clavulánico (inicialmente i.v. y posteriormente v.o.) ^{2, 6, 11}, ciprofloxacino (inicialmente i.v. y posteriormente v.o.) ^{2, 6, 12}, ofloxacino vía oral en pacientes con PBE no complicada ^{2, 4, 13} u otras cefalosporinas de tercera generación como ceftriaxona o ceftazidima ^{14, 15}.

En pacientes con PBE que han seguido tratamiento profiláctico con norfloxacino son eficaces los tratamientos con cefotaxima y con amoxicilina-clavulánico ¹⁶.

Además del tratamiento antibiótico, se recomienda tratamiento con albúmina. La administración de albúmina a 1.5 gr/kg en el momento del diagnóstico y a 1 mg/kg transcurridas 72 horas, disminuye la frecuencia de síndrome hepato-renal y mejora la supervivencia ¹⁷. No está claro si esto es así para cualquier grado de función hepática pero en la guía de la EASL lo recomiendan hasta que se resuelva esta cuestión. En la guía de la AASLD sin embargo lo recomiendan si la creatinina es > 1 mg/dL, la urea >30 mg/dL o la Br es > 4 mg/dL. Esto último está basado en un estudio con 38 episodios de PBE en 28 pacientes de 2 centros distintos ¹⁸.

8. ¿Hay que realizar paracentesis a las 48 horas en todos los pacientes?

RESPUESTA:

Según el International Ascites Club sí es importante ¹⁶. Según las guías de la EASL “puede ser útil” ². Según Runyon (UpToDate y AASLD) puede ser útil en caso de que la evolución no sea buena ^{6,19}. En nuestro servicio somos, en general, partidarios de realizar paracentesis a las 48 horas ante la más mínima duda sobre la evolución del paciente con PBE puesto que la técnica es segura y barata y su resultado puede ser de gran relevancia clínica. Sin embargo, si la mejoría clínica es obvia, quizá no sea necesario repetir dicha paracentesis.

9. ¿Cómo se realiza el seguimiento?

RESPUESTA:

Si el recuento de PMN a las 48 horas del inicio del tratamiento disminuye menos de un 25%, la probabilidad de falta de repuesta al mismo es alta. Esto nos hará sospechar que la bacteria sea resistente al antibiótico prescrito de forma empírica o que el espectro del mismo no incluya a la bacteria causante y por tanto cambiaremos de antibiótico según la sensibilidad in vitro o de forma empírica según los antecedentes epidemiológicos (profilaxis previa, posibilidad de una PB2^a, PBE adquirida en la comunidad o nosocomial, etc.). ^{16,20,21}

10. ¿En quién hacer profilaxis? ¿Con qué?

RESPUESTA:

Tanto para evitar resistencias como por coste-efectividad, solo se debería hacer profilaxis en pacientes de riesgo alto ^{2,6,16}:

- pacientes con antecedentes de PBE (profilaxis secundaria),
- pacientes con hemorragia digestiva alta por varices, o
- pacientes con proteínas totales bajas en el líquido ascítico y sin antecedentes de PBE (profilaxis primaria),

En pacientes con antecedentes de PBE se recomienda norfloxacin 400 mg/día ²² o como alternativas (aunque con menor evidencia científica), ciprofloxacino 750 mg/semana vía oral o cotrimoxazol (800 mg sulfametoxazol y 160 mg trimetoprim, diarios, vía oral) ^{23,24}.

La profilaxis recomendada en pacientes con hemorragia digestiva es norfloxacin (400 mg/12 h, vía oral, 7 días), u otra quinolona oral o ceftriaxona (1 g/día, i.v., 7 días). Éste último es el antibiótico de elección en pacientes con hemorragia digestiva y cirrosis avanzada (esto se consideraría en pacientes con al menos 2 de los siguientes: ascitis, desnutrición, encefalopatía o Br > 3 mg/dL) ²⁵.

En algunos estudios se recomienda la profilaxis primaria (en pacientes sin antecedentes de PBE por tanto) en casos muy seleccionados. Así, en pacientes con proteínas bajas en líquido ascítico (<15 gr/L) y además insuficiencia hepática avanzada (Child-Pugh ≥ 9 puntos, con bilirrubina ≥ 3 mg/dL) o empeoramiento de la función renal (creatinina sérica ≥ 1.2 mg/dL o BUN ≥ 25 mg/dL o sodio sérico ≤ 130 mEq/L), se recomienda profilaxis con norfloxacin 400

mg/día a largo plazo ^{26,27}. Sin embargo sobre este supuesto todavía hay ciertas controversias al respecto ^{3,28}.

BIBLIOGRAFÍA:

1. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci* 2007. 52:3307-15.
2. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
3. Koulaouzidis A, Bhat S, Saeed A. Spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol* 2009 March 7; 15(9): 1042-1049.
4. Barreales M, Fernández I. Peritonitis bacteriana espontánea. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103(5):255-263.
5. Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
- 6 AASLD practice guidelines. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. Bruce A. Runyon. *Hepatology.* Jun 2009; 49: 2087-2107.
7. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000; 32: 142-153
8. Akriviadis EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology.* 1990;98(1):127.
9. Rimola A, Salmerón JM, Clemente G, Rodrigo L, Obrador A, Miranda ML, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study. *Hepatology* 1995; 21:674-679.
10. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100:1737-1742.
11. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
12. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Ríos B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564-569.
13. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.

14. Gómez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I, Artaza MA, Del Valle O, Pahissa A, et al. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993 Aug;37(8):1587-92.
15. Mercader J, Gomez J, Ruiz J, Garre MC, Valdes M. Use of ceftriaxone in the treatment of bacterial infections in cirrhotic patients. *Chemotherapy*. 1989;35 Suppl 2:23-6.
16. Rimola A, Gracia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142–153.
17. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz del Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403–409.
18. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-599.
19. Runyon BA, Kaplan M, Bonis P. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: *UpToDate*; 2011 [acceso 15 de mayo de 2011]
20. Garcia-Tsao G, Lim JK; Members of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jul;104(7):1802-29. Epub 2009 May 19.
21. Angeloni S, Leboffe C, Parente A, Venditti M, Giordano A, Merli M, et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice. *World J Gastroenterol* 2008 May 7; 14(17): 2757-2762
22. Ginès P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716–724.
23. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, Nousbaum JB, Franza A, Paris JC, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled trial. *Hepatology* 1995;22:1171–1174.
24. Singh N, Gayowski T, Yu VL, Wagener MM. Trimethoprim–sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 1995; 122:595–598.
25. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):1049-56; quiz 1285.

26. Novella M, Solà R, Soriano G, Andreu M, Gana J, Ortiz J, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. *Hepatology* 1997; 25: 532-536.
27. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007; 133: 818-824.
28. Runyon BA, Kaplan M, Bonis P. Treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: *UpToDate*; 2011 [acceso 15 de mayo de 2011]

CARCINOMA HEPATOCELULAR

Ruiz Rubí, A

1.- *Introducción:*

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la sexta causa de cáncer en el mundo y constituye el 90% de las neoplasias malignas primarias del hígado. Su incidencia en nuestro medio es de 6-8 casos por 100.000 habitantes/año, siendo más frecuente en el sexo masculino (3-8:1), y presentándose a una edad media entre los 60 y 70 años. El CHC aparece sobre todo en pacientes con cirrosis hepática, fundamentalmente en aquellos con infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), con una incidencia anual del 2-8% en nuestro entorno, y el 50-70% de estos pacientes terminan falleciendo por esta causa.

Los pacientes con CHC deben ser manejados por un equipo multidisciplinar y debemos asegurarnos de que sólo reciban tratamientos de valor demostrado y no tratamientos técnicamente posibles pero que no han probado que aumenten la supervivencia.

Los niveles de evidencia de acuerdo al diseño del estudio:

I → estudios controlados y aleatorizados

II-1 → ensayos controlados no aleatorizados

II-2 → estudios de cohortes o casos y controles

II-3 → series múltiples, experimentos no controlados

III → opinión de expertos, epidemiología descriptiva

2.- *¿A quiénes incluimos en programa de vigilancia del CHC?*

Se recomienda que sigan programas de vigilancia para detección temprana del CHC a los individuos con alguno de los factores de riesgo conocidos que aumentan el riesgo de CHC: cirrosis de cualquier etiología y pacientes con hepatitis crónica B que pueden no haber desarrollado una cirrosis completa o la cirrosis haya regresado (varones asiáticos >40 años, mujeres asiáticas >50 años, historia familiar de CHC y, si entraron en programa de vigilancia, aunque aclaren el virus, deberán continuar en programa de vigilancia). También se recomienda en pacientes con estadio 3 de fibrosis por hepatitis C y en la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA) no cirróticos, aunque la eficacia de estas intervenciones no ha sido demostrada.

Coinfectados con VIH tienen una enfermedad hepática más rápidamente progresiva pero, por ahora, siguen el mismo programa de vigilancia.

RESPUESTA: Deben entrar en un programa de vigilancia todos los pacientes de alto riesgo de desarrollar CHC (cirrosis de cualquier etiología y pacientes con hepatitis crónica B que pueden no haber desarrollado una cirrosis completa o la cirrosis haya regresado) (Nivel I).

3.- ¿Cómo realizamos la vigilancia del CHC?

El programa de vigilancia tendrá que basarse en el estudio ecográfico del hígado recomendándose una periodicidad de 6 meses que no tiene que reducirse porque el paciente tenga mayor riesgo de CHC (el intervalo está determinado por el crecimiento del tumor y no por el grado de riesgo). La sensibilidad de la ecografía como test de cribado es del 65-80% y la especificidad mayor del 90%. Los pacientes obesos no son buenos candidatos para la vigilancia ecográfica del CHC a pesar de su riesgo.

Las determinaciones periódicas de alfafetoproteína (AFP) no han demostrado ser una herramienta sensible y específica ni en las pruebas de vigilancia ni para el diagnóstico ya que existen estudios que demuestran que raramente se eleva en lesiones menores de 2 cm y, además, que se eleva en algunas metástasis de cáncer colorrectal y en el colangiocarcinoma intrahepático (esta última patología también es más frecuente en cirróticos que en no cirróticos).

RESPUESTA: la vigilancia del CHC debe realizarse con ecografía cada 6 meses (nivel II) sin tener que acortar el intervalo en pacientes de más riesgo (nivel III).

4.- ¿Cómo diagnosticamos el CHC?

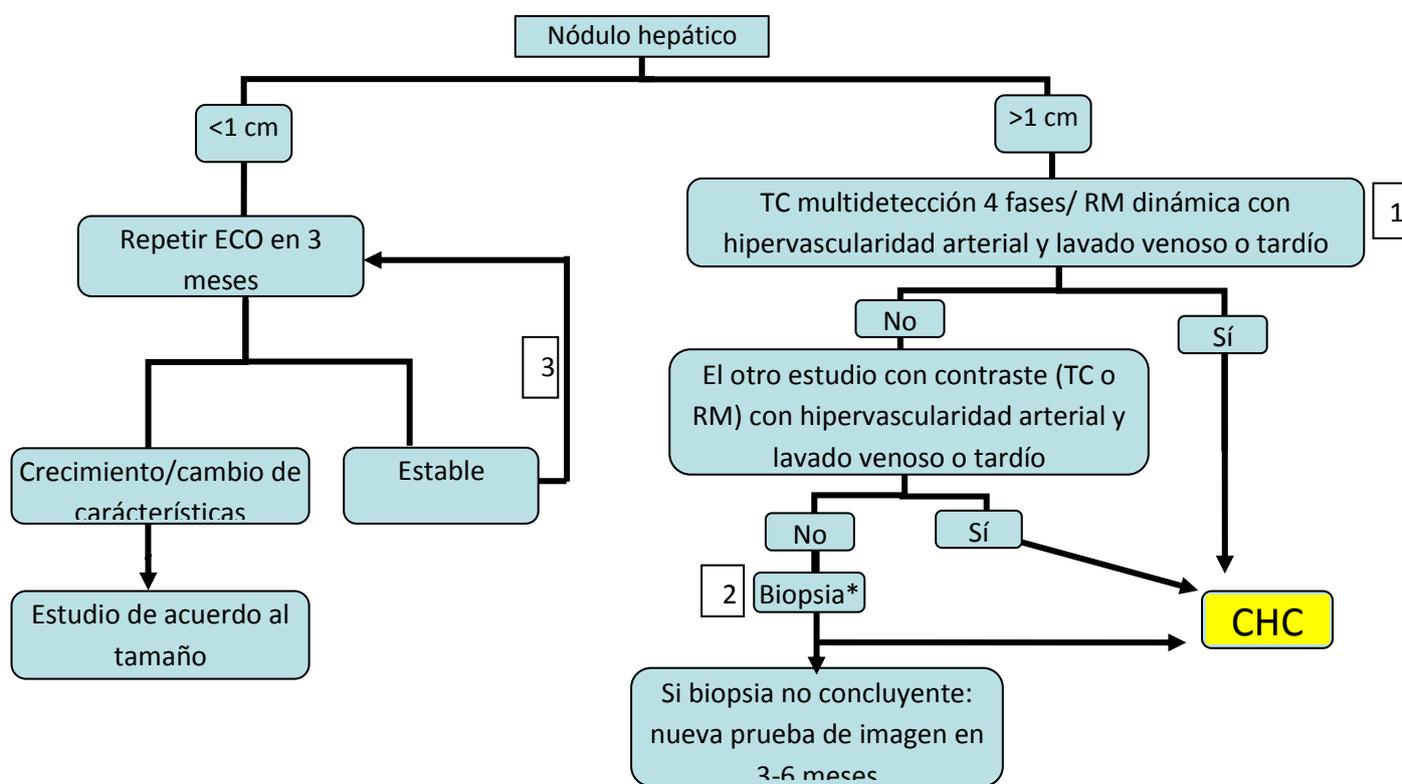
Debemos considerar como anormal a cualquier nódulo detectado en ecografía que no hubiese sido visto en estudios previos o aquellos que aumenten de tamaño aunque previamente se hubiesen considerado benignos. Las lesiones más pequeñas pueden mostrar apariencias diferentes: ecogénicas por la presencia de grasa en las células, hipoecogénicas, como "lesión diana", etc. Ninguna de estas apariencias es específica de CHC. Los nódulos cirróticos pueden dificultar la detección de CHC y pueden llegar a medir hasta 2 cm. En general, la mayor parte de los nódulos menores de 1cm no son CHC.

El diagnóstico del CHC se debe basar en las pruebas de imagen y/o biopsia.

El CHC en la fase arterial se realiza más intensamente que lo que le rodea porque contiene irrigación sanguínea arterial y, en la fase venosa o en la tardía se produce el efecto denominado "de lavado" (se realiza menos que su alrededor porque no tiene irrigación portal).

Fig 1. Algoritmo diagnóstico en la sospecha de CHC (carcinoma hepatocelular).

TC: tomografía computerizada; RM: resonancia magnética; ECO: ecografía.



1 Un estudio con contraste (RM o TC dinámico en cuatro fases: basal, arterial, venosa y venosa tardía) con la imagen típica de CHC es tan altamente específico de CHC que sólo precisaría de un estudio radiológico sin precisar otra prueba de imagen ni de una biopsia.

2 El diagnóstico por patólogos expertos se refuerza por tinciones de glypican 3, proteína de choque térmico hsp-70 y glutamina sintentasa porque la positividad de dos de estas tres tinciones confirma el CHC.

3 A los dos años de seguimiento de un nódulo <1 cm podremos volver a la vigilancia de rutina.

RESPUESTA: nódulos menores de 1 cm detectados por ecografía deben ser seguidos cada 3 meses con ecografía (nivel III), si no ha habido crecimiento en 2 años, se puede volver a la vigilancia de rutina (nivel III). Los nódulos mayores de 1 cm hallados en

un hígado cirrótico, deben estudiarse mediante TC de 4 fases o RM dinámica con contraste, siendo tratado como CHC si la apariencia de la lesión es una imagen típica de CHC (hipervascular en fase arterial con lavado en la portal o venosa tardía). Si la imagen no es típica, se realizará la otra prueba de imagen (Nivel II). Si aún no se llega a un diagnóstico, la lesión será biopsiada. Si la biopsia es negativa para CHC, se seguirá con nueva prueba de imagen a los 3-6 meses hasta que desaparezca o muestre características de CHC pudiéndose volver a biopsiar si crece pero permanece atípica (nivel III).

5.- ¿Cómo realizamos el manejo del CHC en líneas generales?

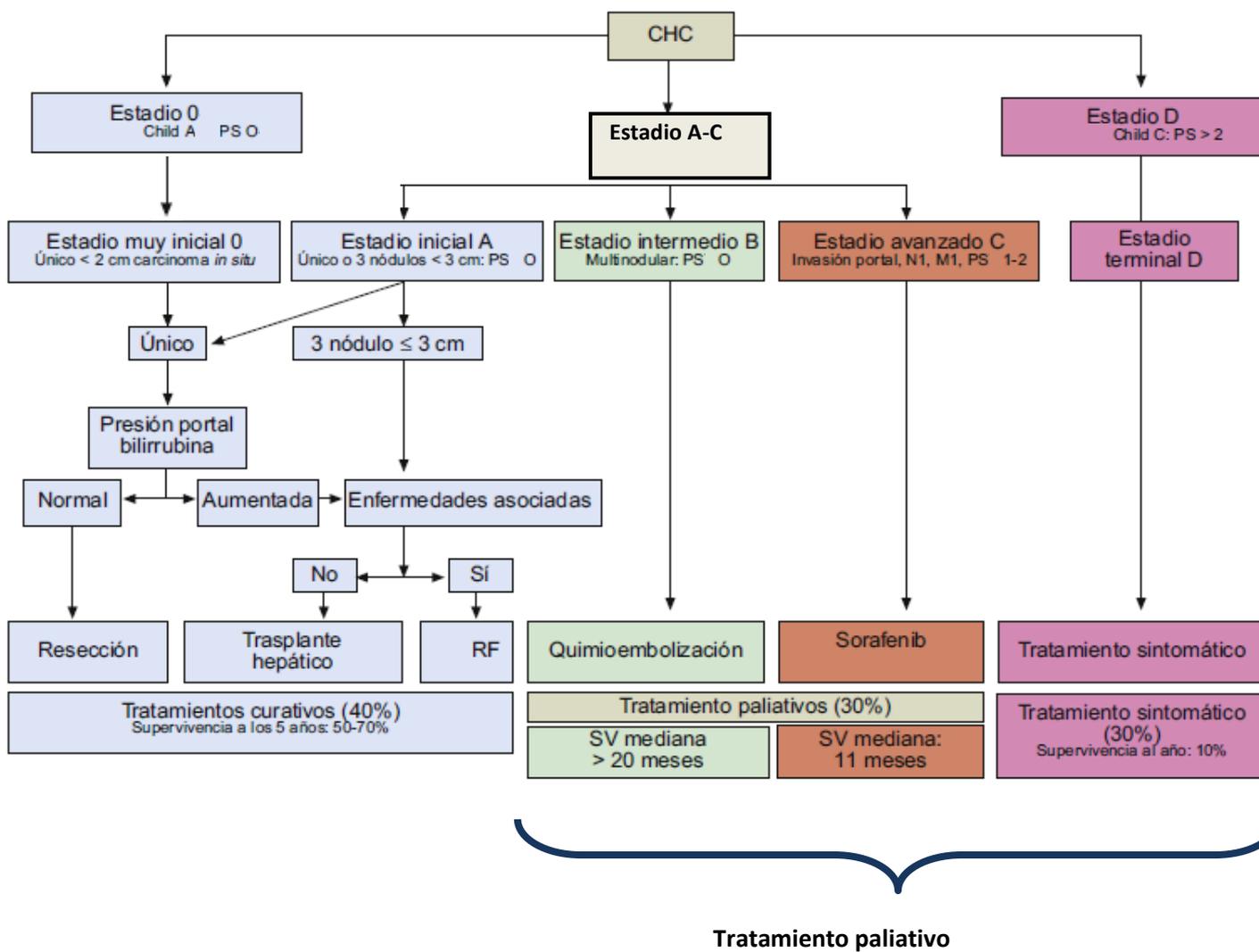
Se utiliza la clasificación de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, fig. 2) que incluye la fase del tumor, el estado funcional hepático, el estado físico y los síntomas relacionados por el tumor.

Los pacientes diagnosticados de CHC **ESTADIO INICIAL (estadios 0-A)** son candidatos óptimos para resección, trasplante hepático o ablación percutánea. La resección es considerada en pacientes con tumor único, ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante y con bilirrubina normal. El tamaño del tumor no es un factor limitante pero no es habitual reseccionar tumores >5 cm. El trasplante es considerado en pacientes con tumor único <5 cm o 3 nódulos ≤ 3 cm con función hepática que impida la resección. Si se prevé un periodo de espera largo (>6 meses), se recomienda resección o tratamiento percutáneo previo al trasplante ortotópico hepático (TOH). El trasplante de donante vivo también puede ser valorado. La ablación percutánea está indicada en pacientes con CHC pequeños (<5 cm o 3 nódulos ≤ 3 cm) pero no quirúrgicos.

Si el paciente no encaja en las anteriores opciones, tiene que considerarse el **TRATAMIENTO PALIATIVO (estadios A-C)**: La embolización transarterial está indicada en pacientes asintomáticos con tumores multinodulares sin invasión de vasos ni diseminación extrahepática. Este tipo de pacientes son los mejores candidatos para este abordaje, sobre todo aquellos que todavía cumplen criterios de estadio Child-Pugh A y B. Este tratamiento en pacientes descompensados puede llevar al fallo hepático y a la muerte. Los pacientes tratados con respuesta a esta terapia tienen una mejora en su supervivencia. Los pacientes que presenten un estadio más avanzado o en los que fracasó la embolización transarterial, son candidatos a Sorafenib si se mantienen un buen estado funcional (PS: performance status de la OMS ≤ 2) y en un estadio A de Child-Pugh (en Child-Pugh B habrá que valorar individualmente pues los datos son escasos).

Finalmente, los pacientes en **FASE AVANZADA (estadio D)** (pacientes con tumor masivo con función hepática muy alterada y/o mal estado físico definido por un PS >2, es decir, capaz únicamente del autocuidado o que permanece en cama más del 50% de las horas de vigilia), deberán recibir tratamiento sintomático para evitar sufrimiento innecesario. Estos pacientes no se beneficiarán de ninguna opción terapéutica, aunque estas hayan mostrado eficacia en enfermedad más temprana.

Fig 2: El sistema de clasificación de BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) y la distribución de tratamiento. PS: performance status de la OMS (estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)); M: metástasis, N: adenopatías.



RESPUESTA: Actualmente el sistema de la BCLC es el único que toma en cuenta el estado del tumor, la función hepática y el estado físico así que es el que se utiliza para evaluar el pronóstico de los pacientes con CHC (nivel II) y según el mismo plantear la opción terapéutica (ver fig.2)

6.- *¿Qué es y cuándo se realiza resección quirúrgica?*

Es el tratamiento de elección en lesión única en los pacientes no cirróticos o en los cirróticos con función hepática preservada, bilirrubina normal y gradiente de presión venosa hepática <10mmHg (ver Fig.2 Sistema de clasificación BCLC), que supone el 5% de los casos en los países occidentales. La hepatectomía derecha tiene mayor riesgo de inducir descompensación que la hepatectomía izquierda. En algunos casos se puede valorar realizar un test de función hepática como la volumetría para determinar si el remanente hepático que quedaría permite realizar la cirugía. La selección de los candidatos óptimos usualmente se basa en la ausencia de datos clínicos de hipertensión portal (varices esofágicas, necesidad de tratamiento diurético, esplenomegalia o recuento de plaquetas < 100.000/mm³) y por cateterización de la vena hepática que si el gradiente es <10 mmHg es el mejor predictor del buen resultado tras cirugía con supervivencias mayores al 70% a los 5 años. Actualmente la mortalidad es menor del 1-3%. El uso de ecografía intraoperatoria permite una localización más precisa. En algunos tumores de tamaño grande pero sin evidencia de invasión, el riesgo de recurrencia no está significativamente aumentado en comparación con tumores más pequeños.

La quimioembolización previa a la resección, no ofrece beneficio (puede resultar en progresión incontrolada del tumor y puede inducir sangrado por varices). No hay una terapia adyuvante efectiva que pueda reducir la tasa de recurrencia que, tras resección, excede el 70% a los 5 años siendo la invasión microvascular y los tumores satélites los mejores predictores de la misma. La recurrencia única puede beneficiarse de una nueva resección pero en la mayoría de los pacientes la recurrencia suele ser multifocal.

Con enfermedad hepática avanzada la mortalidad es mayor y estos pacientes podrán estar mejor con el trasplante hepático o con la ablación térmica.

RESPUESTA: Se puede ofrecer la resección quirúrgica a los pacientes con lesión única si no son cirróticos o tiene cirrosis pero todavía tiene preservada la función hepática, con bilirrubina normal y sin datos de hipertensión portal (ausencia de varices esofágicas, de necesidad de tratamiento diurético, de esplenomegalia o de recuento de plaquetas < 100.000/mm³ y con gradiente de presión venosa < 10mmHg) (nivel II). No se recomienda terapia adyuvante pre o post-resección (nivel II).

7.- ¿Qué es y cuándo se realiza el trasplante hepático?

El trasplante se realiza en pacientes que cumplen los criterios de Milano: lesión única <5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm. La supervivencia supera el 70% a los 5 años. Todavía no existen límites definidos de los criterios expandidos y no sabemos qué repercusión podría tener en la mortalidad de los pacientes sin CHC, por lo tanto, actualmente son excluidos del protocolo algunos pacientes con CHC algo más avanzado en los que el trasplante podría ofrecerles un resultado aceptable pero no excelente.

Siempre hay un periodo de espera desde que se entra en lista hasta el trasplante, tiempo en el que el tumor podrá crecer y desarrollar contraindicaciones mayores para el trasplante (invasión vascular o diseminación extrahepática). La tasa de exclusión en la lista de espera es de hasta el 25% en la lista mayor a 12 meses. Por ello existe un sistema de prioridad de trasplante en los CHC dándoles 22 puntos adicionales en la clasificación MELD (Model for End liver Disease) en el CHC de 2-5 cm o en aquellos con 3 nódulos menores de 3cm y sumándoles un 10% más cada 3 meses en la lista de espera. La supervivencia no es tan buena como en pacientes trasplantados con valor de MELD equivalente pero sin CHC.

La quimioterapia sistémica no es efectiva.

El tratamiento prequirúrgico puede considerarse si la lista de espera excede los 6 meses utilizándose la quimioembolización transarterial y/o la ablación con radiofrecuencia o inyección de etanol.

El trasplante de donantes vivos en el CHC se puede ofrecer a aquellos pacientes que tienen alto riesgo de progresión tumoral si la lista de trasplante se prevé que va a ser tan larga que hace probable la progresión, calculándose que realizarlo es coste efectivo cuando la lista de espera excede los 7 meses. Esta circunstancia en España, con la priorización en lista de los pacientes con CHC, no suele ocurrir por lo que esta práctica no se realiza.

Pos-trasplante hay que prevenir de la reinfección del injerto frente a la hepatitis B y C.

RESPUESTA: El trasplante hepático es una opción efectiva en pacientes con CHC que cumplen los Criterios de Milán (tumor único de 5 cm o 3 nódulos de 3 cm) (nivel II). El tratamiento preoperatorio podrá ser considerado si la lista de espera excede los 6 meses (nivel III).

8.- *¿Qué es y cuándo se realiza la ablación percutánea?*

Es una opción segura y efectiva para pacientes en estadio temprano (ver fig.2) en los que no es adecuado la resección o el trasplante o como puente al trasplante. Actualmente la **inyección de alcohol** y la **radiofrecuencia (RF)** son igualmente efectivas en tumores <2cm pero la eficacia de la RF es claramente superior en tumores más grandes (2-5cm). La ablación percutánea generalmente se realiza bajo control ecográfico y su eficacia se juzga por RM/TC dinámico un mes después de la terapia. La persistencia de contraste indica fallo del tratamiento, siendo similar la tasa de recurrencia a la de la resección.

El **tratamiento con etanol** requiere inyecciones repetidas y raramente llega a la necrosis completa en aquellas lesiones mayores de 3 cm por lo que no se recomienda si sobrepasan este tamaño.

El tratamiento con **RF** se realiza en tumores de hasta 5 cm insertándose uno o múltiples electrodos en la lesión. En < 2 cm la eficacia es similar al etanol pero requiere menos sesiones y en >2 cm es mejor que con etanol en la prevención de la recurrencia y favorece la necrosis tumoral además de requerir menos sesiones. No se debe realizar en tumores que están situados en la superficie o cerca del hilio hepático para evitar la lesión de las vías biliares y vasos adyacentes y por el riesgo de siembra peritoneal. La RF tiene mayor coste y mayor tasa de efectos adversos (hasta el 10%) como son el derrame pleural y el sangrado peritoneal. La mortalidad descrita con la RF es alrededor del 0 al 3%.

Un estudio reciente observó que en las lesiones menores de 2 cm la ablación completa mediante RF fue posible en más del 90% de los casos con recurrencias menores del 1%. Estos datos tienen que ser confirmados por otros grupos antes de situar la ablación como tratamiento de primera línea en el CHC muy temprano.

RESPUESTA: La ablación local es un tratamiento seguro y efectivo en pacientes en estadio inicial (Child A-B y PS 0, con tumor único de 5 cm o 3 nódulos de 3 cm) que no pueden ser sometidos a resección o en los que se realiza como puente al trasplante (nivel II). La inyección de alcohol y la radiofrecuencia son igualmente efectivas en tumores <2cm pero la eficacia de la RF es claramente superior en tumores más grandes (nivel I).

9.- *¿En qué consiste y cuándo se realiza tratamiento paliativo?*

La finalidad de la terapia es aumentar la esperanza de vida de aquellos pacientes no quirúrgicos sin invasión extrahepática, en los que no se puede realizar ablación percutánea. Las únicas opciones que han demostrado esto en ensayos adecuados son la quimioembolización transarterial (TACE: transcatheter arterial chemoembolization) en estadio intermedio de la BCLC (BCLC B) y el tratamiento con Sorafenib en estadio avanzado de la BCLC (BCLC C), quedando contraindicado el tratamiento TACE en Child-Pugh C y en trombosis de la vena Porta, anastomosis portosistémica o flujo hepatofugo.

En la **TACE** se canaliza una arteria y se avanza un catéter por las ramas segmentales para ser tan selectivo como sea posible a la hora de inocular el tratamiento quimioterápico y para la isquemia del vaso que se lleva a cabo posteriormente. Los agentes quimioterapéuticos generalmente son doxorubicina, adriamicina o cisplatino y usualmente van mezclados con lipiodol que se retiene selectivamente en el tumor y aumenta la exposición de las células neoplásicas a la quimioterapia. Si el tumor afecta solo a un lóbulo es una política común inyectar 25% del agente en el lóbulo libre con el objetivo de tratar clones potencialmente indetectados. En la obstrucción se usa gelfoam pero también alcohol polivinilo, microesferas, coils metálicos o hasta coágulos sanguíneos autólogos. Existe riesgo de necrosis isquémica del hígado viable y el aumento de riesgo de muerte por fracaso hepático. Pacientes con enfermedad hepática avanzada (Child-Pugh B o C) y/ o síntomas clínicos de cáncer en estado terminal no deben ser considerados para estos tratamientos.

Los efectos adversos relacionados con toxicidad sistémica secundaria al tratamiento quimioterápico (nauseas, vómitos, depresión de médula ósea, alopecia y potencialmente fallo renal) se reducen de forma significativa al realizarse TACE con microesferas precargadas que presentan menos toxicidad sistémica. La antibioterapia profiláctica no se usa de rutina, pero lo que sí es importante es la hidratación intravenosa y el ayuno de 24h. Existe la posibilidad de que la punción del tumor pueda producir siembra tumoral pero esta complicación normalmente queda restringida a los tumores poco diferenciados o periféricos que no puedan ser alcanzados a través de un borde de hígado no tumoral.

Tras la terapéutica se puede producir el síndrome post-embolización que aparece en más del 50% de los pacientes (fiebre, dolor abdominal y grado moderado de íleo), durando unas 48h. La evaluación de la respuesta al tratamiento tiene que tener en cuenta las áreas necróticas y no solo la reducción del tumor.

Menos del 2% de los pacientes tienen respuesta completa porque el tumor residual, a largo plazo, recupera su irrigación sanguínea y vuelve a crecer. La repetición del tratamiento se puede hacer a intervalos regulares o "a demanda" sin que existan estudios comparativos entre ambas estrategias. Todavía está por determinar cual son los mejores agentes quimioterápicos y el esquema de re-tratamiento más efectivo. La supervivencia varía del 20 al 60% en 2 años.

El **Sorafenib** es tratamiento de primera línea en estadios avanzados (BCLC C) o estadio intermedio (BCLC B) que ha progresado para recibir TACE. Aumenta la supervivencia de 7,9 a 10,7 meses frente a placebo. Es un inhibidor de la multikinasa con actividad contra B-raf, VEGFR2, receptores c-kit y otros receptores tirosín quinasa. Efectos adversos: diarrea, fatiga, pérdida de peso y reacción cutánea mano-pie. Discontinuación de tratamiento en el 11% de los tratados con efectos adversos que fueron considerados manejables y sin toxicidad relacionada con fallecimientos.

La radiación selectiva a través de la inyección intraarterial de lipiodol-I-131 o microsferas de Itrio-90, tiene cierta actividad antitumoral pero el impacto en la supervivencia no ha sido aún establecido. Existen otros tratamientos pero que no han mostrado que mejoren la supervivencia.

RESPUESTA: TACE es recomendado como terapia de primera línea no curativa para los pacientes no quirúrgicos con CHC grandes multifocales que no tienen invasión vascular ni diseminación extrahepática (nivel I). El Sorafenib se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes que no se pueden beneficiar de resección, trasplante, ablación o quimioembolización transarterial y que todavía tienen preservada la función hepática (nivel I)

BIBLIOGRAFÍA:

1. Jordi Bruix, and Morris Sherman. AASLD PRACTICEGUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. HEPATOLOGY, Vol. 53, No. 3, 2011; 1020-1022
2. Bruix J and Sherman M. AASLD PRACTICEGUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. HEPATOLOGY, Vol. 000, No. 000, 2010; 1-35
3. Moya Herraiz, A. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización, nº 1.736, junio 1 de mayo de 2009. www.jano.es, 21-29
4. [Salhab M](#) et al. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. [J Cancer Res Ther.](#) 2011 Oct;7(4):463-75.
5. Galandi D, Antes G. Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database Sys Rev. 2004: (2):CD003046.

HÍGADO Y ALCOHOL

Rodríguez Grau, MC

1. *Definición.*

Abarca un amplio espectro de entidades clínicas, desde un cuadro asintomático hasta formas graves, frecuentemente asociadas a cirrosis hepática (1-3).

2. *Prevalencia e historia natural*

El alcohol es la causa de enfermedad hepática más común en el mundo y probablemente la etiología más antigua también (1,2).

Factores que influyen en el desarrollo de enfermedad hepática son la dosis, duración y tipo de alcohol consumido, así como la raza, género y asociación con otros factores de riesgo como coexistencia de hepatitis viral o factores genéticos (2).

Aproximadamente dos terceras partes de los adultos americanos consumen alcohol (4).

Es necesario aumentar los esfuerzos para detectar el alcoholismo y prevenir así el daño hepático por alcohol (5,6).

RESPUESTA: los factores que más influyen en el desarrollo de enfermedad son la dosis, tipo de alcohol consumido y duración del hábito.

3. *¿Cuál es el espectro de la enfermedad?*

Es muy amplio y pueden evidenciarse varias fases de la enfermedad concomitantemente en un paciente (2).

Histológicamente podemos hablar de tres estadios: hígado graso o esteatosis hepática, hepatitis alcohólica y hepatitis crónica con fibrosis hepática y cirrosis (7).

La esteatosis se desarrolla en el 90% de los pacientes que beben más de 60 g/día de alcohol (8) y también se puede ver en otros que beben menos (9). Dicha lesión histológica puede ser reversible mediante abstinencia a las 4-6 semanas (10). Algunos autores han descrito progresión a cirrosis entre el 5 y el 15% de los casos a pesar de cesar la ingesta de alcohol (11,12).

El riesgo de progresión a cirrosis está aumentado en aquellos que continúan bebiendo.

RESPUESTA: los estadios histológicos son estaetosis, hepatitis alcohólica y hepatopatía crónica con fibrosis y cirrosis.

4. *¿Cuáles son los factores de riesgo para desarrollarla? ¿En quién debemos sospecharla?*

El riesgo de daño hepático no está solamente definido por la cantidad de alcohol ingerida (2), aunque la dosis es el factor de riesgo más importante (13).

El riesgo de desarrollar cirrosis aumenta con el consumo de 60-80 gramos de alcohol al día durante 10 años en varones y más de 20 gramos en mujeres (14, 15). Otros autores más conservadores consideran 10-20 gramos/día consumo de riesgo en mujeres y 20-40 en varones (16).

Las mujeres son más sensibles a la hepatotoxicidad mediada por alcohol y pueden desarrollar un daño igual o mayor con menor consumo y durante menos tiempo (17). Tras la ingesta de la misma cantidad de alcohol se ha demostrado en varios estudios que la concentración en sangre era mayor en mujeres que en hombres (18), esto se debe a una menor concentración de alcohol-deshidrogenasa gástrica en mujeres que hombres, a una mayor cantidad de grasa corporal y ha cambios en la absorción durante el ciclo menstrual (19).

También hay diferencia entre razas: los afro-americanos e hispanos tienen mayor riesgo que los caucásicos (20).

El estado nutricional también juega un papel en el pronóstico: el riesgo de muerte aumenta hasta un 80 en los pacientes con malnutrición proteico-calórica en comparación con el resto de población, en quienes es del 50% (21).

La obesidad y las dietas ricas en grasas poli-insaturadas también son factores de riesgo para el desarrollo de daño hepático inducido por alcohol (22,23).

Se ha descrito, en múltiples estudios, asociación genética y factores hereditarios predisponentes al alcoholismo (24-29). El polimorfismo de genes implicados en el metabolismo del alcohol también interfiere en la evolución de la enfermedad (30).

Es fundamental recomendar a nuestros pacientes con infección por el VHC que deben evitar el consumo de alcohol, puesto que la coexistencia de ambos elementos predispone al desarrollo de enfermedad hepática más probable y rápidamente (31).

RESPUESTA: el factor de riesgo más importante es la dosis: más de 10-20 g/día en mujeres y de 20-40 en varones predispone al desarrollo de enfermedad hepática por alcohol.

5. *¿Cómo diagnosticarla?*

Se basa en la historia clínica y los antecedentes de consumo de alcohol, la exploración física y los valores de laboratorio (1,2,3,32). Los datos de laboratorio no suelen ser ni concluyentes ni patognomónicos, especialmente en los enfermos con enfermedad leve o moderada.

RESPUESTA: a través de la historia clínica, la exploración física y las pruebas complementarias.

Screening de alcoholismo

Hay que reconocer que los clínicos fallamos frecuentemente en el diagnóstico y la importancia del consumo de alcohol que realizan nuestros pacientes. Tanto porque en

demasiadas ocasiones los enfermos no dicen la verdad, como por no hacer hincapié suficiente en el interrogatorio sobre este tema.

Debemos indagar sobre el tipo y la cantidad de alcohol, la duración y frecuencia de este consumo, la situación social en que se bebe y si existe algún problema personal que haya motivado al paciente a beber más.

Los cuestionarios para el screening de alcoholismo son más sensibles que las pruebas de laboratorio (33).

Instrumentos como los cuestionarios CAGE, Michigan Alcoholism Screening Test, Alcohol Use Disorders Identification Test o Lifetime Drinking History junto con una entrevista estructurada son el mejor método diagnóstico (34,35).

Datos de laboratorio como la elevación de GGT y el VCM alto apoyan el diagnóstico de consumo abusivo de alcohol, pero tienen baja sensibilidad y especificidad (2,36).

RESPUESTA: debemos interrogar concienzudamente a nuestros pacientes sobre el consumo de alcohol, tipo, dosis y duración del mismo.

Diagnóstico de enfermedad hepática por alcohol

Se realiza mediante evidencia de consumo aumentado de alcohol y coexistencia de hepatopatía.

Generalmente se observan niveles altos de GOT, entre 2 y 6 veces por encima de lo normal, pero es raro ver GOT > 500 U/L o de GPT > 200 U/L 37. El 70% de los pacientes tienen ratio GOT/GPT mayor de 2 (38). La hiperbilirrubinemia suele ser generalizada, pero sólo el 40-60% presenta ictericia (32).

RESPUESTA: apoyan la enfermedad hepática por alcohol el aumento de GOT y GPT y generalmente el ratio GOT/GPT >2.

Examen físico

Puede ser desde normal a hallazgos sugerentes de cirrosis.

Se puede observar hepatomegalia, contractura de Dupuytren, aumento del tamaño de las parótidas, y otros signos que se asocian con aumento del riesgo de muerte al año del paciente: encefalopatía hepática (riesgo relativo de 4), circulación colateral periumbilical (2,2), edemas (2,9), ascitis (4) y spiders (RR 3,3) (39).

Hay comorbilidades asociadas tales como la miocardiopatía, la pancreatitis por alcohol o la neuropatía asociada 2.

En la hepatitis alcohólica puede darse dolor en HCD, fiebre, taquicardia, soplo hepático y otros signos y síntomas menos específicos como náuseas y vómitos, anorexia, astenia y complicaciones como la encefalopatía ya mencionada, el síndrome hepatorenal, la hemorragia varicosa y la malnutrición (32, 40).

RESPUESTA: el diagnóstico es difícil y la sintomatología que acompaña a la hepatitis aguda por alcohol es amplia y en ningún caso patognomónica: malestar general, fiebre, dolor en HCD, náuseas, vómitos, ictericia, signos de encefalopatía... Requiere un

alto índice de sospecha. En muchas ocasiones se asocia al antecedente de consumo de alcohol aumentado en los últimos tiempos.

Pruebas de imagen

Muestran hepatopatía la ecografía, la TC, la RM, etc. Datos más sugerentes de etiología alcohólica son hipertrofia del lóbulo caudado, visualización de la fisura derecha posterior y de nódulos de regeneración de pequeño tamaño sobre un hígado cirrótico (41).

RESPUESTA: la ecografía es la prueba fundamental y es una prueba con gran disponibilidad para el diagnóstico diferencial de otras causas de alteración del perfil hepático.

¿Es necesaria la biopsia hepática?

Es útil para establecer la confirmación diagnóstica (2), aunque hasta el 20% de los pacientes con enfermedad hepática por alcohol tienen otra causa sobreañadida para la misma (42). Define el estadio de la enfermedad y ayuda a evaluar el pronóstico. Se ha demostrado que la impresión clínica sólo se correlaciona moderadamente con los datos obtenidos por el patólogo (2).

Los hallazgos histológicos más frecuentes incluyen infiltrado inflamatorio de predominio polimorfonuclear, colestasis marcada, cuerpos de Mallory, vacuolización nuclear y fibrosis pericelular y perivenular (43, 44).

RESPUESTA: no, pero determina el estado de la enfermedad. Se recomienda, si es necesario hacerla, esperar a haberse solucionado el estadio de hepatitis aguda.

6. Pronóstico de estos pacientes:

La decisión de dar tratamiento específico a estos pacientes debe basarse en el pronóstico que se calcula que tendrán sin él:

Maddrey:

La función discriminante de Maddrey es una escala pronóstica de la gravedad de la enfermedad hepática por alcohol (45).

$MDF = 4,6 (TP \text{ del paciente} - TP \text{ control}) + \text{bilirrubina total (mg/dl)}$

Los pacientes con una puntuación ≥ 32 tienen aumentado el riesgo de muerte, con una mortalidad al mes de entre 30-50% (46). Tiene el inconveniente de no especificar el riesgo de muerte una vez pasado el punto de corte de 32, además hay otros métodos que sí son dinámicos, como el cambio de la bilirrubina sérica en la primera semana de hospitalización en pacientes tratados con corticoides sistémicos (47).

MELD:

También utilizado como escala pronóstica de mortalidad, pero con distintos puntos de corte según los autores que lo analizaban: MELD > 11, >18 8489, >19 8499 y > 21 8509. La AASLD pone el corte en MELD \geq 18. Se recomienda recalcular el Índice de Maddrey y la clasificación MELD semanalmente, un cambio en el MELD \geq 2 puntos en la primera semana de hospitalización ha demostrado ser un indicador de mortalidad intrahospitalaria(48).

Otra escala es la Glsgow Alcoholic Hepatitis Score (51).

RESPUESTA: un valor de Maddrey \geq 32 se relaciona con una mortalidad entre 30 y 50% al mes. Por lo tanto, si Maddrey \geq 32 o MELD \geq 18 o encefalopatía se debe tratar al paciente.

7. Tratamiento:**Soporte y tratamiento de las complicaciones derivadas de la cirrosis hepática.****Abstinencia**

Es la intervención terapéutica más importante (2). Puede mejorar las lesiones histológicas, disminuir la presión de la Vena Porta, disminuir la progresión a cirrosis hepática y aumentar la supervivencia (52). La mejoría puede ser menor en mujeres (53).

El riesgo de recaída de pacientes en abstinencia alcohólica es alto, varía según los criterios diagnósticos y el tiempo de seguimiento pero se calcula, en el primer año, de entre 67 y 81% (54).

Se han utilizado múltiples fármacos, junto con la aproximación psicosocial, para la deshabitación al alcohol y el mantenimiento de la abstinencia, entre ellos el Disulfiram y la Naltrexona.

El síndrome de abstinencia al alcohol puede manifestarse como ansiedad, síntomas adrenérgicos, alucinaciones, insomnio, convulsiones tónico-clónicas hasta el desarrollo de delirium tremens. Puede prevenirse mediante la administración de benzodiazepinas asociadas o neurolépticos.

RESPUESTA: la abstinencia es la medida más importante. La prevención del síndrome de abstinencia debe realizarse en todos los pacientes.

Importancia del estudio y tratamiento de las alteraciones nutricionales:

La desnutrición proteico-calórica es un hallazgo común en los alcohólicos, junto con el déficit en vitaminas y minerales (55). En un estudio se concluyó que la mortalidad en pacientes con un balance nitrogenado positivo era del 3,3% y del 58% en los que tenían balance negativo (56). Estos déficits deben tratarse oral o parenteralmente.

RESPUESTA: la desnutrición es uno de los factores de riesgo más importantes de mortalidad por hepatopatía alcohólica: se debe intentar que el enfermo consuma 30 Kcal/Kg de peso y 1 g de proteínas por Kg de peso al día.

Debe aportarse vitaminas del complejo B: B1 750 mg/día, B6 750 mg/día, B12 1200 mg/día. Debe aportarse ácido fólico 15 mg/día y 10mg semanales de vitamina K profilácticamente (3).

¿Corticoterapia? ¿Terapia anticitocinas? ¿Tratamiento combinado?

En ausencia de tratamiento la supervivencia de los pacientes con hepatitis alcohólica e Índice de Maddrey ≥ 32 es de entre el 50 y el 65% (57) mientras que en los que no reciben tratamiento pero tienen Maddrey < 32 es del 90%

Solamente los corticoides y la Pentoxifilina han demostrado mejorar la supervivencia de estos pacientes a corto plazo (58).

Un meta-análisis de la Cochrane cuestionó la eficacia de los esteroides en los pacientes clasificados como graves según el Índice de Maddrey (59). Otros meta-análisis más recientes sí aconsejan el uso de esteroides en pacientes con Maddrey > 32 o encefalopatía hepática (60,61).

La pauta más recomendada es la de Prednisolona 40 mg al día durante 4 semanas y descenso progresivo de la dosis durante 2 a 4 semanas más, pudiendo suspenderla también en función de los resultados clínicos.

La presencia de infección concomitante es una contraindicación absoluta para el tratamiento esteroideo, otras contraindicaciones relativas pueden ser hemorragia gastrointestinal activa, insuficiencia renal, pancreatitis aguda, diabetes mellitus mal controlada, tuberculosis activa y psicosis (62). En el caso de haber infección, si es tratada correctamente y se comprueba la buena evolución de la misma, puede tratarse al paciente con corticoides pasadas 24-48 horas.

Hay un estudio que recomienda que si el índice de Maddrey es mayor de 54, el riesgo de muerte es tan alto que no recomiendan tratamiento con corticoides (63).

El descenso de la bilirrubina sérica $\geq 25\%$ durante la primera semana de tratamiento es un buen predictor de respuesta y se correlaciona con tasas de supervivencia mayores (3,47).

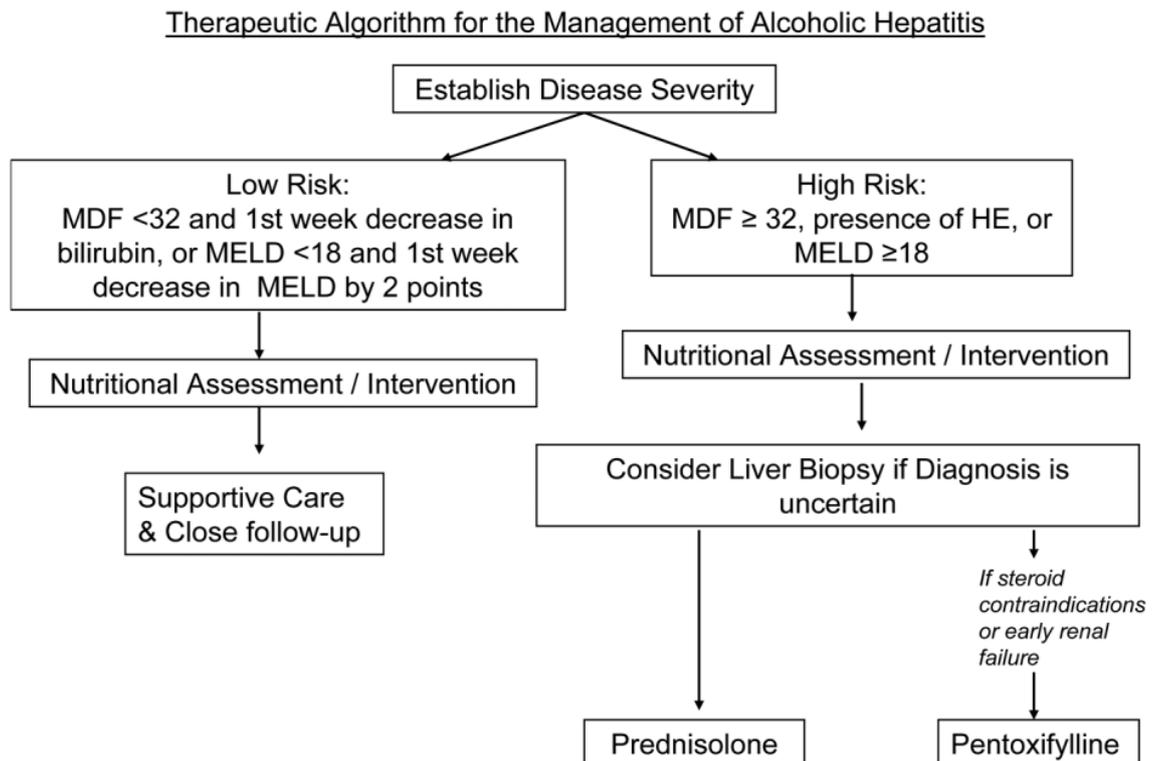
La puntuación de Lille, que se calcula mediante una fórmula que valora la edad del paciente, la albúmina sérica, el cambio precoz de la bilirrubina sérica, la insuficiencia renal y el tiempo de protombina, con un valor $\geq 0,45$ define a los pacientes como no respondedores a esteroides y es predictor de mortalidad así como de riesgo de infección en los pacientes con hepatitis alcohólica tratados con corticoides (61).

Para los pacientes con contraindicaciones para el uso de esteroides, la segunda opción de tratamiento es la Pentoxifilina, un inhibidor de la fosfodiesterasa y también inhibidor de la síntesis de TNF α entre otras citocinas (2,62). El beneficio de la pentoxifilina frente a placebo se ha atribuido sobre todo a que previene el síndrome hepatorenal (64).

Un único estudio demostró superioridad de la Pentoxifilina frente a los esteroides (64). La dosis recomendada de este fármaco es de 400 mg vía oral cada 8 horas durante 28 días.

Se realizó un estudio en el que a 29 pacientes que no habían respondido a esteroides se les aleatorizaba a continuar con los esteroides o a sustituirlos por pentoxifilina, no demostrándose mejoría en la supervivencia a corto plazo (66).

RESPUESTA: con prednisolona 40 mg al día durante 4 semanas y posteriormente pauta descendente o pentoxifilina 400 mg cada 8 horas vía oral durante 28 días. Ambos son eficaces, la pentoxifilina está indicada si hay contraindicación para corticoides o en las HAA que asocia fracaso renal.



Alcoholic Liver Disease. AASLD practice guidelines.

8. Manejo a largo plazo.

Abstinencia absoluta del consumo de alcohol.

En estos pacientes debe enfatizarse la terapia nutricional en los casos que sea necesaria, con múltiples comidas a lo largo del día y suplementos si fueran necesarios (1,2).

Valorar inclusión de estos enfermos en ensayos clínicos, aunque en los últimos años ni la Colchicina, ni el Propiltiouracilo ni la S-adenosil L-metionina han demostrado beneficios sobre la histología, la evolución ni la mortalidad de los pacientes.

RESPUESTA: la abstinencia alcohólica y la terapia nutricional son los pilares del tratamiento a largo plazo.

9. Trasplante hepático

En el mundo occidental es la segunda indicación de trasplante hepático más frecuente (66).

Se recomiendan 6 meses de abstinencia para ser incluidos en lista (68)

Estos pacientes tienen una tasa de supervivencia postrasplante similar a la del motivado por otras etiologías (69), y tienen un alto riesgo de recaída tras la intervención, entre el 11 y el 49% a los 3-5 años (70) pero muy poco de ellos alcanzan una ingesta de alcohol "patológica".

La abstinencia durante 6 meses no garantiza la abstinencia postrasplante y por otro lado, se ha visto que el trasplante hepático en los pacientes con hepatitis alcohólica grave mejora la supervivencia al año (83 vs 44%) frente a los que continúan con terapia médica (71). Quizá es el momento de cambiar la política de los 6 meses de abstinencia (72).

RESPUESTA: actualmente sólo se valora para la inclusión en lista de trasplante hepático a los enfermos que llevan 6 meses en abstinencia absoluta de consumo de alcohol.

BIBLIOGRAFÍA:

1. O`Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ et al. Alcoholic liver disease. AASLD Practice guidelines. 2009.
2. O`Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 14-32.
3. Caballería J, Michelena J, Altamirano J. Hepatitis alcohólica grave. GH continuada. Mayo-junio 2011. Vol 10; Nº 3: 143-8.
4. Welte J , Barnes G , Wiczorek W et al. Alcohol and gambling pathology among U.S. adults: prevalence, demographic patterns and comorbidity . *J Stud Alcohol* 2001 ; 62 : 706 – 12 .
5. Chick J , Erickson CK . Conference summary: Consensus Conference on Alcohol Dependence and the Role of Pharmacotherapy in its Treatment . *Alcohol Clin Exp Res* 1996 ; 20 : 391 – 402 .
6. Kitchens JM . Does this patient have an alcohol problem? *JAMA* 1994 ; 272 : 1782 – 7
7. MacSween RN , Burt AD . Histologic spectrum of alcoholic liver disease . *Semin Liver Dis* 1986 ; 6 : 221 – 32 .
8. Crabb DW . Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury . *Keio J Med* 1999 ; 48 : 184 – 8 .
9. Lieber CS , Jones DP , Decarli LM . Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets . *J Clin Invest* 1965 ; 44 : 1009 – 21 .
10. Mendenhall CL . Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis . *Am J Dig Dis* 1968 ; 13 : 783 – 91
11. Leevy CM . Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature . *Medicine (Baltimore)* 1962 ; 41 : 249 – 76 .
12. Sorensen TI , Orholm M , Bentsen KD et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis . *Lancet* 1984 ; 2 : 241–4 .
13. Savolainen VT , Liesto K , Mannikko A et al. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol . *Alcohol Clin Exp Res* 1993 ; 17 : 1112–7 .
14. Mandayam S , Jamal MM , Morgan TR . Epidemiology of alcoholic liver disease . *Semin Liver Dis* 2004 ; 24 : 217 – 32 .
15. Bellentani S , Saccoccio G , Costa G et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group . *Gut* 1997 ; 41 : 845 – 50 .
16. Becker U, Deis A, Sørensen TI, Grønbaek M, Borch-Johnsen K, Müller CF, Schnohr P, Jensen G. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology*. 1996 May;23(5):1025-9
17. Sato N , Lindros KO , Baraona E et al. Sex difference in alcohol-related organ injury . *Alcohol Clin Exp Res* 2001 ; 25 : 40S – 5S .
18. Baraona E , Abittan CS , Dohmen K et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol . *Alcohol Clin Exp Res* 2001 ; 25 : 502 – 7 .

19. Frezza M , di PC , Pozzato G et al. High blood alcohol levels in women. Th e role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and fi rst-pass metabolism . *N Engl J Med* 1990 ; 322 : 95 – 9 .
20. Stinson FS , Grant BF , Dufour MC . Th e critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics . *Alcohol Clin Exp Res* 2001 ; 25 : 1181 – 7 .
21. Mendenhall C , Roselle GA , Gartside P et al. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies . *Alcohol Clin Exp Res* 1995 ; 19 : 635 – 41 .
22. Mezey E . Dietary fat and alcoholic liver disease . *Hepatology* 1998 ; 28 : 901 – 5 .
23. Iturriaga H , Bunout D , Hirsch S et al. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics . *Am J Clin Nutr* 1988 ; 47 : 235 – 8 .
24. Uhl GR , Liu QR , Walther D et al. Polysubstance abuse-vulnerability genes: genome scans for association, using 1,004 subjects and 1,494 single-nucleotide polymorphisms . *Am J Hum Genet* 2001 ; 69 : 1290 – 300
25. Brown K . Alcohol hepatotoxicity: a genotypic predisposition? *Am J Gastroenterol* 1992 ; 87 : 677 – 8 .
26. Day CP , Bassendine MF . Genetic predisposition to alcoholic liver disease . *Gut* 1992 ; 33 : 1444 – 7 .
27. Goodwin DW , Schulsinger F , Hermansen L et al. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents . *Arch Gen Psychiatry* 1973 ; 28 : 238 – 43 .
28. Kaprio J , Koskenvuo M , Langinvainio H et al. Social and genetic infl uences on drinking patterns of adult men: a study of 5,638 Finnish twin brothers . *Alcohol Alcohol Suppl* 1987 ; 1 : 373 – 7 .
29. Reed T , Page WF , Viken RJ et al. Genetic predisposition to organ-specifi c endpoints of alcoholism . *Alcohol Clin Exp Res* 1996 ; 20 : 1528 – 33 .
30. McClain CJ , Song Z , Barve SS et al. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 ; 287 : G497 – 502 .
31. Degos F . Hepatitis C and alcohol . *J Hepatol* 1999 ; 31 (Suppl 1) : 113 – 8 .
32. Basra G , Basra S , Parupudi S. Symptoms and signs of acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011 May 27; 3(5): 118-120.
33. Girela E , Villanueva E , Hernandez-Cueto C et al. Comparison of the CAGE questionnaire vs. some biochemical markers in the diagnosis of alcoholism . *Alcohol Alcohol* 1994 ; 29 : 337 – 43 .
34. Soderstrom CA , Smith GS , Kufera JA et al. Th e accuracy of the CAGE, the Brief Michigan Alcoholism Screening Test, and the Alcohol Use Disorders Identifi cation Test in screening trauma center patients for alcoholism . *J Trauma* 1997 ; 43 : 962 – 9 .
35. Skinner HA , Sheu WJ . Reliability of alcohol use indices. Th e Lifetime Drinking History and the MAST . *J Stud Alcohol* 1982 ; 43 : 1157 – 70 .
36. Bortolotti F , De PG , Tagliaro F . Carbohydrate-defi cient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: a critical review of the literature 2001 – 2005 . *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006 ; 841 : 96 – 109 .
37. Uchida T , Kao H , Quispe-Sjogren M et al. Alcoholic foamy degeneration-- a pattern of acute alcoholic injury of the liver . *Gastroenterology* 1983 ; 84 : 683 – 92 .

38. Nanji AA , French SW , Mendenhall CL . Serum aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease: relationship to histologic changes . *Enzyme* 1989 ; 41 : 112 – 5 .
39. Orrego H , Israel Y , Blake JE et al. Assessment of prognostic factors in alcoholic liver disease: toward a global quantitative expression of severity . *Hepatology* 1983 ; 3 : 896 – 905 .
40. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981; 10: 417-441
41. Okazaki H , Ito K , Fujita T et al. Discrimination of alcoholic from virusinduced cirrhosis on MR imaging . *Am J Roentgenol* 2000 ; 175 : 1677 – 81 .
42. Levin DM , Baker AL , Riddell RH et al. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption . *Am J Med* 1979 ; 66 : 429 – 34.
43. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 1986 Aug;6(3):221-32.
44. Lefkowitz JH . Morphology of alcoholic liver disease . *Clin Liver Dis* 2005 ; 9 : 37 – 53 .
45. Maddrey WC , Boitnott JK , Bedine MS et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis . *Gastroenterology* 1978 ; 75 : 193 – 9 .
46. Mathurin P , Duchatelle V , Ramond MJ et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone . *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1847 – 53
47. Mathurin P , Abdelnour M , Ramond MJ et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone . *Hepatology* 2003 ; 38 : 1363 – 9 .
48. Srikureja W , Kyulo NL , Runyon BA et al. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis . *J Hepatol* 2005 ; 42 : 700 – 6 .
49. Sultati AS , Dourakis SP , Alexopoulou A et al. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease . *World J Gastroenterol* 2006 ; 12 : 4020 – 5.
50. Dunn W , Jamil LH , Brown LS et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis . *Hepatology* 2005 ; 41 : 353 – 8 .
51. Forrest EH , Evans CD , Stewart S et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score . *Gut* 2005 ; 54 : 1174 – 9 .
52. Pessione F , Ramond MJ , Peters L et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence . *Liver Int* 2003 ; 23 : 45 – 53 .
53. Borowsky SA , Strome S , Lott E . Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics . *Gastroenterology* 1981 ; 80 : 1405 – 9 .
54. Miller WR , Walters ST , Bennett ME . How effective is alcoholism treatment in the United States? *J Stud Alcohol* 2001 ; 62 : 211 – 20 .
55. Mezey E . Interaction between alcohol and nutrition in the pathogenesis of alcoholic liver disease . *Semin Liver Dis* 1991 ; 11 : 340 – 8 .

56. Calvey H , Davis M , Williams R . Controlled trial of nutritional supplementation, with and without branched chain amino acid enrichment, in treatment of acute alcoholic hepatitis . J Hepatol 1985 ; 1 : 141 – 51 .
57. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, et al. A controlled trial of 6-methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 1978;69:443e9.
58. Lucey M, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. N Engl J Med 2009;360:2758e69.
59. Christensen E, Gludd C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. Gut 1995;37:113e18.
60. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis. Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:1167e78.
61. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, Ramond MJ, Naveau S, Maddrey WC, Morgan TR. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. Gut. 2011 Feb;60(2):255-60
62. Singal AK, Walia I, Singal A, Soloway RD. Corticosteroids and pentoxifylline for the treatment of alcoholic hepatitis: Current status. World J Hepatol. 2011 Aug 27;3(8):205-10.
63. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. Alcohol Clin Exp Res 1995;19:635-641.
64. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial Gastroenterology 2000; 119: 1637-1648
65. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. World J Gastroenterol 2009; 15: 1613-1619
66. Louvet A , Diaz E , Dharancy S et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids . J Hepatol 2008 ; 48 : 465 – 70 .
67. Burra P , Lucey MR . Liver transplantation in alcoholic patients . Transpl Int 2005 ; 18 : 491 – 8 .
68. Lucey MR , Brown KA , Everson GT et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases . Transplantation 1998 ; 66 : 956 – 62 .
69. Zetterman RK . Liver transplantation for alcoholic liver disease . Clin Liver Dis 2005 ; 9 : 171 – 81 .
70. Newton SE . Recidivism and return to work posttransplant. Recipients with substance abuse histories . J Subst Abuse Treat 1999 ; 17 : 103 – 8 .
71. Castel H, Moreno C, Antonini T, Duclos-Vallée JC, Dumortier J, Leroy V, Dharancy S, Boleslawski E, Lucidi V, Letoublon C, Samuel D, Francoz C, Durand F, Pruvot FR, Mathurin P. Early transplantation improves survival of non-responders to steroids in

- severe alcoholic hepatitis: a challenge to the 6 month rule of abstinence. *Hepatology* 2009; 50 Suppl 4 : 307A
72. Singal AK, Duchini a. Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis. *World J Hepatol* 2011 August 27; 3(8): 215-218.

SECCIÓN II: GASTROENTEROLOGÍA

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA

Rodríguez Grau, MC.

1. ¿A QUÉ CONSIDERAMOS HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA?

A aquel sangrado que se origina en una lesión situada por encima del ángulo de Treitz [1,2]

2. ¿CUÁL ES SU INCIDENCIA? ¿Y MORTALIDAD?

Incidencia entre 50 y 150 casos por 100000 habitantes y año [3].

Tiene una mortalidad de entre 10 y 14% y la causa fundamental de ésta son las complicaciones de patologías cardiovasculares debidas a la hipovolemia [4].

Esto se traduce en un gran número de ingresos hospitalarios y alto consumo de recursos sanitarios [5,6]

RESPUESTA: incidencia entre 50 y 150 casos por 100000 habitantes y año, con mortalidad de 10-14%

3. ¿CUÁLES SON LAS ETIOLOGÍAS MÁS FRECUENTES?

El 80-90% de los episodios de HDA son debidos a causa no varicosa, y de ellos, la mayoría son por úlcera péptica gastroduodenal [7]. Otras causas son lesiones de la mucosa gástrica, esofagitis, malformaciones vasculares, causas traumáticas como el síndrome de Mallory-Weiss o postquirúrgicas y tumores [2].

RESPUESTA: el 80-90% de las HDA son de origen no varicoso y de ellas, la mayoría por ulcus gastroduodenal.

4. ¿CÓMO SOSPECHARLA?

Las formas de presentación más frecuentes son la melena y la hematemesis. Es fundamental conocer que se puede observar melena en pacientes con hemorragia digestiva baja e igualmente, hematoquecia en pacientes con hemorragia digestiva alta que presenten transito gastrointestinal rápido [8].

RESPUESTA: la melena y la hematemesis son las formas más frecuentes de presentación, pero puede darse también como hematoquecia y rectorragia.

5. ESTABILIZACIÓN. ESTABLECIMIENTO DEL RIESGO. MONITORIZACIÓN.

A. Medidas de Resucitación:

Es necesaria la evaluación inmediata del paciente y la iniciación de medidas de resucitación si fueran necesarias [6]. La primera medida terapéutica es la estabilización hemodinámica. La corrección precoz de la hipovolemia reduce la mortalidad del evento [9].

Los pacientes con hemorragia digestiva alta acompañada de pérdida de volumen intravascular importante sufren taquicardia, hipotensión y/o cambios posturales de la tensión arterial y frecuencia cardiaca (aumento de 20 latidos por minuto o descenso de la tensión arterial 20 milímetros de mercurio) [10].

La reposición de volumen debe iniciarse con cristaloides a través de dos vías venosas periféricas de calibre grueso o una vía central [1].

Con el fin de mantener una buena oxigenación tisular, especialmente en pacientes con patología cardiovascular, debe considerarse el aporte de oxígeno suplementario y la transfusión sanguínea [1,10].

RESPUESTA: requiere una rápida evaluación para poder corregir precozmente la hipovolemia a través de dos VVP de calibre grueso o una central mediante la infusión de cristaloides. Se recomienda también el aporte de oxígeno, para evitar complicaciones graves cardiorrespiratorias y la transfusión sanguínea si es necesaria.

B. ¿Cuál es el valor de la sonda naogástrica?

Puede ser eficaz en la valoración inicial con hemorragia. Debe retirarse inmediatamente después de evidenciar el contenido gástrico [1].

Es imprescindible tener presente el hecho de que la ausencia de sangre o “posos de café” en el aspirado no descarta el sangrado. Hasta en el 15% de pacientes con aspirado de SNG sin restos hemáticos, se han descrito posteriormente en endoscopia lesiones sangrantes de alto riesgo [11].

Por tanto, no la recomendamos de inicio y queda a criterio clínico su uso en casos de duda diagnóstica [6]

RESPUESTA: no recomendada de forma sistemática.

C. ¿Es necesario el uso de procinéticos previo a la endoscopia?

El más utilizado es la eritromicina.

No deben utilizarse de manera rutinaria, pero se pueden utilizar en caso de que sospechemos presencia de abundante sangre o coágulos en tracto digestivo superior [6]. Se ha demostrado que reduce el número de segundas endoscopias pero no mejora la estancia hospitalaria ni la necesidad de transfusión y cirugía [12].

Por esto, no la recomendamos para uso sistemático.

RESPUESTA: no recomendados de forma sistemática.

D. Valoración de la necesidad y momento de la transfusión:

Como ante cualquier otra medida terapéutica se debe evaluar indicación en cada caso y valorar el riesgo que supone la transfusión frente a sus beneficios.

No se debería indicar un punto de corte concreto para indicarla [6]

La mayoría de expertos considera que se debe transfundir en función de la situación de base, el estado hemodinámico y los marcadores de hipoxia tisular.

De forma práctica las guías internacionales recomiendan que en caso de ausencia de hipoperfusión tisular, hemorragia aguda activa o patología coronaria de base, debería hacerse con hemoglobina menor de 7 g/dl con el objetivo de alcanzar cifras de 7-9 g/dl [13]

En caso de hemorragia activa, patología cardiovascular o pulmonar grave de base, se recomienda transfundir con cifras mayores de hemoglobina, por la peor tolerancia de estos pacientes a la anemia [14].

RESPUESTA: se debe individualizar cada caso. Se recomienda transfundir en función de la situación de base, el estado hemodinámico y los marcadores de hipoxia tisular, siendo más prudentes y/o precoces en aquellos pacientes con patología previa cardiovascular o neumológica.

E. ¿Se deben corregir las alteraciones de la coagulación?

Los últimos consensos recomiendan corregir la anticoagulación en la hemorragia digestiva alta, aunque esto no debe retrasar la endoscopia [6]

Varios estudios han demostrado que INR por encima de 1,5 se relaciona con mayores tasas de mortalidad [9,15].

No hay evidencia sobre corregir la anticoagulación en pacientes con INR en rango terapéutico [6].

RESPUESTA: debe corregirse la anticoagulación en caso de estar fuera de rango terapéutico, pero eso nunca debe retrasar la exploración endoscópica.

F. Tratamiento médico con Inhibidores de la Bomba de Protones:

La hemorragia ocurre como complicación de la úlcera péptica cuando ésta alcanza un vaso. Se ponen en marcha una serie de mecanismos para detener la hemorragia de forma

fisiológica [2]. Pero el ácido gástrico y la pepsina alteran la formación del coágulo y aceleran la fibrinólisis [16]

En cambio el pH gástrico de 6 o más aumenta el tiempo de formación del agregado plaquetario y del coágulo de fibrina y esto se consigue de manera sostenida con la utilización de antiseoretos [17].

Se ha descrito la superioridad de los IBPs frente a antagonistas H2 en múltiples estudios. El omeprazol cicatriza el 96% de las úlceras resistentes a ranitidina [18] y son más eficaces tanto para prevenir la recidiva como para evitar la cirugía [19], tanto en los pacientes que han recibido hemostasia endoscópica como en los que no [5,20].

Un estudio demostró que la administración de un bolo de IBPs previo a la endoscopia lograba acelerar la resolución del sangrado activo y disminuía la necesidad de hemostasia endoscópica.

La mejor forma de administración para mantener el pH por encima de 6 de manera estable es mediante bolo de 80 mg de omeprazol, o equivalente, seguido de una perfusión de 8 mg/hora [21]. Esta pauta debe aplicarse en pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo [20].

La duración de la bomba debe ser de tres días, pues la mayoría, 80-97%, de las recidivas hemorrágicas se producen en las primeras 72 horas [22]

RESPUESTA: administrar un bolo de 80 mg de omeprazol o equivalente seguido de una perfusión a 8 mg/hora durante 3 días para las lesiones con alto riesgo de resangrado (según la clasificación de Forrest).

G. ¿Cuál es el valor de las escalas pronósticas?

Las más utilizadas son la de Blatchford [23], la pre-endoscópica de Rockall (ambas basadas en variables clínicas y de laboratorio) y la completa de Rockall [24], que incluye variables endoscópicas.

Son complicadas de aplicar y no son superiores al juicio clínico para predecir recidiva y mortalidad [25].

Los factores clínicos predictivos más importantes son la magnitud de la hemorragia y la comorbilidad. Y las lesiones endoscópicas de alto riesgo son “sangrado a chorro o en yet” Forrest IA, “sangrado babeante” Forrest IB, “vaso visible” Forrest IIA y “coágulo adherido” Forrest IIB [1].

Los pacientes de bajo riesgo, según criterios clínicos y endoscópicos, pueden ser dados de alta tras la endoscopia [24,26,27], el paciente prototipo sería aquel sin comorbilidad, estable hemodinámicamente, con lesión endoscópica de base limpia o cubierta de fibrina y con buen apoyo familiar y fácil acceso al hospital.

RESPUESTA: los factores clínicos predictivos más importantes son la magnitud del sangrado y la comorbilidad del paciente. La clasificación de Forrest para los hallazgos endoscópicos da información sobre el riesgo de resangrado de las lesiones.

6. MANEJO ENDOSCÓPICO:

A. Endoscopia precoz:

Debe realizarse dentro de las primeras 24 horas, para estratificar el riesgo de recidiva y para hacer tratamiento hemostático si fuera preciso [28]. Las variables que aconsejan endoscopia muy precoz, menos de 12 horas, son aspirado de sangre fresca por SNG, hemoglobina menor de 8 g/dl, leucocitosis mayor de 12000/mm³ e inestabilidad hemodinámica [29]. El consenso español considera que puede ser beneficiosa la endoscopia inmediata (4-6 horas) en los pacientes con hemorragia grave [6].

Por el contrario en los enfermos con síndrome coronario agudo o sospecha de perforación es conveniente diferir la endoscopia.

Se ha demostrado que la endoscopia precoz puede acortar la estancia hospitalaria y/o disminuir los requerimientos trasfusionales [1]. Por esto y por la disponibilidad en nuestro centro de endoscopista de guardia presencial recomendamos la endoscopia urgente o muy precoz.

RESPUESTA: debe realizarse en las primeras 24 horas. Es recomendable más precoz en caso de gravedad. Dada la disponibilidad en nuestro centro consideramos que es de elección en las primeras 12 horas o antes.

B. ¿Es necesario un manejo multidisciplinar?

Es necesario contar las 24 horas del día con un endoscopista entrenado en técnicas de hemostasia así como con personal de enfermería capacitado y personal experto en monitorización y sedación de pacientes [6].

Debe existir un equipo multidisciplinar formado por gastroenterólogos, cirujanos generales y radiólogos intervencionistas [1].

RESPUESTA: debe contarse con especialistas en digestivo así como cirujanos, radiólogos intervencionistas, anestesistas y personal de enfermería.

C. Hemostasia endoscópica:

No indicada en lesiones endoscópicas de bajo riesgo, que recidivan menos del 5% de las veces [30].

En caso de coágulo adherido a la úlcera debe hacerse lavado energético del mismo con el fin de desprenderlo y ver si es necesario realizar tratamiento sobre la lesión subyacente [6]. El papel de la endoscopia sobre este tipo de úlceras es controvertido. Diversos

artículos señalan riesgos de resangrado dispares. Sí se ha visto que al lograr despegar el coágulo hasta en un 70% de los casos hay lesiones de alto riesgo [31].

El primer consenso español recomienda lavado intenso y si el coágulo no se desprende, inyección de sustancias a través de él. No hay evidencias ni a favor ni en contra del guillotinado del coágulo ni de su movilización con pinza [6].

Los pacientes con sangrado activo o vaso visible tienen indicación de hemostasia endoscópica. La inyección de adrenalina como monoterapia no consigue resultados óptimos, por lo que debe asociarse a otro método como clips, termocoagulación o inyección de esclerosantes. El tratamiento estándar en nuestro medio es el combinado [6].

RESPUESTA: debe realizarse terapéutica endoscópica sobre las lesiones de alto riesgo, combinando dos métodos hemostáticos (inyección de adrenalina, inyección de otros esclerosantes, hemoclips o termocoagulación). En caso de coágulo adherido debe intentarse desprenderlo, si no se logra esto se tiene que inyectar sustancias esclerosantes a través de él.

D. ¿Second look?

Se define como la realización sistemática de una segunda endoscopia y tratamiento hemostático de las úlceras de alto riesgo a las 24 horas de la endoscopia inicial [6].

Hoy en día, con tratamiento médico y endoscópico correcto no se recomienda de forma sistemática.

RESPUESTA: no recomendado de forma sistemática.

7. MANEJO HOSPITALARIO TRAS LA ENDOSCOPIA:

A. ¿Cuándo reiniciar la alimentación?

Los pacientes de bajo riesgo pueden iniciar la tolerancia inmediatamente después de la endoscopia y ser dados de alta [32].

La alimentación no aumenta el riesgo de sangrado, se mantiene dieta absoluta por el posible riesgo de resangrado y la posibilidad de que fuera necesaria segunda endoscopia o cirugía [6].

Se adopta el consenso de iniciar alimentación a las 24-48 horas sin signos de sangrado activo.

RESPUESTA: en los pacientes de bajo riesgo se puede iniciar la alimentación oral inmediatamente tras la endoscopia y en los demás tras 24-48 sin signos de sangrado activo.

B. ¿Tiempo de hospitalización?

La mayoría de las recidivas hemorrágicas, entre el 60 y 76% de los casos, ocurren en los primeros 3 días [33], por eso se recomienda que aquellos enfermos con lesiones de alto riesgo permanezcan ingresados ese tiempo al menos.

RESPUESTA: en los pacientes de alto riesgo se recomienda 72 horas, puesto que ese es el periodo de mayor riesgo de recidiva.

C. ¿Con qué tratamiento al alta?

Tratamiento con IBP vía oral por un tiempo estimado para su patología [6].

Generalmente es suficiente la dosis estándar cada 24 horas para la cicatrización de una úlcera y se recomienda por 4 semanas para úlcera duodenal y por 8 para gástrica [28].

A los pacientes de alto riesgo se les puede pautar dosis doble.

Mención especial recibirán los pacientes en tratamiento con AINEs, AAS y la infección por *Helicobacter pylori*.

RESPUESTA: IBP oral cada 24 horas durante 4 semanas para úlcera duodenal y durante 8 para gástrica. En pacientes de alto riesgo puede recomendarse dosis doble.

D. ¿Qué hacer en caso de recidiva hemorrágica?

El retratamiento endoscópico reduce la necesidad de cirugía sin aumentar la mortalidad o el riesgo de complicaciones [34].

RESPUESTA: revisión y retratamiento endoscópico si procede.

E. ¿Y si falla la endoscopia?

Debe comentarse el caso con el cirujano de manera precoz [6].

La embolización arterial percutánea también es un método alternativo, especialmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico [35].

RESPUESTA: debe valorarse tratamiento quirúrgico o embolización arterial percutánea.

F ¿Cuál es el papel del *H. pylori*?

Debe investigarse y tratarse, así como confirmar su erradicación posteriormente. [28].

Un 25-55% de los pacientes presenta un resultado falsamente negativo si se investiga su presencia durante el episodio agudo de sangrado [6,28], por eso se recomienda repetir el estudio de infección por este germen entre 4 y 8 semanas tras la hemorragia si los resultados iniciales fueron negativos.

RESPUESTA: debe investigarse siempre la presencia de este germen y si el resultado fuera negativo, repetir el estudio porque puede ser falsamente negativo en el episodio de hemorragia aguda. Una vez tratado hay que confirmar su erradicación.

G. ¿Relación con AINEs y AAS?

Los pacientes con HDA que tengan que tomar AINEs tradicionales junto con IBP, así como los que toman inhibidores selectivos de la COX2 solos tienen un riesgo aumentado de úlcera sangrante recurrente [36]. Por esto, para minimizar el riesgo se recomienda inhibidores de la COX2 + IBP [37].

Los pacientes tratados con dosis bajas de AAS que hayan sufrido HDA péptica deben reiniciar el tratamiento en el momento en que el riesgo trombótico supere al de sangrado, se debe reintroducir entre el tercer y séptimo día sin sangrado [38].

En los pacientes que requieran profilaxis cardiovascular es necesario recordar que el clopidogrel tiene más riesgo de sangrado que AAS + IBP [39].

RESPUESTA: en los pacientes que requieran tratamiento con AINEs, inhibidores selectivos de la COX2, clopidogrel o AAS debe asociarse IBP. La profilaxis de eventos cardiovasculares debe reintroducirse cuando el riesgo de evento tromboembólico supere al de sangrado.

F. Tratamiento de la anemia:

Es una de las complicaciones más frecuentes de la hemorragia digestiva. Para reponer el déficit férrico se acepta que el hierro intravenoso ofrece ciertas ventajas en pacientes con anemia grave y mala tolerancia a la mismo [40], por eso recomendamos tratamiento con hierro iv para anemia de hemoglobina menor de 10 g/dl o mayor de 10 en pacientes con comorbilidades asociadas.

RESPUESTA: el hierro intravenoso se recomienda para pacientes con hemoglobina menor de 10 g/dl o mayor de esta cifra pero con mala tolerancia clínica o graves comorbilidades.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Gralnek IM, Barkun AN, Bardou m. Management of acute bleeding from a peptic ulcer. *N Engl J Med* 2008; 359: 928-37
2. Feu F, Brullet E, Calvet X, Fernández Llamazares J, Guardiola J, Moreno P, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no varicosa. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 70-85.
3. Targownik LE, Nabalamba A. Trends in management and outcomes of acutenonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1459-1466.
4. van Leerdam ME, Vreeburg EM, Rauws EA, Geraedts AA, Tijssen JG, Reitsma JB, et al. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/ 1994 and 2000. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1494-9.
5. Gisbert JP. Tratamiento farmacológico de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. *Med Clin* 2006; 127(2): 66-75.
6. Lanás A, Calvet X, Feu F, Ponce J, Gisbert JP, Barkun A. Primer consenso español sobre el tratamiento de la hemorragia digestiva por úlcera péptica. *Med Clin* 2010; 135(13):608-616.
7. Barkun A, Sabbah S, Enns R, Armstrong D, Gregor J, Fedorak RN, et al; RUGBE Investigators. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1238-46.
8. Laine L, Peterson WL. Bleeding peptic ulcer. *N Engl J Med* 1994; 331: 717-27.
9. Baradian R, Ramdhaney S, Chapalamadugu R et al. Early intensive resuscitation of patients with gastrointestinal bleeding decreases mortality. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 619-22.
10. British Society of Gastroenterology Endoscopy Committee. Non-variceal upper gastrointestinal hemorrhage: guidelines. *Gut* 2002; 51: Suppl4: iv1-iv6.
11. Aljebreen AM, Fallone CA, Barkun AN. Nasogastric aspirate predicts high-risk endoscopic lesions in patients with acute GI bleeding. *Gastrintest Endosc* 2004; 59: 172-8.
12. Barkun A, Bardou M, Gralnek I. Erythromycin and other prokinetics in acute upper gastrointestinal bleeding? A meta-analysis. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl 1): A636.
13. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
14. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. 2006;105:198-208.

15. Barkun A, Bardou M, Gralnek I, Shingina A, Razzaghi A, Rostom A. Impact of elevated INR and of low platelet count on outcomes in acute upper GI bleeding (UGIB) [Abstract]. *Gastroenterology*. 2009;134.
16. Barkun AN, Cockeram AW, Plourde V, Fedorak RN. Review article: acid suppression in non-variceal acute upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1565-84.
17. Green FW Jr, Kaplan MM, Curtis LE, Levine PH. Effect of acid and pepsin on blood coagulation and platelet aggregation. A possible contributor prolongedgastroduodenal mucosal hemorrhage. *Gastroenterology* 1978; 74: 38-43.
18. Merki HS, Wilder-Smith CH. Do continuous infusion of omeprazole and ranitidine retain their effect with prolonged dosing? *Gastroenterology* 1994; 106: 60-4.
19. Gisbert JP, González L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a meta-analysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcers. *Ann Pharmacother* 2011; 35: 1528.34.
20. Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. *CoChrane Database Syst Rev* 2006: CD002094.
21. Brunner G, Luna P, Thiesemann C. Drugs for pH control in upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9 Suppl 1: 47-50.
22. Lau JY, Sung JJ, Lee KK, Yung MY, Wong SK, Wu JC, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *N Engl J Med*. 2000;343:310-6.
23. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000;356:1318-21.
24. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996;38:316-21.
25. Brullet E, Calvet X, Campo R, Papo M, Planella M, Junquera F, et al. Clinical judgement versus risk scores for predicting outcome in patients bleeding from high risk peptic ulcers. Preliminary results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2009; 136 (Suppl 1): P-51
26. Hay JA, Maldonado L, Weingarten SR, Ellrodt GA. Prospective evaluation of a clinical guideline recommending hospital length of stay in upper gastrointestinal tract hemorrhage. *JAMA* 1997;278:2152-6.
27. Moreno P, Jaurrieta E, Aranda H, Fabregat J, Farran L, Biondo S, et al. Efficacy and safety of an early discharge protocol in low-risk patients with upper gastrointestinal bleeding. *Am J Med* 1998;105:176-81.
28. BarkunAN, BardouM, KuipersEJ, SungJ, HuntRH, MartelM, etal. International Consensusrecommendationsonthemanagementofpatientswithnonvariceal uppergastrointestinalbleeding. *AnnInternMed*. 2010;152:101–13.
29. AdamopoulosAB, BaibasNM, EfstathiouSP, TsioulosDI, MitromarasAG, Tsami AA, etal. Differentiationbetweenpatientswithacuteupper gastrointestinal bleedingwhoneedearlyurgentuppergastrointestinal endoscopy andthosewhodonot. Aprospectivestudy. *EurJGastroenterol Hepatol*. 2003;15:381–7.
30. Therapeuticendoscopyandbleedingulcers. *NatInstHealthConsensDevConf Consens Statement* 1989;7:1–7.

31. Laine L, Stein C, Sharma V. A prospective outcome study of patients with clot in an ulcer and the effect of irrigation. *Gastrointest Endosc.* 1996;43:107–10.
32. Laine L, Cohen H, Brodhead J, Cantor D, García F, Mosquera M. Prospective evaluation of immediate versus delayed refeeding and prognostic value of endoscopy in patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1992;102:314–6.
33. Sung JY, Chan FKL, Lau JYW, Yung MY, Leung WK, Wu JCY, et al. The effect of endoscopic therapy in patients receiving omeprazole for bleeding ulcers with nonbleeding visible vessels or adherent clots—A randomized comparison. *Ann Intern Med.* 2003;139:237–43.
34. Lau JY, Sung JJ, Lam YH, Chan AC, Ng EK, Lee DW, et al. Endoscopic retreatment compared with surgery in patients with recurrent bleeding after initial endoscopic control of bleeding ulcers. *N Engl J Med.* 1999;340:751–6.
35. Ljungdahl M, Eriksson LG, Nyman R, Gustavsson S. Arterial embolisation in management of massive bleeding from gastric and duodenal ulcers. *Eur J Surg.* 2002;168:384–90.
36. Lai KC, Chu KM, Hui WM, Wong BCY, Hu WHC, Wong WM, et al. Celecoxib compared with lansoprazole and naproxen to prevent gastrointestinal ulcer complications. *Am J Med.* 2005;118:1271–8.
37. Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu J, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclooxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet.* 2007;369:1621–6.
38. Sung JY, Lau JYW, Ching JYL, Wu JCY, Lee YT, Chiu PWY, et al. Continuation of Low-Dose Aspirin Therapy in Peptic Ulcer Bleeding: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2010;152:1–9.
39. Chan FKL, Ching JYL, Hung LCT, Wong VWS, Leung VKS, Kung NNS, et al. Clopidogrel versus aspirin and omeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med.* 2005;352:238–44.
40. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Carboximaltosa férrica. Revisión de su uso en la anemia ferropénica. *Drugs* 2009; 69(6): 739-759

HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

Ruiz Rubí, A.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES:

1.- ¿Qué se considera HDB y cuál es su incidencia?

Tradicionalmente se considera como hemorragia digestiva baja (HDB) a toda pérdida hemática cuya lesión causante se sitúa distal al ángulo duodeno-yeyunal o de Treitz. De forma práctica es la hemorragia fuera del alcance de la endoscopia digestiva alta, aunque desde la cápsula endoscópica y la endoscopia con doble balón, parece razonable dividir el sangrado gastrointestinal en alto, medio y bajo, considerando HDB como el que proviene del colon o el ano-recto.

Incidencia de hospitalización de 20-30 casos por cada 100.000 hab/año. Se calcula que 75-85% de los casos se detiene espontáneamente y que en torno al 15% recidiva. La gravedad del cuadro es muy variable, con mortalidad de alrededor del 3%, generalmente en pacientes de edad avanzada y comorbilidad importante.

RESPUESTA: De forma práctica la HDB es toda hemorragia fuera del alcance de la endoscopia digestiva alta, aunque con los resultados de la cápsula endoscópica y la endoscopia con doble balón, parece razonable dividir el sangrado gastrointestinal en alto, medio y bajo, considerando HDB como la que proviene del colon o el ano-recto. La incidencia de la HDB aumenta con la edad.

2.- ¿Cuáles son las causas de HDB?

Las causas se pueden dividir en **anatómicas** (diverticulosis colónica, hemorroides), **vasculares** (angiodisplasias, isquémica, post-radiación), **inflamatorias** (infecciosa o enfermedad inflamatoria intestinal) y **neoplásicas**. También hay que tener en cuenta las HDB que pueden **ocurrir tras intervenciones quirúrgicas o procedimientos terapéuticos endoscópicos** como la polipectomía.

La **diverticulosis** causa del 30-50% de los casos de HDB y, aunque la mayor parte de estos pacientes va a tener sangrado leve, da lugar a aproximadamente la mitad de episodios de rectorragia masiva. Por otro lado, alrededor del 25-50% de pacientes que sangra por divertículos ha presentado algún episodio previo o presentará recurrencia (se describe re-sangrado en el 25% de los pacientes a los 4 años de seguimiento). La prevalencia de la enfermedad diverticular es edad-dependiente, siendo menor del 5% en menores de 40 años, del 30% en pacientes a partir de 60 años y del 65% en pacientes mayores de 85 años.

Las **angiodisplasias** suponen otro 5-30% y son una causa frecuente de HDB en pacientes mayores de 65 años puesto que el número de estas lesiones aumentan con la edad. La mayoría de las angiodisplasias son múltiples, se localizan en hemicolon derecho y son asintomáticas (como la mayoría no sangran, la terapéutica endoscópica no es siempre necesaria).

Por debajo de 50 años la causa más frecuente es el sangrado **hemorroidal**.

RESPUESTA: Las causas de HDB más frecuentes son: diverticulosis colónica (causa hasta la mitad de los casos de HDB, siendo una sangrado generalmente recurrente), 5-30% angiodisplasias (causa frecuente de HDB en pacientes mayores de 65 años) y hemorroides (causa más frecuente de HDB en personas menores de 50 años).

3.- ¿Cómo se manifiesta la HDB?

La HDB debe sospecharse cuando el paciente refiere emisión de sangre roja brillante, granate o coágulos a través del ano, es decir, **rectorragia**. Esta es la diferencia con la presentación clínica de la hemorragia digestiva alta (HDA), que incluye la **hematemesis** (vómito hemático), vómitos “en posos de café” o **melenas** (heces negras “alquitranadas”, pastosas y malolientes que son características de la sangre digerida). La sangre originada en el colon izquierdo típicamente es roja brillante, en cambio, la de colon derecho e intestino delgado suele aparecer más oscura y a veces mezclada con las heces (hematoquecia).

Existen excepciones a lo anterior:

- un tránsito rápido de sangre desde colon derecho, intestino delgado o una HDA masiva pueden aparecer como sangre roja (hasta el 11% de los pacientes con hematoquecia tienen una HDA masiva pero esto se asocia habitualmente con inestabilidad hemodinámica).
- las melenas sugieren habitualmente una hemorragia de origen alto (proximal al ángulo de Treitz), aunque un sangrado desde intestino delgado o del colon derecho también podría presentarse de esta manera.

En los casos de **colitis** (infecciosa, isquémica o inflamatoria) la HDB puede acompañarse de dolor abdominal, diarrea, deshidratación o fiebre.

En las **neoplasias** la HDB suele ser de escasa cuantía y recurrente y se acompañada de síndrome constitucional, masa abdominal palpable, cambio en el ritmo gastrointestinal habitual, etc.

El sangrado de origen **diverticular** generalmente cursa como hematoquecia indolora en pacientes con dieta pobre en fibra, consumo de AINEs, antiagregantes, edad avanzada y/o estreñimiento.

La presencia de **angiodisplasias** se asocia con la insuficiencia renal crónica avanzada (IRC), la estenosis aórtica (síndrome de Heyde) y la enfermedad de Von Willebrand. La lesión de Dieulafoy es causa rara de HDB causada por la exposición de una arteria que se eleva en un defecto de la mucosa y es difícil de localizar, a menos que el sangrado sea visible justo en el momento de la inspección.

De las enfermedades **anorrectales**, la fisura anal suele producir dolor intenso a la inspección anal, las varices rectales pueden ser vistas en pacientes con hipertensión portal y el prolapso rectal puede producir una úlcera rectal solitaria.

En resumen, en la anamnesis debemos interrogar al paciente acerca de:

- *Antecedentes personales y comorbilidad (cardiopatía, IRC, diverticulosis, etc.)*
- *Antecedentes quirúrgicos abdominales, así como procedimientos endoscópicos previos y radioterapia previa prostática o por neoplasia pélvica.*
- *Tratamiento habitual (betabloqueantes, antiagregantes, anticoagulantes, AINEs, etc.)*
- *Características de las heces (y de los vómitos si los hubiera).*
- *Sintomatología acompañante que nos oriente hacia la etiología: dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, cambios en ritmo intestinal, etc.*
- *Antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal.*

*Es imprescindible una exploración física completa poniendo especial atención en: el nivel de conciencia, signos de deshidratación, mala perfusión o palidez mucocutánea en la inspección, auscultación cardiopulmonar (taquicardia o soplo sistólico secundarios a la anemia, signos de ICC, etc.), ruidos hidroaéreos que generalmente estarán aumentados o normales, búsqueda de masas abdominales o puntos dolorosos y **tacto rectal**, descartando posibles masas rectales y patología anal (fisuras, hemorroides externas).*

RESPUESTA: Aunque existen excepciones, la HDB se suele presentar como **rectorragia** o **hematoquecia** siendo imprescindibles una anamnesis y exploración física completa para orientarnos en su posible origen.

MANEJO DE LA HDB:

4.- *¿Cómo clasificamos la gravedad de la hemorragia?*

Las escalas de valoración actuales consumen tiempo y ofrecen escasa ayuda en la toma de decisiones. Por lo que se simplifica en que, mediante la exploración y la monitorización de las constantes, debemos valorar:

- Primero la **repercusión hemodinámica** del sangrado:

NO GRAVE	GRAVE
TA sistólica > 100 mmHg	TA sistólica < 100 mmHg
FC < 100 lpm	FC > 100 lpm

***NOTA: pacientes betabloqueados o portadores de marcapasos cardiaco pueden mantener frecuencias normales a pesar de una situación hemodinámica comprometida.**

- En segundo lugar, la **repercusión clínica** (mala perfusión periférica, frialdad, sudoración profusa, confusión mental, mareo, sensación de sed, síncope, etc.) y la **velocidad de las pérdidas hemáticas objetivadas.**

RESPUESTA: La HDB se considera grave si presenta **inestabilidad hemodinámica** (TA sistólica < 100 mmHg, FC > 100 lpm) **repercusión clínica** (hipoperfusión periférica, frialdad, sudoración profusa, confusión mental, mareo, sensación de sed, síncope, etc.) o **alta velocidad de las pérdidas hemáticas objetivadas.**

5.- *¿Cuál es el manejo inicial por parte del servicio de Urgencias?*

- Si el **sangrado es leve** (no existen signos de alarma ni repercusión analítica o hemodinámica) el estudio se podrá hacer ambulatoriamente y podrá derivarse a su médico de atención primaria o especialista de zona para su manejo.
- Si la **hemorragia es importante** se deberá realizar el estudio preliminar, estabilizar al paciente a su llegada a urgencias y avisar al especialista correspondiente para su tratamiento específico y /o ingreso hospitalario.
 1. Canulación de **dos vías periféricas de grueso calibre** para permitir la estabilización hemodinámica y **tramitar pruebas cruzadas.**
 2. **Medidas complementarias:** dieta absoluta y gafas nasales 2-3 lpm o mascarilla.

3. **Reposición de la volemia:** debemos conseguir buena perfusión periférica, TA sistólica >100 mmHg, FC <100 lpm, (pérdida de >800 ml de sangre producen una caída de TA de 10 mmHg y elevación de FC 10 lpm) y diuresis >30 ml/h.
 - Si inestabilidad hemodinámica: comenzar con perfusión rápida de suero fisiológico 0.9% (1-2 L/h). Si se requieren más de 2 L, utilizar coloides (Voluven) para evitar pérdida excesiva de presión oncótica. El sustituto ideal del plasma sigue siendo un tema de debate (en EEUU se usan cristaloides como el ringer lactato y en Europa coloides). **Comentar a Digestivo, Cirugía General y/o UCI** (Se recomienda que se supervisen en una unidad de cuidados intensivos aquellos pacientes con evidencia de sangrado agresivo o continuo, necesidad de transfusión de más de dos concentrados de hematíes y/o comorbilidad importante)

4. **Trasfusión de concentrados de hematíes** (las cifras de laboratorio son orientativas, ¡Manda la clínica, velocidad de sangrado y comorbilidad!):
 - Si shock hipovolémico o pérdida sanguínea superior al 30% (síntomas de hipoxemia tisular: inquietud, estupor, disnea, angor,...).
 - Si Hb <7-8 mg/dl o Hto <15%
 - Si isquemia cerebral, enfermedad cardiorrespiratoria o riesgo alto de recidiva el límite será Hb <9-10 mg/dl o Hto <30%.
 - Si el número de concentrados trasfundidos supera la cifra de 6, habrá que administrar plasma y plaquetas.
 - En hemorragia masiva solicitaremos sangre de isogrupo urgente.
 - Requiere consentimiento informado firmado por el paciente o sus familiares.

5. **Pacientes anticoagulados o con coagulopatías:** valorar administrar vitamina K i.v. (de efecto más retardado) y/o plasma (1 unidad/10-15 kg de peso).

6. **Trombopenias intensas (<50.000/mm³)** con hemorragia activa: trasfundir plaquetas (1 unidad/10 kg de peso).

7. **Realizar:**
 - Laboratorio: hemograma completo, urea, creatinina, electrolitos, estudio de coagulación, pruebas cruzadas.

 - ECG: taquiarritmias, signos de isquemia, etc.

 - Radiografía de tórax y abdomen.

8. **Interpretación de resultados analíticos:**
 - *Hemoglobina y hematocrito:*
 - *Pueden ser normales al inicio*
 - *Descenso progresivo al recuperar la volemia, valores definitivos a las 24-72 horas del inicio del sangrado.*
 - *La disminución del VCM y la HCM al inicio del cuadro sugieren sangrado crónico o sangrado agudo sobre anemia crónica.*
 - *Comparar hemoglobina con análisis previos, si los hubiera.*

- *Función renal: el déficit de volumen secundario a las pérdidas sanguíneas pueden mostrar datos de insuficiencia renal prerrenal o agudización de IRC. Además, como se ha comentado anteriormente existe relación entre estadios avanzados de IRC y la presencia de angiodisplasias. La elevación de la urea es sugestiva de HDA.*

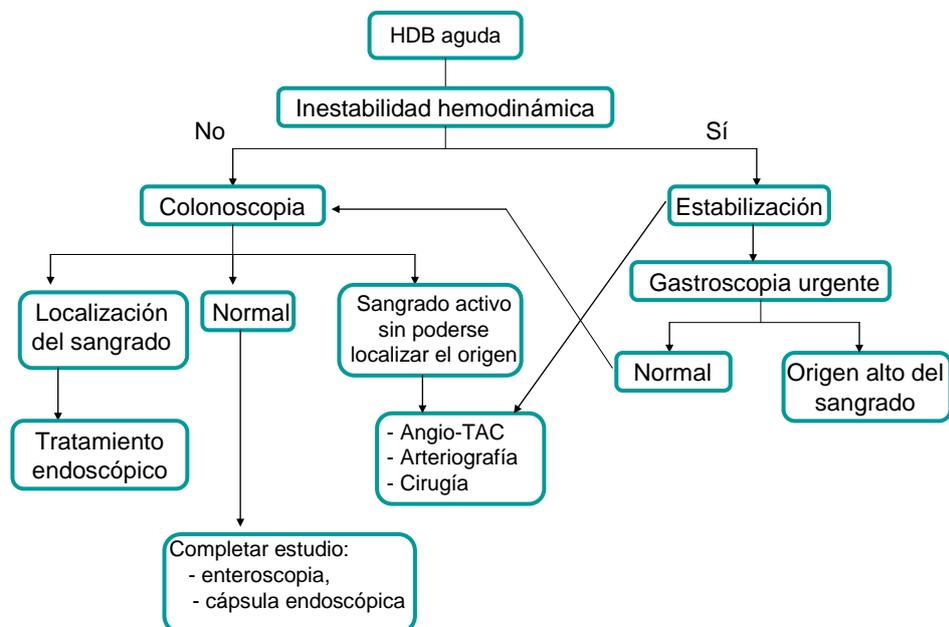
- *Puede haber ligera leucocitosis y trombocitosis (reactivas al estímulo sobre la médula ósea).*

- *Plaquetas: se elevan a las pocas horas de iniciado el sangrado excepto en los casos de hipertensión portal, en los que es habitual la trombocitopenia.*

- *Coagulación: podrá estar alterada en pacientes anticoagulados, hepatópatas o con algún tipo de coagulopatía.*

RESPUESTA:

- **Estudio ambulatorio en sangrado leve** (no signos de alarma ni repercusión analítica o hemodinámica).
- **Hemorragia importante:** 1) estudio preliminar (**2 vías periféricas de grueso calibre, tramitar pruebas cruzadas, dieta absoluta, oxigenoterapia, solicitar hemograma, BQ y coagulación**), 2) estabilizar al paciente (**suero fisiológico 0.9% 1-2litros/h, si se requieren más de 2 litros, utilizar Voluven, valorar transfusión de hemoderivados e infusión de vitamina K**). 3) Avisar al especialista correspondiente para tratamiento específico y /o ingreso hospitalario. El orden en que se realizan los estudios posteriores dependerá de las condiciones clínicas y estabilidad hemodinámica del paciente.



6.- ¿Cuándo realizar angio-TAC ó arteriografía?

- **AngioTAC:** se reserva a pacientes en los que las endoscopias son negativas o en los que el sangrado masivo impide la colonoscopia. Procedimiento no invasivo, detecta sangrado activo de **0.3 mL/min** o menos. Es diagnóstico de sangrado el visualizar una diferencia de al menos 90 unidades Hounsfield entre el TAC basal y el sitio sospechoso de lesión vascular que tras el contraste será hiperdenso. Debido a la intermitencia natural del sangrado intestinal, es imperativo que la Angio-TAC abdominal se inicie lo más rápido posible después de la detección clínica de hemorragia activa, para así maximizar la posibilidad de identificación del sitio y posible causa. En nuestro centro se realiza siempre antes de la arteriografía o cirugía por HDB puesto que selecciona que pacientes son candidatos a procedimientos intervencionistas y facilita el procedimiento posterior (Se puede obtener información sobre etiología, distribución de vasos y presencia de variantes, sitio de sangrado, reduce el número de imágenes de angiografías digitales, permite que el cateterismo sea selectivo y más rápido por lo que disminuye la dosis de radiación para el paciente y el personal sanitario, puede ayudar a determinar el procedimiento endoscópico a realizar, especialmente cuando la localización del sangrado, tanto de tubo digestivo superior como inferior, es difícil)
- **Arteriografía abdominal selectiva:** detecta sangrado activo de **0,5-1ml/min**. Se utiliza como medida terapéutica en el sangrado activo que pone en riesgo la vida de los pacientes así como para el diagnóstico de casos difíciles o no demostrables por otros medios de imagen (angioTAC y/o endoscopias). Las complicaciones se producen en un 9,3% de los casos. De acuerdo a un meta-análisis de Khanna et al con 103 pacientes, la embolización supraselectiva en el sangrado diverticular presenta una eficacia terapéutica del 85% a 1 mes de seguimiento independientemente de la edad del paciente y de la técnica de embolización utilizada. En el sangrado no diverticular el éxito es menor del 55%. Puede utilizarse como medida temporal para permitir la preparación para un procedimiento alternativo subsecuente.

RESPUESTA: El **angioTAC** se reserva a pacientes en los que las endoscopias son negativas o en los que el sangrado masivo impide la colonoscopia permitiéndonos así seleccionar los pacientes en los que va a resultar rentable realizar un procedimiento intervencionista (arteriografía o cirugía) y facilitando la realización posterior de los mismos. La **arteriografía** debe reservarse como medida terapéutica en aquellos pacientes con riesgo quirúrgico muy alto o que presentan clara inestabilidad hemodinámica por hemorragia masiva o hemorragia persistente o recurrente cuando la colonoscopia no ha sido diagnóstica.

7.- ¿Cuándo realizar endoscopia flexible?

La colonoscopia es el pilar diagnóstico de la HDB. La incidencia de complicaciones serias es baja (1:1.000 procedimientos)

- **Colonoscopia urgente:** su indicación de urgencia es en casos de sangrado abundante que no cede espontáneamente o recidiva en las primeras 48 horas. Debe realizarse en **pacientes hemodinámicamente estables**, por lo que si el sangrado es masivo puede ser imposible su realización. Su rendimiento diagnóstico en el episodio agudo es bajo al no estar preparado adecuadamente el colon (excepto en pacientes con sangrado postpolipectomía endoscópica que sí suelen presentar una buena preparación). Permite la realización de procedimientos terapéuticos (esclerosis, hemoclips, argón plasma, etc.).
- La **colonoscopia precoz** en la HDB aguda, en dos estudios se ha demostrado que reduce significativamente la estancia hospitalaria. Pero, al contrario, otro estudio no halló que fuera superior al algoritmo estándar. Según los distintos estudios, varía lo que se considera como “precoz” hablando de una endoscopia desde las primeras 12 a 48h, alcanzándose el diagnóstico en 89-97% de las HDB. Puede ayudar a identificar los pacientes con hemorragia activa y los que están en riesgo de resangrar, además, de que permite realizar hemostasia si es necesario. Las recomendaciones actuales hablan de la preparación previa del colon (3-6 litros de solución de polietilen-glicol a 1-2l/h pudiendo añadir un procinético antiemético como la metoclopramida 10mg iv) porque todo esto mejora las posibilidades de llegar a un diagnóstico, facilita la visualización y mejora la seguridad del procedimiento ya que disminuye el riesgo de perforación.
- En el caso de una HDB grave siempre habrá que descartar que no se trate en realidad de una HDA con tránsito rápido.

RESPUESTA: La colonoscopia es el pilar diagnóstico de la HDB y permite la realización de procedimientos terapéuticos (esclerosis, hemoclips, argón plasma, etc.). Se hará **urgente** en pacientes **hemodinámicamente estables** con sangrado abundante que no cede espontáneamente o recidiva en las primeras 48 horas. Sobre la conveniencia de la **colonoscopia precoz** aún no tenemos resultados concluyentes.

8.- ¿Qué otros métodos diagnósticos se pueden utilizar?

- **Gammagrafía con hematíes marcados con Tecnecio 99:** es un método sensible cuando el sangrado es de **0,1-0,5ml/min**. Es más sensible pero menos específica que la angiografía. Tiene una rentabilidad diagnóstica de 50-80%. Cuando el scanner es positivo en 2 horas tras la inyección de los hematíes marcados, la localización es correcta en el 95-100% de los casos. Es una prueba no invasiva, de bajo coste y con pocas complicaciones pero no permite realizar terapéutica y **solo obtenemos una aproximación de la localización del área sangrante**. Debe reservarse para casos de HDB de origen oscuro (con endoscopia y arteriografía no concluyentes). En nuestro medio no tenemos la posibilidad de hacerla de forma urgente, aunque en otros centros se utiliza para optimizar los resultados de arteriografía.
- La **colonoscopia virtual:** lesiones pequeñas o planas como las angiodisplasias usualmente no son identificadas.
- **Cápsula endoscópica:** no está aceptada como una herramienta diagnóstica temprana para el sangrado gastrointestinal agudo que amenace la vida. Se usa tradicionalmente para el diagnóstico de la hemorragia de origen oscuro, llegando al diagnóstico del sangrado hasta en el 92% de los casos en los que la endoscopia estándar había resultado negativa.
- **Anuscopya y/o exploración anal en quirófano:** en hemorroides con sangrado intenso.

RESPUESTA: Gammagrafía con hematíes marcados en nuestro medio no tenemos la posibilidad de hacerla de forma urgente, aunque en otros centros se utiliza para optimizar los resultados de la arteriografía. Colonoscopia virtual usualmente no identifica lesiones pequeñas o planas como las angiodisplasias. Cápsula endoscópica no se utiliza para el diagnóstico temprano del sangrado gastrointestinal agudo que amenace la vida. Anuscopya y/o exploración anal en quirófano se realiza en sangrado intenso por hemorroides.

9.- ¿Qué terapéutica se usa?

- **Endoscópica.**

- **Arteriografía:** La embolización transcater es efectiva pero debe ser reservada a aquellos pacientes con sangrado masivo con inestabilidad hemodinámica que impide la colonoscopia urgente o a aquellos que la colonoscopia ha fallado en la identificación del punto de sangrado. Riesgo de infarto intestinal (13-33%). Ahora existen microcateres (2,7 French) y microcoils, gelfoam, partículas de alcohol polivinilico que renuevan el entusiasmo por estas técnicas. El sangrado del colon derecho es más dócil a

la embolización que el del colon izquierdo y las angiodisplasias son más difíciles de tratar que los divertículos. En casos excepcionales se podría usar la infusión intraarterial de vasopresina o su análogo de mayor duración, terlipresina, pero el resangrado ocurre en el 50% de los casos al interrumpir la infusión además de que, como efecto adverso, produce dolor abdominal y está contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria cardiaca.

- **Cirugía:** la mayoría no van a requerirla. De elección en los sangrados neoplásicos. Se debe considerar en aquellos que las terapias conservadoras han fracasado. En el sangrado fulminante o en pacientes con sangrado recurrente sin localización de la fuente de sangrado, la cirugía es el último recurso. La colectomía segmental ciega tiene unos rangos inaceptablemente elevados de morbilidad (resangrado de hasta el 75% de los casos) y mortalidad (hasta el 50%) por lo que la endoscopia intraoperatoria debe ser realizada siempre que sea posible para localizar claramente la causa del sangrado ya que la resección segmental dirigida presenta bajo morbilidad, mortalidad (sobre el 4%) y resangrado (sobre el 6%).

- **Farmacoterapia:** la terapia hormonal en angiodisplasias intestinales no ha tenido éxito pero la **Somatostatina** y el **octreótido** sí reducen la pérdida de sangre por sangrado de las mismas. La **talidomida** (antagonista de factor de crecimiento endotelial) produce teratogenicidad como efecto adverso serio pero presenta una eficacia razonable en las angiodisplasias.

RESPUESTA: Podemos realizar terapéutica **endoscopia, embolización transcateter** (efectiva pero reservada a pacientes con sangrado masivo o inestabilidad hemodinámica o colonoscopia fallida en identificar el punto de sangrado). La **cirugía** es de elección en los sangrados neoplásicos y también se debe considerar en quienes las terapias conservadoras han fracasado. En las angiodisplasias se puede intentar tratamiento **farmacoterápico** con **Somatostatina, octreótido o talidomida**.

PRONÓSTICO HDB:

10.- ¿Existe un modelo que prediga la posibilidad de recurrencia, necesidad de intervención terapéutica y riesgo de mortalidad?

Un modelo predictivo seguro sería extremadamente útil en la selección de pacientes para asegurar unos niveles de atención apropiados y coste-efectivos. Kollf et al. han identificado diversos factores de riesgo como predictores de gravedad del sangrado de la hemorragia digestiva alta y baja: sangrado persistente, baja presión arterial sistólica, elevado tiempo de protrombina, alteración del estado mental y la presencia de comorbilidad inestable. Pero esta clasificación BLEED en alto y bajo riesgo no ha sido ampliamente adoptado en la clínica.

Strate et al encontró como predictores FC>100/min, TAS <115mmHg, síncope, exploración abdominal, sangrado por recto durante las 4 horas de evaluación, uso de aspirina o la presencia de dos comorbilidades activas. Así clasifica en bajo riesgo (no factores de riesgo), moderado (1-3 factores de riesgo) y alto (>3 factores) que se correlaciona con la cirugía, muerte, transfusión de hemoderivados y duración de hospitalización.

El mismo grupo ha publicado otro estudio usando análisis multivariantes encontrando que la edad, la isquemia intestinal y los comorbilidades fueron los predictores más fuertes de mortalidad mientras que la presencia de pólipos colorrectales y hemorroides fue asociado con un riesgo menor de mortalidad.

La utilización de un programa de ordenador comercial de red neural artificial usando 19 variables clínicas fue similar al modelo de regresión logística múltiple y superior a la clasificación BLEED.

RESPUESTA: Existen varios modelos predictivos que pueden ayudar en la toma de decisión en la clínica pero ninguno se acerca a la estadificación ideal basada en factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Barnert J, Messmann H. Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Nov;6(11):637-46. Review.
2. Geffroy Y, Rodallec MH, Boulay-Coletta I, Fullès MC, Ridereau-Zins C, Zins M. Multidetector CT angiography in acute gastrointestinal bleeding: why, when, and how. *Radiographics*. 2011 May-Jun;31(3):E1-12.
3. Khanna A, Ognibene SJ, Koniaris LG. Embolization as first-line therapy for diverticulosis-related massive lowergastrointestinal bleeding: evidence from a meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2005 Mar;9(3):343-52.
4. Ríos JL, Ramírez JL. ARTÍCULO DE REVISIÓN www.medigraphic.com: Hemorragia digestiva no variceal: Manejo radiológico ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 8, No. 1, enero-marzo 201
5. Caballero A. Manual del residente de aparato digestivo. ENE. Madrid 2005.
6. Blanco-Echevarría A, Cea-Calvo L, García-Gil ME, Menassa A, Moreno-Cuerda VJ et al. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital universitario 12 de octubre. MSD. 5ª edición. Madrid 2003.
7. Vázquez-Iglesias JL. Endoscopia digestiva diagnóstica terapéutica. Editorial médica panamericana. Madrid 2008.
8. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Editorial médica panamericana. 7ª edición. Madrid 2004.
9. Jutabha R. Approach to resuscitation and diagnosis of lower gastrointestinal bleeding in the adult patient: *UpToDate*; 2011 [acceso 16 de agosto de 2011].
10. Jutabha R. Etiology of lower gastrointestinal bleeding in adults: *UpToDate*; 2011 [acceso 16 de agosto de 2011].

PACIENTE GRAVE CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Casals Seoane, F.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- 1. Al ingresar a un paciente previamente diagnosticado de colitis ulcerosa que presenta rectorragia no es necesario realizar coprocultivos pues es evidente que se trata de un brote de su enfermedad.*

No existe ningún síntoma ni signo patognomónico de la EII, además, las infecciones intestinales pueden simular las manifestaciones clínicas, e incluso endoscópicas, de la colitis ulcerosa. Se ha descrito también que diversos agentes infecciosos pueden causar una sobreinfección –en pacientes con EII– capaz de desencadenar una recidiva o agravar un brote de la enfermedad inflamatoria.

Por todo ello, en todo paciente que ingresa por un presunto brote de colitis ulcerosa deberán excluirse las causas infecciosas de diarrea.

Conclusión: Aunque el diagnóstico de colitis ulcerosa sea previamente conocido, conocido, es recomendable solicitar coprocultivos para así descartar una posible infección por Salmonella, Shigella, Campylobacter o E. Coli. Se deben solicitar también huevos y parásitos en heces. Sin embargo, no se debe demorar el tratamiento con esteroides a la espera del resultado de los coprocultivos (que puede retrasarse varios días) en un paciente con el diagnóstico previo establecido de colitis ulcerosa o con una sospecha muy fundamentada de esta enfermedad.

- 2. La infección por Clostridium difficile únicamente debe tenerse en consideración en aquellos pacientes con EII que han recibido antibióticos recientemente.*

La infección por Clostridium difficile se ha asociado con las exacerbaciones de la EII. No obstante, otros estudios restan importancia a este patógeno, por lo que la indicación de estudiar rutinariamente la presencia de dicha infección no está establecida. El método diagnóstico de elección, tanto en los pacientes sin EII como en aquéllos que sufren esta enfermedad, es la determinación de la toxina de Clostridium difficile en heces.

Existe una fuerte controversia sobre si esta determinación debe solicitarse de manera rutinaria o únicamente en aquellos pacientes que han recibido antibióticos. Del mismo modo, existen opiniones contrapuestas sobre los efectos de tratar la infección por CD en estos enfermos: algunos estudios han demostrado un efecto beneficioso del tratamiento antibiótico sobre la EII, mientras que otros han comprobado cómo la mejoría clínica se puede lograr mediante el tratamiento de la EII subyacente y cómo los pacientes negativizan finalmente la toxina en heces sin precisar antibióticos.

Conclusión: La relevancia de la infección por *Clostridium difficile* en los pacientes con EII es controvertida, lo que probablemente indica que el papel que este microorganismo desempeña en esta enfermedad puede ser muy diverso: enteropatógeno causante de diarrea infecciosa independientemente de la EII subyacente, colonizador no patógeno en pacientes con esta enfermedad o desencadenante del brote de la EII.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS RADIOLÓGICAS Y ENDOSCÓPICAS

3. *La radiografía simple de abdomen no aporta información de interés en los pacientes con EII grave, por lo que puede obviarse.*

Al contrario, en todo paciente que es valorado por un brote grave de EII debería realizarse una radiografía simple de abdomen, ya que es la prueba más sencilla, económica y rápida para valorar inicialmente a los pacientes con EII.

En los pacientes con enfermedad de Crohn esta prueba puede proporcionarnos información sobre la existencia de obstrucción intestinal o de un absceso abdominal.

Por su parte, en la colitis ulcerosa la radiografía simple de abdomen es fundamental para descartar la presencia de un megacolon (dilatación > 6 cm en la radiografía realizada en decúbito supino). Además, la visualización de aire en el intestino delgado (neumatización de 3 o más asas intestinales), ha sido descrita como un signo de mal pronóstico en la colitis ulcerosa.

Por último, ante la sospecha clínica de perforación, la radiografía de abdomen –en bipedestación o en decúbito lateral izquierdo– es la primera prueba a realizar.

Conclusión: En todo paciente con EII debe realizarse una radiografía simple de abdomen, ya que aporta información fundamental tanto en la EC como en la CU.

4. *En los brotes graves de colitis ulcerosa (o de enfermedad de Crohn) es necesario realizar una colonoscopia completa, para así definir con precisión la extensión de la enfermedad y escoger el tratamiento más adecuado.*

Es preciso recalcar que ante un brote grave de colitis ulcerosa, el conocimiento detallado de la extensión de la enfermedad no cambiará la actitud terapéutica, pues siempre debe realizarse tratamiento con esteroides intravenosos (i.v.). Además, la realización de una colonoscopia podría desencadenar un megacolon tóxico en estos pacientes graves.

Únicamente estaría indicada esta exploración en casos de colitis grave ante la duda diagnóstica en un paciente sin EII conocida o en casos de corticoresistencia, especialmente si ésta es parcial, en los que las lesiones endoscópicas pueden orientarnos a continuar con esteroides o buscar alternativas médicas o quirúrgicas.

Conclusión: La colonoscopia debería evitarse en lo posible en los casos graves de colitis ulcerosa, en caso de ser necesaria la exploración endoscópica del colon, ésta debería ser lo más limitada posible y efectuarse con sumo cuidado, insuflando la menor cantidad posible de aire y aspirando al final de la exploración.

ABSCESOS ABDOMINALES:

5. *En el brote de enfermedad de Crohn no complicada es muy frecuente la fiebre elevada.*

Conclusión: La presencia de febrícula o fiebre, dolor abdominal o astenia es frecuente tanto en el brote de Crohn como en el absceso abdominal. No obstante, el hallazgo de fiebre elevada (>39º) podría ser más sugestivo de la presencia de este último. Por tanto, obliga a descartar esta complicación mediante realización de ecografía o TC.

6. *Los abscesos abdominales se deben tratar inicialmente con antibióticos únicamente, reservando el drenaje (percutáneo o quirúrgico) para los casos que no respondan a éstos.*

Conclusión: Los abscesos abdominales deben drenarse como norma general, ya sea percutáneamente o quirúrgicamente. Excepcionalmente, pequeños abscesos abdominales visualizados en la TC pueden responder al tratamiento antibiótico aislado, en cuyo caso será obligado efectuar un seguimiento estricto mediante TC de control e indicar el drenaje de la lesión si ésta no disminuye de tamaño en un tiempo prudencial.

7. *El método de drenaje de elección de un absceso abdominal es el quirúrgico.*

Conclusión: Tradicionalmente los abscesos abdominales se han drenado por vía quirúrgica. Sin embargo, actualmente se considera que la vía de drenaje de primera elección es la percutánea, guiada por ecografía o TC.

El drenaje quirúrgico debería reservarse para aquellos casos en los que el absceso no sea susceptible de drenaje percutáneo (por ser inaccesible, multilocular o mal definido) o cuando éste fracase.

8. *En un paciente con un absceso abdominal nunca se deben administrar esteroides, aunque exista actividad de la enfermedad de Crohn, ya que éstos facilitan la diseminación de la infección.*

Esta recomendación, ampliamente extendida, no tiene realmente una base científica. Al contrario, algún estudio ha demostrado que el tratamiento esteroideo no se asocia a una mayor incidencia de complicaciones en los pacientes que sufren un absceso abdominal. Sin embargo, estos fármacos no tienen efecto alguno sobre la fístula o el absceso en sí, por lo que deberían reservarse para aquellos pacientes que presenten actividad de la enfermedad de Crohn.

Siempre que se administren debe conocerse que estos fármacos enmascaran los síntomas propios de la infección (fiebre, irritación peritoneal) por lo que la valoración clínica debe ser muy cuidadosa y la toma de decisiones debe basarse en datos objetivos: analítica, ecografía y TC.

Conclusión: El uso de esteroides no está contraindicado en presencia de abscesos abdominales y puede ser necesario en casos de actividad grave de la EII. Evidentemente, e independientemente de que se administren o no esteroides, se deberá indicar tratamiento antibiótico y drenar correctamente el absceso.

ESTENOSIS INTESTINAL:

9. *Un cuadro obstructivo en un paciente con enfermedad de Crohn es siempre debido a una estenosis intestinal consecuencia de su enfermedad de base.*

Conclusión: La enfermedad de Crohn estenótica casi nunca se presenta de forma “catastrófica” como una obstrucción total, no existiendo en la mayoría de los casos compromiso vascular asociado. Por tanto, la identificación de una obstrucción completa debe sugerir otra causa, como adherencias secundarias a cirugía previa, un proceso herniario o un vólvulo intestinal. Es imprescindible distinguir la estrangulación debida a estas últimas complicaciones, que deben operarse inmediatamente, de la obstrucción secundaria al estrechamiento luminal, que casi invariablemente se resuelve de forma espontánea o con tratamiento esteroideo rápidamente.

MEGACOLON TÓXICO

10. *El megacolon tóxico es una complicación exclusiva de la colitis ulcerosa.*

Conclusión: El megacolon tóxico puede ocurrir como complicación de cualquier colitis grave, independientemente de su etiología. Consecuentemente, ante un megacolon tóxico es obligado descartar otras etiologías diferentes de la EII, como las infecciosas, mediante la realización de coprocultivos, parásitos en heces y toxina de *Clostridium difficile*.

11. *El diagnóstico de megacolon tóxico se basa exclusivamente en la demostración radiológica de dilatación cólica.*

La radiografía simple de abdomen es la técnica radiológica más útil para el diagnóstico de megacolon tóxico. En ella, el colon transversal o el derecho suele ser el más dilatado, siendo necesario que alcance los 6 cm de diámetro para poder diagnosticar un megacolon tóxico. Pero el diagnóstico de megacolon tóxico se basa en la coincidencia de dilatación cólica con manifestaciones clínicas de toxicidad sistémica. Por tanto, el mero hallazgo radiológico de una dilatación cólica no constituye un criterio diagnóstico definitivo. Hace ya varias décadas, Jalan et al, definió una serie de criterios clínicos que debían cumplirse además de la evidencia radiológica para diagnosticar el megacolon tóxico. Sin embargo, dichos criterios no fueron validados posteriormente.

Conclusión: De manera práctica se puede diagnosticar un megacolon tóxico cuando se demuestre una dilatación cólica (≥ 6 cm) en un paciente con criterios de colitis ulcerosa grave según la clasificación de Montreal, es decir, con seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

12. La infección por citomegalovirus siempre que está presente desempeña un papel causal en el brote de colitis ulcerosa o en el episodio de corticorefractariedad.

Existen diversas series cortas de pacientes que, salvo excepciones, sugieren un papel etiológico de esta infección, especialmente en la colitis ulcerosa corticorefractaria. Sin embargo, también se han constatado casos en los que el tratamiento antiviral no ha sido capaz de inducir la remisión clínica o evitar la cirugía e incluso se ha comprobado en ocasiones la mejoría clínica de pacientes con colitis ulcerosa e infección concomitante por citomegalovirus que han recibido únicamente tratamiento esteroideo (y no antiviral).

Conclusión: Al menos en algunas ocasiones, la infección por citomegalovirus actuaría como un mero comensal o “espectador inocente”, por lo que, independientemente de que se decida administrar tratamiento frente al citomegalovirus, no se debe dejar de tratar la EII de base.

13. El método diagnóstico de elección para diagnosticar una sobreinfección por citomegalovirus en un paciente con colitis ulcerosa es la serología.

La serología es útil para detectar la exposición previa del paciente al citomegalovirus. El diagnóstico de infección activa por citomegalovirus habitualmente se establece mediante el estudio histológico (típicamente la tinción de hematoxilina-eosina). Más recientemente se ha demostrado que las técnicas inmunohistoquímicas (que permiten la tinción de los antígenos virales) son superiores a las histológicas que se utilizan rutinariamente.

Conclusión: El diagnóstico histológico continúa siendo el de primera elección para identificar inicialmente la infección por citomegalovirus, si bien la inmunohistoquímica, debido a su elevada fiabilidad, parece altamente recomendable como técnica de confirmación o exclusión.

14. Ante un paciente con colitis ulcerosa grave corticoresistente en el que se detecta infección por citomegalovirus y se comienza tratamiento con ganciclovir, es obligado suspender inmediatamente los esteroides.

Esta recomendación de descender rápidamente —aunque progresivamente— la dosis de esteroides y de otros inmunosupresores en los pacientes con colitis ulcerosa corticoresistente en los que se ha diagnosticado infección por citomegalovirus y se ha comenzado tratamiento con ganciclovir está ampliamente extendida, pero el beneficio de esta actitud nunca ha sido demostrado y no es tan obvio como podría parecer.

Los esteroides pueden ser útiles para controlar la inflamación concomitante y no sabemos hasta qué punto el hecho de que tratemos la infección por citomegalovirus revierte el componente inflamatorio que la reactivación vírica perpetúa.

Conclusión: No parece prudente una retirada inmediata o excesivamente rápida de los corticoides en esta situación. Como hemos recalado con anterioridad, no debe dejar de tratarse la EII de base pese a tratar la infección por CMV.

NUTRICIÓN

15. Los pacientes que ingresan por un brote de colitis ulcerosa se benefician de la dieta absoluta durante los primeros días, ya que ello disminuye la actividad de la enfermedad. La vía de administración de los suplementos nutricionales debe ser la parenteral, porque es más efectiva y mejor tolerada que la enteral.

La malnutrición energético-proteica se asocia con frecuencia a la EII en fase de actividad. Ni la dieta absoluta ni la nutrición parenteral total han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la colitis ulcerosa. Existe un estudio clásico publicado en 1980 que demostró que la tasa de colectomía era similar en los pacientes con colitis ulcerosa que permanecían a dieta absoluta y en aquéllos que recibían una dieta oral ordinaria.

Más recientemente, González-Huix et al han comparado el papel de la nutrición enteral y parenteral totales, como tratamiento adyuvante a los esteroides en la colitis ulcerosa grave, y han demostrado que, aunque ambas son equivalentes, siendo la primera más barata y asociada con menos efectos adversos.

Sólo en casos de EII complicada con obstrucción intestinal, hemorragia masiva, megacolon tóxico o sospecha de perforación se deberá plantear el ayuno y la nutrición parenteral total.

Conclusión: Mantener al paciente con colitis ulcerosa a dieta absoluta con la intención de no sólo no es beneficioso para el enfermo sino que incrementa su estado de desnutrición y puede ser pernicioso. En pacientes con EII hospitalizados debe valorarse la necesidad de nutrición artificial, habitualmente mediante suplementos orales.

FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

16. Los pacientes con EII tienen un riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos semejante al de cualquier otra enfermedad de gravedad similar, siendo esta complicación exclusiva de los casos muy graves.

La prevalencia de fenómenos tromboembólicos es relativamente elevada en los pacientes con EII, entre 3 y 4 veces mayor a la descrita en la población general.

Conclusión: El riesgo incrementado de sufrir un episodio trombótico no se limita a los casos graves sino que afecta también a los pacientes con una EII leve que precisa únicamente un control ambulatorio. Aunque la actividad de la EII incrementa el riesgo de sufrir esta

complicación, hasta la mitad de los pacientes que padecen una trombosis lo hacen durante un período de remisión de la enfermedad.

17. *Los fenómenos trombóticos que ocurren en los pacientes con EII son siempre leves.*

Conclusión: Aunque la presentación clínica más frecuente la constituye la tromboflebitis o la trombosis venosa profunda de las extremidades inferiores, la relevancia clínica de los fenómenos tromboembólicos es muy elevada, y suponen una de las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes con EII. A modo de ejemplo, la trombosis portal representa aproximadamente el 10% de las trombosis venosas profundas, y tiene una tasa de mortalidad del 50%.

18. *En los pacientes con colitis ulcerosa que ingresan no está indicada la profilaxis de fenómenos tromboembólicos, ya que habitualmente son jóvenes (y por tanto de bajo riesgo) y presentan rectorragia (que podría empeorar con la anticoagulación).*

La extensión y gravedad de la afectación intestinal guarda relación con la aparición de las complicaciones tromboembólicas, y éstas coinciden con frecuencia con los episodios de actividad de la EII.

Existe un estudio que valora las complicaciones vasculares de los pacientes con EII que ha puesto de manifiesto que el 60% de los enfermos con EII activa sufren un estado de hipercoagulabilidad, mientras que esto sólo ocurre en el 15% de aquéllos que se encuentran en remisión. Por otra parte existen los factores de riesgo inherentes a la hospitalización, que se suman al riesgo de estos enfermos.

Conclusión: Se recomienda realizar profilaxis con heparina de bajo peso molecular rutinariamente en todos los pacientes que ingresan por un brote ya sea de enfermedad de Crohn o de colitis ulcerosa.

ANTIDIARREICOS

19. *Los antidiarreicos son útiles en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave, pues disminuyen el número de deposiciones y no tienen riesgo de producir efectos adversos.*

Conclusión: El empleo de fármacos que reducen la motilidad digestiva, como los antidiarreicos, los opiáceos o los anticolinérgicos, podría desencadenar un megacolon tóxico en los pacientes con un brote grave de colitis ulcerosa, por lo que están cotraindicados.

5-AMINOSALICILATOS (5-ASA)

20. *El tratamiento tópico con 5-ASA no tiene sentido en el paciente que ingresa por un brote grave de colitis ulcerosa, pues no añade nada al tratamiento con esteroides i.v.*

En el paciente con colitis ulcerosa que ingresa por un brote grave se pautará, en todos los casos, tratamiento con esteroides i.v.

En aquellos pacientes con síntomas rectales predominantes se ha recomendado añadir tratamiento tópico con 5-ASA, como adyuvante del i.v., sobre todo para controlar la afectación cólica distal.

Conclusión: En aquellos pacientes con colitis ulcerosa grave con importantes síntomas rectales (eliminación abundante de pujos, tenesmo, urgencia defecatoria) el tratamiento tópico podría ser efectivo como tratamiento coadyuvante al intravenoso.

ESTEROIDES

21. *La eficacia de los corticoides en el tratamiento del brote grave de colitis ulcerosa es muy elevada, cercana al 100%.*

La introducción del tratamiento esteroideo en el año 1955 redujo la mortalidad de la colitis grave hasta el 7%, comparado con el 24%.

Las tasas de *remisión* no son tan brillantes: los esteroides inducen la remisión en aproximadamente el 70% de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave, mientras que la eficacia de los esteroides en la colitis ulcerosa grave alcanza, como media, un poco más de la mitad de los casos, aunque las cifras oscilan ampliamente desde menos del 50% hasta más del 80%.

Conclusión: Aproximadamente una cuarta parte, o quizá más, de los pacientes que ingresan por una colitis ulcerosa grave serán refractarios al tratamiento esteroideo. Debemos estar preparados para identificarlo precozmente y actuar en consecuencia administrando el tratamiento de segunda línea más adecuado en cada caso.

22. *Las variables clínicas o analíticas no son útiles para predecir la respuesta de los pacientes con colitis ulcerosa al tratamiento esteroideo.*

Existen numerosos estudios que han propuesto numerosas variables radiológicas, clínicas y analíticas que nos permitan identificar precozmente a aquellos pacientes que no van a responder al tratamiento esteroideo. Entre ellas destacan la presencia de dilatación de ID en la radiología, el número de deposiciones y la sangre en las mismas, la PCR, la VSG y la albúmina.

La evaluación conjunta de todos estos estudios revela que la cuantificación de las heces y la presencia de sangre en las mismas al ingreso, y su comprobación a los pocos días de iniciar el

tratamiento con esteroides nos permite predecir con bastante fiabilidad la probabilidad de éxito terapéutico final.

Conclusión: No existe ningún criterio pronóstico que aisladamente pueda sustituir a la experiencia del médico y al sentido común de éste, pero la evaluación protocolarizada de un conjunto de variables clínicas nos proporciona una idea muy aproximada del pronóstico en cada caso individual.

23. Se recomienda empezar siempre con dosis bajas o intermedias de corticoides, y sólo en caso de que no se obtenga respuesta emplear dosis elevadas ("completas").

Esta actitud no tiene ninguna base científica.

Una vez que se ha decidido la administración de esteroides, éstos deben utilizarse a las dosis que han demostrado ser eficaces, esto es, a dosis "plenas".

Esta afirmación se basa en tres argumentos: 1) la dosis acumulada de esteroides que recibe el paciente en el que se prescriben dosis "completas" desde el principio suele ser menor. 2) el uso paulatino de dosis crecientes de esteroides puede favorecer el desarrollo de corticoreistencia o corticodependencia, 3) el empleo desde el principio de dosis "completas" de esteroides hace más fácil definir un brote como refractario, sin tener dudas sobre una posible insuficiencia de la dosis.

La dosis de esteroides que debe administrarse en el tratamiento de la EII no está bien establecida. Un estudio ha comparado 3 dosis de prednisona (20, 40 y 60 mg/día) en pacientes con colitis ulcerosa y ha demostrado que las 2 dosis más elevadas son más efectivas que la de 20 mg/día. La mayoría de los clínicos emplean dosis que oscilan entre 0,75 y 1 mg/kg/día de prednisona (o equivalente).

Conclusión: En los pacientes con EII grave probablemente se deban emplear las dosis máximas que han demostrado ser eficaces, es decir, aproximadamente 60-80 mg/día. La administración de dosis superiores a 1 mg/kg/día de prednisona no incrementan la eficacia y, por el contrario, se asocian a una mayor incidencia de efectos adversos.

24. En el brote grave de EII los esteroides deben administrarse preferentemente por vía oral.

Conclusión: En los pacientes que ingresan por un brote grave de EII los esteroides deberían administrarse, al menos inicialmente, preferentemente por vía i.v..

25. Para poder considerar a un paciente con colitis ulcerosa grave tratado con corticoides por vía i.v. como refractario se debe esperar al menos 10 días.

Habitualmente se ha definido la situación de corticoreistencia en el paciente con colitis ulcerosa grave –ingresado– que recibe corticoides i.v. como la ausencia de respuesta al cabo de 7-10 días.

Más recientemente se ha considerado que la respuesta a los corticoides debe evaluarse más precozmente. Algunos autores han sugerido que 3-5 días de tratamiento podrían ser suficientes, mientras otros consideran que 5 días, o quizá entre 5 y 7 días máximo.

Se ha demostrado que la prolongación del tratamiento con esteroides durante más de 7-10 días en los pacientes corticoresistentes no consigue incrementar la respuesta terapéutica y es perjudicial porque incrementa los efectos adversos (megacolon tóxico, perforación, hemorragia masiva y fallo multiorgánico).

Conclusión: En los pacientes con colitis ulcerosa grave la respuesta al tratamiento esteroideo debería inicialmente evaluarse precozmente, tan pronto como al tercer día. La ausencia de respuesta ya en este momento aconsejará la práctica precoz de una rectosigmoidoscopia con toma biopsias (para descartar infección por citomegalovirus), permitiéndonos ir “por delante” de la enfermedad y haciendo posible la planificación de los posibles tratamientos de rescate (ciclosporina, infliximab o cirugía) antes de que la situación clínica del paciente se deteriore excesivamente. Entre 5 y 7 días después de haber iniciado el tratamiento esteroideo debería reevaluarse la respuesta, lo que permitirá estimar con relativa fiabilidad la probabilidad de respuesta ulterior. Es en este momento (5-7 días) donde probablemente deberemos decidir si abandonar el tratamiento esteroideo y elegir un tratamiento de rescate más eficaz.

AZATIOPRINA (AZA) Y MERCAPTOPURINA (MP)

26. La dosis de comienzo del tratamiento con tiopurínicos debe ser inicialmente baja (por ej. 50 mg de AZA), para posteriormente incrementarse de forma progresiva, con la intención de reducir la aparición de efectos adversos.

Conclusión: Esta actitud no está justificada, el mecanismo de toxicidad de AZA es independiente de la dosis y el comienzo con dosis bajas de AZA/MP podría asociarse con un retraso innecesario en la administración de dosis terapéuticas efectivas.

27. Puede acelerarse el comienzo de acción de la AZA mediante su administración por vía i.v.

Es bien sabido que se precisa un tratamiento prolongado –de varios meses– con AZA o MP en los pacientes con EII para conseguir la respuesta clínica.

En 1995 Sandborn et al realizaron un estudio piloto en el que se concluía que una dosis “de carga” i.v. de AZA podía acelerar el comienzo de acción en los pacientes con enfermedad de Crohn. que inician tratamiento con AZA. Sin embargo, un estudio posterior aleatorizado, doble ciego, multicéntrico y controlado con placebo no demostró ventaja alguna de la dosis de carga i.v. de AZA.

En la colitis ulcerosa la experiencia es aún más escasa y únicamente se ha evaluado esta estrategia en otro estudio piloto que incluyó a nueve pacientes.

Conclusión: No existe suficiente evidencia como para recomendar la utilización de dosis de carga IV de AZA para acelerar el comienzo de su acción en EII.

28. En un paciente con EII tratado con AZA que acude a urgencias por dolor abdominal, éste debe ser siempre atribuido a la propia enfermedad de base.

Los pacientes con EII, sobre todo aquéllos con una enfermedad de Crohn, tienen un mayor riesgo de sufrir una pancreatitis aguda. De entre los fármacos utilizados en el tratamiento de la EII, la AZA y la MP son los más claramente relacionados con esta complicación.

La pancreatitis aguda se ha descrito entre el 0,4 y el 4% de los pacientes tratados con fármacos tiopurínicos. Suele ocurrir durante las primeras semanas de tratamiento, suele ser leve y habitualmente se resuelve rápidamente tras la retirada del fármaco. Este efecto es independiente de la dosis administrada y la readministración de AZA/MP se ha asociado casi invariablemente a la reaparición de la pancreatitis aguda.

Conclusión: Ante la aparición de dolor abdominal intenso en un paciente con EII debe siempre descartarse una pancreatitis aguda mediante la evaluación clínica y la determinación de amilasa y/o lipasa séricas, en especial si la clínica aparece en las primeras semanas después de haber iniciado tratamiento con AZA o MP.

CICLOSPORINA

29. La dosis recomendada de ciclosporina en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave es como mínimo de 4 mg/kg/día, pues el empleo de dosis inferiores no ha demostrado ser efectiva.

La indicación más firmemente establecida hoy en día para el empleo de ciclosporina en la EII es el brote grave y corticorresistente de colitis ulcerosa.

Clásicamente se ha recomendado la dosis de 4 mg/kg/día de ciclosporina, más recientemente se ha sugerido que 2 mg/kg/día podrían ser suficientes.

Existe un estudio aleatorizado publicado por Van Assche et al en 2003, en el que se compararon 4 frente a 2 mg/kg/día y se demostró que ambas dosis eran igualmente eficaces. Este estudio, sin embargo, presenta defectos metodológico importantes (único centro, no se conoce la ocultación de la aleatorización, las dosis iniciales eran posteriormente ajustadas a concentraciones séricas similares), que cuestionan sus resultados.

Conclusión: En todo caso, parece razonable iniciar el tratamiento con una dosis de 2 mg/kg de peso y, en dependencia de la respuesta, toxicidad y niveles séricos en cada caso individual, ajustar la dosis.

INFLIXIMAB

30. *La aparición de una reacción infusional inmediata leve al infliximab obliga a interrumpir su administración inmediatamente y contraindica su readministración en el futuro por el riesgo de aparición de reacciones infusionales más graves.*

Las reacciones inmediatas se presentan aproximadamente en un 5-10% de las infusiones e incluyen fiebre, escalofríos, prurito, urticaria, dolor torácico, hipotensión, disnea, náuseas y cefalea. La mayoría de estas reacciones infusionales son leves, mientras que sólo aproximadamente el 1% o menos son clasificadas como graves. No suelen estar mediadas por un mecanismo alérgico de hipersensibilidad tipo I (excepto quizá la hipotensión y el broncoespasmo), lo que explica que baste con disminuir el ritmo de infusión para controlarlas.

Conclusión: La aparición de efectos adversos leves debe seguirse del enlentecimiento del ritmo de la y la administración de paracetamol o antihistamínicos (aunque también se podrían prescribir esteroides). Con esta estrategia se podrá completar la infusión de la dosis adecuada de infliximab y no estará contraindicado en el futuro la administración de reinfusiones. Sin embargo, la aparición de reacciones alérgicas graves (como hipotensión, disnea o dolor torácico, que sugieren una reacción anafiláctica) obligará a la suspensión definitiva de la infusión de infliximab.

31. *La mayoría de los fármacos que se emplean en el tratamiento de la EII (esteroides, tiopurínicos e infliximab) incrementan por igual el riesgo de complicaciones postquirúrgicas.*

Conclusión: El tratamiento con corticoides representa un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones durante y tras la cirugía.

Sin embargo, el tratamiento con inmunomoduladores tiopurínicos no incrementa el riesgo de complicaciones postoperatorias (infecciosas u otras) en los pacientes sometidos a cirugía por su EII y parece que el empleo de infliximab previamente a la cirugía tampoco supone un riesgo adicional.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

32. *El tratamiento de segunda línea del pioderma gangrenoso que no responde a esteroides es siempre la ciclosporina.*

El pioderma gangrenoso constituye, sin duda, la lesión cutánea de mayor gravedad asociada a la EII y aproximadamente el 30-50% de los pacientes con pioderma gangrenoso padecen esta

enfermedad. Frecuentemente no guarda relación con la actividad de la enfermedad intestinal, en ocasiones se asocia con los casos más graves de EII. El tratamiento precoz reduce el riesgo de sufrir lesiones cicatriciales y deformidades residuales.

Habitualmente se considera que los esteroides sistémicos (prednisona o equivalente, generalmente a dosis elevadas, al menos 60 mg/día) constituyen el tratamiento de primera línea. Clásicamente se ha considerado a la ciclosporina como el tratamiento de elección de segunda línea, con buenos resultados.

Sin embargo, más recientemente se ha ido acumulando experiencia que sugiere que el infliximab representa una alternativa al menos tan eficaz como la ciclosporina para el tratamiento del pioderma gangrenoso corticoresistente. Ventajas del infliximab sobre la ciclosporina serían su más favorable perfil de seguridad y su forma de administración más sencilla.

Conclusión: El infliximab parece una buena alternativa a la ciclosporina como tratamiento de segunda línea del pioderma gangrenoso corticoresistente. En cuanto a la posología, no está establecido el número de infusiones de infliximab que se deben administrar ni tampoco está esclarecido si posteriormente es necesario administrar dosis de mantenimiento.

33. Las manifestaciones oculares de la EII nunca constituyen una urgencia y por ello los pacientes que las sufren deben remitirse para su valoración diferida, de forma ambulatoria, por el oftalmólogo.

Las manifestaciones oftalmológicas pueden llegar a ser graves, como ocurre con la uveítis, complicación que se ha descrito en el 0,5-3% de los pacientes con EII. El diagnóstico y el tratamiento precoz de la uveítis es esencial, y evitará la aparición de complicaciones como la pérdida irreversible de la visión.

Conclusión: El paciente con EII y manifestaciones oculares debe ser valorado en el momento por el oftalmólogo y no debe remitirse para su evaluación diferida por este especialista.

BIBLIOGRAFÍA:

1. McKeown T. Los orígenes de las enfermedades humanas. Triacastela. Madrid 2006.
2. Ilich I. Némesis médica. Editorial Joaquín Mortiz. México 1978.
3. Camps V. La voluntad de vivir. Ariel. Barcelona. 2ª edición 2005.
4. Farmer P. Infections and inequalities. University of California Press. Berkeley 1999.
5. Reason J. Human error: models and management. *Bmj* 2000; 320: 768-70.
6. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS. To err is human: building a safer health system. Washington, D.C: National Academies Press 1999.
7. Reason J. Beyond the organisational accident: the need for "error wisdom" on the frontline. *Qual Saf Health Care* 2004; 13 Suppl 2: ii28-33.
8. Brennan TA, Gawande A, Thomas E, Studdert D. Accidental deaths, saved lives, and improved quality. *N Engl J Med* 2005; 353: 1405-9.
9. Studdert DM, Mello MM, Gawande AA, Gandhi TK, Kachalia A, Yoon C, et al. Claims, errors, and compensation payments in medical malpractice litigation. *N Engl J Med* 2006; 354: 2024-33.
10. Leape LL, Berwick DM. Safe health care: are we up to it? *Bmj* 2000; 320: 725-6.
11. Helmreich RL. On error management: lessons from aviation. *Bmj* 2000; 320: 781-5.
12. Reason J. Safety in the operating theatre - Part 2: human error and organisational failure. *Qual Saf Health Care* 2005; 14: 56-60.
13. Daperno M, Sostegni R, Rocca R, Rigazio C, Scaglione N, Castellino F, et al. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 4: 7-12.
14. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955: 1041-8.
15. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6; discussion 16-9.
16. Leiper K, London IJ, Rhodes JM. Management of the first presentation of severe acute colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 129-51.
17. Tedesco FJ, Moore S. Infectious diseases mimicking inflammatory bowel disease. *Am Surg* 1982; 48: 243-9.
18. Farmer RG. Infectious causes of diarrhea in the differential diagnosis of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1990; 74: 29-38.
19. Domenech E, Garcia-Planella E, Mañosa M. Infecciones en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día* 2006; Vol. 5 - Nº 1: 8-14.
20. Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 61-4.
21. Greenfield C, Aguilar Ramirez JR, Pounder RE, Williams T, Danvers M, Marper SR, et al. *Clostridium difficile* and inflammatory bowel disease. *Gut* 1983; 24: 713-7.
22. Weber P, Koch M, Heizmann WR, Scheurlen M, Jenss H, Hartmann F. Microbic superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14: 302-8.
23. Kochhar R, Ayyagari A, Goenka MK, Dhali GK, Aggarwal R, Mehta SK. Role of infectious agents in exacerbations of ulcerative colitis in India. A study of *Clostridium difficile*. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 26-30.
24. Stallmach A, Carstens O. Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 213-8.
25. Mylonaki M, Langmead L, Pantos A, Johnson F, Rampton DS. Enteric infection in relapse of inflammatory bowel disease: importance of microbiological examination of stool. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 775-8.
26. Banerjee S, Peppercorn MA. Inflammatory bowel disease. Medical therapy of specific clinical presentations. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 185-202, x.
27. Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 1269-88.

28. Solem CA, Loftus EV, Jr. Management of refractory inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 319-34, x.
29. Chang JC, Cohen RD. Medical management of severe ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 235-50, viii.
30. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53 Suppl 5: V1-16.
31. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1371-85.
32. Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management. *Bmj* 2006; 333: 340-3.
33. Meyer AM, Ramzan NN, Loftus EV, Jr., Heigh RI, Leighton JA. The diagnostic yield of stool pathogen studies during relapses of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 772-5.
34. Navarro M, Bernal I, Sánchez-Delgado J, Domenech E, Garcia-Planella E, Mañosa M, et al. Estudio prospectivo sobre la incidencia de infección gastrointestinal por enteropatógenos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en brote de actividad. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 28: 168.
35. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111: 641-9.
36. Domenech E, Esteve M, Gomollon F, Hinojosa J, Panes J, Obrador A, et al. [GETECCU-2005 recommendations for the use of infliximab (Remicade) in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 126-34.
37. Travis SP. Review article: the management of mild to severe acute ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 88-92.
38. Bolton RP, Sherriff RJ, Read AE. Clostridium difficile associated diarrhoea: a role in inflammatory bowel disease? *Lancet* 1980; 1: 383-4.
39. Trnka YM, LaMont JT. Association of Clostridium difficile toxin with symptomatic relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 693-6.
40. Meyers S, Mayer L, Bottone E, Desmond E, Janowitz HD. Occurrence of Clostridium difficile toxin during the course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1981; 80: 697-70.
41. Hyams JS, McLaughlin JC. Lack of relationship between Clostridium difficile toxin and inflammatory bowel disease in children. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7: 387-90.
42. Gryboski JD. Clostridium difficile in inflammatory bowel disease relapse. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 13: 39-41.
43. Farrell RJ, LaMont JT. Pathogenesis and clinical manifestations of Clostridium difficile diarrhea and colitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 2000; 250: 109-25.
44. Keighley MR, Youngs D, Johnson M, Allan RN, Burdon DW. Clostridium difficile toxin in acute diarrhoea complicating inflammatory bowel disease. *Gut* 1982; 23: 410-4.
45. LaMont JT, Trnka YM. Therapeutic implications of Clostridium difficile toxin during relapse of chronic inflammatory bowel disease. *Lancet* 1980; 1: 381-3.
46. Trnka YM, Lamont JT. Clostridium difficile colitis. *Adv Intern Med* 1984; 29: 85-107.
47. Domenech E, Sans M, Panés J, Cabré E. Diagnóstico por la imagen de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal. II Edición*. Eds: M.A. Gassull, F. Gomollón, A. Obrador, J. Hinojosa. 2002: 303-313.
48. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i1-15.
49. Scotinotis I, Rubesin SE, Ginsberg GG. Imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28: 391-421.

50. Almer S, Bodemar G, Franzen L, Lindstrom E, Noren B, Strom M. Plain X-ray films and air enema films reflect severe mucosal inflammation in acute ulcerative colitis. *Digestion* 1995; 56: 528-33.
51. Caprilli R, Vernia P, Latella G, Torsoli A. Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 160-4.
52. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 1535-7.
53. Yeung KW, Chang MS, Hsiao CP, Huang JF. CT evaluation of gastrointestinal tract perforation. *Clin Imaging* 2004; 28: 329-33.
54. Marshak RH. Letter: More on colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1976; 70: 147.
55. Present DH. Toxic megacolon. *Med Clin North Am* 1993; 77: 1129-48.
56. The role of colonoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 689-90.
57. González Lara V, Pérez Calle JL, Marín Jiménez I. Actitud ante un megacolon tóxico. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 415-421.
58. Koudahl G, Kristensen M. Toxic megacolon in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1975; 10: 417-21.
59. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2363-71.
60. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Campieri M. Review article: medical treatment of severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2: 7-10.
61. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 11-24.
62. Alemayehu G, Jarnerot G. Colonoscopy during an attack of severe ulcerative colitis is a safe procedure and of great value in clinical decision making. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 187-90.
63. Froehlich F, Larequi-Lauber T, Gonvers JJ, Dubois RW, Burnand B, Vader JP. 11. Appropriateness of colonoscopy: inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1999; 31: 647-53.
64. Lee SD, Cohen RD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 119-32.
65. Leighton JA, Shen B, Baron TH, Adler DG, Davila R, Egan JV, et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 558-65.
66. Gomollon F. [Assessment of intestinal inflammatory disease activity using gammagraphy with 99mTc-HMPAO-labelled leukocytes]. *Rev Esp Enferm Dig* 1997; 89: 653-6.
67. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg* 2002; 184: 45-51.
68. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, Ueki T, Nakabayashi S, Yao T, et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004; 39: 441-8.
69. Keighley MR, Eastwood D, Ambrose NS, Allan RN, Burdon DW. Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982; 83: 1271-5.
70. Lambiase RE, Cronan JJ, Dorfman GS, Paoletta LP, Haas RA. Percutaneous drainage of abscesses in patients with Crohn disease. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 150: 1043-5.
71. Doemeny JM, Burke DR, Meranze SG. Percutaneous drainage of abscesses in patients with Crohn's disease. *Gastrointest Radiol* 1988; 13: 237-41.
72. Cybulsky IJ, Tam P. Intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Am Surg* 1990; 56: 678-82.
73. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses AH, Jr. Intra-abdominal abscess in regional enteritis. *Ann Surg* 1991; 213: 32-6.

74. Maeda K, Okada M, Yao T, Sakurai T, Iida M, Fuchigami T, et al. Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol* 1994; 29: 577-82.
75. Jawhari A, Kamm MA, Ong C, Forbes A, Bartram CI, Hawley PR. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of noninvasive and surgical management. *Br J Surg* 1998; 85: 367-71.
76. Parkes M, Jewell DP. Review article: the management of severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 563-73.
77. Rizzello F, Gionchetti P, Venturi A, Morselli C, Campieri M. Review article: the management of refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 4: 40-7.
78. Shanahan F. Crohn's disease. *Lancet* 2002; 359: 62-9.
79. Scribano M, Prantera C. Review article: medical treatment of moderate to severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2: 23-30.
80. Lee H, Kim Y-H, Kim YH, Chang DK, Son HJ, Rhee P-L, et al. Nonsurgical treatment of abdominal or pelvic abscess in consecutive patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006: en prensa.
81. Garcia JC, Persky SE, Bonis PA, Topazian M. Abscesses in Crohn's disease: outcome of medical versus surgical treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32: 409-12.
82. Michetti P, Mottet C, Juillerat P, Felley C, Vader JP, Burnand B, et al. Severe and steroid-resistant Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 19-25.
83. Mortensen NJ. Abscess and Crohn's disease - Early surgery or percutaneous drainage? A British view. *Dig Liver Dis* 2006: en prensa.
84. Olak J, Christou NV, Stein LA, Casola G, Meakins JL. Operative vs percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses. Comparison of morbidity and mortality. *Arch Surg* 1986; 121: 141-6.
85. Casola G, vanSonnenberg E, Neff CC, Saba RM, Withers C, Emarine CW. Abscesses in Crohn disease: percutaneous drainage. *Radiology* 1987; 163: 19-22.
86. Safrit HD, Mauro MA, Jaques PF. Percutaneous abscess drainage in Crohn's disease. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 148: 859-62.
87. Ayuk P, Williams N, Scott NA, Nicholson DA, Irving MH. Management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Ann R Coll Surg Engl* 1996; 78: 5-10.
88. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, Cote S, Gratton J, Lahaie R. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 275-8.
89. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002; 222: 645-51.
90. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i16-35.
91. Golfieri R, Cappelli A, Giampalma E, Rizzello F, Gionchetti P, Laureti S, et al. CT-guided percutaneous pelvic abscess drainage in Crohn's disease. *Tech Coloproctol* 2006; 10: 99-105.
92. Nath SK, Pasricha PJ. Abscess in Crohn's disease - The knife may not be necessary (An American view). *Dig Liver Dis* 2006: en prensa.
93. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2283-9.
94. Brihier H, Nion-Larmurier I, Afchain P, Tiret E, Beaugerie L, Gendre JP, et al. Intestinal perforation in Crohn's disease. Factors predictive of surgical resection. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1105-11.
95. Summers RW, Switz DM, Sessions JT, Jr., Becketl JM, Best WR, Kern F, Jr., et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.

96. Felder JB, Adler DJ, Korelitz BI. The safety of corticosteroid therapy in Crohn's disease with an abdominal mass. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1450-5.
97. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1141-5.
98. Mahadevan U, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 311-6.
99. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Autschbach F, Stern J, Lucas M, et al. Risk factors for ileoanal J pouch-related septic complications in ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. *Ann Surg* 2002; 235: 207-16.
100. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-7.
101. Agrawal A, Durrani S, Leiper K, Ellis A, Morris AI, Rhodes JM. Effect of systemic corticosteroid therapy on risk for intra-abdominal or pelvic abscess in non-operated Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1215-20.
102. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB, Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627-35.
103. Epidemiological and clinical features of Spanish patients with Crohn's disease. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1121-7.
104. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Figueroa JM, Alos R, Pajares JM. Treatment of stenosis due to Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 560-9.
105. Sachar DB. Ten common errors in the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9: 205-9.
106. Sheth SG, LaMont JT. Toxic megacolon. *Lancet* 1998; 351: 509-13.
107. Jalan KN, Circus W, Cord WI. An experience with ulcerative colitis: toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57: 68-82.
108. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 Suppl A: 5-36.
109. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 749-53.
110. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 245-50.
111. Criscuolo V, Rizzuto MR, Cottone M. Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: Is there a link? *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4813-4818.
112. Kaufman HS, Kahn AC, Iacobuzio-Donahue C, Talamini MA, Lillemoe KD, Hamilton SR. Cytomegaloviral enterocolitis: clinical associations and outcome. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 24-30.
113. Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2137-42.
114. Loftus EV, Jr. Hunting for the owl's eye in acute severe colitis: the role of cytomegalovirus. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 803-5.
115. Vega R, Bertran X, Menacho M, Domenech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1053-6.
116. Alcalá MJ, Casellas F, Pallares J, de Torres I, Malagelada JR. [Infection by cytomegalovirus in patients with ulcerative colitis requiring colonic resection]. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 201-4.

117. Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-5.
118. Wada Y, Matsui T, Matake H, Sakurai T, Yamamoto J, Kikuchi Y, et al. Intractable ulcerative colitis caused by cytomegalovirus infection: a prospective study on prevalence, diagnosis, and treatment. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: S59-65.
119. Kambham N, Vij R, Cartwright CA, Longacre T. Cytomegalovirus infection in steroid-refractory ulcerative colitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 365-73.
120. Takahashi Y, Tange T. Prevalence of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease patients. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 722-6.
121. Criscuoli V, Casa A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 818-20.
122. Hamlin PJ, Shah MN, Scott N, Wyatt JI, Howdle PD. Systemic cytomegalovirus infection complicating ulcerative colitis: a case report and review of the literature. *Postgrad Med J* 2004; 80: 233-5.
123. Diepersloot RJ, Kroes AC, Visser W, Jiwa NM, Rothbarth PH. Acute ulcerative proctocolitis associated with primary cytomegalovirus infection. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1749-51.
124. Lortholary O, Perronne C, Leport J, Leport C, Vilde JL. Primary cytomegalovirus infection associated with the onset of ulcerative colitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 570-2.
125. Orvar K, Murray J, Carmen G, Conklin J. Cytomegalovirus infection associated with onset of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 2307-10.
126. Loftus EV, Jr., Alexander GL, Carpenter HA. Cytomegalovirus as an exacerbating factor in ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1994; 19: 306-9.
127. Pfau P, Kochman ML, Furth EE, Lichtenstein GR. Cytomegalovirus colitis complicating ulcerative colitis in the steroid-naive patient. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 895-9.
128. Swarbrick ET, Kingham JG, Price HL, Blackshaw AJ, Griffiths PD, Darougar S, et al. Chlamydia, cytomegalovirus, and Yersinia in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1979; 2: 11-2.
129. Eyre-Brook IA, Dundas S. Incidence and clinical significance of colonic cytomegalovirus infection in idiopathic inflammatory bowel disease requiring colectomy. *Gut* 1986; 27: 1419-25.
130. Cooper HS, Raffensperger EC, Jonas L, Fitts WT, Jr. Cytomegalovirus inclusions in patients with ulcerative colitis and toxic dilation requiring colonic resection. *Gastroenterology* 1977; 72: 1253-6.
131. Wakefield AJ, Fox JD, Sawyerr AM, Taylor JE, Sweenie CH, Smith M, et al. Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1992; 38: 183-90.
132. Nishimoto Y, Matsumoto T, Suekane H, Shimizu M, Mikami Y, Iida M. Cytomegalovirus infection in a patient with ulcerative colitis: colonoscopic findings. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 816-8.
133. Brytting M, Xu W, Wahren B, Sundqvist VA. Cytomegalovirus DNA detection in sera from patients with active cytomegalovirus infections. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1937-41.
134. Schmidt CA, Oettle H, Peng R, Neuhaus P, Blumhardt G, Lohmann R, et al. Comparison of polymerase chain reaction from plasma and buffy coat with antigen detection and occurrence of immunoglobulin M for the demonstration of cytomegalovirus infection after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1133-8.
135. Mendez JC, Espy MJ, Smith TF, Wilson JA, Paya CV. Evaluation of PCR primers for early diagnosis of cytomegalovirus infection following liver transplantation. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 526-30.
136. Tsitoura DC, Rothman PB. Enhancement of MEK/ERK signaling promotes glucocorticoid resistance in CD4+ T cells. *J Clin Invest* 2004; 113: 619-27.
137. Nos P, Hinojosa J. Ciclosporina en el brote grave de colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 629-31.

138. Fernández-Bañares F, Cabre E. Nutrición en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal. II Edición*. Eds: M.A. Gassull, F. Gomollón, A. Obrador, J. Hinojosa. 2002: 351-358.
139. O'Sullivan M, O'Morain C. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 561-73.
140. Dickinson RJ, Ashton MG, Axon AT, Smith RC, Yeung CK, Hill GL. Controlled trial of intravenous hyperalimentation and total bowel rest as an adjunct to the routine therapy of acute colitis. *Gastroenterology* 1980; 79: 1199-204.
141. McIntyre PB, Powell-Tuck J, Wood SR, Lennard-Jones JE, Lerebours E, Hecketsweiler P, et al. Controlled trial of bowel rest in the treatment of severe acute colitis. *Gut* 1986; 27: 481-5.
142. Gonzalez-Huix F, Fernandez-Banares F, Esteve-Comas M, Abad-Lacruz A, Cabre E, Acero D, et al. Enteral versus parenteral nutrition as adjunct therapy in acute ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 227-32.
143. Goh J, O'Morain CA. Review article: nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 307-20.
144. Gassull MA. Review article: the role of nutrition in the treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 4: 79-83.
145. Roediger WE. The starved colon--diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 858-62.
146. Dennis C, Karlson KE. Surgical measures as supplements to the management of idiopathic ulcerative colitis; cancer, cirrhosis, and arthritis as frequent complications. *Surgery* 1952; 32: 892-912.
147. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. lli. Complications. *Gut* 1964; 5: 1-22.
148. Graef V, Baggenstoss AH, Seaur WG. Venous thrombosis occurring in non-specific ulcerative colitis. *Arch Intern Med* 1966; 117: 377-382.
149. Sloan WP, Jr., Barga JA, Gage RB. Life histories of patients with chronic ulcerative colitis: a review of 2,000 cases. *Gastroenterology* 1968; 54: Suppl:819-22.
150. Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW, Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 140-5.
151. Webberley MJ, Hart MT, Melikian V. Thromboembolism in inflammatory bowel disease: role of platelets. *Gut* 1993; 34: 247-51.
152. Jackson LM, O'Gorman PJ, O'Connell J, Cronin CC, Cotter KP, Shanahan F. Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting, procoagulant profile and factor V Leiden. *Qjm* 1997; 90: 183-8.
153. Koutroubakis IE. Role of thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2000; 18: 161-7.
154. Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001; 85: 430-4.
155. Quera R, Shanahan F. Thromboembolism--an important manifestation of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1971-3.
156. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 97-101.
157. Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004; 53: 542-8.
158. Twig G, Zandman-Goddard G, Szyper-Kravitz M, Shoenfeld Y. Systemic thromboembolism in inflammatory bowel disease: mechanisms and clinical applications. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 166-73.
159. Srirajaskanthan R, Winter M, Muller AF. Venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 697-700.

160. Irving PM, Pasi KJ, Rampton DS. Thrombosis and inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 617-28.
161. Hudson M, Chitolie A, Hutton RA, Smith MS, Pounder RE, Wakefield AJ. Thrombotic vascular risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 733-7.
162. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, Peyvandi F, de Franchis R, Vecchi M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: role of inherited thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2036-41.
163. Novacek G, Miehsler W, Kapiotis S, Katzenschlager R, Speiser W, Vogelsang H. Thromboembolism and resistance to activated protein C in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 685-90.
164. Wong T, Nightingale J, Winter M, Muller AF. Spontaneous venous thrombosis in inflammatory bowel disease: relevance of factor V Leiden and the prothrombin gene mutation. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1326-8.
165. Yassinger S, Adelman R, Cantor D, Halsted CH, Bolt RJ. Association of inflammatory bowel disease and large vascular lesions. *Gastroenterology* 1976; 71: 844-6.
166. Koutroubakis IE. Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 266-72.
167. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-31.
168. Capron JP, Remond A, Lebrec D, Delamarre J, Dupas JL, Lorriaux A. Gastrointestinal bleeding due to chronic portal vein thrombosis in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1979; 24: 232-5.
169. Novotny DA, Rubin RJ, Slezak FA, Porter JA. Arterial thromboembolic complications of inflammatory bowel disease. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 193-6.
170. Oldenburg B, Fijnheer R, van der Griend R, vanBerge-Henegouwen GP, Koningsberger JC. Homocysteine in inflammatory bowel disease: a risk factor for thromboembolic complications? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2825-30.
171. Oldenburg B, Van Tuyl BA, van der Griend R, Fijnheer R, van Berge Henegouwen GP. Risk factors for thromboembolic complications in inflammatory bowel disease: the role of hyperhomocysteinaemia. *Dig Dis Sci* 2005; 50: 235-40.
172. Kaya S, Hatemi I, Hamzaoglu I, Uzunismail H. Massive haemorrhage induced by low molecular weight heparin in a patient with steroid refractory ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 613.
173. Buning C, Lochs H. Conventional therapy for Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4794-806.
174. Cabre E, Gassull MA. Situaciones clínicas equívocas en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal. II Edición*. Eds: M.A. Gassull, F. Gomollón, A. Obrador, J. Hinojosa. 2002: 327-334.
175. Katz JA. Treatment of inflammatory bowel disease with corticosteroids. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 171-89, vii.
176. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W, Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975; 16: 579-84.
177. Truelove SC, Willoughby CP, Lee EG, Kettlewell MG. Further experience in the treatment of severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1978; 2: 1086-8.
178. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-66.
179. Oshitani N, Kitano A, Fukushima R, Okabe H, Kashima K, Nakamura S, et al. Predictive factors for the response of ulcerative colitis patients during the acute-phase treatment. *Digestion* 1990; 46: 107-13.
180. Modigliani R, Mary JY, Simon JF, Cortot A, Soule JC, Gendre JP, et al. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe

- d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990; 98: 811-8.
181. Landi B, Anh TN, Cortot A, Soule JC, Rene E, Gendre JP, et al. Endoscopic monitoring of Crohn's disease treatment: a prospective, randomized clinical trial. *The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Gastroenterology* 1992; 102: 1647-53.
182. Chakravarty BJ. Predictors and the rate of medical treatment failure in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 852-5.
183. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 360-2.
184. Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H, Lamers C, Olaison G, Jewell D, et al. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331: 842-5.
185. Kornbluth A, Marion JF, Salomon P, Janowitz HD. How effective is current medical therapy for severe ulcerative and Crohn's colitis? An analytic review of selected trials. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 280-4.
186. Gross V, Andus T, Caesar I, Bischoff SC, Lochs H, Tromm A, et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-9.
187. Chun A, Chadi RM, Korelitz BI, Colonna T, Felder JB, Jackson MH, et al. Intravenous corticotrophin vs. hydrocortisone in the treatment of hospitalized patients with Crohn's disease: a randomized double-blind study and follow-up. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 177-81.
188. Faubion WA, Jr., Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-60.
189. Yang YX, Lichtenstein GR. Corticosteroids in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 803-23.
190. Abu-Suboh Abadia M, Casellas F, Vilaseca J, Malagelada JR. Response of first attack of inflammatory bowel disease requiring hospital admission to steroid therapy. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 539-44; 544-7.
191. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 319-30.
192. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959: 387-94.
193. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974; 1: 1067-70.
194. Buckell NA, Lennard-Jones JE. How district hospitals see acute colitis. *Lancet* 1979; 1: 1226-9.
195. Meyers S, Sachar DB, Goldberg JD, Janowitz HD. Corticotropin versus hydrocortisone in the intravenous treatment of ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Gastroenterology* 1983; 85: 351-7.
196. Jarnerot G, Rolny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1005-13.
197. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-10.
198. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjobahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 831-5.
199. Carbonnel F, Gargouri D, Lemann M, Beaugerie L, Cattan S, Cosnes J, et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 273-9.

200. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R, Saraswat VA, Choudhuri G. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1247-52.
201. Daperno M, Sostegni R, Scaglione N, Ercole E, Rigazio C, Rocca R, et al. Outcome of a conservative approach in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 21-8.
202. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, et al. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1079-87.
203. Benazzato L, D'Inca R, Grigoletto F, Perissinotto E, Medici V, Angriman I, et al. Prognosis of severe attacks in ulcerative colitis: effect of intensive medical treatment. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 461-6.
204. Bernal I, Manosa M, Domenech E, Garcia-Planella E, Navarro M, Lorenzo-Zuniga V, et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1434-8.
205. Gelbmann CM. Prediction of treatment refractoriness in ulcerative colitis and Crohn's disease--do we have reliable markers? *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6: 123-31.
206. Travis SP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 448-9.
207. Meyers S, Lerer PK, Feuer EJ, Johnson JW, Janowitz HD. Predicting the outcome of corticoid therapy for acute ulcerative colitis. Results of a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 50-4.
208. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J* 1962; 5302: 441-3.
209. Sandborn WJ. Evidence-based treatment algorithm for mild to moderate Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: S1-5.
210. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 935-9.
211. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-87.
212. Rosenberg W, Ireland A, Jewell DP. High-dose methylprednisolone in the treatment of active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 40-1.
213. Shaffer JA, Williams SE, Turnberg LA, Houston JB, Rowland M. Absorption of prednisolone in patients with Crohn's disease. *Gut* 1983; 24: 182-6.
214. Shepherd HA, Barr GD, Jewell DP. Use of an intravenous steroid regimen in the treatment of acute Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 154-9.
215. Esteve M, Gassull MA. Corticorresistencia y corticodependencia en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Enfermedad Inflamatoria Intestinal*. II Edición. Eds: M.A. Gassull, F. Gomollón, A. Obrador, J. Hinojosa. 2002: 315-325.
216. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-29.
217. Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 607-14.
218. Travis S. Review article: saving the colon in severe colitis - the case for medical therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 Suppl 3: 68-73.
219. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986; 27: 1210-2.
220. Meyers S, Janowitz HD. Systemic corticosteroid therapy of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1189-91.

221. Gold DM, Levine JJ, Weinstein TA, Kessler B, Pettei MJ. Prolonged medical therapy for severe pediatric ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 732-5.
222. Fedorak RN. Conservative approach to severe ulcerative colitis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 4-6.
223. Sachar DB. Clinical and colonoscopic surveillance in ulcerative colitis: are we saving colons or saving lives? *Gastroenterology* 1993; 105: 588-97.
224. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1699-708.
225. Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1-16.
226. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423-33.
227. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001; 48: 591-2.
228. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000545.
229. Su C, Lichtenstein GR. Treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 209-34, viii.
230. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: pharmacology, efficacy, and safety. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 731-43.
231. Sandborn WJ, Van OE, Zins BJ, Tremaine WJ, Mays DC, Lipsky JJ. An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995; 109: 1808-17.
232. Casson DH, Davies SE, Thomson MA, Lewis A, Walker-Smith JA, Murch SH. Low-dose intravenous azathioprine may be effective in the management of acute fulminant colitis complicating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 891-5.
233. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 527-35.
234. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 199-201.
235. Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, van den Berg AP, van Haastert M, Ploeg RJ, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 843-50.
236. Levine RA, McGuire RF. Corticosteroid-induced pancreatitis: a case report demonstrating recurrence with rechallenge. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 1161-4.
237. McArthur KE. Review article: drug-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 23-38.
238. Keljo DJ, Sugerman KS. Pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 108-12.
239. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1305-8.
240. Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Norgard B, Rasmussen HH, Sorensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 884-8.
241. Gisbert JP, Gomollon F, Mate J, Pajares JM. Questions and answers on the role of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25: 401-15.

242. Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 982-6.
243. O'Brien JJ, Bayless TM, Bayless JA. Use of azathioprine or 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1991; 101: 39-46.
244. Warman JJ, Korelitz BI, Fleisher MR, Janardhanam R. Cumulative experience with short- and long-term toxicity to 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 220-5.
245. de Jong DJ, Goulet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 207-12.
246. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for inflammatory bowel disease. *Drug Saf* 2000; 23: 429-48.
247. Cappell MS, Das KM. Rapid development of pancreatitis following reuse of 6-mercaptopurine. *J Clin Gastroenterol* 1989; 11: 679-81.
248. González-Lama Y, Gisbert JP. Ciclosporina y otros inmunomoduladores. *Gastroenterología y Hepatología Continuada*. Ediciones Doyma, S.A. 2006; vol 5 nº 2: 57-61.
249. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD004277.
250. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, Hanauer S. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1424-8.
251. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
252. Fernandez-Banares F, Bertran X, Esteve-Comas M, Cabre E, Menacho M, Humbert P, et al. Azathioprine is useful in maintaining long-term remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 2498-9.
253. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-5.
254. Domenech E, Gomollon F, Obrador A, Panes J, Gassull MA. Is oral ciclosporin necessary to switch from i.v. to thiopurines? *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 555-6; author reply 556-7.
255. Han PD, Cohen RD. Managing immunogenic responses to infliximab: treatment implications for patients with Crohn's disease. *Drugs* 2004; 64: 1767-77.
256. Cohen RD, Tsang JF, Hanauer SB. Infliximab in Crohn's disease: first anniversary clinical experience. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3469-77.
257. Farrell RJ, Shah SA, Lodhavia PJ, Alsahli M, Falchuk KR, Michetti P, et al. Clinical experience with infliximab therapy in 100 patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3490-7.
258. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
259. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
260. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 402-13.
261. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.

262. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 621-30.
263. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003; 134: 565-72; discussion 572-3.
264. Subramanian V, Pollok RC, Kang JY, Kumar D. Systematic review of postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease treated with immunomodulators. *Br J Surg* 2006; 93: 793-9.
265. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T, et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 878-83.
266. Marchal L, D'Haens G, Van Assche G, Vermeire S, Noman M, Ferrante M, et al. The risk of post-operative complications associated with infliximab therapy for Crohn's disease: a controlled cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 749-54.
267. Sands BE, Blank MA, Diamond RH, Barrett JP, Van Deventer SJ. Maintenance infliximab does not result in increased abscess development in fistulizing Crohn's disease: results from the ACCENT II study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1127-36.
268. Judge T, Lichtenstein GR. The NOD2 gene and Crohn's disease: another triumph for molecular genetics. *Gastroenterology* 2002; 122: 826-8.
269. Juillerat P, Mottet C, Froehlich F, Felley C, Vader JP, Burnand B, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion* 2005; 71: 31-6.
270. Kethu SR. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 467-75.
271. Trost LB, McDonnell JK. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580-5.
272. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *Bmj* 2006; 333: 181-4.
273. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998; 351: 581-5.
274. Harris AJ, Regan P, Burge S. Early diagnosis of pyoderma gangrenosum is important to prevent disfigurement. *Bmj* 1998; 316: 52-3.
275. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum: an evidence-based review of the literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 273-83.
276. Campbell S, Cripps S, Jewell DP. Therapy Insight: pyoderma gangrenosum-old disease, new management. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005; 2: 587-94.
277. Caprilli R, Gassull MA, Escher JC, Moser G, Munkholm P, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006; 55 Suppl 1: i36-58.
278. Friedman S, Marion JF, Scherl E, Rubin PH, Present DH. Intravenous cyclosporine in refractory pyoderma gangrenosum complicating inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 1-7.
279. Tan MH, Gordon M, Lebwohl O, George J, Lebwohl MG. Improvement of Pyoderma gangrenosum and psoriasis associated with Crohn disease with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody. *Arch Dermatol* 2001; 137: 930-3.
280. Ljung T, Staun M, Grove O, Fausa O, Vatn MH, Hellstrom PM. Pyoderma gangrenosum associated with crohn disease: effect of TNF-alpha blockade with infliximab. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1108-10.
281. Romero-Gomez M, Sanchez-Munoz D. Infliximab induces remission of pyoderma gangrenosum. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 907.

282. Grange F, Djilali-Bouzina F, Weiss AM, Polette A, Guillaume JC. Corticosteroid-resistant pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: rapid cure with infliximab. *Dermatology* 2002; 205: 278-80.
283. Zaccagna A, Bertone A, Puiatti P, Picciotto F, Sprujevnik T, Santucci R, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab) for the treatment of Pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 258-60.
284. Regueiro M, Valentine J, Plevy S, Fleisher MR, Lichtenstein GR. Infliximab for treatment of pyoderma gangrenosum associated with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1821-6.
285. Lopez San Roman A, Bermejo F, Aldanondo I, Carrera E, Boixeda D, Munoz Zato E. Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: response to infliximab. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 420-2; 422-4.
286. Kaur MR, Lewis HM. Severe recalcitrant pyoderma gangrenosum treated with infliximab. *Br J Dermatol* 2005; 153: 689-91.
287. Brooklyn TN, Dunnill MG, Shetty A, Bowden JJ, Williams JD, Griffiths CE, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut* 2006; 55: 505-9.
288. Durai D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use ciclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 907-16.
289. Siddiqui MA, Scott LJ. Infliximab: a review of its use in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65: 2179-208.
290. Ardizzone S, Bianchi Porro G. Biologic therapy for inflammatory bowel disease. *Drugs* 2005; 65: 2253-86.
291. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Review article: Infliximab therapy for inflammatory bowel disease--seven years on. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 451-63.
292. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-610.
293. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 135-9.
294. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 61-4.
295. Soukiasian SH, Foster CS, Raizman MB. Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 601-11.
296. Fries W, Giofre MR, Catanoso M, Lo Gullo R. Treatment of acute uveitis associated with Crohn's disease and sacroileitis with infliximab. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 499-500.
297. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Makanjuola D, Andrews PA, Jayne D. Tumor necrosis factor alpha blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-6.
298. Markowitz J, Hyams J, Mack D, Leleiko N, Evans J, Kugathasan S, et al. Corticosteroid therapy in the age of infliximab: acute and 1-year outcomes in newly diagnosed children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1124-9.
299. Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Griffiths A, Mack D, Bousvaros A, et al. The natural history of corticosteroid therapy for ulcerative colitis in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1118-23.

PANCREATITIS AGUDA

Miranda García, P.

1. ¿Cuáles son los criterios diagnósticos de la pancreatitis aguda?

El diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) debe realizarse en las primeras 48 horas desde el ingreso y se basa en la presencia de al menos dos de estos tres criterios¹:

- datos **clínicos** compatibles: dolor abdominal predominantemente epigástrico o difuso (típicamente irradiado a espalda en un 40-70% de los casos), náuseas y vómitos (hasta el 90%). Un 5-10% de los casos no presentan dolor abdominal, pero éstas suelen estar ligadas a cirugías abdominales o casos en los que el paciente presenta un cuadro de shock.

- datos de **laboratorio** compatibles: se acepta una amilasa y/o lipasa (más sensible y específica) elevadas 3 veces por encima del límite alto de la normalidad como diagnósticas de PA, siendo sólo “sugerentes” de PA las elevaciones menores.

- datos **radiológicos** compatibles en TAC abdominal, si necesario, que puede utilizarse para confirmar una sospecha clínico-analítica, ya que parece ser el método diagnóstico más fiable.

RESPUESTA:

Dolor abdominal + vómitos + elevación de amilasa/lipasa (3x) y/o hallazgos compatibles en TAC con contraste.

2. ¿Cuáles son las etiologías más frecuentes?

Las PA pueden tener múltiples etiologías:

- Mecánica: litiasis, neoplasias, estenosis, ascariasis...
- Tóxica: etanol, metanol, organofosfatos, veneno de escorpión...
- Metabólica: hipertrigliceridemia e hipercalcemia
- Farmacológica: didanosina, metronidazol, azatioprina, 5-ASA, tiacidas...
- Infecciosa: virus, bacterias, hongos, parásitos
- Traumática
- Congénita: coledococele tipo V, páncreas divisum
- Vascular: vasculitis, isquémica, ateroembolismo...

- Genética: mutación CFTR (sospechar en PA a edades muy tempranas (<35años) o historia familiar evidente).

- Miscelánea: post-CPRE, embarazo, déficit alfa 1 antitripsina...

Colelitiasis y alcohol producen el 75-80% de las PA. Para diferenciar entre ambas podemos usar diferentes parámetros. Entre los bioquímicos encontramos:

- ALT: un meta-análisis demostró que un valor de ALT>150 tiene una sensibilidad del 48% y una especificidad del 96% para que el origen sea biliar, por lo que cifras mayores de éste valor sugieren con fuerza esta etiología, sin poderse descartar ésta con valores menores.²

- Ratio lipasa/amilasa > 2 con una S91% y E76% para etiología alcohólica. No confirmado en otros estudios, por lo que no lo utilizamos habitualmente.

- La mejor herramienta quizás sea una buena historia clínica: antecedentes de cólicos biliares, historia de abuso de alcohol...

RESPUESTA:

- Biliar y alcohol causan hasta el 75-80% de todas las PA.

- Una elevación de ALT > 150 es muy sugerente de origen biliar.

3. ¿Todas las pancreatitis agudas presentan elevación de la amilasa? ¿Existen causas de hiperamilasemia diferentes de la pancreatitis aguda?

La amilasa se eleva unas 6-12 horas tras el inicio de los síntomas y tiene una vida media de unas 10 horas. Permanece elevada unos 3-5 días después del inicio de los síntomas.

La concentración de amilasa en sangre en PA es normalmente mayor de 3 veces el límite alto de la normalidad, pero **puede no elevarse** o hacerlo de una manera menos llamativa, como sucede en:

- las pancreatitis secundarias a hipertrigliceridemia
- pancreatitis leves o en resolución
- reagudizaciones de pancreatitis crónica, sobre todo alcohólicas

Existen diversas situaciones **extrapancreáticas** que pueden producir **hiperamilasemia**:

- Patología intestinal: isquemia intestinal y perforación de víscera hueca principalmente, así como obstrucción intestinal, cirugía, trauma, apendicitis, colecistitis, enfermedad celíaca (macroamilasemia),

- Acidosis o cetoacidosis (hasta un 25% elevan lipasa)

- Insuficiencia renal
- Macroamilasemia (no hay amilasuria)
- Salpingitis, ruptura de embarazo ectópico y enfermedad inflamatoria pélvica
- Alcoholismo (hiperamilasemia de origen salivar)
- Anorexia y bulimia
- Quemados
- Cirrosis e insuficiencia hepática aguda
- VIH asintomáticos (hasta un 60% eleva amilasa o lipasa)
- Neoplasias: ovario, próstata, pulmón

La hiperamilasemia es útil en el diagnóstico de la PA, pero no tiene valor pronóstico y no puede modificar el manejo del episodio de PA, por lo que no debe seriarse.

Las pancreatitis de origen biliar tienden a presentar hiperamilasemias de mayor cuantía que el resto de etiologías.

La LIPASA tiene una mayor vida media que la amilasa porque puede ser reabsorbida en el túbulo renal, permaneciendo elevada hasta 10-14 días. En general, se prefiere a la amilasa para el diagnóstico de PA³ por ser más específica de origen pancreático. Una elevación mayor de 3 veces el límite alto de la normalidad tiene una especificidad del 98% para PA.⁴

RESPUESTA:

- La amilasa puede elevarse por múltiples causas (ver arriba).
- Hasta un 10% de las PA no elevan amilasa, siendo esto más frecuente en las secundarias a hipertrigliceridemia, reagudizaciones de pancreatitis crónicas y en PA leves o en resolución.

4. ¿Cuál es la utilidad de la amilasuria?

La amilasuria se eleva en pancreatitis aguda, pero también lo hace en presencia de cetoacidosis y grandes quemados.

Descartar macroamilasemia: unión de amilasa a proteínas séricas alteradas que impiden su excreción renal.

Si encontramos una amilasuria elevada en orina y normal en sangre hay que descartar contaminación por saliva de la orina (Síndrome de Munchausen), aunque es posible encontrar la amilasuria elevada y la amilasemia normal en presencia de sueros lechosos por hiperlipidemia.

RESPUESTA:

- Diagnóstico de macroamilasemia (amilasa elevada en sangre y no excretada en orina).
- Pancreatitis aguda en presencia de hiperlipidemia.

5. ¿Qué pruebas diagnósticas debemos pedir de forma rutinaria? ¿Se debe solicitar gasometría a todas las pancreatitis?

Además de los datos analíticos rutinarios como **hemograma, bioquímica, perfil hepático y coagulación** se debe realizar **gasometría** venosa para determinar la presencia de acidosis. Además la determinación de CK y ácido láctico podrían orientarnos en el diagnóstico diferencial con la isquemia mesentérica. Debemos solicitar **calcio iónico** en sangre ya que puede aparecer hipocalcemia como complicación o hipercalcemia como causa de la PA.

Si la **saturación de oxígeno** es menor de 95% o el paciente se encuentra taquipneico la gasometría debe ser arterial, para descartar la presencia de insuficiencia respiratoria. Se debe monitorizar la saturación arterial de oxígeno durante las primeras 48 horas.

Ante un paciente con hiperamilasemia y dolor abdominal una **radiografía simple de abdomen** puede descartar una perforación de víscera hueca, mientras que los hallazgos de PA son inespecíficos.

La **radiografía de tórax** se realiza principalmente para descartar la presencia de derrame pleural izquierdo y pneumoperitoneo.

El electrocardiograma (ECG) descarta que la epigastralgia se deba a patología cardíaca.

Todos los pacientes con un primer episodio de PA deben realizarse **ecografía** (US) durante el ingreso para valorar la presencia de colelitiasis, pero debido al excesivo gas que puede existir, hasta un 35% presenta una mala visualización de la vesícula en el momento agudo. En estos casos esta indicado repetir la US una vez superado el episodio, ya que hay estudios que sugieren un mejor rendimiento diagnóstico para colelitiasis en este momento⁵. La US no es una buena técnica para valorar el área pancreática.

El TAC puede ser útil para confirmar el diagnóstico, excluir otras patologías, determinar la gravedad e identificar complicaciones.

La CPRE, la colangioRM, y la EUS no ayudan en el diagnóstico de la PA pero tiene utilidad para conocer la etiología, descartar pancreatitis crónica o malignidad.

RESPUESTA:

- Hemograma, bioquímica, perfil hepático, coagulación, gasometría (arterial o venosa en función de saturación de O₂/FR), calcio iónico, lactato, CK, radiografía de tórax y abdomen, ecografía abdominal, ECG.

6. ¿Qué sistemas de puntuación o marcadores debemos utilizar para estimar la gravedad de la PA?

Ningún marcador ha demostrado predecir de forma adecuada la evolución de la enfermedad. En general, todos poseen buenos valores predictivos negativos y malos valores predictivos positivos con una baja especificidad para detectar pancreatitis graves.

La mayoría de las PA son leves (edematosas/intersticiales) con una mortalidad total del 3%.

En 1992 se establecieron los Criterios de Atlanta para definir una pancreatitis grave (UNO de los siguientes):

- Ranson ≥ 3
- APACHE II ≥ 8 en las primeras 48 horas
- Fallo orgánico (respiratorio, circulatorio, renal, sangrado gastrointestinal)
- Complicaciones locales (necrosis, absceso, pseudoquiste)

Existe un meta-análisis que evalúa el valor predictivo de los criterios de **Ranson** y concluye que éste método no es un buen predictor de gravedad de la PA, pese a lo que se utiliza de forma generalizada. Los puntos de corte que se utilizan son: de 0 a 3 puntos mortalidad del 3%, de 3 a 6 puntos mortalidad entre el 11 y 15% y más de 6 puntos mortalidad de 40%.¹

APACHE II es uno de los sistemas de puntuación más estudiados en PA. Las PA con menos de 8 puntos tienen una mortalidad menor del 4% frente a un 11-18% en las que suman más de 8 puntos.¹ Pero tiene varias limitaciones como su complejidad, y que no diferencia entre PA necrotizante e intersiticial, ni si la necrosis se encuentra infectada. Además posee un pobre valor predictivo en las primeras 24 horas. Se ha optimizado su capacidad de predicción asociando un criterio como la obesidad (**APACHE-O**) que parece obtener mejores resultados.

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (**SIRS**) es el causante del 50% de las muertes por PA grave. Se puede valorar su presencia de forma sencilla diariamente. La existencia de

SIRS en las primeras 24 horas se relaciona con una mayor gravedad de la pancreatitis y si éste es persistente la mortalidad es mayor (0% si no hay SIRS, 8% si SIRS no persistente y 25% si SIRS persistente⁶).

El **BISAP score (bedside index of severity in acute pancreatitis)** incluye los siguientes parámetros en las primeras 24 horas: BUN > 25 mg/dl, estado mental deteriorado, SIRS, edad > 60, derrame pleural (un punto por la presencia de cada variable). Tasas de mortalidad del 22% con una puntuación ≥ 5 y 1% con 0 puntos. Similar eficacia que otros sistemas de puntuación (Ranson o APACHE II). No validado para determinar la necesidad de ingreso en UVI o intervención, pero útil en urgencias.

RESPUESTA:

De acuerdo con las recomendaciones del club biliopancreático español⁷:

- Valorar la gravedad al ingreso: impresión clínica, APACHE-O, hematocrito > 46%, SIRS y fallo orgánico.
- Respuesta a fluidoterapia del hematocrito a las 24 horas.
- PCR y Ranson a las 48 horas.
- TAC abdominal pasadas 72 horas (Baltasar: necrosis).
- Vigilancia de fallo orgánico (sobre todo si persiste > 48 horas).

7. ¿Cuáles son los factores de mal pronóstico de PA?

Muchos estudios han descrito la **obesidad** (IMC>30) como un factor de riesgo para PA grave. En un meta-análisis la obesidad presentaba una odds ratio (OR) para PA grave de 2,9 (95% CI 1,8-4,6); para presentar complicaciones sistémicas OR 2,3 (95% CI 1,4-3,8); para complicaciones locales OR 3,8 (95% CI 2,4-6,6) y para mortalidad OR 2,1 (95% CI 1,0-4,8).⁸

La hemoconcentración, valorada por las cifras de **hematocrito** elevado y que no se corrige mediante una adecuada hidratación, se ha asociado a necrosis pancreática y fallo orgánico, mientras que quienes tienen unos valores normales al ingreso tienen pocas posibilidades de sufrir dichas complicaciones. Diferentes estudios han utilizado diferentes puntos de corte (44-47%).^{5,7}

PCR predice mejor la gravedad de la pancreatitis a las 48 horas, momento en el que alcanza valores de S, E, VVP y VPN de 80, 76, 67 y 86% al utilizar un punto de corte de 150 mg/L.

BUN y creatinina. Valores de creatinina >1,48 mg/dl en las primeras 48 horas representaron, en un estudio de 129 pacientes, un VPP 93% de desarrollo de necrosis pancreática⁹. Asimismo, valores normales de creatinina presentan VPN altos para necrosis pancreática.¹⁰

Un valor de BUN > 25 mg/dl al ingreso y su empeoramiento en 24 horas se asocian a mayor mortalidad.¹¹

La presencia de **derrame pleural** o infiltrado en la radiografía de tórax en las primeras 24-72 horas se asocia con mayor probabilidad de necrosis y fallo orgánico.

RESPUESTA:

- De forma independiente se relacionan con peor pronóstico la obesidad, el derrame pleural o la presencia de infiltrado pulmonar, BUN al ingreso, PCR a las 48 horas y hemoconcentración.

8. ¿Cuándo se considera que se trata de una pancreatitis aguda grave? ¿Cuándo solicito valoración por la UVI?

El 15-25% de las PA serán graves, y de éstas el 33% presentará infección de la necrosis. Según el consenso de Atlanta de 1992 una PA es grave cuando existe fallo orgánico y/o complicaciones locales, además de presentar factores pronósticos de mala evolución clínica (APACHE II > 8, Ranson > 3). Como fallo orgánico se acepta: shock (hipotensión < 90 mgHg), insuficiencia respiratoria (PaO₂ < 60 mm Hg), fallo renal (creatinina > 2 mg/dl) y sangrado intestinal (> 500 mL en 24 horas). Las complicaciones locales incluyen la formación de pseudoquistes, abscesos, necrosis pancreática mayor de 3 cm o del 30% de la glándula.

Debemos solicitar valoración por la UCI ante la presencia de SIRS, fallo orgánico, comorbilidad importante, hemoconcentración o cuando utilicemos una escala de predicción de gravedad y ésta clasifique la pancreatitis como grave. Por tanto, vigilaremos la aparición de hipotensión, hipoxia, taquipnea, delirium, sangrado gastrointestinal, azoemia, hemoconcentración y oliguria.⁵

RESPUESTA:

- La PA es grave cuando hay fallo orgánico y/o complicaciones locales (necrosis >30%, absceso, pseudoquiste) o cuando utilizamos un sistema de predicción de gravedad que así lo clasifique.

9. ¿Es realmente necesaria la reposición de líquidos de forma abundante? ¿Qué cantidad de líquidos administrar? ¿Qué tipo de sueroterapia (fisiológico, glucosado, lactato)?

La fluidoterapia abundante previene la necrosis¹². Si administramos menos de 2,5 l/día obtenemos peores resultados, aunque más de 4 litros parece asociarse con mayores complicaciones cardiorrespiratorias.

Se recomienda utilizar un bolo de 20cc/kg a pasar en 60-90 minutos. Posteriormente 250-300cc/h (6-7 litros al día) las primeras 48 horas, si no existen problemas cardíacos, para mantener una diuresis > 0,5cc/kg/h.

En general se prefieren los cristaloides, reservándose los coloides para situaciones determinadas (concentrados de hematíes en hematocritos por debajo de 25%, albúmina cuando la concentración de ésta en sangre es menor 2g/dl).⁵ Un estudio de 2011 comparó el uso de ringer lactato vs. suero salino obteniendo una disminución en la tasa de SIRS en los pacientes tratados con ringer lactato, probablemente en relación a mejor perfil ácido-base.¹² (Nota: ringer lactato incluye 5 mEq de K en cada 500cc, además de calcio y otros iones, por lo que debemos tenerlo en cuenta a la hora de suplementar con ClK).

Para valorar si la reposición con líquidos es adecuada deben controlarse las constantes vitales, la diuresis, el hematocrito y su evolución, la función renal y los electrolitos.⁷

Un estudio de 2010 estudió el impacto de la fluidoterapia y concluyó que se debe administrar más de 2,5 litros en 24 horas y que en el primer día se debe reponer más del 30% de la necesidad del paciente. Además los pacientes que requieren más de 4,5L al día pueden asociar mayor riesgo de complicaciones cardiorrespiratorias.

RESPUESTA:

- Debemos mantener una diuresis > 0,5 mL/kg/h mediante una buena reposición con cristaloides, preferiblemente ringer lactato.
- Podemos ayudarnos del hematocrito y BUN/creatinina e iones para saber cual esta siendo el resultado.
- Se recomienda una reposición abundante de líquidos (> 2,5 L/día, si no hay contraindicación, unos 200cc/h al menos durante las primeras 24 horas).
- Se debe administrar un bolo de unos 20cc/Kg de cristaloides en los primeros 30-90 minutos.

10. ¿Es normal que aparezca fiebre en la evolución de la enfermedad? ¿Qué debemos hacer ante su aparición?

Durante los días iniciales o durante la evolución de la PA puede aparecer fiebre, además de leucocitosis y fallo orgánico, situación en la que sería aconsejable instaurar tratamiento antibiótico. En cualquier caso, ante estos datos debemos realizar hemo y urocultivos, así como cultivos de la necrosis pancreática (mediante PAAF guiada por TAC) para investigar el origen de la fiebre. Si no identificamos microbiológicamente el origen de la infección es recomendable retirar los antibióticos (imipenem o meropenem).⁷

RESPUESTA:

- Es normal que aparezca fiebre y leucocitosis, motivo por el que se puede poner antibioterapia empírica hasta ver resultados de hemo y urocultivos/cultivo de necrosis pancreática. Si no hay evidencia microbiológica de infección debemos retirarlos.

11. ¿En qué momento considerar el soporte nutricional? ¿Nutrición enteral vs. Parenteral? ¿Nasogástrica vs. Nasoyeyunal?

Si sospechamos que el paciente va a estar en ayunas más de siete días (pancreatitis graves, por ejemplo) debemos iniciar el soporte nutricional, a ser posible en menos de 72 horas. Se prefiere el uso de nutrición enteral frente al parenteral por la menor incidencia de complicaciones asociadas a la nutrición parenteral (sepsis por infección del catéter, neumotórax, flebitis, trombosis venosa) que llegan a ocurrir hasta en el 2% de los pacientes con este tipo de nutrición. Existen 4 meta-análisis que sugieren una menor mortalidad, menor tasa de fallo multiorgánico, infecciones sistémicas y necesidad de cirugía.¹³

Se prefiere colocar una sonda nasoyeyunal bajo control radiológico o endoscópico más allá del ángulo de Treitz. Se puede aceptar como alternativa el uso de una sonda nasogástrica de colocación es más sencilla, ya que existe un estudio controlado que comparó ambas estrategias sin encontrar diferencias relevantes en la evolución clínica de los pacientes.¹⁴

La nutrición parenteral se debe iniciar en pacientes que no toleran la nutrición enteral (vómitos, volúmenes residuales intragástricos > 400cc, diarrea) o en los que no se consigue cumplir con los requisitos mínimos nutricionales en dos días.

RESPUESTA:

- Debemos instaurar soporte nutricional enteral en los pacientes que vayan a estar en ayunas más de 7 días, preferiblemente en las primeras 72 horas, mediante sonda nasoyeyunal o nasogástrica.
- La nutrición parenteral total se reserva para situaciones de intolerancia a la nutrición enteral.

12. ¿Cuándo se puede iniciar la tolerancia oral? ¿Cómo debemos iniciarla y progresarla?

En pancreatitis leve se puede iniciar tolerancia una vez que no haya íleo ni vómitos y el dolor esté mejorando, lo que suele ocurrir en 24-48 horas. Existen estudios que sugieren que la tolerancia inicial con dieta blanda de líquidos y progresión a sólidos desde que el paciente presenta una buena tolerancia a líquidos disminuye el tiempo de hospitalización y es igual de seguro que la tradicional tolerancia progresiva.

En pancreatitis moderadas o graves es frecuente que no haya una buena tolerancia oral, por la presencia de complicaciones locales (coleciones, inflamación, etc.). Estos pacientes suelen recibir nutrición enteral. La tolerancia por vía oral debe iniciarse una vez que las complicaciones locales se encuentran en resolución y la progresión debe hacerse según tolerancia de cada paciente.

La dieta al iniciar la tolerancia debe ser pobre en grasas (< 30% de las calorías), pudiéndose iniciar la tolerancia sin necesidad de realizar diferentes fases.³

RESPUESTA:

- Cuando haya cesado el dolor y el íleo paralítico (normalmente 24-48 h).
- Se puede iniciar una dieta baja en grasas directamente tras comprobar la tolerancia a líquidos.

13. ¿Cuándo debemos indicar una prueba de imagen? ¿Cuál?

El TAC abdominal es la mejor prueba de imagen para confirmar el diagnóstico de PA (a menudo utilizado como gold estándar para el diagnóstico), así como para evidenciar la presencia de complicaciones o determinar la gravedad del episodio.

El TAC abdominal debe realizarse en pacientes con sospecha de PA grave a las 48-72 horas y pacientes que presenten deterioro a lo largo de su evolución a los 6-10 días o presenten en este tiempo fallo orgánico persistente o sepsis pudiéndose repetir otro TAC.³

La ecografía abdominal tiene una exactitud diagnóstica de necrosis pancreática del 73% frente al 90% del TAC. Además, no sólo no detecta adecuadamente la presencia de necrosis pancreática, sino que la ecografía a menudo no es de ayuda en el diagnóstico de PA.³

Ante la ausencia de mejoría con el tratamiento conservador o la sospecha de complicaciones debemos solicitar un TAC. Existen estudios en humanos y animales que sugieren que un TAC con contraste intravenoso en las primeras 24 horas puede empeorar el pronóstico del episodio. Sin embargo, el TAC abdominal en las primeras 24 horas está indicado si sospechamos que puede existir otra causa del cuadro clínico diferente de una PA, pero no para valorar la gravedad o si existe necrosis, ya que ésta tarda en aparecer hasta 72 horas y podríamos subestimar la gravedad de la PA⁵. Además los hallazgos no van a cambiar el manejo del paciente en la mayoría de los casos. Si queremos descartar otras patologías el TAC sin contraste podría ser una alternativa intermedia en las primeras 24-72 horas.

La RMI y la colangiografía parecen ser igual o más eficaces en la gradación de la gravedad y sus complicaciones, pero su uso se ve limitado por su menor disponibilidad.

RESPUESTA:

- La mejor técnica para establecer el diagnóstico y valorar la gravedad de la PA es el TAC abdominal con contraste intravenoso.
- Debemos retrasar su realización hasta 72 horas para valorar mejor la extensión de una posible necrosis. Sólo en caso de duda diagnóstica debemos realizar un TAC antes de las 72 primeras horas.
- Si el paciente no está mejorando clínicamente también está indicado un TAC.

14. ¿Cuándo debemos instaurar tratamiento antibiótico? ¿Cuál?

El uso de antibióticos de forma profiláctica es muy controvertido, pero su uso de forma empírica no parece adecuado. La teoría más aceptada es que deben utilizarse ante la presencia de necrosis pancreática en más del 30% de la superficie pancreática, y no por más de 14 días porque existe riesgo de sobre infección por hongos. Otros autores creen que ante la presencia de necrosis (sea cual sea su tamaño) el uso de antibióticos está indicado³.

La necrosis estéril no requiere tratamiento antibiótico y las colecciones no precisan tratamiento si no se encuentran infectadas o producen obstrucción de órganos vecinos.^{5,7}

RESPEUSTA:

- Imipenem en caso de necrosis pancreática extensa (>30% de la glándula).
- Ante la presencia de fiebre, y signos de infección sistémica, se puede pautar antibioterapia de forma empírica hasta confirmación microbiológica de la infección, suspendiéndose si los cultivos son negativos.

15. ¿Cuándo recurriremos al tratamiento quirúrgico?

La cirugía ha sido el tratamiento de elección de la necrosis infectada durante años, sobre todo si existen signos de sepsis.

La cirugía no debe indicarse en pacientes con PA leve o necrosis estéril, salvo que una gran necrosis produzca síntomas (obstrucción intestinal) o haya un fallo multiorgánico persistente a pesar de un tratamiento conservador óptimo³, además se podrían valorar el drenaje percutáneo o endoscópico.^{5,7}

Tampoco debe indicarse en los primeros 14 días de evolución, ya que se asocia a un aumento de la mortalidad. Preferiblemente no antes de la 3ª semana.⁷

Existe un estudio multicéntrico aleatorizado que demuestra que el abordaje secuencial mediante drenaje percutáneo o endoscópico transgástrico de la necrosis infectada y si este fracasa una cirugía retroperitoneal mínimamente invasiva (“step-up approach”), disminuye las complicaciones mayores y la mortalidad comparado con el abordaje clásico de la necrosectomía abierta.¹⁵

RESPUESTA:

- La cirugía debe indicarse en necrosis infectada, fallo multiorgánico persistente a pesar de tratamiento médico óptimo o síntomas como obstrucción, preferiblemente pasadas 3 semanas del inicio de la PA.
- En la actualidad se recomienda el drenaje percutáneo o endoscópico de la necrosis pancreática y si esto fracasa una necrosectomía retroperitoneal mínimamente invasiva (centros con experiencia).

16. ¿Cuándo está indicada la colecistectomía? ¿En qué momento debe realizarse?

En PA de origen biliar la colecistectomía debe realizarse si es posible durante el mismo ingreso hospitalario, y si no es posible, en no más de 2-4 semanas.⁵

Tras un alta hospitalaria PA de origen biliar sin colecistectomía el 30-50% sufrirá un nuevo episodio de PA (108 días después de media).

En PA graves se debe esperar a que se recupere clínicamente el paciente y la inflamación disminuya.³

RESPUESTA:

- PA de origen biliar, preferiblemente durante el mismo ingreso o al menos en 2-4 semanas.
- Si la PA es grave esperar a que la situación clínica sea favorable, se reabsorban las colecciones y la inflamación disminuya.

17. ¿Cuándo está indicada la CPRE? ¿En qué momento debe realizarse?

En presencia de PA y colangitis aguda concomitante se recomienda realizar CPRE en las primeras 24 horas. Si existe fallo orgánico en el seno de una PA grave también se recomienda una CPRE en las primeras 24 horas.¹

Si sospechamos firmemente que existe una coledocolitiasis en el contexto de una PA (hiperbilirrubinemia, dilatación persistente de la vía biliar o coledocolitiasis) la CPRE debe realizarse en 72 horas.

En pacientes con una PA en los que sospechamos un origen biliar pero no sospechamos coledocolitiasis la realización de una esfinterotomía en el momento agudo es controvertida. Sin embargo, en pacientes que no son buenos candidatos a cirugía con una PA de origen biliar se puede realizar esfinterotomía aunque no exista o se sospeche coledocolitiasis, como opción para prevenir nuevos episodios en el futuro.⁵

RESPUESTA:

- Ante PA de origen biliar con colangitis o fallo orgánico (24h).
- Ante PA biliar con dilatación de la vía biliar, aumento de bilirrubina o coledocolitiasis (72h).

- En malos candidatos quirúrgicos para colecistectomía se puede realizar esfinterotomía para prevenir futuros episodios.

18. ¿Cuándo está indicada la realización de una ecoendoscopia?

Se recomienda valorar la posibilidad de utilizar EUS (vs. ColangioRM) antes de la colecistectomía en las PA de origen biliar sin colangitis ni sospecha de obstrucción de la vía biliar, ya que se considera a estos pacientes como de riesgo intermedio para coledocolitiasis.¹⁶

La EUS tiene una capacidad diagnóstica de coledocolitiasis en pacientes con PA del 97-100% y ya que sólo un 18-33% de las PA biliares tiene coledocolitiasis parece indicado descartar su presencia mediante EUS antes de indicar una CPRE.¹⁶

Un estudio canadiense demostró que la EUS es más coste-efectiva que RM y CPRE en PA leve y grave en el estudio de coledocolitiasis.

También tiene un papel en las PA idiopáticas recurrentes con una eficacia diagnóstica del 30 al 80% incluyendo diagnósticos de colelitiasis, microlitiasis, barro biliar, páncreas divisum, tumores mucinosos y pancreáticos y pancreatitis crónica.¹⁷

RESPUESTA:

- En pacientes que han sufrido una PA biliar (riesgo moderado de coledocolitiasis) se podría valorar la posibilidad de realizar una EUS previa a la colecistectomía.
- En pacientes con PA idiopática.
- Para el tratamiento de algunas complicaciones locales (drenaje de colecciones...).

19. ¿Cuáles son las complicaciones más frecuentes?

Debemos diferenciar entre colecciones (fase más temprana de la PA) y pseudoquiste, que es una colección organizada sobre la que se ha organizado una pared, situación que tarda en aparecer 4-6 semanas. El pseudoquiste asintomático no requiere tratamiento ya que la mayoría se reabsorbe espontáneamente. El tratamiento de primera línea, cuando dan síntomas o crecen, es el drenaje percutáneo o transpapilar. Es importante conocer su relación con el conducto de Wirsung, ya que los que comunican con éste se pueden tratar mediante la colocación endoscópica de una prótesis pancreatoduodenal.

Los abscesos (pseudoquistes infectados) deben drenarse de forma urgente por drenaje percutáneo o endoscópico.

RESPUESTA:

- Pseudoquiste.
- Absceso.
- Necrosis estéril e infectada.

BIBLIOGRAFIA:

1. Banks PA, Freeman ML; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Oct;101(10):2379-400.
2. Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:1863.
3. Pezzilli R, Zerbi A, Di Carlo V, Bassi C, Delle Fave GF; Working Group of the Italian Association for the Study of the Pancreas on Acute Pancreatitis. Practical guidelines for acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(5):523-35.
4. Steinberg WM, Goldstein SS, Davis ND, et al. Diagnostic assays in acute pancreatitis. A study of sensitivity and specificity. *Ann Intern Med* 1985; 102:576.
5. Forsmark CE, Baillie J; AGA Institute Clinical Practice and Economics Committee; AGA Institute Governing Board. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007 May;132(5):2022-44.
6. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, et al. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006; 93:738.
7. Navarro S, Amador J, Argüello L, Ayuso C, Boadas J, de Las Heras G, Farré A, Fernández-Cruz L, Ginés A, Guarner L, López Serrano A, Llach J, Lluís F, de Madaria E, Martínez J, Mato R, Molero X, Oms L, Pérez-Mateo M, Vaquero E; Club Español Biliopancreático para el Tratamiento de la Pancreatitis Aguda. Recommendations of the Spanish Biliopancreatic Club for the Treatment of Acute Pancreatitis. Consensus development conference. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jun-Jul;31(6):366-87.
8. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006; 6:206.
9. Muddana V, Whitcomb DC, Khalid A, et al. Elevated serum creatinine as a marker of pancreatic necrosis in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:164.
10. Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. High serum creatinine in acute pancreatitis: a marker for pancreatic necrosis? *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1196.
11. Wu BU, Bakker OJ, Papachristou GI, Besselink MG, Repas K, van Santvoort HC, Muddana V, Singh VK, Whitcomb DC, Gooszen HG, Banks PA. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis: an international validation study. *Arch Intern Med*. 2011 Apr 11;171(7):669-76.

12. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's Solution Reduces Systemic Inflammation Compared With Saline in Patients With Acute Pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 May 12. [Epub ahead of print]
13. Al-Omran M, Albalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD002837.
14. Eatock FC, Chong P, Menezes N, et al. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:432.
15. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, Hofker HS, Boermeester MA, Dejong CH, van Goor H, Schaapherder AF, van Eijck CH, Bollen TL, van Ramshorst B, Nieuwenhuijs VB, Timmer R, Laméris JS, Kruyt PM, Manusama ER, van der Harst E, van der Schelling GP, Karsten T, Hesselink EJ, van Laarhoven CJ, Rosman C, Bosscha K, de Wit RJ, Houdijk AP, van Leeuwen MS, Buskens E, Gooszen HG; Dutch Pancreatitis Study Group. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*. 2010 Apr 22;362(16):1491-502.
16. ASGE Standards of Practice Committee, Maple JT, Ben-Menachem T, Anderson MA, Appalaneni V, Banerjee S, Cash BD, Fisher L, Harrison ME, Fanelli RD, Fukami N, Ikenberry SO, Jain R, Khan K, Krinsky ML, Strohmeyer L, Dominitz JA. The role of endoscopy in the evaluation of suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jan;71(1):1-9.
17. ASGE Standards of Practice Committee, Gan SI, Rajan E, Adler DG, Baron TH, Anderson MA, Cash BD, Davila RE, Dominitz JA, Harrison ME 3rd, Ikenberry SO, Lichtenstein D, Qureshi W, Shen B, Zuckerman M, Fanelli RD, Lee KK, Van Guilder T. Role of EUS. *Gastrointest Endosc*. 2007 Sep;66(3):425-34.