

Atención Farmacéutica en Casos Clínicos

**Desde la perspectiva
de las guías de práctica clínica**

Tomo III Patología digestiva

Acreditado por la SEFH

Edita: Iberoprinter

ISBN: 978-84-606-7600-3

Depósito Legal: S. 164-2015

Atención Farmacéutica en Casos Clínicos

Tomo III Patología digestiva

Coordinado por:

María Mejía Recuero

Gema Marcos Pérez

Dolores Barreda Hernández

Servicio de Farmacia. Hospital Virgen de la Luz.

Gerencia de Atención Integrada. Cuenca.

Castilla-La Mancha.

ÍNDICE

TOMO III: PATOLOGÍA DIGESTIVA

1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal..... 9

Autores: María Mejía Recuero, Lidia Recuero Galve, Julia Sánchez Gundín.

Revisor: Gema Marcos Pérez. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

2. Cirrosis Hepática 25

Autores: Alberto Martín Siguero, María Teresa Franco Sereno, Cristina Blázquez Romero.

Revisor: María Luisa Moreno Perulero. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

3. HEMORRAGIA DIGESTIVA..... 43

Autores: Beatriz Casamayor Lázaro, Dolores Iturgoyen Fuentes, Sara Domínguez Herencias

Revisor: Beatriz González Joga. Hospital Universitario de Talavera.

4. Encefalopatía Hepática 55

Autores: Elena Jerez Fernández, Elisa Zamora Ferrer, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra.

Revisor: María Dolores Fraga Fuentes. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

5. Síndrome de Intestino Corto 65

Autores: Beatriz Bonaga Serrano, Sergio Plata Paniagua, Nuria Monteagudo Martínez.

Revisor: Ana Valladolid Walsh. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

6. Intolerancia Alimentaria..... 79

Autores: Esther Domingo Chiva, Gregorio Romero Candel, Marca Díaz Rangel.

Revisor: María Rosa Garrigues Sebastián. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

7. Pancreatitis 95

Autores: Ana Isabel Fernández Marchante, María Belén Muñoz Cejudo; María del Mar Alañón Pardo.

Revisor: Moreno Perulero María Luisa. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

8. Síndrome de Intestino Irritable..... 115

Autores: María Blanco Crespo, Mónica Gasanz Garicochea, Lorena Ruiz González, María Sánchez de Castro.

Revisor: Marta Blasco Guerrero. Hospital General Universitario de Guadalajara.

9. Síndrome de Zollinger-Ellison..... 129

Autores: Guadalupe Sevilla Santos, Noelia Moreno Nieto, Alejandro Marcos de la Torre.

Revisor: Alicia Lázaro López. Hospital General Universitario de Guadalajara.

10. Fallo Hepático 141

Autores: Cristina Bustos Morell, Nuria Labrador Andújar.

Revisor: Marta García Palomo. Complejo hospitalario de Toledo.

PROLOGO

«Quien no quiera llegar a más, no llegará a nada»

Miguel de Unamuno,

RECTOR EMÉRITO DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

En la sociedad del conocimiento no es suficiente con la formación académica. Mc. Clelland afirmaba que desempeñar bien el trabajo dependía más de las características propias de las personas que de su curriculum vitae, conocimientos y experiencias. Demostró que un profesional de primera se distingue en una amplia variedad de competencias de inteligencia emocional.

Cuando el período de la formación de residentes en Farmacia Hospitalaria pasó de 3 a 4 años, no significaba sólo un año más, era un cambio cualitativo que implicaba pasar a la Clínica, integrarse en los equipos multidisciplinares teniendo al paciente como centro y “saliendo” de la Farmacia, pudiendo ser el líder de un caso clínico en sesión clínica y más tarde en publicaciones.

Las competencias y las habilidades han tenido que adquirirse y así hoy tenemos la satisfacción de presentar esta monografía de casos clínicos liderados por el Servicio de Farmacia de Cuenca, realizada por residentes de Farmacia Hospitalaria de Castilla La-Mancha, tutorizados por Farmacéuticos Especialistas en Farmacia Hospitalaria .

Se muestra el nuevo perfil profesional de Farmacéuticos competentes, con conocimientos y capacidad de interaccionar con pacientes, médicos y otros profesionales en un camino hacia el profesional Farmacéutico como el experto en medicamentos, capaz de poner los conocimientos adquiridos, habilidades y competencias al servicio de una asistencia sanitaria de calidad, en busca de la excelencia.

Sólo queda agradecer el esfuerzo y trabajo de todos los compañeros, Farmacéuticos Residentes, (FIRs), y Facultativos Especialistas, (FEA), que han colaborado en la III edición de casos clínicos que ahora se publica.

Mi felicitación a los autores, profesionales de primera.

DOLORES BARREDA HERNÁNDEZ

*Jefe de Servicio . Especialista en Farmacia Hospitalaria
Servicio de Farmacia.Gerencia de Atención Integrada. Cuenca*

1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Autores: María Mejía Recuero, Lidia Recuero Galve, Julia Sánchez Gundín.

Revisor: Gema Marcos Pérez. Hospital Virgen de la Luz. Cuenca.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de trastornos inflamatorios intestinales crónicos de etiología desconocida en el que contribuyen factores genéticos y ambientales. Cursa con brotes intermitentes de inflamación y remisión.

La EII engloba colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC), presentando ambas una mayor incidencia entre los 20-40 años. Los principales factores en el manejo de la enfermedad son: tratamiento farmacológico, dieta, deshabitación tabáquica y cirugía.

a. Diagnóstico

Basado en la anatomía patológica, pruebas de laboratorio (reactantes de fase aguda, niveles de hemoglobina y de hierro, etc.), radiológicas y manifestaciones clínicas:

- Digestivas: diarrea, dolor abdominal, tenesmo.
- Generales: fiebre, pérdida de peso.
- Extradigestivas: artritis, lesiones cutánea.

La CU se caracteriza por diarrea y hematoquecia, pudiendo llegar a colitis fulminante (más de seis deposiciones al día, sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia). La complicación más grave es el cáncer.

La sintomatología de la EC se basa en diarreas crónicas dolorosas de más de seis semanas, con tenesmo o incontinencia y acompañada, ocasionalmente, de sangre o moco. Las complicaciones que pueden aparecer son estenosis, abscesos o fístulas.

Las características diferenciales de ambas patologías se presentan en la tabla I 1:

Tabla I: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES DE CROHN

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Segmento	Colon-recto	Boca-ano
Inflamación	Continua	Discontinua
Capa	Mucosa	Transmural
Histología	Úlceras	Granulomas
Afectación	Pancolitis (60%)	Ileocólica (70%)
	Colon izquierdo (25%)	Ileal (20%)
	Recto (15%)	Cólica (10%)
Diarrea	Severa	Moderada
Anorexia	Leve-moderada	Severa
Masa abdominal palpable	Rara	Frecuente
Endoscopia	Hemorragias, friabilidad, pseudopólipos	Aftas, empedrado, no friabilidad

b. Clasificación de la EII

Es esencial valorar la gravedad y la localización del cuadro clínico. Para ello, se utilizan varios criterios:

CU: clasificación de Montreal, detallada en Tabla II ²:

Tabla II: CLASIFICACIÓN DE MONTREAL

Extensión	
E1	<i>Proctitis ulcerosa</i> : afección limitada al recto.
E2	<i>Colitis izquierda o distal</i> : afección limitada al colon izquierdo.
E3	<i>Colitis extensa (pancolitis)</i> : afección más allá del ángulo esplénico.
Gravedad	
S0	Colitis en remisión o silente: sin síntomas.
S1	<i>Colitis leve</i> : ≤ 4 deposiciones al día con sangre, leucocitosis, taquicardia, anemia.
S2	<i>Colitis moderada</i> : intermedia entre leve y grave.
S3	<i>Colitis grave</i> : ≥ 6 deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia, afección sistémica grave.

EC: Clasificación en función del Índice de Actividad (CDAI, Crohn's Disease Activity Index), en Tabla III ³:

Tabla III: CLASIFICACIÓN DEL ÍNDICE DE ACTIVIDAD	
Leve- Moderada	Pacientes no hospitalizados, toleran sólidos y líquidos, sin signos de deshidratación ni obstrucción intestinal. < 10% de pérdida de peso.
Moderada-Grave	Pacientes con fracaso terapéutico para enfermedad leve-moderada. Pérdida > 10% de peso, dolor abdominal, náuseas o vómitos intermitentes con posible anemia significativa.
Grave	Paciente caquéctico o índice de masa corporal < 18 u obstrucción intestinal o absceso o síntomas persistentes a pesar del tratamiento intensivo.

c. Nutrición ⁴

La malnutrición es una complicación común de la EII, describiéndose deficiencias nutricionales o incapacidad para mantener el peso ideal en un alto porcentaje de pacientes.

Para disminuir el riesgo de desnutrición, se recomienda realizar cribado. Así se identifican pacientes en riesgo, permitiendo iniciar tratamiento nutricional adecuado.

Los déficits nutricionales más comunes son: vitamínicos (vitaminas A, E, C, B₁₂, D, niacina y K), cobre, calcio, ácido fólico, homocisteína, hierro, proteínas, magnesio, selenio y zinc.

La nutrición enteral (NE) es normalmente el tratamiento de elección, frente a la nutrición parenteral (NP), indicada sólo si no es posible controlar las necesidades energético-proteicas mediante NE o por contraindicación de la misma en caso de: íleo paralítico, obstrucción/perforación intestinal, hemorragia digestiva, fístulas intestinales de alto flujo, sepsis intraabdominal y megacolon tóxico.

2. TRATAMIENTO

a. Colitis ulcerosa

El tratamiento debe ajustarse al paciente valorando la gravedad, localización y manifestaciones extraintestinales. El algoritmo de tratamiento de la CU se detalla en la Figura I ^{5,6}:

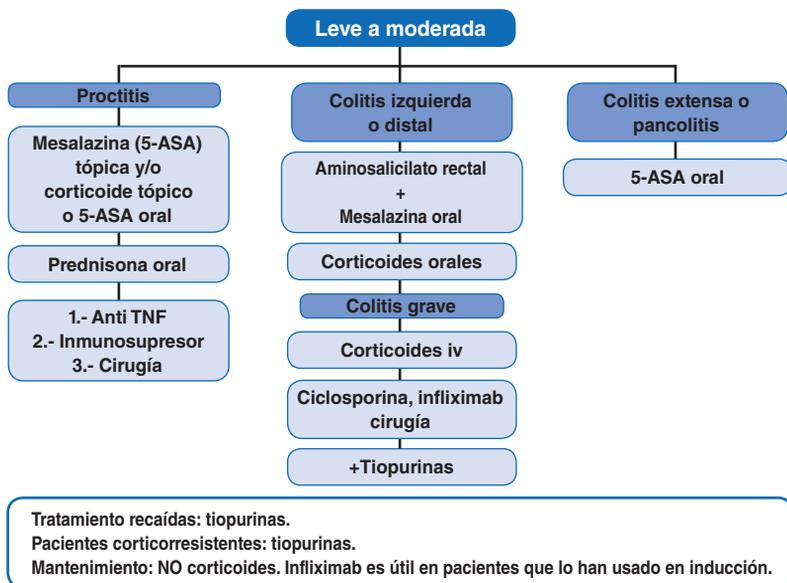


Figura I: Algoritmo de tratamiento de Colitis ulcerosa

b. Enfermedad de Crohn

Detalle de tratamiento de EC en Tabla IV ⁷⁸

Tabla IV: TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE CROHN					
	Ileocecal	Colónica	Intestino	Esofágica y duodenal	Perianal
Leve moderada	Budesonida	Sulfasalazina / corticoides iv	Corticoides iv + tiopurinas / metotrexato	Inhibidores bomba protones	Metronidazol / ciprofloxacino
Moderada grave	Budesonida oral + tiopurinas o metotrexato	Anti-TNF α		Corticoides iv + tiopurinas o metotrexato	Anti-TNF α
Grave	Corticoides iv	Anti-TNF α		Infliximab	Anti-TNF α
Fulminante	Cirugía (considerar siempre que exista EC localizada)				
	Si: -Fracaso terapéutico -Resistencia a corticoides		1.-Anti-TNF α	2.- Añadir tiopurinas o metotrexato	3.- Cirugía

Tratamiento recaídas: corticoides + tiopurinas o metotrexato. Añadir anti-TNF α si recaída moderada/grave.

Mantenimiento de la remisión: tiopurinas o metotrexato. No corticoides. Añadir antiTNF α si han sido necesarios para inducir remisión.

El objetivo del tratamiento es la remisión del brote de actividad y lograr que los pacientes permanezcan asintomáticos reduciendo el número y la duración de recaídas. Los fármacos se utilizarán de manera escalonada en función de la actividad, localización y tipo de enfermedad.

I. Aminosalicilatos ⁹

- Mesalazina ó ácido 5-aminosalícílico: las distintas presentaciones comercializadas se especifican en la tabla V.

Forma farmacéutica	Indicación	Posología
Comprimidos gastrorresistentes	Fase aguda y mantenimiento de remisión de CU y EC	500mg/8h Antes de las comidas.
Comprimidos de liberación prolongada	Inducción de remisión CU activa leve-moderada. Mantenimiento de remisión.	2,4-4,8g/día Mantenimiento 2,4g/día
Supositorio	Fase aguda CU distal (proctitis y proctosigmoiditis). Remisión CU	Máximo tres administraciones al día, la última antes de acostarse
Enema	Fase aguda de proctitis y colitis extensa/pancolitis	1g/24h
Espuma rectal	Tratamiento de CU distal	Afectación rectosigmoidea 1g/24h (4-6 semanas) Afectación colon descendente 2g/24h (4-6 semanas)

Efectos adversos (EA): tumefacción y dolor abdominal.

- Sulfasalazina: asociación de mesalazina+sulfamida (sulfapiridina). Las bacterias de la flora intestinal la disocian en el colon, atribuyéndose su

acción farmacológica a la mesalazina y los EA a la sulfamida, destacando: náuseas, pérdida del apetito, alteraciones gástricas.

Dosis Recomendada (DR):

↘ EC colónica activa: 3-6g/día.

↘ Ataques agudos de CU:

Leves-moderados: 1 g en 3-4 dosis/día.

Severos: 1-2g en 3-4 dosis/día.

↘ Remisión de CU: 1g en 2-3 dosis/día. Si empeoramiento: 1-2g en 3-4 dosis/día.

Contraindicaciones: porfiria aguda intermitente, obstrucción intestinal o urinaria y niños menores de 2 años (riesgo de Kernicterus).

II. Corticoides ¹⁰

Fármacos de elección para la remisión de los brotes moderados-severos de la EII. No son eficaces en el mantenimiento de EII, por lo que una vez inducida la remisión, deben retirarse.

Su mecanismo de acción parece estar relacionado con la modulación de la respuesta inmune e inhibición de la producción de citoquinas. El fármaco por excelencia es budesonida, al presentar elevada potencia antiinflamatoria, escasa biodisponibilidad sistémica y menor incidencia de EA.

– Budesonida oral: empleada en la inducción de la remisión de EC leve-moderada que afecte al ileon y/o colon descendente.

DR: 9mg/día en una única toma matutina, un máximo de 8 semanas.

– Budesonida rectal: empleado en CU que afecta al colon sigmoide y descendente y recto.

DR: 2mg antes de acostarse durante 4 semanas. Si no remite la colitis, puede prolongarse un máximo de 8 semanas.

Los siguientes corticoides empleados en el tratamiento de CU no tienen la indicación recogida en ficha técnica, pero su uso está muy extendido.

– Metilprednisolona iv: 60mg/24h. Menor incidencia de EA mineralocorticoides.

– Hidrocortisona iv: 100mg/6h.

– Prednisona: 60mg/24h vo en CU activa leve-moderada.

Complicaciones asociadas al uso de corticoides:

- Corticodependencia: recomendado cambio a ciclosporina en pacientes que no respondan al tratamiento.
- Mayor necesidad de cirugía y probabilidad de infección.
- Necesidad de desescalada terapéutica (disminución riesgo de crisis hipoadrenal).
- Alta incidencia de EA: hipertricosis, síndrome de cushing, hipertensión, osteoporosis y cataratas. Por lo que su uso crónico está contraindicado.

III. Inmunosupresores ⁹

- Ciclosporina: DR en CU severa-fulminante en pacientes corticorresistentes: 4 mg/Kg/día iv. Si la enfermedad se controla con el tratamiento iv, realizar terapia secuencial, administrando concomitantemente azatioprina o 6-mercaptopurina.

No se recomienda su uso en pacientes con EC activa.

EA: neurotoxicidad, aumento del riesgo de desarrollo de linfomas o alteraciones linfoproliferativas.

- Tacrólimus: eficacia y EA similares a ciclosporina. Mejor biodisponibilidad oral.

DR: 0,15 mg/kg/día, con ajuste posterior según niveles plasmáticos.

- Metotrexato: tratamiento de EC activa moderada-severa e inducción de la remisión.

DR: 25mg/semanal intramuscular hasta 16 semanas, seguido de 15mg/semanal. Recomendable monitorización.

Aunque la vía intramuscular ha demostrado eficacia en EC, la vía oral es la preferida por los pacientes.

EA: hepatotoxicidad, toxicidad pulmonar y supresión medular.

- Azatioprina: tiopurina indicada en EII moderada-grave, eficaz como alternativa en pacientes corticodependientes. Puede utilizarse en pacientes con brotes severos o aquellos que requieren un retratamiento con corticosteroides dentro del mismo año.

Efectiva en el tratamiento de la remisión de la EC y en el tratamiento de las fístulas entéricas o perianales.

DR: 2-3 mg/kg/día, ajustándose según necesidades clínicas y tolerancia hematológica.

Tras 4 años de remisión puede considerarse su suspensión.

- Mercaptopurina: metabolito activo de la azatioprina. Alternativa en el tratamiento de EC refractaria a terapia convencional.

DR: 0,75-1,5 mg/kg/día, ajustándose según recuento hematológico, pudiendo aumentarse hasta 2,5 mg/kg/día.

Se recomienda prolongar el tratamiento con azatioprina y 6-mercaptopurina al menos 12 meses.

EA: náuseas, malestar general, infecciones, hepatitis y mielosupresión.

IV. Antibioterapia ¹⁰

Sólo está indicada en sepsis y tratamiento de los síntomas atribuibles a crecimiento bacteriano o enfermedad perineal. No está recomendado su uso rutinario.

- Metronidazol: hasta 20 mg/kg/día en varias dosis.
- Ciprofloxacino: 500-750mg/12h vía oral.

V. Anti-TNF α ^{9,11}

Los medicamentos biológicos anti-TNF α marcan un antes y un después en la farmacoterapia de la EII.

Todos muestran similar eficacia y EA. Su elección depende de las preferencias del paciente, vía de administración, coste y disponibilidad de la medicación.

La falta de respuesta primaria a un primer antiTNF α implica la necesidad de retirar este fármaco dada la baja probabilidad de obtener respuesta clínica.

Por otra parte, el fallo primario suele asociarse a una menor probabilidad de respuesta a un segundo antiTNF α . Ante la falta de respuesta secundaria (empeoramiento clínico tras haberse constatado una respuesta inicial al tratamiento con antiTNF α) se contemplan dos opciones:

-Intensificación del tratamiento.

-Cambio de agente biológico, si bien, la menor eficacia de un segundo antiTNF hacen preferible la intensificación del tratamiento que el cambio de fármaco.

En cuanto al uso concomitante de antiTNF α e inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina y metotrexato) se ha demostrado que, en comparación con la monoterapia, el tratamiento combinado podría ofrecer beneficios como aumento de la eficacia clínica y reducción de la inmunogenicidad de los antiTNF α y, por tanto, mejorar el rendimiento a largo plazo del fármaco, pero incrementándose a su vez el riesgo de EA.

EA: reacciones anafilácticas, prurito y/o dolor en lugar de administración y reactivación de infecciones bacterianas y víricas por alteración del sistema inmune. Esto podría conllevar la reactivación de la tuberculosis en pacientes con el microorganismo latente, siendo importante la realización de la prueba de Mantoux previa al inicio de tratamiento. Ante una prueba positiva, debe iniciarse quimioprofilaxis con isoniazida 5 mg/Kg/día (dosis máxima: 300mg) hasta seis meses ¹¹.

Contraindicados en pacientes con infecciones graves (septicemia, abscesos o infecciones oportunistas) y en aquellos con insuficiencia cardiaca moderada-grave.

-Infliximab: las indicaciones para su utilización se indican en la Tabla VI:

Tabla VI: INDICACIÓN INFLIXIMAB EN EC Y CU	
EC	
Fistulizante	Pacientes no respondedores al tratamiento convencional
Moderada-grave:	Pacientes no respondedores a tratamiento con corticosteroides y/o inmunosupresores, sean intolerantes o tengan contraindicadas dichas terapias
CU	
Activa moderada-grave	Pacientes con respuesta inadecuada a corticoesteroides y 6-mercaptopurina o azatioprina, con intolerancia o tratamientos contraindicados DR: 5mg/kg en perfusión intravenosa durante dos horas en las semanas cero, dos y seis, continuándose cada ocho semanas.

Es un medicamento de Uso Hospitalario (UH), dispensado desde el Servicio de Farmacia Hospitalaria para su administración iv en Hospital de Día.

- Adalimumab: indicado en:

- EC activa moderada-grave en pacientes no respondedores a corticoesteroides y/o inmunosupresores.
- CU activa moderada-grave en pacientes con respuesta inadecuada a corticoesteroides y 6-mercaptopurina o azatioprina, con intolerancia o tratamientos contraindicados.

La posología en función de la EII se especifica en la Tabla VII.

Tabla VII: POSOLOGÍA DE ADALIMUMAB		
	EC	CU
Inicio	80mg semana 0 40mg semana 2	160mg semana 0 80mg semana 2
Si se precisa respuesta rápida	160mg semana 0 80mg semana 2	
Mantenimiento	40mg/quincenal	
Si respuesta insuficiente	40mg/semanal	

Es un medicamento UH que se dispensa de forma exclusiva en el ámbito hospitalario.

Se presenta en dispositivos para administración subcutánea (en la parte posterior del brazo, frontal de los muslos o vientre). Se trata de medicación termolábil, recomendándose atemperar 30 minutos antes de su administración.

3. CASO CLÍNICO

a. Motivo de consulta:

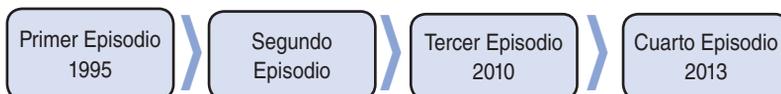
Septiembre 1995

Varón de 25 años que acude a urgencias tras presentar dolor abdominal y cólico durante un mes, diarrea líquida de hasta diez deposiciones al día, ocasionalmente con sangre, durante la semana previa. No presenta vómitos ni náuseas.

b. Antecedentes personales:

No fumador, bebedor moderado, sin antecedentes familiares de EII.

c. Evolución clínica y tratamiento:



Al ingreso, inicia tratamiento con dieta astringente y, de manera ocasional, loperamida 2mg vo y ciprofloxacino 200mg/12h iv, reduciéndose el número de deposiciones.

El segundo día de ingreso, todas las deposiciones son con sangre. No refiere artritis, dolor articular, lesiones cutáneas ni oculares.

En la colonoscopia se describe una mucosa eritematosa, edematosa y con erosiones en recto y colon. Además, se describen úlceras en “sacabocados” con fondo fibrinoso, diagnosticándose pancolitis ulcerosa moderada-severa.

Se realiza biopsia que revela intensa inflamación en la mucosa del colon, que desborda la muscular de la mucosa con formación de cúmulos linfoides. Abscesos crípticos. Regeneración del epitelio glandular y pérdida de células caliciformes. No se aprecian granulomas.

Durante el ingreso, se inicia tratamiento con:

- Metilprednisolona 60mg/12h iv.
- Dieta absoluta.
- NP total.

Mantiene febrícula vespertina y 10-12 deposiciones/día con sangre. Se inicia antibioterapia iv: ampicilina 1g/6h, metronidazol 500mg/8h y gentamicina 180mg/24h por picos febriles de hasta 38°C durante el tratamiento esteroideo.

A los ocho días de ingreso, presenta dolor y distensión abdominal con asas de colon moderadamente distendidas, por lo que se instaura aspiración nasogástrica intermitente. En las aspiraciones se detecta contenido hemático por sonda nasogástrica de descompresión y se realiza endoscopia, donde se observan lesiones de la mucosa gástrica.

Ante la mala respuesta al tratamiento se decide traslado a hospital de referencia (HR) para valorar tratamiento con ciclosporina y/o cirugía.

Tras valorar el caso, el HR prescribe 6-Mercaptopurina 75mg/24h vo, prednisona 50mg/12h vo y ciclosporina 175mg/12h vo, metamizol si dolor y abstención de alcohol y tabaco.

Un mes después del primer ingreso, el paciente acude a urgencias por picos febriles y reingresa. Tras evolución errática y empeoramiento, se decide nuevo traslado a HR, donde le realizan colectomía total e ileostomía.

En el postoperatorio se realiza nueva resección del área de yeyuno por aparición de fístula entero-cutánea con bajo débito. Nuevas fístulas precisan de cirugía con resecciones de intestino delgado y rectosigma, manteniendo tras las cirugías 100 cm de intestino delgado funcionante. Se realizan nuevas pruebas y es finalmente diagnosticado de EC.

Tras las intervenciones, el paciente no presenta actividad de su enfermedad ni síntomas extraintestinales hasta reaparición de fístula estercorácea a los tres años desde el primer ingreso, requiriendo nueva cirugía.

Como consecuencia del síndrome de intestino corto (SIC), y tras la yeyunostomía terminal, se prescriben varios complejos multivitámicos enriquecidos con minerales y NE polimérica, normocalórica, normoproteica y exenta de lactosa, gluten, purinas, colesterol y fibra. Además, se instauro tratamiento con suplemento de glutamina.

Mayo 2000

Desde la primera cirugía, el paciente presenta resección intestinal masiva, enfermedad fistulosa entero-cutánea y malabsorción, con yeyunostomía terminal y SIC.

Durante este año, sufre varios ingresos cortos por aumento del número de deposiciones, iniciándose en uno de ellos tratamiento con mesalazina supositorio 500mg/24h, azatioprina 50mg/24h vo. Además, en HR se inicia tratamiento con infliximab, desconociéndose dosis, pauta posológica y recomendaciones, manteniéndose la misma prescripción relativa a NE y suplementos nutricionales. Además, durante este periodo, se objetiva alteración hepática compatible con esteatosis hepática por malabsorción.

Durante la quinta administración de infliximab, el paciente presenta edema palpebral bilateral y en lengua, con cambios en el tono de voz (probable reacción de hipersensibilidad tipo I a infliximab) por lo que se suspende el tratamiento y se aumenta la dosis de azatioprina a 75mg/24h vo.

Posteriormente, se suspende azatioprina por intolerancia y cefalea.

Durante un periodo de diez años se mantiene estable con exacerbaciones de la enfermedad, pero manteniendo peso y sin tratamiento inmunomodulador de la EC.

Mayo 2010

La clínica del paciente empeora, con aumento del drenaje fistuloso, prescribiéndose adalimumab. Se realiza Mantoux, con resultado positivo, por lo que inicia tratamiento con isoniazida 300mg/24h durante nueve meses.

Tras la quimioprofilaxis se inicia inducción de adalimumab con 160mg en semana cero, 80mg en semana dos y dosis de mantenimiento de 40mg/quincenal. Empeora en pocos meses, intensificándose el tratamiento a 40 mg/semanal.

No refiere mejoría en la fístula, pero se mantiene tratamiento con ciprofloxacino y metronidazol para evitar brotes.

Permanece estable durante dos años, acudiendo a revisiones y manteniendo supuración por las fístulas.

Junio 2013

Dieciocho años después de la primera cirugía, ingresa por episodio febril y aumento de exudado por fístula. Se pautan varios ciclos de tratamiento antibiótico según antibiogramas, que alternan ertapenem 1g/24h iv con ciprofloxacino 400mg/12h iv. Se realizan varios intentos de sellado de la fístula con cianocrilato, no siendo efectivo.

Dada la pobre respuesta al tratamiento con adalimumab, se decide aumento de dosis a 80 mg/semanal durante dos meses. Tras nuevo fallo de la farmacoterapia se realiza otra resección del íleon terminal, fistula adyacente y cambio de malla.

Se reinicia tratamiento con adalimumab 40mg/quincenal tras la cirugía, que se suspende nuevamente por intervención quirúrgica maxilofacial, manteniéndose esta situación hasta el momento actual.

d. Discusión

Se trata de un varón joven que presenta alteraciones digestivas, iniciándose tratamiento con ciprofloxacino, quinolona ampliamente utilizada como profilaxis y tratamiento de infecciones gastrointestinales.

En la colonoscopia se evidencian características diferenciales que dirigen el diagnóstico a pancolitis ulcerosa y, dado el elevado número de deposiciones, es clasificada como moderada-severa.

Durante el ingreso se inicia tratamiento:

- Metilprednisolona 60mg/12h, indicado en CU severa, aunque a dosis mayores de las recomendadas.
- Dieta absoluta.
- NP: indicada en reposo digestivo durante un episodio de EC o CU. Resaltar que la NP a largo plazo puede producir atrofia de la mucosa intestinal (situación reversible con NE) y favorecer la translocación bacteriana a nivel intestinal, entre otras complicaciones. Por ello, las recomendaciones generales indican iniciar NE u oral cuanto antes.

Tras dos días de ingreso y evolución errática, se sospecha complicación séptica de pancolitis, indicándose en estas situaciones tratamiento antibiótico. Tras tratamiento con ciprofloxacino, vuelve a empeorar la situación clínica del paciente. Se modifica el tratamiento a ampicilina, metronidazol y gentamicina, antibioterapia que cubre un amplio espectro bacteriano, indicada en infecciones intraabdominales ⁹.

Al no responder satisfactoriamente a los corticoides, se modifica el tratamiento a 6-mercaptopurina, ciclosporina y prednisona. En estos casos, las guías recomiendan el uso de inmunomoduladores como ciclosporina o anticuerpos monoclonales, como infliximab, aun no comercializado en esa fecha.

Tras nuevo fracaso terapéutico, se requieren varias cirugías y el paciente mantiene sólo 100 cm de intestino delgado funcional, que limita la absorción de nutrientes y, por tanto, su correcta alimentación, que se realiza a través de yeyunostomía. La ventaja de la NE sin fibra es su menor viscosidad, lo que puede facilitar su administración a través de la sonda. El resto de suplementos favorecen el adecuado estado nutricional del paciente y, aunque la aditivación con glutamina puede disminuir la incidencia de hiperglucemia y de fracaso renal, debería estudiarse el introducir otros complementos como carnitina, taurina y molibdeno.

Al permanecer estable, el paciente no recibe tratamiento con inmunomoduladores durante largo periodo de tiempo. Pero, tras sufrir varios brotes de diarrea y fistulización, se inicia tratamiento con azatioprina a dosis más bajas de las recomendadas, hecho que vendría justificado por un ajuste de dosis secundario a la alteración de la bioquímica hepática (GOT 124 U/L y GPT 152 U/L).

Siguiendo las guías clínicas, se inicia tratamiento con infliximab, recomendándose en estos casos la realización de la prueba de tuberculina para descartar infección latente de tuberculosis.

Tras edema palpebral bilateral como consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a infliximab, EA descrito en ficha técnica, se decide interrumpir el tratamiento. Se aumenta entonces la dosis de azatioprina a 75mg/24h, que termina por producir intolerancia debiendo suspenderse.

Tras un largo periodo de estabilidad, la situación clínica del paciente empeora. Se realiza Mantoux previo inicio de adalimumab y siendo positivo, se inicia quimioprofilaxis con isoniazida a dosis adecuadas durante un periodo mayor al recomendado.

Tras la profilaxis, el paciente recibe la dosis máxima de inducción recogida en ficha técnica para intentar alcanzar una rápida respuesta, siempre asumiendo el mayor riesgo de EA.

La dosis de mantenimiento se adecua a las recomendaciones, pero es insuficiente y tras nuevo fallo terapéutico se decide aumentar la frecuencia de dosificación a 40mg subcutáneos semanales, tal y como viene descrito en ficha técnica del medicamento.

Pese al incremento de dosis y al tratamiento antibacteriano, la fístula no presenta mejoría, por lo que finalmente se decide aumentar la dosis a 80mg/semanal, durante dos meses, dosis muy superior a la recomendada en ficha técnica pero estudiada en algunos ensayos clínicos, hasta nueva cirugía.

Tras nueva cirugía, el paciente vuelve a la pauta habitual recomendada: 40mg/ quincenal, debiendo suspender el tratamiento nuevamente por intervención quirúrgica y riesgo de infección.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. sefh.es [Internet]. Madrid: González del Tanago, S. Terapéuticas en Enfermedades Gastrointestinales. [Septiembre 2013]. Disponible en: http://www.sefh.es/01manual_residentes.php#16
2. Ricart E. Colitis ulcerosa. En: Montoro, Miguel A.; García Pagán, Juan Carlos. Libro de Gastroenterología y Hepatología. Problemas comunes en la práctica clínica. 2ª Edición. Madrid: Jarpoy Editores, S.A.; 2012. p. 459-471.
3. Nos Mateu P. y Clofent Vilaplana J. Enfermedad de Crohn. En: Julio Ponce García. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3ª edición. Capítulo 25; p. 293-304
4. Pérez Tárrago C., Puebla Maestu A. y Miján de la Torre . Tratamiento nutricional en la enfermedad inflamatoria intestinal. Nutrición hospitalaria [Internet]. 2008 [citado 8 Noviembre 2013]; 23 (5): 417-427. Disponible en: <http://www.nutricionhospitalaria.com/pdf/4110.pdf>
5. fisterra.com [Internet]. Galicia: Carmen Costa Ribas, Mª del Carmen Castiñeira Pérez, Arturo Louro González [actualizado 18 Enero 2012; citado 8 Octubre 2013]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/colitis-ulcerosa/>
6. Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management, Journal of Crohn's and Colitis. 2012 [08 Noviembre 2013]; Disponible en: <http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1873-9946/PIIS1873994612004035.pdf>
7. fisterra.com [Internet]. Galicia: Carmen Costa Ribas, Mª del Carmen Castiñeira Pérez, Arturo Louro González [actualizado 18 Enero 2012; citado 8 Octubre 2013]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/enfermedad-crohn/>
8. Dignass A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management, Journal of Crohn's and Colitis. 2010 [08 Noviembre 2013]; 4: 28-49. Disponible en: <http://www.hsg.gr/guidelines/1327.pdf>
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fichas técnicas de medicamentos; AEMPS (citado 8 Agosto 2013). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
10. Brian A. Hemstreet. Inflammatory Bowel Disease. En: Michael Posey L., editorial director. Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach. 8th edition. United States of America: McGraw-Hill Companies; 2011. p. 587-605.
11. Cabriada José Luis, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol y hepatol. 2013 [08 Noviembre 2013]; 36 (03): 127-146. Disponible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/gastroenterologia-hepatologia-14/articulo/recomendaciones-del-grupo-espanol-trabajo-90194419>

2. Cirrosis Hepática

Autores: Alberto Martín Siguero, María Teresa Franco Sereno, Cristina Blázquez Romero.

Revisor: María Luisa Moreno Perulero. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la pérdida del parénquima hepático y la formación de septos fibrosos y de nódulos de regeneración, que conduce a una alteración tanto de la arquitectura vascular como de la funcionalidad hepática. Representa el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas ¹.

a. Epidemiología:

Suele manifestarse hacia la cuarta o quinta década de la vida y es más frecuente en el sexo masculino, probablemente porque la infección por virus hepáticos y el etilismo son más frecuentes en el varón. En España se estima una prevalencia de entre el 1% y el 2% de la población ².

Diagnóstico etiológico:

Aproximadamente el 90% de las causas de cirrosis hepática se deben al abuso de alcohol, a la enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHNA) y las hepatitis crónicas víricas (B y C). La causa de la cirrosis permanece desconocida en cerca del 10% de los casos (cirrosis criptogénica) y aproximadamente el 70% de estos casos pueden estar relacionados con la EHNA dentro del contexto de resistencia a la insulina y síndrome metabólico, mientras que el resto puede estar en relación con mecanismos autoinmunes ².

En cualquier caso, es importante disponer de información clara sobre la etiología de la cirrosis, ya que puede ser esencial para adoptar determinadas decisiones terapéuticas, proporcionar consejo genético a los familiares y predecir ciertas complicaciones (Tabla I).

Tabla I: Parámetros clínicos en el diagnóstico etiológico de la cirrosis hepática

Tabla I: PARÁMETROS CLÍNICOS EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

Causa	Datos epidemiológicos	Manifestaciones clínicas	Laboratorio / Pruebas complementarias	Histología	Implicaciones terapéuticas
Alcohol	>40-60 g de alcohol/día > 15 años (> 20-30 g en la mujer)	Desde casos asintomáticos hasta formas graves de hepatitis alcohólica con anorexia marcada, ictericia, fiebre, hepatomegalia y ascitis.	Elevación desproporcionada de AST en relación a la ALT (> 2). Niveles de AST y ALT generalmente inferiores a 300 UI/L. VCM aumentado. Elevación significativa de GGT si enolismo activo.	Nerosis centrobiliar. Halina de Mallory. Infiltración por PMN. Fibrosis perivenular. Extensión de la fibrosis al resto del si lobulillo si persiste el hábito etílico.	Ajadorno del hígado endóico. Complejo B.
VHC	Antecedentes de transisión de sangre o hemoderivados. Adición a drogas por vía parenteral. Exposición nosocomial. Otros: acupuntura, tatuajes...	Desde casos asintomáticos hasta formas severas de descompensación. Coexistencia de manifestaciones extrahepáticas sugestivas: - Ciroglobulinemia - Apatasia medular...	ALT > AST Anti-VHC (+) RNA-VHC (+)	Permite evaluar severidad histológica y estimar la influencia de otros factores concomitantes (ej.: alcohol).	Es posible plantear tratamiento antiviral en casos seleccionados de cirrosis compensada.
VHB	Antecedentes de transisión de sangre o hemoderivados. Adición a drogas por vía parenteral. Contacto con pareja HbsAg (+). Transmisión vertical. Otros: acupuntura, tatuajes...	Desde casos asintomáticos hasta formas severas de descompensación.	ALT > AST HbsAg (+) HBeAg y DNA-v (+) Anti-Hbe (+) y DNA-v (+) (formas mutantes)	Presencia de HbsAg en el núcleo de los hepatocitos. Presencia de HbsAg en citoplasma. Permite evaluar severidad histológica y estimar la influencia de otros factores concomitantes (ej.: alcohol).	Posibilidad de indicar antivirales específicos (lamivudina, adefovir, entecavir) + gammaglobulina anti-VHB en casos de trasplante.
EHNA	Coexistencia de sobrepeso, diabetes o dislipemia, bypass digestivo para el tratamiento de la obesidad, entre otros factores de riesgo (capítulo 49). Ausencia de un consumo significativo de alcohol.	Obesidad Dismetabolismo (síndrome X). Síntomas precedidos de un largo período asintomático.	Coexistencia frecuente de: - Hiperglucemia - Hipercolesterolemia.	Ateraciones indistinguibles de la hepatopatía por alcohol.	Control de los factores metabólicos asociados a la patogenia de la EHNA, incluyendo el sobrepeso.
Cirrosis biliar primaria	Predominio franco en la mujer (> 90%)	Asintomática. Astenia, prurito e hiperpigmentación. Hepatomegalia (< frecuente esplenomegalia).	Fosfatasa alcalina (< 3 veces). Aumento de colesterol. Elevación de IgM y de AMA. Elevación tardía de los niveles de bilirrubina plasmática.	Obliteración y posterior destrucción y desaparición de los ductos biliares precedida de cambios inflamatorios.	Reposición de vitaminas liposolubles (A, D, K, E). Ácido ursodesoxicólico.

Causa	Datos epidemiológicos	Manifestaciones clínicas	Laboratorio / Pruebas complementarias	Histología	Implicaciones terapéuticas
Colangitis esclerosante primaria	Predominio en el varón (>90%). Coexistencia con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente colitis ulcerosa (90% cuando se efectúa biopsia rectal).	Prurito. Esteatorrea. Malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, K, E). Osteopenia y osteoporosis. Colangitis de repetición. Puede debutar con colangiocarcinoma o con cáncer de colon.	Elevación de fosfatasa alcalina y GGT con AMA (-). IgM elevados (50%). P-Ancas positivos. Haptórito DNw52 del HLA (50-100%). CPRE/CRMI: áreas de esclerosis multifocales con dilataciones saculares de los conductos biliares. Ausencia de cirugía previa. VIH (-)	Duopenia progresiva. Cambios inflamatorios menos prominentes que en la cirrosis biliar primaria.	Reposición de vitaminas liposolubles (A,D,K,E). Ácido ursodesoxicólico. Metronidazol.
Hepatitis autoinmune	Predominio en la mujer. Coexistencia con otros fenómenos autoinmunes.	Episodios fluctuantes de erusión y exacerbabón.	Hipergamma globulina marcada. ANA, ASMA, anti-actina, anti-LSP/LP o ANCA (tipo 1). Anti-LKM-1 o anti-ALC (citosol) (tipo 2). Considerar síndrome "overlap" (AMA +) y colangiopatía autoinmune (AMA, ASMA +).	Infiltrado de células mononucleares portales y periportales. Presencia de células plasmáticas. Formación de rosetas.	Corticosteroides. Inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina).
Hemocromatosis hereditaria	Historia familiar de cirrosis. Comorbilidades asociadas. Los estados heterocigóticos no suelen desarrollar cirrosis, salvo que existan otros factores asociados: -Hepatitis viral -EHNA.	Diabetes, hiperpigmentación, seudogota, miocardiopatía, hipogonadismo.	Saturación de transferrina > 60% (> 50% en la mujer) en más del 90% de los estados homocigóticos. Ferritina > 300 ng/mL (> 200 ng/ml en mujer) sugieren sobrecarga de hierro. Test genético de hemocromatosis.	Índice hepático de hierro > 1.9 sugiere un estado homocigótico. IHH: (µmol/g / edad en años).	Flebotomías. Especial vigilancia para el cribado de hepatoma.
Enfermedad de Wilson	<45 años. Historia familiar.	Síntomas extrapiquímácales. Anillo de Kayser-Fleischer. Hepatitis fulminante.	Ceruloplasmina: < 20 mg/dl (>85% de los casos). Cu sérico no unido a ceruloplasmina > 25 mg/dl. Cupuria ≥ 100 mcg (1.6 mmol).	Concentración de Cu tisular: > 250 mcg/g de tejido seco.	D-penicilamina. Trientina. Trasplante hepático.
Déficit de alfa-1-antitripsina	Niños. Adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (23%).	Eritema pulmonar. Pancreatitis necrotizante. Glomerulonefritis membranoproliferativa.	Niveles de alfa-1AT < 11 µmol (80 mg/dl) son compatibles con un déficit severo.	Inclusiones globulares PAS positivas en el citoplasma.	Trasplante hepático.

b. Historia natural

La cirrosis comprende dos períodos:

I) Fase compensada: Período asintomático de duración variable. Los factores pronósticos de mortalidad de esta fase se relacionan con la presencia de hipertensión portal.

La hipertensión portal se define como un aumento del gradiente de presión venosa hepática (GPVH) por encima de los valores normales (1-5 mmHg) y se considera clínicamente significativa por encima de 10 mmHg, valor a partir del cual se desarrollan las complicaciones de la hipertensión portal (recuento de plaquetas bajo, esplenomegalia y aparición de varices esofagogástricas)².

II) Fase descompensada: Es una fase sintomática y rápidamente progresiva. Se define por la presencia de ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía hepática y/o la aparición de ictericia^{2,4}:

- Ascitis: Es la presencia de líquido libre en la cavidad peritoneal. Marca el inicio de la fase descompensada en la mayoría de los pacientes cirróticos. Se caracteriza por un aumento del perímetro abdominal, disnea por elevación excesiva del diafragma, herniaciones, derrame pleural y edema en miembros inferiores. Los pacientes con ascitis pueden desarrollar peritonitis bacteriana espontánea⁴.
- Hemorragia por varices: Se producen como consecuencia de la hipertensión portal a expensas de las venas esofagogástricas. Las varices originan una hemorragia digestiva alta, que suele ser la complicación característica de la fase descompensada de la cirrosis¹.
- Encefalopatía hepática: Alteración neuropsiquiátrica potencialmente reversible que se debe a la presencia de insuficiencia hepatocelular y la circulación colateral secundaria a la hipertensión portal⁴. Su sintomatología puede ser discreta (alteración mental mínima y alteraciones del sueño), o por el contrario, puede llegar a manifestarse en forma de coma hepático¹.
- Ictericia: Se asocia a deterioro grave con una gran insuficiencia hepatocelular⁴.

En cirrosis descompensada, un GPVH por encima de 20 mmHg es un importante predictor de un mal pronóstico de la hemorragia por varices y del desarrollo de ascitis refractaria, hiponatremia y síndrome hepatorenal². El síndrome hepatorenal tiene lugar en pacientes con enfermedad hepática avanzada y se caracteriza por un deterioro de la función renal, una intensa alteración de la circulación arterial y la activación de los sistemas vasoactivos endógenos¹; a los síntomas de la insuficiencia hepática, se agregan aquellos de la insuficiencia renal: ictericia, vómitos, disminución de la diuresis, distensión abdominal...

c. Clasificación

I) Anatomopatológica: Se puede estadificar según el grado de fibrosis hepática (escala METAVIR) ²:

- F0→ausencia de fibrosis.
- F1→fibrosis portal.
- F2→fibrosis periportal.
- F3→fibrosis en puentes.
- F4→cirrosis hepática.

II) Clínica: Se pueden identificar 4 estadios clínicos de cirrosis con diferente pronóstico ³, representados en la Tabla II:

Tabla II: CLASIFICACIÓN ESTADIOS CLÍNICOS DE CIRROSIS		
Estadio		
1	Ausencia de varices esofágicas y de ascitis	Cirrosis compensada
2	Presencia de varices esofágicas sin ascitis y sin sangrado	
3	Presencia de ascitis con o sin varices esofágicas en un paciente que nunca ha sangrado	Cirrosis descompensada
4	Hemorragia digestiva por varices con o sin ascitis	

El hepatocarcinoma puede aparecer en cualquier estadio de cirrosis con una tasa constante del 3% por año ².

El trasplante hepático (TH) mejora significativamente la supervivencia y calidad de vida de pacientes con cirrosis en estadio terminal ².

d. Índices pronósticos

La valoración adecuada del pronóstico de vida en pacientes cirróticos es de gran relevancia clínica, ya que contribuye a tomar decisiones de manejo en diferentes escenarios clínicos como la indicación de cirugía, shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS) o trasplante hepático ².

I) Child-Pugh: representado en la Tabla III y en el que se asigna una puntuación de 1 a 3 a cada variable analizada (bilirrubina, albúmina, INR, ascitis y encefalopatía). De esta manera el paciente podría tener una puntuación entre 5 y 15 en función de su gravedad, siendo los pacientes con menor puntuación los que tienen mejor pronóstico ⁴.

Tabla III: ÍNDICES PRONÓSTICOS USADOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA (CHILD-PUGH) ⁴

	1 Punto	2 Puntos	3 Puntos
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Ascitis	Ausente	Responde a diuréticos	Ascitis refractaria
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

Grado A (5-6 puntos): enfermedad bien compensada

Grado B (7-9 puntos): el compromiso de la función del hígado empieza a ser significativo

Grado C (10-15): enfermedad gravemente descompensada

II) Puntuación MELD (ó Índice de M): representado en la Tabla IV, es una fórmula para predecir la mortalidad observada a los tres meses asociada a tres variables objetivas: bilirrubina (mg/dL), creatinina (mg/dL) y tiempo de protrombina (INR) ².

Tabla IV: ÍNDICE DE M Y MORTALIDAD DE LA CIRROSIS ²

Índice de M	Mortalidad a los 3 meses
< 9	1,9%
10-19	6%
20-29	19%
30-29	5,23%
> 40	71,3%

MELD score = $\text{Ln}(\text{creat, mg/dl}) + 3,78 \text{Ln}(\text{Bil, mg/dl}) + 11,2 \text{Ln}(\text{INR}) + 6,43$

Datos tomados de Wiesmar R, et al²⁹.

2. TRATAMIENTO

a. Objetivo

Mejorar la calidad de vida del paciente, así como prevenir las complicaciones más graves y minimizar los riesgos del trasplante hepático.

b. Recomendaciones ¹

Se aconseja reposo y una dieta para pacientes con hepatopatía:

- Ingesta de proteína animal: 0,5 g/kg de peso.

- Restricción de sodio en función de los electrolitos presentes en la orina.
- Restricción de la ingesta líquida a 1200 mL/día.

Es importante evitar los estados de desnutrición, pudiendo valorarse la introducción de complejos vitamínicos en caso de que existan estadios carenciales, fundamentalmente de vitaminas B, C, K y ácido fólico.

En cualquier caso, la terapia definitiva de la cirrosis es el Trasplante Hepático (TH). Actualmente la supervivencia de los pacientes trasplantados al cabo de 5 años es del 80%; sin embargo, no hay que olvidar que el riesgo quirúrgico es elevado ¹.

A continuación se analiza el abordaje terapéutico de las principales complicaciones de la cirrosis hepática, resumidas en la Tabla V:

- Ascitis: Se aconseja disminuir la ingesta de sodio diaria (2 g de sal/día) ^{5,6}.

Ascitis moderada: Se recomienda la combinación de dieta pobre en sodio más diuréticos (espironolactona y furosemida). El efecto natriurético de la espironolactona comienza alrededor del tercer día tras su administración, y perdura hasta tres días después de su suspensión. La furosemida potencia el efecto de la espironolactona y reduce la incidencia de alteraciones de la kalemia.

Ascitis tensa: Es el acúmulo de 10-12 litros de líquido en el abdomen. Se recomienda paracentesis evacuadora, asociada a tratamiento diurético y dieta pobre en sodio. La paracentesis evacuadora debe ser total, asociada a expansión de volumen con albúmina, para evitar la disfunción circulatoria post-paracentesis; está contraindicada cuando existe peritonitis bacteriana espontánea, actividad de protrombina menor del 40% y/o < 40.000 plaquetas/ μ L.

Ascitis refractaria: recurrencia de la ascitis a pesar de tratamiento diurético a dosis máximas tolerables y dieta pobre en sodio. Se asocia con síndrome hepatorenal y una disminución en la supervivencia. Las alternativas terapéuticas incluyen paracentesis evacuadoras seriadas, derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI) y TH.

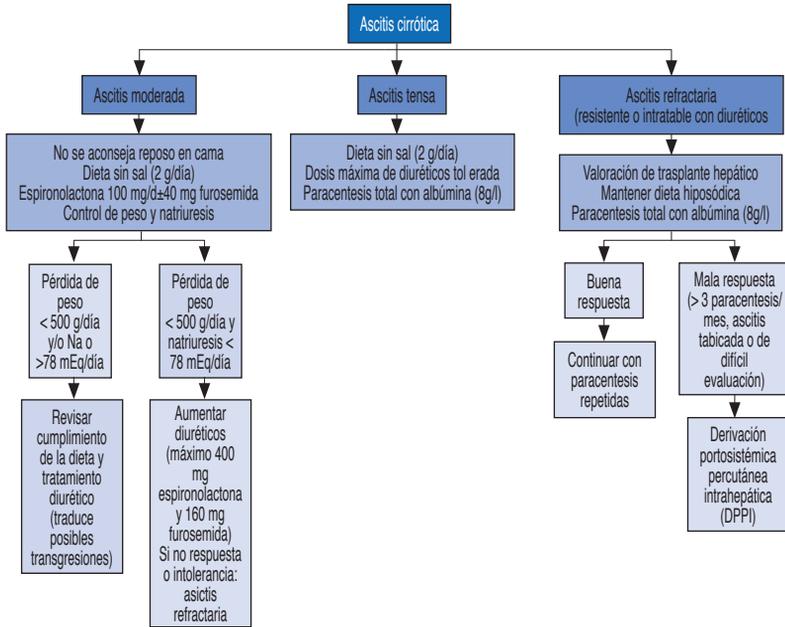


Tabla V: Tratamiento de la ascitis en la cirrosis ⁶

- Síndrome hepatorenal (SHR): Las medidas terapéuticas utilizadas para corregir el SHR incluyen fármacos vasoconstrictores, DPPI, técnicas de diálisis extracorpórea y TH. El objetivo de los fármacos vasoconstrictores es disminuir la vasodilatación arterial esplácnica y mejorar la perfusión renal; se han empleado dos tipos: análogos de la vasopresina y agonistas alfa-1-adrenérgicos ⁷.

El análogo de la vasopresina más utilizado es la terlipresina. Consigue mejorar la función renal en alrededor del 50% de los pacientes ya que incrementa la presión arterial sistémica y reduce la actividad del sistema renina-aldosterona. Se administra en una dosis inicial de 1 mg cada 4-6 horas y se puede aumentar hasta un máximo de 2 mg cada 4-6 horas si no hay descenso de la creatinina de al menos un 25% con respecto al valor basal en el tercer día de tratamiento. Se mantiene hasta lograr que la creatinina sérica sea inferior a 1,5 mg/dL o durante un máximo de dos semanas ⁸. Debido a su potente efecto vasoconstrictor, se han descrito complicaciones isquémicas como necrosis cutánea en miembros inferiores ⁶.

Los agonistas alfa-1-adrenérgicos más utilizados son la midodrina y la noradrenalina. La midodrina (7,5 mg-12 mg/día por vía oral) se puede asociar a octreótido (100-200 µg/día por vía subcutánea) para incrementar el efecto

vasoconstrictor esplácnico, y a albúmina como expansor de volumen ⁶. La infusión de noradrenalina a dosis de 0,5-3 mg/hora en combinación con albúmina obtiene también resultados similares ⁶.

- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE): Aquellos pacientes cirróticos con ≥ 250 polimorfonucleares/mL y un contexto clínico compatible (fiebre, dolor o molestias abdominales y/o alteraciones del nivel de la conciencia) deben recibir antibioterapia empírica precoz, sin esperar a los resultados de los cultivos del líquido ascítico ⁶. Actualmente la cefotaxima u otras cefalosporinas de tercera generación (por ejemplo cefixima oral) continúan siendo los antibióticos de elección. Se deben administrar 2 g de cefotaxima iv cada 8 horas durante al menos 5 días o 400 mg de cefixima durante 10 días. En el caso de que no haya respuesta, deberán considerarse antibióticos de más amplio espectro como carbapenemes o glucopéptidos. Deben evitarse antibióticos nefrotóxicos, especialmente los aminoglucósidos ^{6,7}.

La profilaxis está recomendada cuando hay antecedentes de uno o más de episodios de PBE, pacientes cirróticos con bilirrubina $> 2,5$ mg/dL o proteínas en el líquido ascítico \leq de 1 g/L y pacientes cirróticos con hemorragia digestiva. El antibiótico recomendado en profilaxis es el norfloxacino (200 o 400 mg/día vía oral) ⁷.

- Encefalopatía hepática: Tratamiento con disacáridos no absorbibles (lactulosa, lactitol) y antibióticos no absorbibles (paromomicina, rifaximina, metronidazol). La dosis inicial recomendada es de 30-60 mL de lactulosa cada 6-8 horas por vía oral o a través de sonda nasogástrica; en pacientes con deterioro grave de la conciencia se administrará en forma de enemas (300 mL de lactulosa en 700 mL de agua o suero cada 8 horas). La dosis inicial de paromomicina es de 2-6 g/día, repartidos en 8 o 6 tomas al día y no se recomiendan tratamientos prolongados. La rifaximina se utiliza a dosis de 400 mg cada 8-12 horas ⁹.
- Hipertensión portal: Se emplean fármacos betabloqueantes adrenérgicos no selectivos: propranolol y nadolol. Se recomienda comenzar con dosis bajas (10-20 mg de propranolol cada 12 horas o nadolol 20 mg cada 24 horas), aumentando la dosis cada 48 horas según la tolerancia, hasta disminuir la frecuencia cardíaca a 55 lpm. Reducen la presión portal, disminuyendo simultáneamente el riesgo de ascitis o PBE. El tratamiento debe mantenerse de manera indefinida. Están contraindicados en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estenosis aórtica, claudicación intermitente, insuficiencia cardíaca grave y bloqueos aurículo-ventriculares⁶. También se utiliza la somatostatina, que inhibe la secreción de péptidos vasoactivos, causando vasoconstricción del territorio esplácnico y reducción del flujo venoso portal. La máxima optimización de su eficacia se consigue combinando la administración en bolos con la perfusión continua. La dosis de 500 μ g/h provoca una mayor caída en el GPVH y consigue disminuir la mortalidad en los pacientes con sangrado activo durante la endoscopia

de urgencia ⁶. El octreótido es un análogo sintético de la somatostatina de vida media más larga, cuya posología es 25 µg/h durante 5 días mediante infusión intravenosa continua¹⁰.

El tratamiento endoscópico de elección es la ligadura endoscópica con bandas (LEB); deberá realizarse en las primeras 6-12 horas si existen datos de sangrado activo o inestabilidad hemodinámica ⁶.

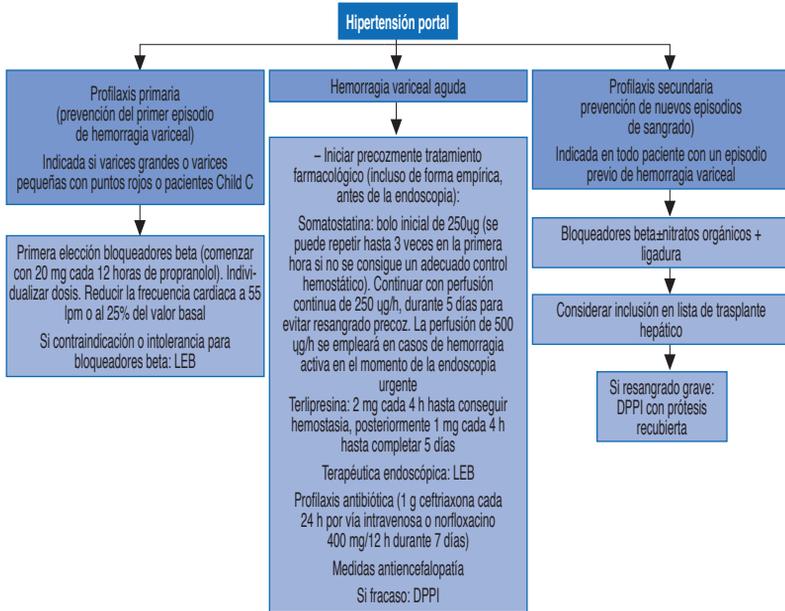


Tabla VI: Tratamiento de la hipertensión portal en la cirrosis ⁶

3. CASO CLÍNICO

a. Motivo del ingreso

Varón de 56 años remitido en Marzo de 2011 desde la consulta de digestivo al Servicio de Urgencias por un primer episodio de ascitis con hematuria. En la analítica solicitada aparece plaquetopenia (113 miles/ml) y coagulopatía (actividad de protrombina: 44%), apreciándose además datos clínicos de posible hepatopatía con evolución a cirrosis.

b. Antecedentes personales

Paciente obeso, exfumador de 20 cigarrillos al día desde hace tres meses. Etilismo crónico (>120 gr /día) hasta hace 15 días. No hepatopatía crónica previa conocida.

Intervenido de varices en miembro inferior izquierdo en 2004 y flebografía por recidiva en 2008. Antecedentes familiares: hermano de 50 años diagnosticado de cirrosis y hepatocarcinoma asociados a alcohol y VHC, tratado mediante trasplante hepático.

c. Evolución clínica y tratamiento

En la exploración física se objetiva ictericia conjuntival y estigmas de hepatopatía con arañas vasculares. Abdomen sin dolor a la palpación y ascitis moderada no a tensión. Difícil valoración de organomegalias. Signos de insuficiencia venosa crónica en miembro inferior izquierdo con mínimos edemas.

Se decide ingreso hospitalario a cargo del Servicio de Digestivo.

Diagnóstico de ingreso: hepatopatía crónica descompensada con ascitis difusa.

Al ingreso se realizaron las siguientes pruebas:

Analítica:

Parámetro	Valor
	Mar'11
Leucocitos (miles/mcl)	5,8
Neutrófilos (miles/mcl)	1,8
Hemoglobina (g/dl)	13
Plaquetas (miles/ml)	87 (↓)
Actividad protrombina (%)	44 (↓)
Bilirrubina total (mg/dl)	2 (↑)
Bilirrubina directa (mg/dl)	1,2 (↑)
Proteínas totales (g/dl)	7
Albúmina	2
AST (UI/l)	56 (↑)
ALT (UI/l)	31
GGT (UI/l)	32 (↑)
Ácido fólico (ng/ml)	3,8 (↓)
Anticuerpos ANA	Positivo
Marcadores virales (VIH, VHC, VHB)	Negativos

Paracentesis diagnóstica descartándose peritonitis bacteriana.

Radiografía (Rx) de abdomen: patrón gaseoso inespecífico.

Rx de tórax: sin alteraciones significativas.

Ecografía abdominal: signos de hepatopatía crónica descompensada con ascitis difusa sin LOES hepáticas.

Espirometría: dentro de los parámetros normales.

Ecocardiograma: ligera dilatación de las cuatro cavidades sin hipertrofia del ventrículo izquierdo. Se aprecia una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) ligeramente deprimida.

Gastroscoopia: varices esofágicas grado II, variz fúndica, gastropatía de hipertensión portal leve, úlcera bulbar y bulbitis erosiva. Clotest positivo (prueba cualitativa colorimétrica de detección del antígeno de *Helicobacter pilory*).

Juicio clínico: cirrosis hepática estadio 3 de causa etílica grado C de CHILD (10 puntos: Ascitis (2), Encefalopatía (1), Bilirrubina (2), Coagulación (2) y Albúmina (3)).

Durante el ingreso el paciente recibe:

Bemiparina s.c. 3500 UI cada 24 h.

Espironolactona v.o. 100 mg cada 24 h.

Furosemida v.o. 40 mg cada 24 h.

Ácido fólico v.o. 5 mg cada 24 h.

Propranolol v.o. 10 mg cada 12 h.

Omeprazol v.o. 20 mg cada 12 h.

Amoxicilina v.o. 1 g cada 12 h.

Claritromicina v.o. 500 mg cada 12 h.

Tratamiento de la ascitis

Tratamiento HTP y varices esofágicas

Tratamiento erradicador *Helicobacter pilory*

Durante el ingreso el paciente responde bien al tratamiento diurético presentando buena diuresis y disminución de la ascitis.

Dada su estabilidad clínica y analítica, se decide control ambulatorio. Se informa al paciente de la necesidad de abstinencia alcohólica para su valoración para estudio de trasplante.

Desde el alta, se programan consultas de seguimiento cada 6 meses:

En abril de 2012 el paciente refiere no haber ingerido alcohol desde el alta hospitalaria. Se encuentra asintomático, sin síndrome constitucional, ascitis ni encefalopatía y presenta una mejoría de la enfermedad (grado A de CHILD: 5 puntos). Únicamente se aprecia en la analítica una elevación de alfafetoproteína (109,2 ng/ml).

Parámetro	Valor	
	Nov'11	Abr'12
Leucocitos (miles/mcl)	7,1	7,7
Neutrófilos (miles/mcl)	2,5	3,1
Hemoglobina (g/dl)	13,9	14,2
Plaquetas (miles/ml)	136(↓)	178
Actividad protrombina (%)	69 (↓)	88
Bilirrubina total (mg/dl)	1,5 (↑)	1,1
Bilirrubina directa (mg/dl)	-	-
Proteínas totales (g/dl)	7,9	7,8
Albúmina	-	3,6
AST (UI/l)	41(↑)	38(↑)
ALT (UI/l)	25	26
GGT (UI/l)	36(↑)	35(↑)
Ácido fólico (ng/ml)	11,6	9
Alfafetoproteína (ng/ml)	-	109,2 (↑)

Debido al resultado analítico se realizan las siguientes pruebas:

- Ecografía abdominal: se aprecian dos LOES hepáticas contiguas en el segmento 6.
- TAC abdominal: se confirma la presencia de LOES hepática y un patrón típico de hepatocarcinoma subcapsular.

Se solicita una nueva analítica al mes, en ella se sigue observando una elevación de la alfafetoproteína: 128,6 ng/ml.

Parámetro	Valor
	Mayo'12
Leucocitos (miles/mcl)	7,2
Neutrófilos (miles/mcl)	3,2
Hemoglobina (g/dl)	13,3
Plaquetas (miles/ml)	131(↓)
Actividad protrombina (%)	69 (↓)
Bilirrubina total (mg/dl)	1.8 (↑)
Bilirrubina directa (mg/dl)	-
Proteínas totales (g/dl)	6.4
Albúmina	3.1 (↓)

Parámetro	Valor
	Mayo '12
AST (UI/l)	103 (↑)
ALT (UI/l)	83 (↑)
GGT (UI/l)	44 (↑)
Ácido fólico (ng/ml)	9.2
Alfafetoproteína (ng/ml)	128,6 (↑)

Juicio diagnóstico: hepatocarcinoma (estadío precoz según la clasificación de Barcelona (BCLC)).

El paciente es ingresado para recibir tratamiento con quimioembolización (Doxorrubicina + esferas DC-Bead 500-700 MM).

Tras la primera quimioembolización, el nivel de alfafetoproteína disminuye hasta 90 ng/ml, obteniéndose una respuesta parcial al tratamiento con necrosis del 50%, de modo que desde el Servicio de Digestivo se decide someter al paciente a un trasplante hepático. Para valorar si el paciente es candidato al mismo se programan: Mantoux, ecocardiograma, espirometría, gastroscopia y colonoscopia.

En Agosto se realiza un TAC, que evidencia persistencia de actividad tumoral a nivel hepático, y una analítica de sangre donde se ve un aumento de alfafetoproteína (209.3 ng/ml). Es por esto, que el paciente recibe como tratamiento complementario etanolización del tumor residual (inyección de alcohol en el tumor bajo control ecográfico para conseguir necrosis tumoral). En noviembre se sigue objetivando actividad hepática y la alfafetoproteína aumenta hasta 558,3 ng/ml. Se le realiza una segunda quimioembolización.

En la colonoscopia realizada para ver si el paciente es candidato a trasplante se objetiva una neoplasia de sigma (estadío IIA). Debido a estos nuevos hallazgos, se desestima el TH.

Tras valoración quirúrgica por parte del Servicio de Cirugía, el paciente es sometido a una sigmoidectomía por adenocarcinoma. Durante el ingreso recibe el siguiente tratamiento:

Bemiparina s.c. 3500 UI cada 24 h.

Espironolactona v.o. 25 mg cada 24 h.

Propranolol v.o. 10 mg cada 12 h.

Pantoprazol iv 40 mg cada 12 h.

El postoperatorio se complica con la aparición de ascitis y edema hernioescrotal. Para su tratamiento se añade, a los medicamentos anteriores, furosemida 20

mg cada 12 h vía intravenosa, sin obtener la respuesta esperada. Se realiza paracentesis evacuadora y se pauta albúmina 10g/50 ml cada 12 h.

El empeoramiento de los síntomas y parámetros analíticos, hace que el paciente pase a grado B de CHILD [7 puntos: ascitis (2), encefalopatía (1), bilirrubina (1), coagulación (1), albúmina (2)].

Parámetro	Valor
	Nov '12
Leucocitos (miles/mcl)	6,9
Neutrófilos (miles/mcl)	3,6
Hemoglobina (g/dl)	12,5 (↓)
Plaquetas (miles/ml)	181
Actividad protrombina (%)	87
Bilirrubina total (mg/dl)	0,9
Bilirrubina directa (mg/dl)	-
Proteínas totales (g/dl)	6,9
Albúmina	3,1 (↓)
AST (UI/l)	40 (↓)
ALT (UI/l)	21
GGT (UI/l)	105 (↓)
Ácido fólico (ng/ml)	3,3
Alfa fetoproteína (ng/ml)	291,1(↑)

El paciente se encuentra estable hasta marzo de 2013 donde en una analítica se observa una nueva elevación de alfafetoproteína hasta 7.693 ng/ml, por lo que se realiza un TAC que confirma una progresión del hepatocarcinoma. Se inicia tratamiento paliativo con Sorafenib oral.

Desde ese momento se inicia la valoración conjunta por parte del Servicio de Digestivo y la Unidad de Cuidados Paliativos.

Actualmente el paciente se mantiene estable con un grado A de CHIL (5-6 puntos): ascitis (1-2), encefalopatía (1), bilirrubina (1), coagulación (1), albúmina (1).

La medicación actual del paciente es la siguiente:

Espironolactona v.o. 100 mg cada 24 h.

Propranolol v.o. 10 mg cada 12 h.

Sorafenib v.o. 400 mg cada 12 h.

Analítica:

Parámetro	Valor
	Sept'13
Leucocitos (miles/mcl)	6,6
Neutrófilos (miles/mcl)	3
Hemoglobina (g/dl)	15,1
Plaquetas (miles/ml)	141 (↓)
Actividad protrombina (%)	87
Bilirrubina total (mg/dl)	1
Bilirrubina directa (mg/dl)	-
Proteínas totales (g/dl)	8,6 (↑)
Albúmina	-
AST (UI/l)	44 (↑)
ALT (UI/l)	33
GGT (UI/l)	84 (↑)
Ácido fólico (ng/ml)	9,8
Alfafetoproteína (ng/ml)	121,1 (↑)

d. Discusión

El diagnóstico de la cirrosis hepática se basa fundamentalmente en los hallazgos clínicos, analíticos y ecográficos. A este paciente se le realizaron las pruebas necesarias que confirmaron el diagnóstico de cirrosis hepática estadio 3 con ascitis moderada y varices esofágicas. Inicialmente el paciente tiene como factor pronóstico un grado C de Child que corresponde con una enfermedad gravemente descompensada.

El paciente que hemos descrito muestra desde el inicio del ingreso signos típicos de la cirrosis: anemia, pancitopenia y alteraciones de la coagulación.

Además, clínicamente se observa ascitis y varices esofágicas grado II, lo que nos permite encuadrarlo en los inicios de una enfermedad descompensada.

Puesto que el objetivo fundamental a la hora de instaurar el tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente y prevenir las complicaciones más graves, en el caso que hemos descrito comprobamos que la terapia pautaada va modificándose para lograr estos objetivos:

Control de la ascitis con espironolactona y furosemida.

Tratamiento de la hipertensión portal y las varices esofágicas con un fármaco betabloqueante adrenérgico no selectivo, propranolol.

Una vez instaurado el tratamiento, el paciente mejora clínica y analíticamente, mejorando su pronóstico a un grado A de CHILD. A lo largo del ingreso y de cara al alta hospitalaria, se va disminuyendo paulatinamente el tratamiento diurético. Se suprime el tratamiento con furosemida, manteniéndose la espirolactona de forma crónica tal y como avalan las guías ^(6,7). De acuerdo con la bibliografía revisada el tratamiento definitivo de la cirrosis es el trasplante hepático ya que logra una supervivencia del 80% a los 5 años. Sin embargo, el paciente no pudo ser sometido a dicho trasplante debido a la aparición de un carcinoma de sigma. Tras la intervención el paciente empeoró su estado general (grado B de CHILD).

Una de las consecuencias de la cirrosis es la progresión a hepatocarcinoma, situación a la que llegó el paciente y para la que en la actualidad se encuentra en tratamiento paliativo con sorafenib.

Podemos concluir que el manejo farmacoterapéutico del paciente ha sido el adecuado según las recomendaciones de las distintas guías.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. AE. Gómez Ayala. Cirrosis hepática Actualización. Farmacia Abierta. Vol 26, Núm. 4, Julio-Agosto 2012.
2. L. García Buey et al. Cirrosis hepática. *Medicine* 2012; 11(11):625-33.
3. V. Bernal, Jaume Bosch. Cirrosis hepática. *Hígado*. 867-892.
4. C. Ripoll, R. Bañares. Cirrosis hepática. *Medicine*, 2008; 10(11):685-90.
5. B.A. Runyon. Management of Adult Patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*, February 2013.
6. L. Crespo, A. Albillos. Avances en el tratamiento de la cirrosis hepática. Aplicaciones a la práctica clínica. *Medicine*. 2009;10(46):3072-82.
7. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. European Association for the study of the liver. *Journal of Hepatology* 2010 vol.53 397-417.
8. P. Bellot et al. Ascitis y síndrome hepatorenal. *Medicine*. 2012; 111(11):644-51.
9. S.P. Starr, D. Raines. Cirrhosis: diagnosis, management and prevention. *American Family Physician*. 2011. Volume 84, Number 12.
10. AGEMED. Ficha técnica de Sandostatin 50 µg/ml solución inyectable (octreotida).

3. Hemorragia Digestiva

Autores: Beatriz Casamayor Lázaro, Dolores Iturgoyen Fuentes, Sara Domínguez Herencias.

Revisor: Beatriz González Joga. Hospital Universitario de Talavera.

1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva (HD) es la pérdida de sangre por cualquier segmento del tubo digestivo, desde el esófago hasta el ano. Es una de las complicaciones más graves del aparato digestivo y un frecuente motivo de hospitalización (121,9 eventos/100.000 personas/año en España) ¹.

Se puede clasificar en alta (HDA) o baja (HDB) según se origine por encima o debajo del ángulo de Treitz (curva pronunciada que conecta duodeno y yeyuno), siendo la primera más prevalente, y con una mortalidad asociada mayor (3-14% ² frente a 3-4% ³ respectivamente). Las principales causas por las que se produce la HDA son la úlcera péptica y las varices esofágicas ⁴, por lo que suele clasificarse, a su vez, en no varicosa (HDANV) y varicosa (HDAV). Los principales factores de riesgo para el desarrollo de úlcera péptica y que, por tanto, pueden incrementar el desarrollo de HDA ⁵, son la infección por *Helicobacter pylori* y la administración de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) entre otros ⁶. Con respecto a la HDB, la mayoría de las veces tiene su origen en el colon, estando producida por enfermedad diverticular hasta en el 50% de los casos ³. Las causas más frecuentes de HD se recogen en la Tabla I.

Tabla I. CAUSAS MÁS FRECUENTES DE HD (MODIFICADO DE FISTERRA) ^{2,3}

Causas de HDB más frecuentes	Causas de HDA más frecuentes	
	No Varicosa	Varicosa
Enfermedad diverticular de colon Angiodisplasia Hemorroides, fisura anal Neoplasias, pólipos, postpolipectomía. Colitis isquémica o infecciosa Proctatitis rdica Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), lcera rectal solitaria, úlcera cecal AINES Varices rectales	úlcera péptica Esofagitis Gastritis erosiva Duodenitis erosiva Gastropatía de la hipertensión portal. Malignidad Mallory Weiss Malformación vascular	Varices

Ante un paciente con HD, es preciso realizar una valoración inicial que incluya la determinación del lugar de sangrado y la gravedad, así como la realización de procedimientos diagnósticos para clarificar su causa, pronóstico y aplicar una terapia específica ⁵. Los principales signos y síntomas, que se muestran en la Tabla II, son:

Tabla II. PRINCIPALES SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LA HD (MODIFICADO DE FISTERRA) ^{2,3}	
HDA	HDB
Hematemesis	Melena
Melena	Fiebre
Hematoquecia	Deshidratación
Síncope	Calambres abdominales
Presíncope	Hematoquecia
Dispepsia	
Dolor epigástrico	
Acidez	
Dolor abdominal difuso	
Disfagia	
Pérdida de peso	
Ictericia	

La técnica diagnóstica de elección en la HDA es la esofagogastroduodenoscopia ², cuyo objetivo, además de ser diagnóstico, es pronóstico y terapéutico ⁵. Tanto antes como después de la endoscopia, debe realizarse una valoración complementaria, para lo cual se utilizan escalas como la de Rockall y la de Blatchford. Esta última utiliza datos clínicos y de laboratorio, mientras que la escala de Rockall incluye también variables endoscópicas ⁷.

En el caso de la HDB, la colonoscopia constituye la técnica de elección para el diagnóstico y ofrece también información pronóstica ³.

Otros métodos diagnósticos que se utilizan en HD con menos frecuencia son enteroclisia, enteroscopia de pulsión, gamma-grafía con Tecnecio 99 y cápsula endoscópica⁵.

El tratamiento fundamental de esta patología se basa en técnicas endoscópicas, ejerciendo el tratamiento farmacológico un rol complementario, pero no por ello menos importante, en el manejo adecuado de la situación clínica de los pacientes ⁸.

2. TRATAMIENTO

a. Tratamiento de la Hemorragia Digestiva: recomendaciones generales

I. Estabilización del estado hemodinámico

El tratamiento de la HD tiene como objetivo primario, en aquellos pacientes inestables, la restauración del estado volémico. Para ello se emplean como primera elección soluciones de cristaloides. Dicha práctica tiene como objetivo evitar la hipoperfusión sistémica gracias al mantenimiento de valores de tensión arterial sistólica (TAS) > 100 mmHg, presión venosa central (PVC) entre 0 y 5 mmHg y diuresis > 30 ml/h. No obstante, su administración ha de realizarse con precaución, pues una reposición excesiva de la volemia puede favorecer la aparición de recidivas ⁹.

- Corrección de la anemia y alteraciones de la coagulación

La indicación de transfusión de concentrados de hematíes, se establece en función de varios factores: presencia de comorbilidades, grado de repercusión hemodinámica, riesgo de recidiva y existencia de sangrado activo. De este modo, con el objeto de mantener unas cifras de hemoglobina (Hb) sérica en torno a 8-9 g/dL, las guías recomiendan el inicio de la transfusión tras la pérdida del 30% del volumen circulante, con síntomas secundarios a oxigenación tisular deficiente o con valores de Hb <7 g/dL. No obstante, en pacientes de edad avanzada o con comorbilidad vascular puede ser recomendable alcanzar cifras de Hb entre 9 y 10 g/dL debido a una peor tolerancia al estado anémico ⁷.

Se recomienda corregir los trastornos de la coagulación en aquellos pacientes con coagulopatías o en tratamiento anticoagulante, especialmente si el cociente internacional normalizado (INR) se encuentra por debajo del rango terapéutico (2-3 ó 2,5-3,5 en portadores de prótesis mecánicas).

II. Terapia endoscópica temprana

La endoscopia permite la identificación de la lesión sangrante, la estratificación del riesgo de recidiva y la aplicación de tratamiento hemostático en los pacientes de mayor gravedad. A su vez, su empleo se ha relacionado con una menor necesidad de transfusión y una disminución de la estancia hospitalaria en pacientes de alto riesgo con sangrado de origen no varicoso ¹⁰.

Las recomendaciones señalan que la endoscopia ha de realizarse dentro de las primeras 24 horas tras el ingreso, llevándose a cabo lo antes posible una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica y preferentemente durante las 6 primeras horas del mismo en pacientes de alto riesgo.

Previo a la realización de la técnica endoscópica, puede valorarse la administración de un procinético, generalmente eritromicina (dosis única de 3 mg/kg, 30-90 minutos antes de la endoscopia). Su uso favorece el vaciamiento gástrico de los posibles restos hemáticos acumulados, mejorando la visibilidad, acortando el tiempo de exploración y reduciendo la necesidad de repetir el procedimiento endoscópico ⁹.

Las técnicas endoscópicas disponibles se clasifican en:

- Métodos de inyección
- Métodos térmicos (termocoagulación y coagulación con argón plasma)
- Métodos mecánicos (clips, bandas elásticas y endolazos).

En nuestro medio, el tratamiento más empleado consiste en la inyección de adrenalina en dilución 1/10.000 cuyo efecto hemostático se debe a procesos de vasoconstricción y a la aparición de edema tisular. No obstante, el efecto transitorio del fármaco recomienda su administración asociada a un agente esclerosante (polidocanol al 1%), un método térmico de contacto o a la implantación de clips ¹¹.

b. Tratamiento de la Hemorragia Digestiva Alta No Varicosa (HDANV)

I. Tratamiento endoscópico

A pesar de que en buena parte de los casos de HDANV el episodio de sangrado cesa de manera espontánea, un 20% de los pacientes presentará una recidiva hemorrágica, factor considerado como uno de los principales desencadenantes de mortalidad ⁷.

Según los hallazgos observados en la evaluación endoscópica inicial, se ha desarrollado un índice numérico predictor del riesgo de resangrado: la clasificación de Forrest (Tabla III). De este modo, es posible dirigir la terapia endoscópica a aquellos pacientes con mayor riesgo de recidiva.

Así, el tratamiento endoscópico estaría indicado en úlceras con sangrado activo, vaso visible no sangrante o coágulo adherido (Forrest I, IIa y IIb respectivamente). En pacientes sin estigmas endoscópicos de riesgo, ha de valorarse la introducción de la dieta, la administración de inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis estándar hasta la cicatrización de la úlcera (4 semanas en caso de úlcera duodenal y 8 semanas para la gástrica) y el alta hospitalaria precoz con seguimiento ambulatorio ⁹.

Tabla III. CLASIFICACIÓN DE FORREST. ESTIGMAS ENDOSCÓPICOS DE SANGRADO RECIENTE (EESR) Y PROBABILIDAD ASOCIADA DE RECIDIVA HEMORRÁGICA ⁷

	EESR	Recidiva (%)
Ia-Ib	Sangrado “a chorro” o “babeante”	67-95
Ila	Vaso visible no sangrante	22-55
Ilb	Coágulo rojizo	15-30
Ilc	Manchas o coágulos negros planos	4-7
III	Fondo de fibrina (ausencia de estigmas)	0

II. Tratamiento farmacológico

- Terapia antisecretora: una vez realizada la terapia endoscópica, se recomienda la administración por vía intravenosa de IBP a altas dosis en pacientes de alto riesgo. Su uso permite mantener el pH intragástrico por encima de 6, disminuyendo el riesgo de resangrado, la necesidad de cirugía y la mortalidad ¹⁰.

Los fármacos recogidos en las recomendaciones son omeprazol y pantoprazol, administrados en bolo inicial de 80 mg seguidos de una perfusión intravenosa de 8 mg/h durante 72 horas ¹². Posteriormente, se continuará con terapia oral a dosis estándar el tiempo necesario para la cicatrización de la úlcera ⁷. En aquellos pacientes que requieran tratamiento profiláctico cardiovascular con ácidoacetilsalicílico (AAS), podrá reiniciarse la pauta del mismo a los 7 días del episodio de sangrado, siendo en estos casos necesario mantener la gastroprotección con IBP. Las recomendaciones señalan la preferencia de esta estrategia frente a la sustitución del AAS por otro antiagregante como clopidogrel ¹².

- Profilaxis secundaria:

Helicobacter pylori: el tratamiento erradicador de H.pylori se ha relacionado con la disminución de complicaciones y tasas de recidiva hemorrágica en los pacientes con HDA por úlcera péptica. Se recomienda como tratamiento de primera elección la terapia triple clásica (IBP: omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, rabeprazol 20 mg, dos veces al día; claritromicina 500 mg/12h y amoxicilina 1 gramo/12 horas de 10 a 14 días). En caso de alergia a penicilina ha de sustituirse amoxicilina por metronidazol 500 mg/12 horas ¹³.

Las pruebas para confirmar la erradicación deben realizarse una vez completado el tratamiento y transcurridas 2 semanas tras su finalización, para evitar la aparición de falsos negativos ¹⁰.

Fármacos de alto riesgo: los anticoagulantes orales, los corticoides y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han de utilizarse con precaución en aquellos pacientes con alto riesgo de sangrado gastrointestinal,

especialmente en aquellos que estén en tratamiento con AAS o AINE. En estos casos, se hace necesario el establecimiento de pautas gastroprotectoras (p.ej.:omeprazol 20 mg/24h) ¹⁰.

c. Tratamiento de la Hemorragia Digestiva Alta Varicosa (HDAV)

I. Profilaxis primaria

En pacientes que presenten varices clasificadas como medianas o grandes (tamaño > 5 mm) y alto riesgo de sangrado, definido por un grado de Child-Pugh B/C (escala de severidad de patología hepática) o por la presencia de puntos rojos en sus paredes, estaría indicada la instauración de pautas profilácticas con beta-bloqueantes no cardioselectivos como propranolol a dosis de 40 mg/12 horas. En pacientes en los que está contraindicado el empleo de dichos fármacos o presenten mala tolerancia, la técnica de elección es la ligadura endoscópica ¹⁴.

II. Tratamiento del sangrado varicoso agudo

Las varices pueden clasificarse, según su situación, en esofágicas o gástricas. En este último caso, se denominarán como tipo 1 cuando se extienden por la curvatura menor del estómago, tipo 2 si se disponen en la curvatura mayor, o varices gástricas fúndicas si se encuentran en el fórnix (bóveda del estómago) ⁹.

Ante la presencia de sangrado varicoso agudo, las revisiones señalan la idoneidad de realizar una ligadura endoscópica con bandas elásticas y en caso de no estar disponible dicha técnica, indican la posibilidad de realizar escleroterapia. Si bien estas opciones son pertinentes para las varices esofágicas y gástricas, en el caso de las de origen fúndico la técnica de elección es la obturación endoscópica con adhesivos tisulares como cianoacrilato¹⁴.

– Tratamiento farmacológico:

Fármacos vasoactivos: el tratamiento farmacológico ante la sospecha de hemorragia por rotura de varices gastroesofágicas ha de iniciarse lo antes posible. Los fármacos vasoactivos indicados son:

Terlipresina: se emplea a dosis 2 mg/4h vía intravenosa (IV) hasta lograr el cese del episodio hemorrágico durante un periodo máximo de 48 horas. Tras la administración inicial, las dosis posteriores pueden disminuirse a 1 mg/4h en caso de aparición de reacciones adversas ¹⁵.

Somatostatina: inicialmente se administra un bolo de 250 µg por vía intravenosa seguido de una perfusión continua de 250 µg/h, para mantener los niveles plasmáticos del fármaco, dada su corta semivida. La administración debe prolongarse durante un periodo mínimo de 48 horas y un máximo de 5 días ¹⁶.

En los casos en los que persista la hemorragia activa, la infusión continua puede incrementarse a dosis de 500 µg/h⁹.

Octreotido: análogo sintético de somatostatina, se administra a dosis de 25 µg/h en perfusión intravenosa continua durante un periodo máximo de 5 días. No obstante, en pacientes cirróticos con varices gastroesofágicas sangrantes, ha sido bien tolerado hasta una dosis de 50 µg/h¹⁷.

Actualmente se considera como fármaco de segunda elección, ya que ha demostrado beneficios únicamente en asociación con tratamiento endoscópico¹⁸.

Antibioterapia: dado el elevado riesgo de sepsis, ha de instaurarse pauta antibiótica durante 5-7 días en los pacientes con HDAV. Los fármacos empleados son norfloxacino 400 mg/12h por vía oral y ceftriaxona 1 g/24h por vía intravenosa, si se requiere una mayor distribución sistémica o está contraindicada la vía oral⁹.

Profilaxis secundaria de HDAV: todo paciente que ha sufrido un episodio de HDAV debe recibir profilaxis secundaria¹⁹. Actualmente, se emplea la ligadura endoscópica asociada al betabloqueo (propranolol) como terapéutica de elección³.

En el caso de varices gástricas, la inyección con cianocrilato es la terapia de elección¹⁹.

d. Hemorragia Digestiva Baja (HDB)

En la mayor parte de los casos (80-85%)¹⁰ se trata de una hemorragia autolimitada que se resuelve sin necesidad de tratamiento²⁰.

En pacientes que manifiestan una hemorragia persistente, el método de diagnóstico y tratamiento de elección es la colonoscopia, técnica eficaz para controlar la hemorragia cuando la causa de la misma es sangrado diverticular, lesiones polipoides sangrantes, hemorragia postpolipectomía o proctitis postradioterapia. Esta técnica puede combinarse con la inyección de sustancias vasoactivas como la adrenalina³.

En los casos en los que la colonoscopia falla, se recomienda realizar una angiografía mesentérica²¹. En HDB existen dos técnicas de angiografía: la perfusión intraarterial de vasopresina y, como ocurre en el caso de la HDANV, la embolización selectiva del vaso. La eficacia de estos procedimientos es elevada (70-100%), presentando una baja tasa de recidiva hemorrágica.

En aquellos pacientes que presentan HDB masiva (10%), se recurre a la colectomía total o subtotal de urgencia. Se considera necesaria dicha intervención quirúrgica cuando los requerimientos transfusionales son superiores a 6-8 unidades de sangre en 24 horas³.

En cuanto al tratamiento farmacológico no hay evidencia de que los fármacos utilizados en HDA sean eficaces en el caso de la HDB ²⁰.

3. CASO CLÍNICO

a. Motivo de ingreso

Paciente que acude a urgencias por molestias abdominales acompañadas de deposiciones negras, pastosas y mal olientes de varios días de duración. Niega la toma de AINE, corticoides y sobre-ingesta alcohólica. En la exploración física, refiere leve molestia en epigastrio, y en la analítica se observa una Hb de 7.7 g/dL y un INR de 5.95 como datos más destacados. Tras la realización de una gastroscopia, que refleja la presencia de abundantes restos hemáticos en la cámara gástrica, el paciente ingresa a cargo del Servicio de Digestivo.

b. Antecedentes personales

Varón de 66 años, sin alergias conocidas, con hipertensión arterial, dislipemia, portador de prótesis valvular mitral y marcapasos, en tratamiento con acenocumarol, olmesartán/amlodipino, AAS, amilorida/hidroclorotiazida y atorvastatina.

c. Evolución clínica y tratamiento

Al ingreso, se transfunden dos concentrados de hematíes, y se instaura el siguiente tratamiento: suero glucosalino 2000 ml/24h, KCL 60 mEq/24h, bomba de 120 mg de pantoprazol en 250 ml de suero salino fisiológico (SSF) al 0.9% a pasar cada 12h, paracetamol 1g/8h IV si precisa (sp), metoclopramida 10 mg/8h IV sp y captopril 25 mg/24h vía oral (VO) sp.

En el día 2, el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, afebril, sin dolor abdominal, ni náuseas, ni vómitos. La analítica muestra una Hb de 9.6 g/dL, y un INR de 0.94. Se añade al tratamiento enoxaparina 60 mg/12h.

En el día 4 se realiza una gastroscopia, en la que se sospecha la presencia de carcinoma estomacal, por lo que se toman muestras para biopsia. El paciente empieza a tolerar la vía oral, se suspenden los sueros, se pasa el pantoprazol a VO (40 mg/12 horas) y se añade sucralfato 1g/8h VO.

En el día 6 el paciente se mantiene hemodinámicamente estable y se realiza la prueba para la detección de *H.pylori*, que da positiva. Se inicia pauta erradicadora con amoxicilina 1g/12h VO. y claritromicina 500 mg/12h VO. Además se suspende la enoxaparina y se reintroduce acenocumarol según pauta de hematología.

En el octavo día de ingreso, el paciente presenta buen estado general y está asintomático, refiriendo normalización de las últimas deposiciones.

El día 9 es dado de alta con la siguiente medicación: pantoprazol 20 mg/12h durante 8 semanas, amoxicilina 1g/12h y claritromicina 500 mg/12h 8 días más, acenocumarol según pauta, sulfato ferroso 525 mg/día durante 3 meses, y el resto de su medicación domiciliaria. Se le cita en consulta de digestivo para recoger los resultados de la biopsia y realizar gastroscopia de control en 3 meses.

d. Discusión

SopORTE hemodinámico: para conseguir la estabilización hemodinámica, las guías sugieren la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes (CH) en pacientes con valores de Hb < 7g/dl. No obstante, en nuestro caso, se transfunden dos CH al observar una Hb de 7.7 g/dL, ya que se trata de un paciente anciano y con comorbilidad vascular que tolera peor el estado anémico, por lo que se recomienda mantener la Hb en un rango de 9-10 g/dl.

Al ingreso, el paciente presenta un INR de 5.95 (factor de riesgo favorecedor de la aparición de sangrado activo), por lo que se suspende la administración de acenocumarol. En el día 2 de ingreso, el valor de INR es de 0.94, estando por debajo del rango recomendado en pacientes portadores de prótesis mitral (2.5-3.5). Por ello, se reintroduce pauta anticoagulante con heparina de bajo peso molecular en busca de una rápida normalización del INR.

Terapia antisecretora: se pauta una perfusión intravenosa de pantoprazol cada 12 horas a una velocidad de 10 mg/h en 250 mL de SSF 0,9%. No obstante, las guías recomiendan una velocidad de infusión de 8 mg/h precedidos de un bolo inicial de 80 mg, para conseguir una rápida supresión de la secreción ácida. En nuestro caso dicho bolo no se ha administrado.

Cabe destacar que tras la reconstitución del medicamento y posterior dilución, la solución es estable durante 12 horas a 25°C, tiempo en el que tiene lugar su administración. Del mismo modo, el diluyente y el volumen empleados son los compatibles según la ficha técnica del fármaco.

Siguiendo las recomendaciones de las guías, se mantiene la perfusión intravenosa de pantoprazol durante 3 días. Después, se pasa a vía oral con una pauta de 40 mg/12 h, por ser la posología adecuada para el tratamiento erradicador de *H. pylori*.

Tratamiento erradicador *H. pylori*: como profilaxis secundaria de la HD, para evitar complicaciones y recidivas y tras dar positiva la prueba para *H. pylori*, se pauta tratamiento erradicador con IBP, claritromicina y amoxicilina. En el caso que nos ocupa, la duración del tratamiento es de 11 días, cumpliendo con las recomendaciones que señalan distintas guías de práctica clínica (10-14 días).

Sin embargo, algunas sociedades recomiendan prolongar el tratamiento hasta los 14 días, por su mayor tasa de erradicación (22).

Tratamiento domiciliario y atención farmacéutica al alta: al alta, además de mantenerse la medicación domiciliaria previa al ingreso hospitalario, se pauta terapia con pantoprazol 20 mg/12 horas durante un periodo de 8 semanas, tiempo necesario para favorecer la cicatrización de la úlcera gástrica. Sin embargo, al tratarse de un paciente con un episodio de hemorragia digestiva y en tratamiento crónico antiagregante (AAS) y anticoagulante (acenocumarol) y dados los múltiples factores de riesgo para presentar nuevos episodios de sangrado, las recomendaciones señalan la necesidad de mantener la pauta gastroprotectora con IBP mientras se mantenga dicha terapia.

Es importante señalar que la administración conjunta de los antibióticos prescritos al alta con acenocumarol, pueden producir una potenciación del efecto anticoagulante del mismo, y un aumento del riesgo de hemorragia. Por ello, se recomienda realizar un riguroso control del tiempo de protrombina de forma ambulatoria. Además, claritromicina es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4 del CYP450, del cual es sustrato atorvastatina. Esta interacción produce una acumulación de la estatina, favoreciendo la aparición de sus efectos adversos, entre los que destaca la rabdomiolisis. Como medida preventiva, se recomienda la suspensión del hipocolesterolemiante hasta finalizar la antibioterapia.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* [revista en Internet] 2005 [citado Julio 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16086703>
2. Hemorragia digestiva alta. Guías clínicas Fisterra. Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hemorragia-digestiva-alta-hda/> [acceso Julio 2013].
3. Hemorragia digestiva baja. Guías clínicas Fisterra. Disponible en <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/hemorragia-digestiva-baja-hdb/> [acceso Julio 2013]
4. Wilkins T, Naiman K, Akash N, Schade R. Diagnosis and management of upper gastrointestinal bleeding. *Am Fam Physician*. Georgia: 2012 Mar 1;85(5):469-476.
5. Martínez Porras JL, Calleja Panero JL. Hemorragia digestiva alta: etiología y procedimientos diagnósticos. *Emergencias (revista en internet)*. 2005 (citado octubre 2013); 17:S50-S54. Disponible en: http://www.semes.org/revista/vol17_4/11.pdf
6. Portela Romero M, Rodríguez Moreno C, Chuclá Cuevas T, Durán Parrondo C, Fernández Benítez J, Méndez Bustelo MJ, et al. Gastroprotección y riesgo gastrointestinal. Santiago de Compostela: Comisión de Farmacia y terapéutica de la Gerencia de Atención Primaria de Santiago de Compostela (citado julio 2013). Disponible en: <http://www.sergas.es/cas/DocumentacionTecnica/docs/Farmacia/XAPSantiago/Gastroproteccion%20y%20riesgo%20gastrointestinal.pdf>

7. Calvet Calvo X, Almela Notari P. Hemorragia digestiva alta. En: Ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3ª edición. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. p. 97-107.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Accute upper gastrointestinal bleeding: management. NICE clinical guideline 114. 2012.
9. Alcedo J. Diagnóstico de la hemorragia digestiva alta no varicosa. En: Montoro M, García JC, editores. Manual de Emergencias en Gastroenterología y Hepatología. Asociación Española de Gastroenterología; 2010. p. 53-58.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline. Edinburgh (Scotland); Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2008 Sep. 57 p. (SIGN publication; no. 105). Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign105.pdf>
11. Brullet Benedí E, Campo Fernández de los Ríos R. Tratamiento endoscópico de la hemorragia digestiva: técnicas. En: ponce García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3ª edición. Asociación Española de Gastroenterología; 2011. p. 491-97.
12. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, Sung J, Hunt RH, Martel M, et al. International Consensus Recommendations on the Management of Patients With Non variceal Upper Gastrointestinal Bleeding. Ann Intern Med. 2010; 152:101–13.
13. Gisbert JP, Calvet X, Ferrándiz J, Mascort JJ, Alonso-Coello P, Marzo M. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Actualización 2012. Resumen ejecutivo. Aten Primaria. 2012;44(12):728-733.
14. García-Tsao G, Sanyal A, Grace N, Carey W, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. America Association for the study of Liver Diseases. HEPATOLOGY [revista en internet] September 2007. Disponible en: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/documents/bookmarked%20practice%20guidelines/prevention%20and%20management%20of%20gastro%20varices%20and%20hemorrhage.pdf>
15. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [sede web]. Ficha técnica Terlipresina (Acceso Agosto 2013). Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=72359&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
16. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [sede web]. Ficha técnica Somatostatina. (Acceso Agosto 2013). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63320&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
17. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios [sede web]. Ficha técnica Octreótido. (Acceso Agosto 2013). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69523&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
18. García JC. Hemorragia digestiva por hipertensión portal. En: Montoro M, García JC, editores. Manual de Emergencias en Gastroenterología y Hepatología. Asociación Española de Gastroenterología; 2010. p. 65-70.

19. Cheng JW, Zhu L, Gu MJ, Zong ZL. Metanalysis of Propranolol effects on gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2003;9(8):1836- 9
20. Riera C, Saperas E. Actuación de enfermería en Hemorragia Digestiva Baja. Asociación Española de Gastroenterología. Disponible en:
http://www.aegastro.es/sites/default/files/recursos_enfermeria/20_PE_Hemorragia_digestiva_baja.pdf (Acceso julio 2013)
21. Saperas E. Hemorragia Digestiva Baja: esa gran desconocida. *Gastroenterología y Hepatología*. 2007; vol 30: nº 02. Disponible en:
<http://zl.elsevier.es/es/revista/gastroenterologia-hepatologia-14/hemorragia-digestiva-baja-esa-gran-desconocida-13099280-progresos-gastroenterologia-2007>
22. Manejo del paciente con dispepsia. Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud. (Acceso Octubre 2013). Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_519_dispepsia_compl.pdf.

4. Encefalopatía Hepática

Autores: Elena Jerez Fernández, Elisa Zamora Ferrer, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra.

Revisor: María Dolores Fraga Fuentes. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

1. INTRODUCCIÓN

La encefalopatía hepática (EH) es un síndrome neuropsiquiátrico potencialmente reversible que afecta primordialmente a pacientes con hepatopatía crónica avanzada suponiendo una de las mayores complicaciones de la cirrosis hepática ¹.

La EH aparece en el 30-40% de los pacientes con cirrosis. La supervivencia después de un primer episodio de EH se ha establecido en el 42% el primer año y en el 23% a los 3 años.

En 2011 el número de casos de cirrosis hepática, alcohólica y no alcohólica, en España fue de 12.576, por lo que si suponemos que entre el 30-40% puede padecer encefalopatía hepática el número de casos de EH en 2011 sería de 3.773-5.030 ².

Entre las diferentes hipótesis formuladas para explicar el mecanismo de esta enfermedad encontramos:

- **Hipótesis del amoniaco:** es la más aceptada. Contempla que el amoniaco proviene, en su mayor parte, del metabolismo bacteriano de las proteínas y de la glutamina contenidas en el tracto digestivo inferior y, en menor proporción, del metabolismo del riñón y músculo esquelético. En condiciones normales, el amoniaco circulante es conducido al hígado donde se transforma en urea excretándose a través de la orina y las heces. Cuando el hígado está dañado el amoniaco no es adecuadamente detoxificado, lo que conduce a un incremento de su concentración plasmática en la mayoría de los pacientes cirróticos.

En presencia de un pH alcalino, el amoniaco en exceso atraviesa la barrera hematoencefálica provocando un conjunto de alteraciones estructurales y funcionales que explican la mayoría de las manifestaciones clínicas de la EH. El mecanismo por el cual se producen dichas alteraciones hay que buscarlo en el metabolismo cerebral del amoniaco, dependiente en su mayor parte de la enzima glutamino-sintetasa, presente en los astrocitos, encargada de sintetizar glutamina a partir de glutamato y amonio. El acúmulo de glutamina conduce a un desequilibrio osmótico que genera una edematización de los astrocitos, desencadenando múltiples mecanismos

que podrían estar implicados en la patogénesis de la EH (activación de reguladores extracelulares de protein-quinasas, fosforilación proteica, producción de neuroesteroides, etc.). Las alteraciones funcionales incluyen anomalías en el metabolismo del oxígeno y glucosa en el cerebro, así como alteraciones en la perfusión sanguínea cerebral que reflejan una alteración de la actividad neuronal ³.

- **Hipótesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA) o de las benzodiazepinas endógenas:** sostiene que existe un aumento de neurotransmisores del sistema neuroinhibidor gabaérgico, ya sea por acción directa del GABA o bien por benzodiazepinas endógenas, ya que algunos estudios han detectado un incremento de receptores benzodiazepínicos tanto a nivel cerebral como periférico ³.

De acuerdo con las hipótesis anteriores, se han identificado distintos factores (Tabla 1) que pueden desencadenar la EH en el paciente cirrótico:

Tabla I. FACTORES PRECIPITANTES DE ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	
Elevación de los niveles de nitrógeno	Alteraciones electrolíticas
<ul style="list-style-type: none"> • Hemorragia gastrointestinal • Exceso de proteínas en la dieta • Estreñimiento • Insuficiencia renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiponatremia • Hipocalemia • Alcalosis metabólica • Deshidratación (diuréticos)
Infecciones bacterianas	Psicofármacos e hipnóticos
<ul style="list-style-type: none"> • Peritonitis bacteriana espontánea • Sepsis • Infecciones del tracto urinario • Infecciones de la piel • Infecciones pulmonares 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepinas • Antihistamínicos
Otros	
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia hepática aguda (hepatitis tóxica, viral, alcohólica) • Derivación portosistémica quirúrgica o espontánea 	

La EH se clasifica de acuerdo a su etiología y presentación clínica en³:

Tipo A: asociada a insuficiencia hepática aguda grave

Tipo B: asociada a la existencia de comunicaciones porto-sistémicas sin enfermedad hepática intrínseca.

Tipo C: asociada a cirrosis

Estos tipos, según la forma de presentación se subdividen en:

EH episódica: episodios repetidos de EH separados por periodos de normalidad neurológica. Puede ser debida a factores precipitantes (Tabla 1), o espontánea. Si hay dos o más episodios en un año se habla de EH recurrente.

EH persistente: los pacientes mantienen continuamente algún grado de alteración. Suele considerarse crónica.

EH mínima: estadio preclínico de la EH sin síntomas evidentes que suele derivar finalmente en una EH aguda y sintomática. Aproximadamente el 70% de los pacientes con cirrosis presentan EH mínima y entre el 23-40% puede progresar a formas más graves.

En cuanto al diagnóstico, dada la falta de especificidad de los signos neuropsíquicos que configuran la EH, es necesario descartar enfermedades psiquiátricas o neurológicas mediante exploraciones complementarias (electroencefalograma, y/o potenciales evocados, niveles de amonio en sangre, métodos de neuroimagen, examen del líquido cefalorraquídeo, test psicométricos, etc.). Las alteraciones en el patrón diurno del sueño son comunes y típicamente preceden a los signos neurológicos. Estas manifestaciones pueden acompañarse de signos neuromusculares destacando la hiperreflexia y la presencia de asterixis o temblor aleteante (flapping) en los grados 2 y 3 de West-Haven³. Además, los pacientes con EH presentan disfunción hepática manifiesta en los parámetros de laboratorio (elevación de transaminasas y bilirrubina, alteración de la coagulación, trombopenia) así como alteraciones electrolíticas. En la exploración física del hepatópata crónico, son frecuentes la ictericia, ascitis, eritema palmar, edema, arañas vasculares y fetor hepático.

La escala más extendida para el diagnóstico clínico de la EH es la de **West-Haven**⁴:

- **Nivel I:** Euforia, ansiedad, disminución capacidad de atención, inversión ritmo del sueño, flapping temblor esporádico.
- **Nivel II:** Letargia, apatía, desorientación temporo-espacial, cambios en la personalidad, trastornos de la conducta, flapping tremor evidente.
- **Nivel III:** Somnolencia profunda, estupor, estado confusional importante, conductas inapropiadas, desorientación importante, flapping tremor a veces inexplorable por falta de colaboración.
- **Nivel IV:** Coma.

En el caso de la encefalopatía mínima, al no exhibir síntomas clínicos relevantes, se precisan los potenciales evocados visuales y auditivos, aislados o en combinación con un test psicométrico, que en este caso es especialmente útil. En Europa se recomienda el **Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES)** que consiste en la aplicación de cinco pruebas que miden: la velocidad psicomotriz y la precisión, la percepción visual, la orientación visioespacial, la reconstrucción visual, la concentración, la atención y la memoria y que tiene una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%¹.

2. TRATAMIENTO:

a. Objetivo

El objetivo principal del tratamiento consiste en identificar los factores precipitantes del estado de EH (Tabla 1) para conseguir revertir los síntomas y evitar el desarrollo de complicaciones neurológicas graves.

b. Recomendaciones

I. Tratamiento farmacológico

Consideraciones generales: mantener una buena hidratación, suspender el tratamiento diurético y mantener el hábito digestivo.

La profilaxis antibiótica sistemática no ha mostrado beneficio en la supervivencia global. Pero ya que la presencia de infección se ha asociado con la progresión de encefalopatía, se recomienda realizar cultivos periódicos e instaurar el tratamiento antibiótico tan pronto como se identifiquen signos de infección activa⁴.

Valorar la interrupción del tratamiento con psicofármacos, en especial con benzodiazepinas. La administración de flumazenilo a dosis de 0,3mg iv ha demostrado eficacia en pacientes con EH que hubiesen ingerido benzodiazepinas, pero no como uso sistemático para mejorar los síntomas de la encefalopatía⁵.

Tratamiento dirigido hacia la reducción de los niveles de amonio

- Disacáridos no absorbibles: la lactulosa y el lactitol se consideran el tratamiento de primera línea de la EH, a pesar de las débiles evidencias de su eficacia procedentes de estudios de baja calidad metodológica⁶. Estos fármacos se metabolizan en el colon transformándose en ácido láctico y acético. A su efecto catártico se añade la acidificación del colon, con paso neto de amonio a la luz intestinal, e incorporación de éste en ciertas cepas bacterianas. Todo ello resulta en disminución de la amoniemia.

La lactulosa se administra por vía oral a una dosis inicial de 20 gramos (30ml) 3 veces al día, hasta conseguir de 2 a 4 deposiciones semiblandas diarias⁷. El lactitol se administra a dosis de 0,5 a 0,7 gramos por kg de peso en 3 tomas diarias para conseguir 2 deposiciones diarias⁸. En caso de que no se puedan administrar por vía oral, se puede recurrir a su utilización en enema (200 gramos en 700 ml de agua) o bien al empleo de sonda nasogástrica.

- Antibióticos no absorbibles: se han empleado antimicrobianos no absorbibles como la neomicina, paromomicina y el metronidazol, para inhibir la flora proteolítica del colon y reducir la producción de amonio. Sus potenciales efectos secundarios, como la nefrotoxicidad y ototoxicidad por neomicina

y la aparición de neuropatía periférica por metronidazol; han restringido su utilización.

Actualmente, la rifaximina, un antimicrobiano con amplio espectro de acción y buen perfil de seguridad, ha demostrado su eficacia en el tratamiento tanto de episodios agudos de EH como de sus recurrencias. Presenta mejor tolerancia y efectividad que la lactulosa en uso prolongado.

La dosis recomendada es de 200 mg cada 6 horas, hasta un máximo de 1.200 mg al día, sin sobrepasar los 7 días de tratamiento ⁹.

-Probióticos: aunque existe cierta discusión sobre el efecto beneficioso de los probióticos orales, éstos han demostrado su eficacia en EH mínima, ya que modifican la flora bacteriana intestinal, lo que se traduce en una mejora de la respuesta antiinflamatoria y reduce la producción de amonio intestinal, sin embargo, hay variaciones significativas en los microorganismos y dosis empleadas ¹⁰.

II. Tratamiento no farmacológico

Manejo del estado nutricional: los pacientes con enfermedad hepática avanzada suelen presentar desnutrición por la disminución de la ingesta y por su estado hipercatabólico, así como por malabsorción de nutrientes. Por ello, se recomienda la prevención del ayuno para disminuir el catabolismo de las grasas y las proteínas y realizar 5 comidas al día ¹¹.

- **Aporte proteico:** la dieta hipoproteica (40-60 g/día) no ha demostrado mejorar la evolución de la EH ya que puede contribuir a la desnutrición y agravar el pronóstico; además un balance positivo de nitrógeno promoverá la regeneración hepática y el aumento de la capacidad de los músculos para eliminar el amoniaco. En el episodio agudo, es conveniente mantener a dieta absoluta el primer día, pero se debe iniciar la alimentación a partir del segundo o tercer día para corregir el estado de catabolismo^{10,12}. Para este propósito se requiere una cantidad diaria de proteínas entre 1,2 y 1,5 g/kg y 35 a 40 kcal/kg/día ¹³.

Debe emplearse la vía oral, siendo mejor toleradas las proteínas de origen lácteo o vegetal, ya que proporcionan mayores niveles plasmáticos de arginina y citrulina que pueden facilitar la retirada del amonio circulante vía ciclo de Krebs-Henselait; además este tipo de proteínas aumenta el pH intraluminal y la excreción fecal de amonio ¹¹.

En la EH disminuyen los aminoácidos de cadena ramificada (AAR) que son esenciales para el mantenimiento de las funciones fisiológicas y para favorecer la recuperación de la enfermedad, por tanto la normalización de sus niveles favorece la síntesis proteica y reduce la amoniemia. Además, compiten con los aminoácidos aromáticos (AAA) en su transporte a través de la barrera hematoencefálica y en la síntesis de falsos neurotransmisores.

Aunque parece plausible la corrección de esta deficiencia, el uso de AAR en la hepatopatía avanzada sigue siendo un tema controvertido ya que los estudios realizados son difícilmente comparables y no permiten establecer recomendaciones claras al respecto¹¹. Sin embargo, la indicación del aporte de AAR se recomienda en guías de nutrición europeas^{14,15}.

- Compuestos que intervienen en el ciclo de la urea: la deficiencia del zinc ha sido implicada en el desarrollo de EH por ser un cofactor del ciclo de la urea y proteger el cerebro de los efectos tóxicos de los neurotransmisores implicados en la EH. A pesar de ello, los efectos de los suplementos en la función cognitiva en los pacientes con EH es controvertida¹³.

L-ornitina-L-aspartato a dosis de 18-30g al día ha demostrado mejorar las manifestaciones clínicas de la EH al reducir los niveles de NH_3 circulante. No ha mostrado diferencias con otros tratamientos, por lo que se reserva como alternativa a EH refractaria¹⁶.

Los suplementos con acetil-L-carnitina pueden aumentar la tolerancia a la carga proteica, disminuir el amonio y mejorar los síntomas neurológicos de la EH.

- Suplementos vitamínicos: la deficiencia en vitaminas hidrosolubles, especialmente tiamina, se asocia a una amplia gama de síntomas neuropsiquiátricos. Pacientes con cirrosis relacionada o no con el alcohol pueden ser deficientes en estas vitaminas y al carecer de efectos secundarios su indicación puede estar justificada en pacientes con cirrosis descompensada¹³.

3. CASO CLINICO

a. Motivo de ingreso

Varón de 64 años que acude a urgencias por malestar general, ictericia y cierto grado de desorientación temporoespacial.

b. Antecedentes personales

Paciente sin alergias medicamentosas conocidas, diagnosticado hace 3 años de diabetes mellitus tipo 2. Fumador de 20 cigarrillos/día y bebedor de más de 80 g de alcohol diarios.

Ingreso en los 15 días previos por hepatitis alcohólica aguda grave, en el que es diagnosticado de cirrosis avanzada (estadío c-10 de Child pugh- MELD 19) con datos de hipertensión portal.

Fue dado de alta con el tratamiento que mantiene actualmente: furosemida 40mg (1-0-0), espironolactona 100mg (1-0-0), pentoxifilina 400mg (1-1-1), omeprazol

20mg (1-0-0), prednisona 30mg (1-0-0) en pauta descendente de 10mg cada 10 días y metformina 850mg (1-1-1).

c. Evolución clínica y tratamiento

En urgencias, el paciente se muestra consciente, con cierto grado de desorientación temporoespacial, bradipsíquico, con las pupilas con midriasis media, poco reactivas a la luz. Flapping positivo. No presenta dolor abdominal, hematemesis, melenas ni rectorragia. No presenta signos de trombosis venosa profunda. No refiere aumento del perímetro abdominal. Presenta edemas en las extremidades inferiores que dejan fóvea. Presenta ictericia cutánea y de esclerótica y estigmas cutáneos de hepatopatía crónica. Permanece afebril y sin signos de infección activa.

El paciente refiere la toma en días previos de 2 comprimidos diarios de lorazepam 2mg por insomnio y el abandono de la toma de furosemida.

Se realizan radiografía de tórax y un electrocardiograma normales, y una radiografía de abdomen en la que se aprecian abundantes heces en marco cólico.

Se extrae una analítica urgente en la que destaca la alteración de los parámetros de función hepática y de la coagulación, trombopenia, hiponatremia e hiperpotasemia. Se administran 0,25mg de flumazenilo iv., furosemida 40mg iv, suero glucosado al 5% y un enema de resinolectiramina.

El paciente es diagnosticado de encefalopatía hepática grado II, hiperpotasemia e hiponatremia moderada e ingresa en planta de Digestivo.

El tratamiento recibido fue:

- De su tratamiento domiciliario: se mantuvo la pentoxifilina, omeprazol y prednisona tal como tomaba y para el control glucémico se empleó insulina sc.
- Como tratamiento específico para la encefalopatía:
 - o lactulosa 10g/8h vo.
 - o nutrición enteral peptídica (Hepatonutril®) 97g/24h
 - o paromomicina 1000mg/6h 3 días
 - o enemas de limpieza los dos primeros días y enemas de lactulosa 10g/12h los días restantes.
 - o tratamiento vitamínico: suplemento calcio 600mg+ vitamina D 400UI /24h;

Complejo vitamínico de tiamina+ piridoxina+cianocobalamina (Hidroxil®)/ 12h; vitamina K iv. 10mg/ 12h y ácido fólico 5mg/24h.

El paciente evolucionó favorablemente normalizando los parámetros analíticos y sin síntomas neurológicos. Tras 11 días, fue dado de alta con el tratamiento:

- Dieta sin sal.
- Abstención absoluta de alcohol.
- Pentoxifilina 400mg/ 8h un mes.
- Lactulosa 10g /24h para una deposición diaria.
- Prednisona 5 mg/24h una semana junto con suplemento de calcio y vitamina D
- Ácido fólico 5mg/24h una semana.
- Complejo vitamínico del grupo B/12h un mes.
- Omeprazol 20mg/24h
- Metformina 850mg/8h.

d. Discusión

El paciente con cirrosis enólica avanzada, acude a urgencias con sintomatología que sugiere descompensación de su patología de base.

El diagnóstico se establece, conforme las recomendaciones, descartando primero otras patologías neurológicas. Se realiza una evaluación inicial completa con exploración física, pruebas radiológicas y analítica. Los antecedentes del paciente, junto con las manifestaciones físicas (ictericia, arañas vasculares, edemas) y la alteración de parámetros de la coagulación y del funcionamiento hepático, orientan el diagnóstico hacia la Encefalopatía hepática. Se estadifica como grado II, de acuerdo a la escala de West-Haven por síntomas de flapping tremor evidente, desorientación temporoespacial y letargia.

En el abordaje inicial, de acuerdo con la bibliografía revisada, se busca la corrección de factores precipitantes y se identifican :

- benzodiazepinas
- alteraciones electrolíticas (hiponatremia e hiperpotasemia)
- diuréticos
- estreñimiento

En urgencias se instaura tratamiento adecuado para revertir los posibles factores precipitantes: flumazenilo iv. como antagonista de receptores benzodiazepínicos; enema de resincalcio para la hiperpotasemia y fluidoterapia junto con furosemida iv para los edemas y deshidratación. A pesar de poder ser el diurético un factor precipitante se administró una dosis única, pero se suspendieron los diuréticos orales.

Durante su ingreso, para favorecer la eliminación de amonio, se administraron enemas de limpieza y lactulosa tanto vía oral como rectal. La dosis de lactulosa de 10g/8h es inferior a la dosis inicial reflejada en la ficha técnica, pero resultó eficaz y coincide con la dosis más habitual en la práctica clínica. Además, como tratamiento específico se prescribe paromomicina v.o a las dosis habituales que se mantuvo sólo tres días por la evolución favorable del paciente, a pesar de que la ficha técnica establece un periodo en torno a 5 días. Podría haberse empleado Rifaximina, pero no está incluida en la Guía Farmacoterapéutica del hospital y no fue necesaria por la buena evolución del paciente. No se prescribieron probióticos.

Para el tratamiento de la hiponatremia, se empleó albúmina intravenosa cuyo uso es controvertido y hubiese estado justificado si el paciente presentara ascitis a tensión que requiriese paracentesis evacuadora.

Como medidas no farmacológicas, se pautó una nutrición enteral peptídica indicada en estos pacientes por su aporte mayoritario de aminoácidos de cadena ramificada, que es hipoproteica, rica en hidratos de carbono, aporta un 50% de los lípidos en forma de cadena media (MCT) y tiene aporte restringido de electrolitos. Su contenido unitario es de 12,93g de proteínas (13,33g/100g) ; 73,62g de hidratos de carbono y 7,2 g de lípidos MCT. También fueron prescritos suplementos vitamínicos recomendados por la malabsorción de vitaminas debida a su patología. La vitamina K iv fue administrada para corregir las alteraciones en la coagulación.

Al alta, se mantuvo la lactulosa oral, como medida preventiva de un nuevo episodio de EH; y los suplementos vitamínicos temporalmente. Además, se continuaron medidas para evitar la descompensación de la cirrosis de base, como la abstinencia de alcohol, la dieta sin sal y pentoxifilina v.o.

Este paciente se habría beneficiado de atención farmacéutica sobre medidas dietéticas, para prevenir la desnutrición evitando los periodos de ayuno y con una ingesta proteica adecuada.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar Reina, J. Servicio Andaluz de Salud. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España. Actualización. *Medicine*. 2012; 11 (11): 652-9.
2. Portal estadístico del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Acceso 29/10/2013; <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/>.
3. Cortes, L., Córdoba, J. Unidad Gastroenterología y Hepatopatía. Hospital San Jorge, Huelva. Unidad de Medicina Interna- Hepatología. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona. Manual de Emergencias Gastrointestinales y hepatológicas 2012. Asociación Española de gastroenterología. Capítulo 63.

4. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012 Mar; 55(3):965-7.
5. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs*. 2010 Jun 18; 70(9):1131-48.
6. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Nonabsorbable disaccharides for hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD003044.
7. Ficha técnica de lactulosa. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=69299&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> [Acceso: septiembre 2013]
8. Ficha técnica de Emportal® (Lactitol). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59638&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> [Acceso: septiembre 2013]
9. Ficha técnica de Spiraxin® (Rifaximina). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62250&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf> [Acceso: septiembre 2013]
10. Blei A, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *AJG* 2001;96 (7):1968-1973.
11. Jurado García J, Costán Rodero G, Calañías-Continente A. Importancia de la nutrición en enfermos con encefalopatía hepática. *Nutr Hosp.* 2012; 27(2):372-381.
12. Quero Guillén J.C, Carmona Soria I, García Montes, J.M, Jiménez Sáenz M. La encefalopatía hepática: terminología, etiología y tratamiento. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95(2):127-134
13. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R et al. The Nutricional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism consensus. *Hepatology* 2013; 58 (1):325-335.
14. Plauth M, Cabré E, Riggio O et al. ESPEN Guidelines of Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006; 25:285-294.
15. Plauth M, Cabré E, Riggio O et al. ESPEN Guidelines of Parenteral Nutrition: *Hepatology*. *Clin Nutr* 2009;28:436-444.
16. Bai M, Yang Z, Qi X, Fan D, Han G. L-ornithine-l-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2013; 28(5): 783-792.

5. Síndrome de Intestino Corto

Autores: Beatriz Bonaga Serrano, Sergio Plata Paniagua, Nuria Monteagudo Martínez.

Revisor: Ana Valladolid Walsh. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN¹

El síndrome de intestino corto (SIC) es una patología malabsortiva derivada de la resección o mal funcionamiento de parte del tracto intestinal que compromete la absorción de macro y micronutrientes. Entre otras complicaciones, provoca un cuadro clínico con alteraciones metabólicas y nutricionales graves.

a. Epidemiología²

En Europa, la incidencia está alrededor de 2 personas por millón de habitantes. Sin embargo, los datos respecto a los pacientes que llevan prescrita Nutrición Parenteral Total (NPT) son más confusos y parecen ser insuficientes. Datos de 1997 mostraban que la incidencia de pacientes con nutrición parenteral total (NPT) domiciliaria era de 3 por millón, y la prevalencia de 4 por millón. Sin embargo, no se sabe con certeza cuál es el porcentaje de NPT que se prescribe a los pacientes que padecen SIC. Por lo tanto, sería ideal implementar un sistema de registro, tanto de pacientes que padecen SIC, como de los que tienen prescrita NPT domiciliaria, porque el conocimiento de la epidemiología es bastante limitado en estos dos aspectos.

b. Etiología¹

El origen del SIC puede ser congénito o adquirido. El adquirido, normalmente, se produce por una resección quirúrgica de parte del intestino debido a diversos factores como: enfermedad de Crohn, isquemias intestinales, trombosis y embolismos en venas y arterias mesentéricas, traumatismos, enterocolitis necrotizante y cánceres intestinales. También puede ocurrir cuando existe malabsorción intestinal a pesar de que la longitud de éste esté intacta, como es el caso de las enteritis por radiación, atrofas de las vellosidades intestinales y esprúe refractario entre otras.

c. Diagnóstico

Los síntomas difieren según la parte de intestino resecado, pero en general los pacientes presentan: diarrea, pérdida de peso, deshidratación, trastornos del equilibrio ácido-base, trastornos en la absorción de líquidos y electrolitos y malabsorción de nutrientes que provoca un estado de desnutrición.³

La determinación de los niveles plasmáticos de citrulina, aminoácido producido por la mucosa intestinal, ha sido propuesta en varios estudios como predictora de fallo intestinal. Se ha descrito que pacientes con SIC y niveles de citrulina inferiores a 20 micromol/L presentan fallo intestinal crónico^{4, 5, 6}.

Ya es sabida que la esteatorrea y la presencia de determinados electrolitos en heces indican un síndrome malabsortivo.

d. Factores que determinan la gravedad de la enfermedad³

El éxito de la dieta oral o enteral en el SIC depende de los factores que se mencionan a continuación, y que van a determinar la gravedad y el tratamiento de esta enfermedad:

- La longitud y el remanente del intestino funcional: factor importante puesto que determina las consecuencias del síndrome. En la porción de intestino proximal se realiza la absorción de proteínas, hidratos y lípidos. En íleon la de vitamina B12 con el factor intrínseco y las sales biliares. Si la resección supera los 60 cm de longitud implica una malabsorción de ambos. La falta de absorción de sales biliares afecta a su vez la absorción de grasas y puede desencadenar esteatorrea y carencia de lípidos y vitaminas liposolubles. Con un remanente de intestino de 200 cm y un colon intacto, estos pacientes pueden ser manejados con dieta oral. Sin embargo, algunos pacientes con menos de 200 cm de intestino remanente no tienen porqué ser excluidos de una dieta oral, siempre que exista una adaptación intestinal adecuada.
- Presencia del colon y la válvula ileocecal: el colon es responsable de la absorción de agua y electrolitos mayoritariamente, por lo que su pérdida produce deshidratación y depleción de diversos electrolitos. En estos casos el paciente requiere prácticamente NPT de por vida. La válvula ileocecal sirve de barrera para el sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado y su ausencia implica un menor tiempo de tránsito intestinal, se relaciona también con malabsorción de vitamina B12, lípidos y sales biliares.
- Adaptación intestinal: ésta ocurre de forma gradual. La adaptación depende de la exposición a diversos nutrientes en el lumen intestinal que quedan en contacto con los villi, y es aquí donde actúan mediadores como el péptido glucagón-like. La nutrición oral estimula una serie de mecanismos hormonales y secreciones pancreáticas y biliares que son parte del proceso de adaptación intestinal.

e. Complicaciones⁷

Los pacientes con SIC tienen una larga esperanza de vida pero pueden sufrir graves complicaciones debidas al uso de NPT durante largos períodos de tiempo (meses e incluso años). Estas complicaciones son: complicaciones hepáticas, formación de cálculos biliares, hiperoxaluria, sobrecrecimientos bacterianos en el tracto gastrointestinal, infecciones del catéter, acidosis láctica y oclusión del catéter.

- Enfermedad hepática: según un estudio de EEUU el 15% de los pacientes que reciben NPT de forma crónica desarrollan enfermedad hepática terminal. Esteatosis, colestasis, fibrosis, cirrosis, bilirrubina sérica superior o igual a 3,5mg/dL durante al menos un mes, encefalopatía o complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, son las complicaciones más frecuentes en este tipo de pacientes. Se desconoce cómo prevenir las complicaciones hepáticas de forma efectiva, pero una medida podría ser aportar menos de 1g/Kg/día de ácidos omega-6 en adultos. Otras medidas propuestas han sido prevenir el sobrecrecimiento bacteriano en el intestino, con ello se promueve la movilidad intestinal, y la administración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) que es beneficioso para la cirrosis biliar primaria y en menor medida para la colangitis esclerosante primaria; el UDCA debe interrumpirse en los niños cuando se les pase a nutrición oral, en adultos hay estudios que demuestran que no es tan beneficioso.
- Piedras en la vesícula: se desconoce el mecanismo exacto, pero pueden estar implicados la interrupción de la circulación enterohepática de ácidos biliares, que produce una alteración en la formación de bilis, y la disminución de la estimulación hormonal para la contracción de la vesícula. El 44% son asintomáticas, pero existen numerosas recomendaciones sobre la realización de una colecistectomía profiláctica en pacientes con NPT a largo plazo.
- Sobrecrecimiento bacteriano: el crecimiento bacteriano en un tracto gastrointestinal normal está regulado por el recambio de enterocitos de la mucosa intestinal, la formación de ácido clorhídrico del estómago, la actividad de las enzimas pancreáticas, los movimientos peristálticos del intestino delgado y la válvula ileocecal. En aquellos pacientes con pérdida de la funcionalidad de la válvula ileocecal, es frecuente el reflujó de contenido intestinal del ciego al íleon, y con ello las bacterias presentes. Por otra parte, se produce una dilatación del intestino provocado por los peristaltismos insuficientes.

El diagnóstico se realiza por el test del aliento con glucosa, y las medidas para prevenirlo incluyen una dieta pobre en hidratos de carbono, para reducir el sustrato bacteriano, tratamiento antibiótico y antiinflamatorios en casos muy graves.

- **Deficiencias nutricionales:** la NPT a largo plazo se ha relacionado con la pérdida de masa ósea debida a la desmineralización que se produce por la deficiencia de nutrientes, sobre todo de cationes divalentes como el calcio o el magnesio, que son excretados excesivamente si hay malabsorción de grasas. Otros factores relacionados con el desarrollo de la osteoporosis han sido un consumo excesivo de flúor o la deficiencia del péptido glucagón-like.

Por otro lado es importante el control de los niveles séricos de glucosa en estos pacientes debido a las importantes fluctuaciones que presentan.

El uso de ácidos grasos ricos en omega-3 puede ser beneficioso puesto que disminuye la respuesta inflamatoria en los pacientes postoperados.

La nutrición enteral continua en pacientes con SIC es beneficiosa a largo plazo puesto que incrementa la absorción de grasas, proteínas y calorías comparada con la nutrición oral.

2. TRATAMIENTO

a. Tratamiento dietético³

La reintroducción de dieta enteral, cuando sea posible, favorece la adaptación del intestino y la recuperación de funcionalidad. Se realiza de manera paulatina, y los pacientes suelen tolerar mejor dietas con carbohidratos complejos antes que simples.

Elementos a tener en cuenta son:

- Comidas en cantidades pequeñas pero de forma continua (2-3 horas en adultos).
- Cantidad equilibrada de macronutrientes (40% del aporte calórico debe provenir del aporte de lípidos).
- Evitar bebidas gaseosas y los alimentos con alto contenido en carbohidratos, porque son muy osmóticos y además favorecen el crecimiento bacteriano.

b. Tratamiento farmacológico³

Los fármacos más utilizados para prevenir las complicaciones más frecuentes del SIC son:

- Colestiramina: mejora la diarrea al captar más sales biliares.
- Vitamina B12: uso de suplementos para combatir su déficit, tanto orales como intramusculares.

- Anti H2 e inhibidores de la bomba de protones: se deben administrar vía intravenosa en pacientes con SIC para inhibir la hipersecreción gástrica, lo que puede mejorar la absorción de nutrientes y reducir la pérdida de fluidos.
- Ocreótidio: para inhibir el exceso de secreciones gástricas y pancreáticas, ya que reduce la pérdida de fluidos en el lumen intestinal, pero puede promover la formación de piedras en la vesícula.
- Loperamida: promueve la motilidad intestinal.
- Factores de crecimiento: como el péptido *glucagón-like* (o su análogo teduglutida) que se secreta en respuesta a la presencia de nutrientes en el intestino e inicia y mantiene las respuestas adaptativas del intestino además de mejorar la absorción. Otros implicados pueden ser la glutamina y la hormona del crecimiento.

No es de extrañar que estos pacientes también tengan comprometida la absorción de fármacos, aunque la mayoría se absorben en el estómago o en el duodeno. No se recomienda el uso de formulaciones de liberación retardada de fármacos porque se suelen absorber a lo largo del intestino delgado.

c. Trasplante⁸

Se recomienda en los casos en que la administración de NPT es de por vida, especialmente en pacientes con fallo hepático asociado. El trasplante incluye no sólo intestino si no también hígado, para prevenir las complicaciones a largo plazo y mejorar la calidad de vida del paciente.

3. CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO I: SÍNDROME INTESTINO CORTO EN EL ADULTO

a. Motivo de ingreso

Paciente de 68 años de edad que ingresa en cirugía general por presentar vómitos biliosos y dolor abdominal tipo cólico.

b. Antecedentes Personales

Gastrectomía.

Depresión.

Hiperreactividad bronquial.

Anemia megaloblástica.

Crisis repetidas de pseudooclusión intestinal.

c. Evolución clínica y tratamiento

Al ingreso se le realiza TAC que muestra gran dilatación de asas del intestino delgado e imágenes sugerentes de invaginación intestinal con diagnóstico compatible de suboclusión intestinal. El paciente es intervenido quirúrgicamente en julio/2004 realizándose laparotomía y apreciándose obstrucción intestinal por invaginación del intestino delgado.

Durante el ingreso presentó nuevo cuadro suboclusivo por lo que fue reintervenido reseccionándose 50 cm de yeyuno. Como complicaciones postquirúrgicas presentó dehiscencia de suturas y peritonitis, precisando ser reintervenido para limpieza y resección de otros 10 cm de intestino. Se inició alimentación mediante nutrición parenteral (NP). El 16/09/04 comienza tolerancia líquida y recibe alta.

Enero-Abril/05: Dos ingresos por presentar fístula con alto débito que no logra cerrarse, trastornos de pared abdominal y dehiscencias de sutura. Se inicia tratamiento con NP con vistas a intervención quirúrgica pero se consigue en ambos ingresos disminuir el débito de la fístula y se da el alta hospitalaria con prescripción de Nutrición Enteral (NE) hipercalórica suplementaria.

19/06/05: Ingreso para resección intestinal por fístula intestinal completa y oclusión intestinal y colocación de yeyunostomía. Tras intervención el paciente sufre shock séptico con deterioro clínico y hemodinámico precisando tratamiento antibiótico con imipenem. En TAC presenta vesícula con gran distensión con diagnóstico de colecistitis aguda alitiásica. Se practica colecistectomía sin complicaciones postoperatorias. Se inicia NE por yeyunostomía hasta alta en la que se pautan suplementos hipercalóricos.

2005-2009: Cuatro nuevos ingresos por cuadro de suboclusión intestinal que cursan con dolor abdominal tipo cólico con vómitos y náuseas que se resuelven tras tratamiento conservador con dieta absoluta y NP, así como tratamiento farmacológico con procinéticos, corticoesteroides y anti-H2.

19/04/2010: Nuevo cuadro idéntico a los anteriores presentando el paciente pérdida de peso. Tras instaurar tratamiento con sueroterapia y corticoides y posteriormente NPT, se decide nueva intervención quirúrgica en la que se reseccionan entre 70-100 cm de intestino delgado. Tras cirugía presenta drenaje de aspecto lechoso que se confirma compatible con hipertrigliceridemia por problema malabsortivo por lo que se inicia NP con restricción de ácidos grasos y posteriormente NE con idéntica restricción. El paciente recibe el alta con sonda nasoenteral, suplementos dietéticos hipercalóricos en perfusión continua, y posterior seguimiento posterior por unidad de nutrición clínica.

Seguimiento nutricional: Desde el primer ingreso el paciente toma suplementos hipercalóricos enterales en perfusión continua cuando su peso era inferior a 55 kg, así como cuando no fue posible la alimentación oral. Progresivamente, el ritmo de la perfusión de la NE se disminuye, así como las horas al día con perfusión hasta tolerancia oral completa.

En el seguimiento posterior al alta se le realiza valoración nutricional comprobando peso, talla y pliegue tricóptico, así como controles analíticos de vitaminas y minerales, que se muestran en la Tabla I.

En 2010 se solicitan niveles de citrulina obteniéndose un resultado de 22 $\mu\text{mol/L}$ (16-75 $\mu\text{mol/L}$).

Para compensar el déficit vitamínico se le prescriben suplementos de vitamina A (1 cápsula 50.000 UI cada 12h), vitamina C (1 G/día), un complejo vitamínico (1 comprimido al día) y un suplemento de Sulfato de Zinc 50 mg/día (Fórmula magistral). El paciente recibe además mensualmente, una inyección intramuscular de vitamina B12.

Tabla I. CONTROLES ANALÍTICOS DE VITAMINAS Y MINERALES					
	02/07/10	12/08/10	29/10/10	21/04/11	24/01/12
Vitamina A (0,45-0,80 $\mu\text{g/ml}$)	0,27	0,39	0,52	0,40	0,51
Vitamina D (10-29 ng/mL)	19,5	11,1	14,8	17,3	14,7
Zinc (60-150 $\mu\text{g/ml}$)	40	39	65	61	65
Tiamina (30-95 $\mu\text{g/L}$)	25,9	22,5	-	49,3	68,1
Vitamina E (5-20 $\mu\text{g/ml}$)	15,2	10,2	-	10,1	3,9

En la actualidad continúa en seguimiento por la Unidad de Nutrición Clínica por riesgo de desnutrición severa.

d. Discusión

El síndrome de intestino corto es un estado malabsortivo que puede ser producido como consecuencia de una resección masiva del intestino delgado⁹. El tipo y la severidad de las manifestaciones clínicas son variables. En algunos pacientes los requerimientos calóricos y proteicos pueden conseguirse de forma enteral aunque pueden ocurrir deficiencias vitamínicas o minerales. En otros pacientes las pérdidas electrolíticas son predominantes mientras que la absorción de nutrientes es adecuada. Durante el periodo temprano después de la resección intestinal, los objetivos principales son la administración de NP y la prevención de anomalías electrolíticas y de fluidos³.

Con este paciente, nos encontramos ante un caso de un intestino corto severo en el que observamos que el paciente desarrolla distintos problemas asociados al mismo como desnutrición, fístulas intestinales, dehiscencias de sutura y otras complicaciones debido a las sucesivas intervenciones.

Las fístulas son comunicaciones anormales entre el tubo digestivo y otra víscera o entre el tubo digestivo y la piel. Se producen pérdidas de contenido intestinal, electrolitos y nutrientes provocando elevada morbimortalidad (40-60%)¹⁰. Debido a las fístulas, el paciente ha presentado complicaciones postquirúrgicas

como grandes pérdidas de electrolitos y desnutrición, precisando NP y NE así como aportes de electrolitos. Por otra parte, debido a que la superficie absorptiva del intestino del paciente es muy pequeña, ha presentado déficits vitamínicos y minerales requiriendo aportes exógenos de los mismos mediante terapia farmacológica. El aporte de zinc, debe hacerse como sal sulfato, no existiendo presentaciones comerciales de esta sal a las dosis requeridas, precisando elaboración como fórmula magistral por un farmacéutico en forma de cápsulas ó papelllos.

La vitamina B12 necesita del factor intrínseco secretado por las células parietales gástricas para su absorción en íleon distal. Puesto que el paciente está gastrectomizado sufre malabsorción de dicha vitamina, por lo que requiere de la administración de vitamina B12 exógena.

Los pacientes con SIC tienden a desarrollar hipersecreción gástrica que se asocia con desactivación de enzimas pancreáticas, reducción del pH y aumento de la pérdida de fluidos, por lo que los fármacos anti-H2 como la ranitidina administrados por vía intravenosa disminuyen la secreción gástrica mejorando la absorción de nutrientes y reduciendo las pérdidas de fluidos³.

La medida de los niveles de citrulina en plasma (aminoácido no proteico producido por la mucosa intestinal) ha sido propuesta como mejor predictor de fallo intestinal frente al tránsito⁵. En este caso los niveles de citrulina se encontraban en rango por lo que el riesgo de fallo intestinal es bajo.

Con respecto a la nutrición enteral, una introducción lenta de la misma está indicada cuando el paciente comienza a estabilizarse. La perfusión continua por sonda nasogástrica o por gastrostomía ha demostrado incrementar significativamente la absorción de lípidos y proteínas comparado con la nutrición oral, facilitando además la adaptación intestinal a la nutrición³. Las nutriciones con fibra soluble producen ácidos grasos de cadena corta en el intestino que son beneficiosas para el enterocito. El éxito de la nutrición enteral puede evaluarse mediante la medida de la pérdida de fluido que refleja el grado de malabsorción de carbohidratos. Esta malabsorción puede determinarse mediante medida directa de glucosa en el líquido de la ostomía o en heces. Como efecto adverso, la nutrición enteral puede provocar diarrea osmótica, pudiendo ser necesario el tratamiento con antiadiarreicos (loperamida) como es nuestro caso.

CASO CLÍNICO II: SÍNDROME INTESTINO CORTO EN PEDIATRÍA

a. Motivo de ingreso

Paciente varón de 11 años que presenta síndrome de intestino corto (SIC). Acude de manera regular a la consulta para control de la enfermedad por parte de su médico.

b. Antecedentes personales

1) SIC (remanente 40 cm de intestino proximal, 3 cm de íleon distal y válvula íleocecal preservados). Intervenido el 09/01/02 por sospecha de atresia intestinal (severo polihidramnios, es decir, presencia excesiva o aumento de líquido amniótico).

Al nacimiento se realiza laparatomía transversal supraumbilical derecha, con el propósito de abrir, explorar y examinar para tratar los problemas que se presentan en el abdomen. Se observa presencia de atresia ileal tipo II secundaria a vólvulo (giro del intestino sobre si mismo). El 08/02/02 se procede a cierre de ileostomías. En la evolución postoperatoria existe sospecha clínica de dehiscencia de anastomosis intestinal. 11/02/02 Relaparotomía. Ante la presencia de dehiscencia de sutura intestinal en las 3/4 partes se realizan nuevas ostomías. Cicatrizaciones no completas. Diagnostico de SIC.

2) Ingresado del 8 al 13 de septiembre de 2003 por convulsión febril y gastroenteritis aguda por *Campylobacter*.

Tabla II. MEDICACIÓN Y EVOLUCIÓN ALIMENTARIA

	07/11/02	09/12/02	28/01/03	13/03/03	15/07/03	03/10/03	16/12/03	22/06/04
Medicación								
Hidroferol® 8 gotas/24h	X	X	X	X	X	susp		
Hidropolivin® 12 got/12h	X	X	X	X	X	X	X	X
Capsulas CaIP 1/día	X	X	X	X	X	susp		
Auxina E® 50 mg/smm	X	X	X	X	X	susp		
Ursocol® 22 mg/12h	X	X	X	susp	susp	susp		
Evolución alimentaria								
Neocate®	5 Tomas 150 cc-180 cc con 2 cacitos HSG							
Peptihaut® junior		150 cc con cereales con gluten	1 cacito / 20 cc	150 cc con 75 cacitos				
	1 toma de salado con carne y aceite de oliva	Yogures, pescado a los 12 meses	Huevo		Legumbres, fórmula de continuación			
Duocel®							3 cacitos/ toma	
Fortisip®								(1batibodia)
Resource® CF								(1-2 sobres/día)

Tabla III. EVOLUCIÓN DE PESO Y TALLA

	28/01/03	10/04/03	15/07/03	16/12/03	22/06/04	02/12/04	25/11/11	27/03/12	11/09/12	27/05/13
Peso (kg)	6,420 (p<3)	6,79 (p<3)	7,35 (p<3)	7,57 p<3	8,68 (p<3)	9,3 (p<3)	26,000 (p ¹⁴)	28,100 (p ²¹)	30,800 (p ²⁹)	33,200 (p ²⁹)
Talla (cm)	0,65 (p<3)	0,665 (p<3)	0,695 (p<3)	0,73 (p<3)	0,775 (p<3)	0,790 (p<3)	1,280 (p ⁶)	1,300 (p ⁹)	1,330 (p ¹⁰)	1,370 (p ¹³)
Perímetro cefálico	43,5 (p<3)	45,0 (p<3)	46,0 (x2DS)							

e. Discusión

El intestino delgado (ID) tiene una longitud de 120 cm durante el segundo trimestre de la gestación, alcanzando 250 cm en un recién nacido a término. Con un área de superficie mucosa de 950 cm², y alcanzando a la edad adulta una longitud de 6 a 8 m con una superficie mucosa de 7.500cm². Este aspecto de crecimiento hace que la supervivencia en un niño sea 100% mejor comparada a la de un adulto, especialmente en pacientes prematuros.

En este caso, el paciente presenta SIC, siendo resecado gran parte del ID, conservando aproximadamente 40 cm de ID alto y 4 cm de íleo terminal hasta válvula ileofecal, dejando 2 ileostomias abocadas a abdomen. Se reintervino en dos ocasiones por mala cicatrización comportándose como intestino corto, por lo que se le administró loperamida y dietas semi y elementales con aumento lento y progresivo de la cantidad y concentración de dichas fórmulas según absorción intestinal con disminución paralela de la NPT. El paciente al nacer recibe NPT desde el segundo día de vida. La NPT tiene una importancia fundamental principalmente en la primera etapa de adaptación intestinal, ya que en esta existe una hipermotilidad intestinal y malabsorción de nutrientes, líquidos y electrolitos, que deben aportarse por vía parenteral. El noveno día comenzó con NE y lactancia materna. Es importante empezar lo antes posible la NE, por un lado para disminuir complicaciones asociadas a NPT y, por otro, para mejorar el efecto trófico en el intestino favoreciendo así la adaptación intestinal. Cuando el paciente se traslada a la planta de pediatría toma por succión 30 ml/3 h (8 tomas) de Neocate® al 15% y NPT a 6 ml/h. Al traslado el peso es de 2,990 kg. Pérdida de peso máxima a los 8 días de vida (12%) con recuperación del mismo a los 19 días de vida. Una vez que el paciente ya toleró la NE se comenzó alimentación basada según edad y combinada con suplementos nutricionales.

Este síndrome puede afectar el crecimiento y desarrollo de los niños e incluso puede llegar a ser mortal. Un aspecto clave es conseguir mejorar la capacidad de adaptación de la parte de intestino de la que disponemos. Para mejorar el proceso de adaptación intestinal y maximizar la absorción disponemos de las fórmulas de nutrición enteral y otros fármacos como la hormona de crecimiento y glutamina que en la primera etapa son indispensables^{11,12} (Tabla I).

Como consecuencia de la poca superficie de absorción, puede existir déficit de vitaminas hidrosolubles y minerales, incluso malabsorción de vitamina B12, la cual se absorbe en íleon terminal junto con el factor intrínseco. En niños con SIC, especialmente cuando el íleon fue resecado, hay déficit de vitaminas liposolubles y por lo cual deben ser suplementadas: vitamina A, E, D y K (ésta última se produce por acción de bacterias colónicas)¹¹. El paciente tiene prescrito Hidropolivit® (preparado multivitamínico) durante estos últimos años ya que el aporte de vitaminas es crucial puesto que sólo dispone de 40 cm de intestino.

Durante un largo periodo de tiempo, el paciente estuvo tomando Ursocho® (Ácido ursodeoxicólico). Este fármaco es un agente colerético que se utiliza en niños con SIC ya que disminuye el “pool” de sales biliares, y porque generalmente

requieren NTP por tiempo prolongado, lo que se puede ocasionar colestasis o incluso daño hepático irreversible.

El paciente desde 2004-2006 presenta cierto retraso en el crecimiento, por lo que tras una interconsulta al Servicio de Endocrinología en 2006 se decide comenzar tratamiento con hormona de crecimiento. Como se puede observar en la Tabla II, a lo largo de los siguientes años se objetiva una ganancia de estatura y peso bastante significativa.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Pauley-Hunter R.J, Vanderhoof J.A, et all. Pathophysiology of the short bowel syndrome. [Internet] Versión 10. Fecha actualización Nov, 2012. Fecha de consulta Sept, 2013. Disponible en: www.uptodate.com
2. Dossier del Síndrome del Intestino Corto [Internet] Fecha de consulta Oct, 2013. Disponible en: www.fresenius-kabi.es/nutricionenteral/pdf/patologias/patologia_intestino_corto.pdf
3. Vanderhoof J.A, Pauley-Hunter R.J, et all. Management of the short bowel syndrome in adults. [Internet] Versión 12. Fecha actualización Ago, 2013. Fecha de consulta Sept, 2013. Disponible en: www.uptodate.com
4. Crenn P, Coudray-Lucas C, Thuillier F, et al. Postabsorptive plasma citrulline concentration is a marker of absorptive enterocyte mass and intestinal failure in humans. *Gastroenterology* 2000; 119:1496.
5. Santarpia L, Catanzano F, Ruoppolo M, et al. Citrulline blood levels as indicators of residual intestinal absorption in patients with short bowel syndrome. *Ann Nutr Metab* 2008; 53:137.
6. Fitzgibbons S, Ching YA, Valim C, et al. Relationship between serum citrulline levels and progression to parenteral nutrition independence in children with short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2009; 44:928.
7. Vanderhoof J.A, Pauley-Hunter R.J, et all. Chronic complications of the bowel síndrome in adults. [Internet] Versión 7. Fecha actualización Feb, 2013. Fecha de consulta Sept, 2013. Disponible en: www.uptodate.com
8. Short Bowel Syndrome and Intestinal Transplantation [Internet] Fecha actualización Apr, 2003. Fecha de consulta Sept, 2013. Disponible en: www.gastro.org/practice/medical-position-statements.
9. DiBaise JK, Young RJ, Vanderhoof JA. Intestinal rehabilitation and the short bowel syndrome: part 1. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1386
10. Percovich Hualpa JC, Peláez Torres N, Álvarez Hernández Julia, Bacarizo Aparicio P. Soporte Nutricional en pacientes con fístulas del tubo digestivo y/o síndrome de intestino corto. En: de Luis Román DA, Bellido Guerrero D, García Luna PP. *Dietoterapia, Nutrición Clínica y Metabolismo*. Díaz de Santos. 2010. 445-460

11. Valdovinos D, Cadena J, Montijo E, Zárate F, Cazares M, Toro E et al. Síndrome de intestino corto en niños: actualidades en su diagnóstico y manejo Rev Gastroenterol Mex. 2012;77(3):130-40.
12. Guo M, Li Y, Li J. Role of Growth Hormone, Glutamine and Enteral Nutrition in Pediatric Short Bowel Syndrome: A Pilot Follow-Up Study. Eur J Pediatr Surg. 2012 Apr;22(2):121-6.

6. Intolerancia Alimentaria

Autores: Esther Domingo Chiva, Gregorio Romero Candel, Marca Díaz Rangel.

Revisor: María Rosa Garrigues Sebastián.

Hospital General Universitario de Ciudad Real

1. INTRODUCCIÓN

Las intolerancias alimentarias son un grupo de reacciones adversas a los alimentos en las que está involucrado el metabolismo, a diferencia de las alergias que afectan al sistema inmunitario. El organismo no es capaz de digerir correctamente un alimento o uno de sus componentes. La causa principal es el déficit parcial o total de una enzima que impide el correcto metabolismo de algunas de las sustancias presentes en los alimentos, la más frecuente es el déficit de lactasa¹. La clínica concomitante es fundamentalmente digestiva y varía en función de la cantidad ingerida e incluso, a lo largo del tiempo. Puede tener síntomas similares a los de una alergia (como náuseas, diarrea y dolor abdominal).

a. Tipos de intolerancia alimentaria.

I. Intolerancia al gluten

La enfermedad celíaca es una alteración sistémica de carácter autoinmune desencadenada por el consumo de gluten y prolaminas relacionadas en individuos con predisposición genética (principalmente HLA), caracterizada por una combinación variable de: manifestaciones clínicas gluten-dependientes, anticuerpos específicos de enfermedad celíaca, haplotipo HLA DQ2 y/o DQ8 y enteropatía².

Es una intolerancia permanente al gluten del trigo, cebada, centeno y, probablemente, avena, que se presenta en individuos con predisposición genética, caracterizada por una reacción inflamatoria, de base inmune, en la mucosa del intestino delgado, que dificulta la absorción de macro y micronutrientes³.

En Europa y en EEUU se estima la prevalencia de esta patología entre 3-13/1000, de los cuales diagnosticados un 10-15%⁴.

Existen diferentes tipos de enfermedad celiaca³:

- Sintomática: Los síntomas son diversos pero todos los pacientes presentan serología, histología y test genéticos compatibles con enfermedad celiaca.
- Subclínica: No existen síntomas ni signos, aunque son positivas el resto de las pruebas diagnósticas.
- Latente: Pacientes que en un momento determinado, consumiendo gluten, no tienen síntomas y la mucosa intestinal es normal. Existen dos variantes:
 - Tipo A: Diagnosticados de celiaquía en la infancia y se recuperaron por completo tras el inicio de la dieta sin gluten, permaneciendo en estado subclínico con dieta normal.
 - Tipo B: Con motivo de un estudio previo, se comprobó que la mucosa intestinal era normal, pero posteriormente desarrollarán la enfermedad.

Los síntomas más frecuentes de la celiaquía son: pérdida de peso y apetito, fatiga, náuseas, vómitos, diarrea, distensión abdominal, pérdida de masa muscular, retraso del crecimiento, alteraciones del carácter (irritabilidad, apatía, introversión, tristeza), dolor abdominal, meteorismo, anemia por déficit de hierro resistente a tratamiento. Pueden aparecer también otros síntomas no gastrointestinales menos frecuentes como cefalea, neuropatía periférica, artritis, hipoesplenismo, enfermedad renal, hemosiderosis, etc. Sin embargo, los síntomas pueden ser atípicos o estar ausentes, dificultando el diagnóstico.

El diagnóstico consiste en:

- Examen clínico: análisis de sangre, incluyendo los marcadores serológicos de la enfermedad: anticuerpos antigliadina, antiendomiso y antitransglutaminasa tisular, haplotipo HLA-DQ2 y/o HLA-DQ8.
- Biopsia intestinal: tomando una muestra de tejido del intestino delgado superior para ver si está o no dañado. Es necesario que no se haya retirado el gluten de la dieta. En determinados casos se puede realizar el diagnóstico correcto sin necesidad de biopsia intestinal².

II. Intolerancia a la lactosa

Afección de la mucosa intestinal debida a que el organismo no produce la enzima lactasa por lo que no se metaboliza correctamente la lactosa¹.

Aproximadamente, el 70% de la población mundial no tiene actividad persistente de lactasa, pero no todos ellos tienen intolerancia a la lactosa. Los grupos más afectados son los negros, africanos, indios americanos y asiáticos, lo que

contrasta con la baja prevalencia que presentan los norteamericanos caucásicos y los europeos escandinavos¹.

En función de la deficiencia de lactasa y la cantidad de alimento ingerido, la magnitud y el número de síntomas pueden variar de una persona a otra o incluso en diferentes situaciones.¹ Los síntomas se presentan frecuentemente después de la ingestión de productos lácteos, e incluyen náuseas, dolor abdominal, espasmos, hinchazón y distensión abdominal, gases abdominales y flatulencias, diarreas ácidas, heces pastosas y flotantes, defecación explosiva, vómitos y enrojecimiento perianal.

Al existir alteración de la mucosa intestinal también pueden producirse síntomas inespecíficos, como abatimiento, cansancio, dolor en extremidades, problemas cutáneos, alteración de la concentración, nerviosismo y trastornos del sueño.

El diagnóstico habitual se basa en la mejoría clínica tras la eliminación de lactosa de la dieta. Los métodos de diagnóstico son¹:

- Test de hidrógeno espirado: una elevación del hidrógeno espirado indica hipoabsorción intestinal del hidrato de carbono administrado o sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado.
- Test de tolerancia a la lactosa: (test sanguíneo de sobrecarga).

Biopsia del intestino delgado, consiste en examinar posibles alteraciones que puedan afectar a una mala metabolización de la lactosa.

- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del gen de la lactasa: (polimorfismo 13910 C/T).

III. Intolerancia a la fructosa

Los defectos metabólicos de la fructosa comprenden tres variedades, de herencia autonómica recesiva⁶:

- Fructosuria esencial o benigna.
- Intolerancia hereditaria a la fructosa (fructosemia).
- Déficit de fructosa 1,6-difosfatasa.

La intolerancia hereditaria a la fructosa es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva, causado por déficit de fructosa-1-fosfato aldolasa hepática (aldolasa B), enzima encargada de descomponer la fructosa. Se estima que la frecuencia de esta enfermedad es de 1:20.000.¹

La ingesta de fructosa, ya sea como monosacárido o disacárido (sacarosa), induce un cuadro clínico parecido a la galactosemia, con vómitos, hipoglucemia, convulsiones y diarrea, que preceden a la aparición de ictericia, hepatomegalia y ascitis. Si se continúa ingiriendo alimentos con fructosa o se administran soluciones intravenosas con fructosa, puede producir la muerte¹.

El diagnóstico se lleva a cabo mediante un test de tolerancia a la fructosa intravenosa (no se recomienda realizarlo por vía oral porque produce un cuadro vegetativo mayor, que comprende vómitos, sudoración, hipoglucemia, fallo hepático y shock), el cual debe realizarse con precaución, y se confirma con una biopsia hepática.⁶

IV. Intolerancia al sorbitol

Existen dos tipos⁷:

- Intolerancia primaria: se produce por un déficit de GLUT5, enzima transportadora del sorbitol. Se cree que va mediada genéticamente, desarrollándose a lo largo de la vida.
- Intolerancia secundaria: no hay influencia genética, se produce como consecuencia de una enfermedad intestinal (gastroenteritis, enfermedad inflamatoria intestinal, sobrecrecimiento bacteriano, celiacía,...) que daña el borde en cepillo de la mucosa intestinal de forma transitoria o permanente.

La capacidad de absorción intestinal de sorbitol es limitada y la ingesta de grandes cantidades (20-50g) puede causar una diarrea osmótica. En algunos sujetos sanos la ingesta de 5g conlleva hipoabsorción y aparición de síntomas como diarrea y dolor abdominal cólico. Además, el sorbitol interfiere en la absorción de fructosa; al ingerirlos de manera conjunta la hipoabsorción de ambos es mayor que cuando son administrados por separado¹.

Para el diagnóstico se utiliza el test de hidrógeno espirado¹.

V. Intolerancia a la sacarosa

La intolerancia congénita a la sacarosa, también denominada malabsorción congénita a la sacarosa-isomaltasa o déficit congénito de sucrasa-isomaltasa, puede ser de dos tipos⁸:

Déficit primario: enfermedad metabólica hereditaria autosómica recesiva.

Déficit secundario: por complicaciones de numerosas enfermedades intestinales (malnutrición calórica, síndrome de intestino corto, enfermedad de Crohn, gastroenteritis aguda, estilismo crónico, etc). La actividad enzimática suele recuperarse cuando se soluciona la enfermedad intestinal, aunque en algunas ocasiones, cuando la afección de la mucosa intestinal es grave, puede tardar semanas o incluso meses.

La hipoabsorción de sacarosa es extremadamente infrecuente en todo el mundo, excepto en la población esquimal de Groenlandia y Canadá, donde se ha descrito una prevalencia del 5-10%¹.

Los síntomas principales son causados por la acumulación intraluminal del azúcar no hidrolizado. El azúcar no absorbido llega intacto al colon dónde es fermentado por la flora bacteriana formándose hidrógeno, dióxido de carbono y ácidos grasos de cadena corta. Si la velocidad de llegada del azúcar al colon supera la capacidad de fermentación bacteriana o si esta fermentación está disminuida (como ocurre tras la administración de antibióticos) se produce una sobrecarga osmótica que no puede ser compensada, dando lugar a distensión abdominal y diarrea. En cuanto al hidrógeno, gran parte (85%) es excretado por las heces, siendo éstas: ácidas, espumosas e irritantes⁸. Los síntomas suelen aparecer en la infancia y se manifiestan cuando se incluye sacarosa en la dieta, normalmente con la introducción de las frutas, aunque también se puede manifestar al nacimiento si el niño es alimentado con una fórmula que contenga sacarosa¹. La diarrea acuosa producida en niños se acompaña de dolor abdominal, meteorismo, retraso ponderoestatural y rechazo a las tomas o alimentos azucarados⁸.

El diagnóstico se basa en la medida de la actividad enzimática, mediante una biopsia yeyunal⁸.

VI. Intolerancia a la galactosa

Las galactosemias, son enfermedades autosómicas recesivas por déficit de enzimas que intervienen en el metabolismo de la galactosa. Las enzimas deficitarias pueden ser: galactocinasa, galactosa-1-P-uridiltransferasa o UDP galactosa-4-epimerasa.

La forma más grave y frecuente de estas deficiencias es la deficiencia de galactosa-1-P-uridiltransferasa, denominada galactosemia clásica. Esta galactosemia afecta a 1:40.000-60.000 y la clínica en el recién nacido incluye anorexia, diarrea y retraso de crecimiento, pudiendo desarrollar lesión hepática, renal, cataratas y retraso mental¹.

Las pruebas de diagnóstico son⁶:

- Detección de cuerpos reductores en orina: galactosa y sus metabolitos y glucosa por afectación del túbulo renal.
- Determinación de actividad de galactosa-1-P-uridiltransferasa en eritrocito o fibroblasto.
- Biopsia hepática.
- Estudio prenatal: screening mediante obtención de sangre periférica en papel de filtro o por determinación de actividad enzimática en líquido amniótico o vellosidades coriales.

2. TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en eliminar o limitar la ingesta del alimento en cuestión y mantener una dieta equilibrada, asegurando el aporte suficiente de todos los nutrientes¹.

Las personas intolerantes deben estar concienciadas de su enfermedad y además es necesaria una buena información dietética para que mantengan un buen estado nutricional a la vez que suprimen o limitan la ingesta de dichos alimentos. Deben prestar especial atención a comidas elaboradas y/o envasadas, ya que pueden contener estos nutrientes. Además en la elaboración de fármacos es muy frecuente el uso de excipientes, como el almidón de trigo y/o lactosa, ambos son de declaración obligatoria, recogidos en la circular 2/2008. El farmacéutico debe informar siempre del contenido de estos excipientes a los pacientes, para evitar efectos adversos en personas intolerantes.

Tabla I. EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA

EXCIPIENTES DE DECLARACIÓN OBLIGATORIA (circular 2/2008)

Almidón de trigo, avena, cebada, centeno triticale y sus derivados
Fructosa
Galactosa
Gluten
Lactosa
Sacarosa
Sorbitol

En celíacos el tratamiento consiste en el seguimiento de una dieta estricta sin gluten de por vida. Esto conlleva una normalización clínica y funcional, así como la reparación de la lesión de las vellosidades. Debe basar su dieta en alimentos naturales: legumbres, carnes, pescados, huevos, frutas, verduras, hortalizas y cereales sin gluten: arroz y maíz. La ingesta de pequeñas cantidades de gluten, de manera continuada, puede causar trastornos importantes y no deseables³.

En la intolerancia a la lactosa, el tratamiento se centra fundamentalmente en la eliminación de los síntomas. Se basa en cuatro principios fundamentales: la reducción de la lactosa en la dieta, la sustitución de otras fuentes nutricionales para mantener la energía y la ingesta proteica, la administración de suplementos de lactasa (producidos industrialmente por hongos del género *Aspergillus* o del género *Kluyveromyces*¹), y el mantenimiento de la ingesta de calcio y vitamina D⁹. Las complicaciones más comunes son la pérdida de peso y malnutrición. Por tanto, resulta esencial consumir otros productos ricos en estas sustancias (fuentes de calcio: sardinas, salmón, tofu, gamba, col, espinacas, etc, y de

vitamina D: aunque la crea el organismo cuando se expone al sol, una rica fuente es el hígado de bacalao) así como las dosis diarias recomendadas de vitamina A, C, fósforo, magnesio y potasio, que ayudan a la absorción de calcio. Desde hace unos años, en el mercado existen marcas de leche cuya lactosa se ha eliminado o hidrolizado previamente de forma parcial, llamándose “bajas en lactosa” o total “sin lactosa”⁵.

Los intolerantes a la fructosa, deben llevar a cabo una dieta estricta sin fructosa (máximo 1-2 g/día) tanto en mono como en disacárido (sacarosa). Deben evitar la ingesta de sorbitol, ya que puede metabolizarse a fructosa en el hígado. Además, es conveniente que tomen suplementos de vitamina C y de ácido fólico, que aumentan la actividad de enzimas glucolíticas¹.

Personas que no toleran el sorbitol como tratamiento deben disminuir la ingesta de sorbitol y de fructosa (el sorbitol interfiere en la absorción de fructosa) hasta un valor que no produzca sintomatología¹.

En el caso de la intolerancia a la sacarosa, el grado de restricción de sacarosa necesario es diferente para cada paciente y algunos estudios han demostrado que la tolerancia mejora con el tiempo. La utilización de sacarosidasa, enzima producida por *Saccharomyces cerevisiae*, que hidroliza la sacarosa, es eficaz como tratamiento del déficit de sacarosa-isomaltasa. Además, se aconseja tomar suplementos de vitamina C¹.

Por último, en intolerantes a la galactosa, como la fuente dietética principal y mayoritaria de galactosa es lactosa, el tratamiento consiste en eliminar la lactosa de la dieta. En el recién nacido y lactante debe suspenderse la lactancia materna o fórmulas adaptadas habituales y sustituirlas por fórmulas a base de proteínas de soja, donde el aporte de hidratos de carbono se realiza con polímeros de glucosa. En niños más mayores conviene dar suplementos de calcio, ya que siguen una dieta exenta de leche⁶.

Además, la galactosa forma parte de otros disacáridos (rafinosa, estaquinosa) abundantes en ciertas legumbres, y puede encontrarse también en forma libre en ciertas frutas, verduras y legumbres¹.

Se ha observado una menor densidad ósea secundaria a la dieta restringida en galactosa, y se debe tener en cuenta que la mayoría de los bisfosfonatos que hay en el mercado incorporan lactosa en su composición¹.

3. CASOS CLÍNICOS

CASO CLÍNICO 1: INTOLERANCIA AL GLUTEN.

a. Motivo de la consulta

Niña de 21 meses que acude a la consulta de gastroenterología infantil con peso en percentil 10 (p10) desde los 3-4 meses de vida.

b. Antecedentes personales

Alimentación: Lactancia materna hasta el 5º mes; fórmula adaptada de inicio y cereales sin gluten desde el 5º mes; puré de verduras, carne, frutas y cereales con gluten desde el 6º mes.

Antecedentes familiares: Madre de 38 años sana, padre de 38 años sano. No consanguíneos. Hermana de 4 años con enfermedad celíaca (EC).

c. Evolución clínica y tratamiento

Exploración física normal; peso y talla en p9. Buen estado general. Buen estado de nutrición y desarrollo. Abdomen blando, depresible, no doloroso. No masas ni visceromegalias.

Anamnesis: Buena ingesta; 2 deposiciones/día, normales; no vómitos; no cambio de carácter, alegre y vital.

Pruebas complementarias: Hemograma, perfil renal, lipídico y hepático normales; ferrocínica, proteinograma, TSH y T4 libre normales; IgG, IgA e Ig M normales; Ac IgA antitransglutaminasa tisular (AAtTG) 11 U/ml; Ac IgA antiendomiso (EMA) 1/10.

Se detectan marcadores serológicos de EC débilmente positivos en niña asintomática, se cita a la paciente para control clínico y analítico en 3 meses, con HLA de celiaquía, recomendándose hasta entonces mantener una alimentación normal para su edad.

En la siguiente consulta la madre refiere que la niña realiza 2-3 deposiciones/día, blandas y de color marrón claro, esteatorreicas, y que presenta pérdida de apetito importante. La niña se encuentra entonces en un p13 en peso y talla. El control analítico muestra AAtTG 133 U/ml y EMA 1/320. El resultado del HLA de celiaquía está en ese momento pendiente, pero se diagnostica de EC y como tratamiento se pauta dieta exenta de gluten de por vida. Se cita a la paciente para control en 4 meses.

En la siguiente consulta, la niña tiene un peso en p16 y una talla en p33. Los resultados de HLA de celiaquía muestran que la paciente es portadora de los haplotipos de riesgo de celiaquía DR17-DQ2 y DR4-DQ8.

En este momento, tras 4 meses siguiendo una dieta exenta de gluten, los AAtTG son negativos.

El tratamiento se mantiene, y se cita a la paciente en 1 año para control.

Al año, la madre refiere que la niña sigue adecuado control dietético, sin transgresiones, realizando 1 ó 2 deposiciones/día, formadas y de consistencia normal. No presenta dolor abdominal, ni vómitos, ni distensión abdominal.

Presenta una ganancia ponderoestatural correctas. Los AAtTG son negativos. Se continúa con el mismo tratamiento y se cita en un año para control.

d. Discusión

La EC es una enfermedad autoinmune debida a una intolerancia permanente al gluten en personas genéticamente predispuestas¹⁰. Es un proceso frecuente, que afecta tanto a niños como a adultos.

La EC puede presentar una gran expresividad en sus manifestaciones, tanto desde el punto de vista clínico, como bioquímico, inmunológico y con distintos grados de afectación de la mucosa intestinal¹¹.

La forma clásica de presentación de la EC se inicia en niños con edades comprendidas entre 1 y 5 años, quienes tras un periodo variable desde la introducción del gluten en su dieta comienzan a presentar un retraso ponderoestatural, incluso con pérdidas de peso y estancamiento del crecimiento, diarrea crónica, vómitos, pérdida de apetito, llamando la atención una exploración física característica en la que destaca el aspecto de malnutrición¹¹.

En el caso de la paciente anteriormente descrita, ésta presentó una forma clásica de EC, pero como se ha comentado anteriormente, el espectro clínico de presentación de la enfermedad es muy amplio, y la paciente únicamente presentó retraso ponderoestatural, pérdida de apetito y diarrea con esteatorrea.

En todo paciente se debe valorar la existencia de síntomas y signos de la enfermedad o la pertenencia a grupos de riesgo, ya sea por presentar alguna enfermedad que se pueda asociar con la EC o bien que el paciente tenga familiares afectados¹².

En esta paciente se valoró desde un primer momento la posibilidad de EC puesto que además de los síntomas clásicos, tenía una hermana de 4 años celiaca.

El diagnóstico de la EC se realiza en base a los datos de sospecha clínica de la enfermedad, con el apoyo de marcadores serológicos, estudio genético y biopsia duodenoyeyunal^{11,12}.

La técnica de confirmación del diagnóstico es la biopsia intestinal¹², aunque en los últimos años el diagnóstico serológico no invasivo está reemplazando cada vez más a la biopsia, especialmente en niños, debido a la alta especificidad de estos anticuerpos¹³. En los niños y adolescentes con signos o síntomas sugestivos de EC y con títulos altos de AAtTG, con niveles > 10 veces al límite superior de la normalidad (LSN), la probabilidad de atrofia de las vellosidades intestinales es alta. En esta situación, el gastroenterólogo pediátrico puede discutir con los padres y/o paciente la opción de realizar más pruebas de laboratorio para diagnosticar la EC sin biopsias¹⁰.

Los EMA y AAtTG han supuesto una gran ayuda para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad. La transglutaminasa tisular se ha identificado como el principal autoantígeno en la enfermedad celíaca, siendo los AAtTG y los EMA marcadores serológicos altamente específicos de EC¹³.

Los estudios genéticos (HLA-DQ2/DQ8) son útiles en el manejo de la EC dado que casi la totalidad de los pacientes celíacos son HLA-DQ2 o DQ8 positivos.

En este caso no se realizó en ningún momento biopsia intestinal como prueba confirmatoria del diagnóstico, pero puesto que los AAtTG fueron > 10 veces LSN (>110 U/ml), y los EMA y el tipaje HLA celiaquía también fueron positivos, el gastroenterólogo infantil consensuó con los padres de la paciente no realizar biopsia, puesto que todo orientaba al diagnóstico. El único tratamiento eficaz de la EC consiste en dieta estricta sin gluten durante toda la vida. Con ello se consigue la mejoría de los síntomas, la normalización serológica y la recuperación de las vellosidades intestinales¹².

Realizar una dieta exenta de gluten no sólo consiste en controlar la composición de los alimentos, sino también otras fuentes, como son los medicamentos. El almidón es un excipiente que suele emplearse en la fabricación de comprimidos y cápsulas. Con el fin de evitar problemas a las personas con alergias e intolerancias alimentarias, la normativa legal vigente (circular 2/2008 de 5 de Marzo de 2008 de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) obliga a los fabricantes de medicamentos a declarar tanto el gluten como el almidón de trigo en el cartonaje y prospecto de aquellos medicamentos que los contengan. El farmacéutico desempeña un papel fundamental en el asesoramiento a los pacientes y/o médicos prescriptores sobre la composición de los medicamentos ante este tipo de situaciones.

Debido a que la enfermedad celíaca se asocia con hipoesplenismo y con un riesgo incrementado de enfermedad pneumocócica invasiva en adultos, es importante que los niños celíacos reciban la vacuna pneumocócica estándar incluso, algunas fuentes¹⁴ recomiendan las dosis recomendadas a la edad del niño de la vacuna polisacárida pneumocócica 23-valente, después de los dos años de vida en asplenia funcional¹⁴. El farmacéutico debe recomendar la vacunación pneumocócica como parte importante del tratamiento.

Una vez diagnosticados, y tras instituir el tratamiento, es preciso realizar un seguimiento clínico. Se deben monitorizar los marcadores serológicos que aseguren el cumplimiento terapéutico^{12,15,16} ya que las transgresiones dietéticas se asocian a una nueva elevación de los niveles de AAtTG y el no cumplimiento sistemático de la misma, a unos niveles permanentemente elevados.¹⁷

Como se ha podido comprobar en el caso de la paciente descrita, con una dieta exenta de gluten se negativizan los niveles de AAtTG, sin síntomas aparentes de la enfermedad, y con una ganancia ponderoestatural correctas.

CASO CLINICO 2: INTOLERANCIA A LACTOSA Y SACAROSA.

a. Motivo de la consulta

Varón de cinco años de edad, acude a consulta por diarrea crónica desde hace dos meses

b. Antecedentes personales

Embarazo controlado, sin incidencias. Parto a término, eutócico. Peso al nacer 2900 gr. Lactancia materna 18 meses. Vacunación adecuada para su edad, desarrollo psicomotor normal.

Antecedentes patológicos:

Alergia al huevo y proteína de leche de vaca, resueltas, asma episódico ocasional y rinitis leve.

Ingreso a los 2 meses de edad por síndrome pertusoide.

Ingreso a los 4 meses por bronquiolitis.

c. Evolucion clínica y tratamiento

Exploración física: Peso 29.8 kg (percentil>97), talla 118 cm. (P75-90). Buen estado general. Piel atópica. Lesiones maculares serpiginosas marronáceas en parte posterior hombro derecho, localizadas, no pruriginosas, que desaparecen a la presión. Lesiones residuales en nalgas maculo papulosas eritematosas, pruriginosas, no en otras localizaciones. Coloración rosada de piel y mucosas. Fenotipo normal. Tórax sin signos de distrés.

Auscultación cardiaca: tonos rítmicos, soplo sistólico 1/6 de características funcionales.

Auscultación Pulmonar: buena ventilación bilateral, no ruidos patológicos.

Abdomen blando y depresible, sin masas ni megalias, no doloroso, peristaltismo normal. Eritema intenso perianal con exudado blanquecino, no otras lesiones.

Motivo de consulta: escolar de 5 años remitido desde el centro de salud por diarrea de dos meses de evolución. Con deposiciones líquidas, 3/día, sin sangre ni moco. Refiere urgencia defecatoria. No tenesmo. Sin fiebre ni vómitos asociados.

El inicio de la diarrea coincidió con la aparición de un exantema pruriginoso de predominio en tronco y muslos. Refiere astenia, no anorexia. Dolor abdominal intermitente que mejora tras defecación. Examen macro y microscópico de heces, con restos de alimentos, no sangre moco o pus y fibras musculares parcialmente digeridas.

Diagnóstico:

Diarrea crónica en estudio.

Infección perianal.

Se solicita analítica completa, Igs (inmunoglobulinas), tTG (anticuerpos antiglutaminasa tisular), ANCA (anticuerpos anticito plasma de neutrofilos), coprocultivo, toxina *C.difficile*, calprotectina fecal. Frotis perianal para cultivo.

En la siguiente visita el paciente presenta buen estado general, el número de deposiciones ha disminuido, siendo de mayor consistencia, aunque refiere dolor en la defecación. Persiste eritema anal. Se aísla *S.pyogenes* e inicia tratamiento con Amoxicilina 500 mg/8h y Mupirocina tópica.

Analítica con hemograma y bioquímica normales, IgG 987 mg/dl (639-1349mg/dl), IgA <5 mg/dl (70-130mg/dl), IgM 113 mg/dl(56-352), Ac Antitransglutaminasa IgG: negativo, Ac antiendomiso Ig G: negativo. ANCA: negativo

Diagnóstico:

Enfermedad perianal estreptocócica

Déficit selectivo de IgA

Diarrea crónica probablemente secundaria a ambos.

El paciente tras 8-9 días reinicia deposiciones líquidas, 3/día, explosivas y dolor abdominal que a veces relaciona con la ingesta de leche. No dolor perianal. No vómitos. Exudado perianal: abundante *Enterococcus faecalis*.

Se pauta dieta exenta de lactosa.

En el siguiente control el paciente no mejoró la clínica con dieta sin lactosa. Persisten deposiciones semilíquidas 2-3/día. Empeoramiento del dolor abdominal, siendo éste periumbilical, intermitente, sin relación con las comidas, a diario.

Se propone realización de colonoscopia y endoscopia digestiva superior.

Se toman biopsias de 2ª porción duodenal, para estudio de disacaridasas y para test de ureasa de antro gástrico (negativo a las 24h).

Colonoscopia: hallazgos inespecíficos (inflamatorios).

Estudio enzimático biopsia intestinal: lactasa 15 U/g/min. (32-52), sacarasa 58 U/g/min (104-132), maltasa 35.1 U/g/min. (204-327).

Diagnóstico final: Diarrea crónica, secundaria a:

Déficit de lactasa y sacarasa-maltasa.

Déficit selectivo de IgA

A la vista de los hallazgos se decide consultar con una nutricionista. Se inicia tratamiento dietético y control evolutivo en 15 días.

Se propone dieta con bajo contenido en sacarosa. Durante los primeros 15 días refieren muy buena evolución (dos deposiciones/día de mayor consistencia). Posteriormente vuelve a presentar deposiciones líquidas en número de 3/día. Se inició una dieta más estricta con bajo contenido en sacarosa y exenta lactosa. Desde entonces, una deposición/día de mayor consistencia. Dolor abdominal periumbilical ocasional, sobre todo por la mañana.

Pasado un tiempo persisten deposiciones de menor consistencia (1-3/día) y molestias abdominales periumbilicales diarias.

Se inicio tratamiento con Sucraid® (sacarosidasa) 2 ml en desayuno, comida y cena y continuar la dieta.

A pesar de dieta estricta de muy bajo contenido en sacarosa y exenta de lactosa, persisten deposiciones de menor consistencia (1-3/día). Sigue con dolor abdominal esporádico. Buena ingesta. A pesar del tratamiento no existe mejoría clínica.

Se retira el medicamento y continúa con dieta.

d. Discusión

La digestión de los hidratos de carbono se inicia en la boca con la α -amilasa salival y termina en el borde en cepillo de las células epiteliales de la mucosa intestinal. Aquí existen dos tipos de disacaridasas, la betagalactosidasa (lactasa) y las alfa-glucosidasas (sacarasa, maltasa e isomaltasa) que descomponen los disacáridos lactosa, sacarosa, maltosa e isomaltosa en sus monosacáridos componentes (glucosa, galactosa y fructosa) que son absorbidos por la célula intestinal.

Cuando existe un déficit de estas enzimas, llegan a colon hidratos de carbono parcialmente dirigidos y son metabolizados por la flora colónica dando lugar a ácidos grasos de cadena corta, hecho que contribuye a aumentar la carga osmótica produciendo diarrea ácida, meteorismo, enrojecimiento perianal, distensión y dolor abdominal¹⁷.

Estos síntomas, aunque inespecíficos, son típicos de las intolerancias a carbohidratos. En el caso, la clínica orientativa hace al médico pautar una dieta exenta en lactosa.

Al no resolverse el cuadro, toma la alternativa de medir la actividad enzimática de una muestra de mucosa intestinal a través de una biopsia y obtiene un déficit de varias de la disacaridasas intestinales.

El tratamiento consiste en la supresión del hidrato de carbono implicado. El defecto congénito de lactasa y de sacarasa-isomaltasa se suple con una

dieta restrictiva para estos hidratos. En algunos casos existe tratamiento enzimático sustitutivo, como ocurre en el déficit de sacarasa-isomaltasa en el que se dispone de una enzima con actividad sacarasa Sucraid®, (medicamento huérfano, solicitado como medicamento extranjero) que permite disminuir la diarrea, meteorismo y dolor abdominal^{18,19}. Aun así, se decide retirar el fármaco porque en ningún momento se percibió mejoría.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Zugasti Murillo A. Intolerancia alimentaria. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(5):241-50.
2. Guía ESPGHAN: Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. *Revista Gastrohnap Año 2012 Volumen 14 Número 3:* 101-105.
3. FACE: Federación de Asociaciones de Celiacos de España [Internet]. Madrid: FACE [citado 27 Sept 2013]. Disponible en:
http://www.celiacos.org/index.php?option=com_content&view=article&id=5&Itemid=20.
4. Rivera E, Assiri A, Guandalini S. *Oral Diseases.* 2013;19:635-41.
5. ADILAC: Asociación de intolerantes a la lactosa. [Internet]. [citado 27 Sept 2013]. Disponible en: <http://www.lactosa.org/saber.html>.
6. Ramos Boluda E, Pascual Marcos MJ. Tratamiento dietético de las enfermedades metabólicas. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 81-95.
7. Funcionales.es. [Internet]. Almería: Suarez Crespo JF; 2012. [actualizado 4 Oct 2013; citado 4 Oct 2013]. Disponible en:
<http://funcionales.es/monografias/intolerancia-a-la-fructosa-y-sorbitol/>
8. Bellido Guerrero. D, De Luis Román. D. *Manual de nutrición y metabolismo* [Internet]. 1ª ed. España: Díaz de Santos S.A.; 2006. [citado 5 Oct 2013]. Disponible en: <http://books.google.es/books?id=gtDLW0MLMGcC&pg=PA140&dq=diagnostico+de+intolerancia+a+la+sacarosa&hl=es&sa=X&ei=eeRPUuv2GoyQhQej6lGgCg&ved=0CF4Q6AEwBg#v=onepage&q=diagnostico%20de%20intolerancia%20a%20la%20sacarosa&f=false>
9. Montgomery RK, Grand R J, Büller H A. Lactose intolerance [Internet]. Versión 9.0. Fecha actualización Sep 2013. Fecha consulta Oct 2013. Disponible en: www.uptodate.com
10. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136-160.
11. Ortigosa del Castillo, L.; Armas Ramos, H.; Peña Quintana, L. *Guía didáctica de la enfermedad celíaca.* Servicio Canario de la Salud. Gobierno de Canarias, 2010.
12. Polanco I y Grupo de trabajo sobre "Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca". Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.

13. Paz Saldarriaga J, Celma Armiñada I, Tomás García M, Rodríguez Delgado J, Torregosa Sanchez R, Marcaida Benito G. Anticuerpos antitransglutaminasa en el perfil celíaco. En: Revista del Laboratorio Clínico. III Congreso Nacional del Laboratorio Clínico. Vol. 2 Especial Congreso Octubre 2009. Valencia; 2009. p.2.
14. Ivor D Hill, MD. Management of celiac disease in children [Internet]. Versión 15.0. Fecha actualización Sep 2013. Fecha consulta Oct 2013. Disponible en: www.uptodate.com
15. Gomollón García, F. 2003. Enfermedad Celíaca (Sensibilidad Al Gluten). Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Cap 21. Sección II. Intestino delgado y cólon, pag. 279–288.
16. Martins Walczewski MR, Ricardo Poffo M, Freiburger L. Enfermedad celíaca-diagnóstico tardío: casos clínicos. Int Clin Med 2009, Vol 2, B5.
17. Enfermedad celíaca: Utilidad diagnóstica de los marcadores serológicos. Mitos y realidades. [en línea] [26-09-2013]. Disponible en [[www.svnp.es/ Documentos/celiaca.htm](http://www.svnp.es/Documentos/celiaca.htm)]
18. García S.Sicilia B. Gomollón García F, Síndrome de malabsorción intestinal. Medicine. 2000;08:157-67.
19. Grupo Gastro-Sur-Oeste (Madrid), 2010. Diarrea crónica. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada, 2010 Consultado Diciembre 2013. www.ampap.es/documentación/protocolos/Diarrea_cronica-2010.pdf

7. Pancreatitis

Autores: Ana Isabel Fernández Marchante, María Belén Muñoz Cejudo; María del Mar Alañón Pardo.

Revisor: Moreno Perulero Maria Luisa. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades pancreáticas más frecuentes pueden agruparse en tres grandes grupos: procesos inflamatorios agudos (pancreatitis aguda), lesiones inflamatorias crónicas (pancreatitis crónica) y cáncer pancreático.

La pancreatitis aguda (PA) presenta una incidencia que oscila entre 150-350 casos/1.000.000 habitantes/año, siendo similar en ambos sexos. Generalmente tiene un curso leve y autolimitado pero aproximadamente un 20-30% de los pacientes desarrollan un cuadro grave, relacionado con la aparición y mantenimiento de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), fallo multiorgánico (FMO) y muerte ¹.

En la pancreatitis crónica (PC) su incidencia en el mundo occidental es de 4-14 casos/100.000 habitantes afectando en mayor grado a los hombres. En la PC se produce un daño progresivo e irreversible del páncreas y de su función, lo que suele conducir a la fibrosis y destrucción del parénquima exocrino y endocrino ².

a. Etiología

El 80% de las pancreatitis son causadas por cálculos biliares y alcohol. Los cálculos biliares son la causa más común de PA y el alcohol de la PC. Las causas idiopáticas suponen un 10-30%. Otras causas (5-10%): metabólicas (hiperparatiroidismo, hiperlipemia, déficit de α -1-antitripsina, hipercalcemia); nutricionales; obstructivas (estenosis congénitas o adquiridas del conducto pancreático, tumores pancreáticos, fibrosis quística...); por fármacos (corticosteroides, isoniazida,...) e infecciosas (Citomegalovirus, Legionella...).

b. Pancreatitis aguda (PA)

I. Clasificación

La Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) recomienda emplear la clasificación de las PA de Petrov et al ^{3,4}.

Pancreatitis aguda leve (PAL): ausencia de necrosis (peri) pancreática y de fallo orgánico (FO).

Pancreatitis aguda moderada (PAM): presencia de cualquier tipo de necrosis (peri) pancreática estéril o FO transitorio.

Pancreatitis aguda grave (PAG): presencia de cualquier grado de necrosis (peri) pancreática infectada o FO persistente.

Pancreatitis aguda crítica (PAC): presencia de necrosis (peri) pancreática infectada y FO persistente.

El FO se define como:

1. Fallo hemodinámico: Hipotensión: PAS < 90 mmHg, con signos de hipoperfusión tisular (lactato > 3 mMol/L).
2. Fallo respiratorio: PaO₂ < 60 mmHg basal.
3. Fallo renal agudo: incremento de la creatinina basal por 2 y/o disminución del flujo urinario (oliguria) < 0,5 ml/kg/h durante 12 horas.

II. Criterios diagnósticos

El diagnóstico de la PA requiere de la presencia de dos de los tres siguientes criterios: dolor en epigastrio característico, elevación de la lipasa y/o amilasa sérica tres veces el límite de la normalidad y hallazgos en imagen.

- Clínica: la mayoría de los pacientes presentan dolor abdominal súbito, intenso y persistente en epigastrio, que irradia hacia espalda, posterior a la ingesta de comidas abundantes y que suele mejorar con la flexión ventral del tronco. Aproximadamente el 90% tienen náuseas y vómitos ⁵.
- Exploración física: pueden presentar fiebre, deshidratación, taquicardia, hipoventilación, taquipnea, ruidos intestinales disminuidos o abolidos, dolor a la palpación en epigastrio e hipocondrios, signo de Grey-Turner (discromía azul amarillenta típicamente localizada en los flancos abdominales, región lumbar y periumbilicales que sugiere que hubo hemorragia intra o retroperitoneal), signo de Cullen (equimosis periumbilical), ictericia (coledocolitiasis), hepatomegalia (alcoholismo), shock y coma.
- Laboratorio:

Bioquímica sérica:

Amilasa sérica: Valores tres veces superiores al normal son característicos de PA.

Lipasa sérica: posee mayor sensibilidad y especificidad que la amilasemia. La determinación conjunta de la amilasa y lipasa aumenta el valor diagnóstico, pero no son marcadores clínicos de gravedad.

Marcadores de activación inmune:

PCR >150mg/dl a las 48 horas está asociado con pancreatitis severas ^{6,7}.

IL-6: su elevación es un predictor fiable y precoz de gravedad ⁸

Procalcitonina (PCT): valores por encima de 1,8 ng/ml ⁹ se correlacionan con presencia de infección.

Glucosa: hiperglucemia por menor producción de insulina.

Iones: Puede existir hipocalcemia, hipopotasemia e hiponatremia secundarias a las pérdidas por vómitos y a la aparición de un tercer espacio.

Enzimas hepáticas: GPT superior a tres veces el valor normal, cociente GPT/GOT > 1 y aumento de los niveles de fosfatasa alcalina orientan hacia la etiología biliar de la PA.

Otros parámetros bioquímicos: la hipoalbuminemia (<30g/dl) se asocia con pancreatitis más grave y mayor tasa de mortalidad.

Hemograma

Puede existir leucocitosis, hemoconcentración (Hematocrito > 50%), como consecuencia de la pérdida de plasma del tercer espacio, o disminución de la hemoglobina y del hematocrito por pérdidas.

- Pruebas de imagen: son fundamentales para identificar la causa y establecer la gravedad.

Radiografía de tórax y simple de abdomen: Hallazgo de posibles complicaciones respiratorias y otras causas de dolor abdominal agudo.

Ecografía abdominal: detección de una posible etiología biliar.

Tomografía computada abdominal con contraste iv (TC iv): Permite valorar la presencia y extensión de la necrosis pancreática, identificar la existencia de colecciones líquidas pancreáticas y peri-pancreáticas y describir su morfología e identificar hallazgos extra-pancreáticos.

Actualmente hay dos “scores” radiológicos para valorar la severidad del brote de PA, basados en los hallazgos de la TC:

- *Índice de gravedad de Balthazar*; valoración de los cambios morfológicos inflamatorios y la detección de áreas de necrosis pancreática ¹⁰.

Tabla I: ÍNDICE DE GRAVEDAD DE BATHAZAR

ÍNDICE DE GRAVEDAD DE BALTZAR	
Inflamación pancreática	Puntos
Páncreas normal	0
Aumento de tamaño focal o difuso del páncreas	1
Inflamación del páncreas y/o grasa peripancreática	2
Colección pancreática única	3
Dos o más colecciones peripancreáticas y/o gas retroperitoneal	4
Necrosis pancreática	Puntos
0	0
< 30 %	2
30-50 %	4
> 50%	6

La puntuación obtenida se relaciona con la morbi-mortalidad:

- 0-3 puntos: 8% complicaciones, 3% mortalidad
- 4-6 puntos: 35% complicaciones, 6% mortalidad
- 7-10 puntos: 92% complicaciones, 17% mortalidad

- Índice de gravedad modificado de Mortele; añade al índice de Balthazar los hallazgos extrapancreáticos ¹¹.

Tabla II: ÍNDICE DE GRAVEDAD MODIFICADO DE MORTELE

ÍNDICE GRAVEDAD MODIFICADO DE MORTELE	
Inflamación pancreática	Puntos
Páncreas normal	0
Alteraciones pancreáticas sin afectación extrapancreática	2
Colecciones líquidas peri/pancreáticas	4
Necrosis pancreática	Puntos
0	0
< 30%	2
> 30%	4
Complicaciones extrapancreáticas	Puntos
Derrame pleural, ascitis, complicaciones vasculares, en órganos abdominales o afectación del tracto gastrointestinal	2

RM alternativa al TAC en pacientes con alergia al contraste yodado o insuficiencia renal.

Diagnóstico de la necrosis infectada.

La técnica de tomografía computarizada guiada con aspiración de aguja fina (CT FNA) es de elección para establecer el diagnóstico de infección de la necrosis pancreática o extrapancreática^{12, 13} en pacientes que se deterioran o no mejoran después de 7-10 días de hospitalización²³.

Hallazgos clínicos asociados con un curso severo⁸:

1. Clínicos: obesidad, edad, defensa abdominal, derrame pleural, alteración de conciencia.
2. Analíticos: PCR > 150mg/L, o elevación progresiva en 48 h; Hematocrito >44%, procalcitonina > 0,5 ng/ml en las primeras 24 horas.
3. Radiológicos: derrame pleural, líquido libre peritoneal.
4. Escalas pronósticas: APACHE II > 8; Ranson-Glasgow >3 puntos.

c. Pancreatitis crónica

I. Clasificación

La progresión de la enfermedad hacia insuficiencia funcional ha sido utilizada para clasificar los estadios evolutivos de la pancreatitis crónica en ABC.

Estadio A: fase inicial de PC. No se han producido complicaciones ni existe insuficiencia funcional. Se caracteriza por brotes de pancreatitis aguda o dolor pancreático de cualquier tipo e intensidad.

Estadio B: complicaciones sin insuficiencia funcional.

Estadio C: insuficiencia exocrina o endocrina con o sin complicaciones.

II. Criterios diagnósticos

– Clínica¹⁴:

Ataques de dolor abdominal superior y dorsalgia recurrentes e intensos, acompañados de vómitos. A medida que evoluciona la fibrosis, las crisis suelen hacerse menos frecuentes e intensas hasta acabar desapareciendo. Esto suele coincidir con la aparición de las calcificaciones y el declinar de la función exocrina.

Malabsorción: cuando la secreción de enzimas pancreáticos es menor al 10%.

Esteatorrea: Primer síntoma por déficit de lipasa.

Creatorrea: posterior por disminución de tripsina y quimotripsina.

Diabetes Mellitus: cuando la glándula está destruida completamente. Presenta un difícil manejo terapéutico, con hipoglucemias muy severas debidas a la absorción errática alimenticia y a la ausencia de glucagón endógeno.

– Pruebas de imagen ¹⁵:

Radiografía simple de abdomen

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)

TAC abdominal

2. TRATAMIENTO

a. Pancreatitis aguda

I. Objetivo

Soporte y tratamiento adecuado de una PA leve. Detectar precozmente el FO e iniciar su tratamiento enérgico lo antes posible ⁸ pues posponer el tratamiento empeora los resultados.

II. Recomendaciones

Se recomienda que los pacientes con PA reciban un seguimiento clínico y analítico periódico durante las primeras 72 horas, para evitar la aparición de FO. El factor principal en la evolución de una PA es la aparición o no de FO ^{16, 17, 18, 19}.

Monitorización de constantes: temperatura, tensión arterial (TA) y diuresis.

Sonda nasogástrica con aspiración continua suave: indicada en íleo intestinal o gástrico, en PA severa para prevenir la aspiración del contenido gástrico, en los casos de dolor abdominal intenso y si existen vómitos.

Tratamiento sintomático: en caso de vómitos o náuseas se pautará un antiemético intravenoso. Tratamiento del dolor: la administración de pirazolonas y/o opioides por vía intravenosa es lo más recomendado.

Fluidoterapia: se recomienda la administración precoz de fluidos en aquellos pacientes con PA potencialmente graves, inestables y con datos de hipoperfusión. Preferiblemente cristaloides equilibrados, en una cantidad no superior a los 3-4 litros en las primeras 24 horas.

Corrección de alteraciones metabólicas: administración de potasio aún con cifras normales en suero por las abundantes pérdidas.

La hipocalcemia se corregirá urgentemente para evitar complicaciones cardiológicas.

En hiperglucemia se administrará insulina cuando las glucemias sean muy elevadas (> 300mg/dl).

Soporte nutricional (SN): en pancreatitis leve, aunque el momento de la realimentación sigue siendo polémico, estudios recientes han demostrado

que la alimentación oral inmediata parece segura ^{30,33}, que acorta la estancia hospitalaria ³¹ y que una dieta sólida baja en grasa es más segura que líquida clara ^{32,34}.

En PA severa, el SN debe iniciarse en las primeras 24-48 horas tras la resucitación inicial ^{30,31}, siendo de elección la nutrición enteral (NE) por vía yeyunal sobre la nutrición parenteral (NPT) al reducir la mortalidad, el FMO, la infección sistémica y las intervenciones quirúrgicas ^{21,22}.

La NPT está indicada si hay imposibilidad de administrar NE, si hay intolerancia a la misma o si ésta da lugar a reagudización de la pancreatitis ²⁰. El Consenso SEMICYUC-SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral) 2011 recomienda: aporte calórico de 25-30 Kcal/kg/d sin sobrepasar un aporte de >4 g/kg/d de glucosa, de lípidos 0,7-1,5 g/kg/d y de proteínas 1-1,8g/kg/d.

Tratamiento antibiótico: no se recomienda el uso rutinario de antibióticos profilácticos en pacientes con PA severa ni en pacientes con necrosis estéril para prevenir el desarrollo de la necrosis infectada. Se debe considerar posible necrosis infectada en pacientes con necrosis pancreática o extrapancreática que se deterioren o no mejoren después de 7-10 días de hospitalización. En este caso se deben utilizar antibioterapia dirigida según tinción y cultivo de CT FNA o empírica recomendándose carbapenemes, quinolonas y metronidazol, siendo la primera opción Imipenem 500-1000mg/6h o Meropenem 1g/8h durante 15 días. Se puede considerar la adición de fluconazol (400mg/día iv) a la semana de tratamiento con el carbapenem por la posible etiología fúngica (*Candida* spp). Estos pueden ser útiles en el retraso o, a veces pueden evitar totalmente la intervención, lo que disminuye la morbilidad-mortalidad ²³.

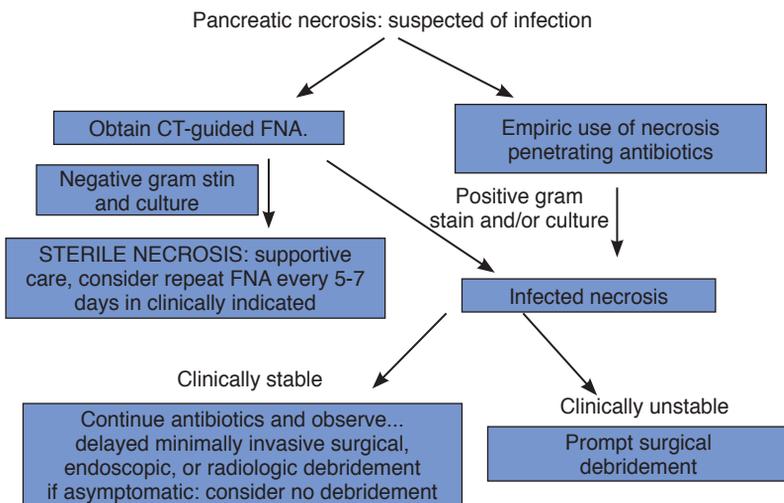


Figura 1. Gestión de la necrosis pancreática ante sospecha de infección ²³

Drenaje percutáneo de: colecciones líquidas o pseudoquistes infectados.

Pseudoquistes no infectados > 5 cm y más de 6 semanas de evolución o que producen sintomatología.²⁴

Necrosis peri/pancreática infectada. El objetivo no es la resección del tejido pancreático, sino el control de la sepsis mediante el drenaje de las colecciones infectadas.

b. Pancreatitis crónica

I. Objetivo

Alivio del dolor, frenar el proceso patológico y corrección de las consecuencias metabólicas (diabetes y malnutrición).

II. Recomendaciones

• Abstención alcohólica

• Dolor

Analgésicos: depende de las características de su aparición. Cuando aparecen en forma de brote agudo deben tratarse como una PA. Si es continuo conviene prescribir analgésicos menores, como paracetamol o salicilatos, pero a menudo su intensidad obliga a administrar opiáceos sistémicos²⁵

Esfinterotomía endoscópica²⁶: en la disfunción del Oddi, páncreas divisum, estenosis papilar.

Colocación endoscópica de stents²⁷: en estenosis dominante proximal del conducto principal y dilatación preestenótica.

Retirada endoscópica de cálculos pancreáticos: supone mejoría de los síntomas por desobstrucción²⁷.

Cirugía de drenaje o exéresis. No se recomienda en enfermos con masa inflamatoria en cola, con pseudoquistes complicado, con fibrosis extensa o pancreatolitiasis extensa²⁷.

• Control glucémico: Insulina para mantener niveles entre 120-150 mg/dl y evitar hipoglucemias.

• Manejo de la insuficiencia exocrina²⁸: la dieta no excederá del 30-40% de grasa, con un consumo de proteínas entre 1-1,5 g/kg/día²⁹. El tratamiento enzimático no es necesario hasta que el enfermo tenga esteatorrea de 15 g/día, haya pérdida de peso, diarrea intolerable, síntomas dispépticos o dolor.

3. CASO CLÍNICO

a. Motivo de ingreso

Mujer de 66 años, ingresada de urgencia por cuadro de dolor en epigastrio e hipocondrio derecho de unas 48 horas de evolución, acompañado de episodios de vómitos alimenticios y acuosos de color normal. Sin fiebre, sin ictericia, sin alteración del ritmo intestinal y sin otra sintomatología asociada.

b. Antecedentes personales

Paciente sin hábitos tóxicos.

Hipertensión, en tratamiento con Nebivolol/Hidroclorotizida 5/25mg (1-0-0)

No alergia a medicamentos conocida.

En agosto 2011 cuadro de pancreatitis aguda biliar leve (no se hizo colecistectomía).

Poliartrosis.

Cólicos nefríticos.

Cirugía de hernia discal L4L5 hace 10 años.

c. Evolución clínica y tratamiento

A su llegada a Urgencias se encuentra hemodinámicamente estable. En la exploración física, se muestra consciente, orientada y colaboradora, afebril, bien hidratada y perfundida. No manifiesta signos de insuficiencia respiratoria (Saturación $O_2=98\%$, frecuencia respiratoria= 30rpm). Presenta el abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación profunda, principalmente en epigastrio, sin signos de irritación peritoneal.

En la analítica, se objetiva elevación de amilasa y leucocitosis, sin coagulopatía ni plaquetopenia y con función renal conservada.

Se realizan las siguientes pruebas complementarias:

Radiografía de tórax: no se observan condensaciones, ni derrame, ni cardiomegalia.

Radiografía de abdomen: sin hallazgos.

Se inicia analgesia y fluidoterapia y se decide el ingreso en el Servicio de Digestivo por cuadro de pancreatitis aguda biliar para su estudio y tratamiento.

En la siguiente tabla se resume la evolución del paciente durante su ingreso hospitalario.

Tabla III: EVOLUCIÓN DEL PACIENTE DURANTE SU INGRESO HOSPITALARIO

	1er día de ingreso	2º día ingreso	3er día de ingreso	4º día de ingreso	5º día de ingreso
Exploración /Evolución	Paciente estable con dolor abdominal.	Disminución del dolor abdominal y oligoanuria.		Dolor abdominal generalizado, constante sin irradiación. No vómitos, ni náuseas. Sospecha de íleo paralítico secundario a la pancreatitis aguda.	Sensación diséica (30 rpm) e intenso dolor abdominal. -ECG: sinusal 70 lpm. Traslado a medicina intensiva: juicio clínico: Pancreatitis aguda grave e insuficiencia respiratoria.
Análítica			Leucocitosis e hipocalcemia (A)		
Pruebas radiológicas			Ecografía y TAC abdominal con contraste IV para descartar coleocistolitiasis.		TAC abdominal con contraste IV urgente (B). Radiografía de tórax => derrame pleural bilateral (Fig. 2)
Medidas no farmacológicas	Gasos O ₂ . Se monitoriza temperatura, TA, diuresis y glucemias. Dieta Absoluta + sueroterapia 3500ml/día.	Sonda vesical Resto igual			Valorar drenaje de coleción. Cabeceo 45° Sonda nasogástrica (a bolsa). Dieta absoluta. ECG 24h. O ₂ Vmask (Sat O2=95%)
Tratamiento farmacológico	Pantoprazol 40mg IV/24h Beniparina 3500UI/ 24h Metamizol 2g IV/8h Petidina 50mg SC si dolor abdominal Metoclopramida 10mg IV/8h si náuseas o vómitos Captopril 25mg/8h si TA >140/90 mmHg		Suspende captopril y añade su tratamiento antihipertensivo domiciliario. Petidina 50mg SC/8h alternada con metamizol. Glucosato cálcico 10% amp 24h		Meropenem 1g IV/8h Paracetamol 1 g IV/8h Perifusión de 3 amp de metamizol + 2 amp petidina= 8mg ondansetrón en 500 SF (2ml/h) SF 0.9% 500ml (84ml/h) Insulina según protocolo del servicio.

	6º día de ingreso	7º día de ingreso	9º día de ingreso	14º día de ingreso
Exploración /Evolución	<p>Afebril.</p> <p>Diuresis espontánea.</p> <p>Abdomen distendido, ruidos hidroaéreos abolidos, dolor a la palpación de mesogastrio y epigastrio de leve intensidad.</p> <p>Sin signos de irritación peritoneal.</p>	<p>Hemodinámicamente estable con tendencia a la hipertensión (TA: 150/98mm de Hg).</p> <p>Sin evacuación desde ingreso</p>	<p>Afebril.</p> <p>Abdomen distendido.</p> <p>Con deposiciones</p>	<p>Tolera dieta semiblanda.</p> <p>Edemas con fovea en miembros superiores e inferiores.</p> <p>Diuresis 100cc/8h.</p>
Análisis	Leucocitos descendien(A)			
Pruebas radiológicas	<p>Rx de tórax: parénquima pulmonar neumatizado, con velamiento pulmonar bilateral.</p> <p>Solicitud ecografía abdominal para descartar colelitiasis</p>	<p>Eco abdominal (Fig.3): Se observa vesícula biliar distendida, sin litiasis. Extensa área de necrosis en cuerpo-cola de páncreas visualizada en TAC previo.</p>	<p>Radiografía tórax (Fig.4): Sin condensaciones y mínimos derrames.</p>	<p>Evolución favorable, el 11º día inicia tolerancia de líquidos (SNG pinzada) sin complicaciones.</p> <p>Se retira la NPT el 13º día tras retirar CVC. La paciente esta confortable con analgesia de metamizol, paracetamol y petidina.</p> <p>Dada la situación de estabilidad clínica, hemodinámica, renal y respiratoria se decide su traslado a planta de digestivo para continuar tratamiento.</p>
Medidas no farmacológicas	Inicio de NPT		Se puede sentar en sillón mañana y tarde.	Dieta semiblanda sin sal, pobre en grasas.
Tratamiento farmacológico		<p>Metoclopramida 1amp /IV/8h</p> <p>Eritromicina sobres 250mg/ SNG/6h (como procinético)</p>	<p>Se suspende meropenem y eritromicina y se pauta parafina líquida 1 sob/12/SNG.</p> <p>Captopril 25mg/8h/SNG</p> <p>Amiodipino 10mg/24h/SNG</p>	

	15º día de ingreso	18º día de ingreso	21º día de ingreso	28º día ingreso	32º día de ingreso
Exploración / Evolución	Pico febril (37,9°C), Asintomática. Se solicitan hemocultivos.	Fiebre (38,4°C).	Sin disnea. Persisten molestias abdominales. Sin náuseas, ni vómitos.	Afebril. Tolera dieta semiblanda. No dolor.	
Analítica	Hb en descenso 7,4g/dL. Se decide transfundir 2 concentrados de hematies. Albumina 1,62 g/dL. T.G: 198mg/dL		Hemocultivos negativos. Foco de fiebre desconocido, si continúa se debería valorar la punción de las colecciones.		
Pruebas radiológicas		RM abdominal: Líquido libre perihépatico, subhépatico y entre asas. TAC abdominal: respecto a previo cantidad de líquido pleural y perihépatico disminuida pero a nivel del parénquima pancreático ha aumentado.			TAC iv: Desaparición del derrame pleural bilateral. Mejoría radiológica con colecciones intra y extrahépáticas ligeramente menores que en exploración previa.
Tratamiento farmacológico	Imipenem/cilastatina 500/500mg 8h/IV y vancomicina (V) 500mg /12h/IV.	Farmacia propone Protocolo de terapia secuencial de pantoprazol/IV/24 h a Omeprazol 20mg/vo. Intervención aceptada.	Se solicitan a Farmacia niveles de V antes de la administración de las 8 h (C)	Se retira el tratamiento antibiótico.	

(1): Ver ANEXOS

(2) Se objetiva derrame pleural bilateral, mayor en hemotórax derecho, con atelectasias pasivas bibasales. Cambios inflamatorios peripancreáticos, con área hipodensa en el cuerpo pancreático de unos 5 cm de eje máximo sugestiva de área de necrosis (40%). Posible colección por delante del cuerpo del páncreas aunque todavía sin pared visible. **CONCLUSIÓN:** Hallazgos compatibles con pancreatitis aguda con un índice de severidad tomográfico moderado-grave (grado E de Balthazar).



Fig. 2: 5º día de ingreso.



Fig. 3: 7º día de ingreso.



Fig. 4: 9º día de ingreso.

(3) La Unidad de Farmacocinética clínica del Servicio de Farmacia emite un informe farmacocinético donde se comunica que la concentración plasmática valle de vancomicina (12,9 mcg/ml) está dentro del intervalo terapéutico (10-15 mcg/ml) y que ha alcanzado el estado estacionario. Se recomienda por tanto mantener la pauta Vancomicina 500 mg IV/12 h y repetir determinación en 7-10 días o ante cambios significativos en la función renal del paciente ($Cr+0,5$ mg/dl).

En días posteriores es valorada por el servicio de cirugía para colecistectomía.

Tras 34 días de ingreso recibe el **alta hospitalaria** siendo citada en consultas externas a los 3 meses para el seguimiento de colecciones mediante TAC abdominal.

Tratamiento farmacológico al alta:

Dieta de protección biliar.

Lipasa+proteasa+amilasa 25000 UI (1-2-1-2)

Omeprazol 20 mg/vo/24 h

Si dolor, metamizol 575 mg/vo/8h, alternando con paracetamol 1g/vo/8h

Medicación crónica habitual.

d. Discusión

Ante la sospecha de pancreatitis desde el ingreso se siguieron prácticamente todos los pasos recomendados en el manejo de esta patología. Según la clasificación Petrov et al., la paciente presentó una pancreatitis aguda moderada.

Respecto a las pruebas de laboratorio:

Sólo se determinaron al inicio valores de amilasa que resultaron elevados, observándose su disminución a partir del 5º día de ingreso.

El paciente presentó hiperglucemia.

A partir del tercer día de ingreso el paciente presentó hipocalcemia que se corrigió rápidamente con la administración de gluconato cálcico para evitar trastornos cardíacos.

El aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, GGT y cociente GPT/GOT > 1 orientan hacia la etiología biliar de la pancreatitis

La existencia de hipoalbuminemia (15º día de ingreso) se asocia con pancreatitis más grave y mayor tasa de mortalidad.

Los leucocitos se mantuvieron elevados desde el inicio (frecuente en esta patología) y la hemoglobina y hematocrito comenzaron a disminuir a partir del 5º día de ingreso.

Respecto al tratamiento, se cumplieron las medidas generales recomendadas basadas en monitorización de constantes, SNG para prevenir la aspiración del contenido gástrico, profilaxis de vómitos, tratamiento sintomático del dolor y fluidoterapia.

Inició tratamiento empírico con meropenem el 5º día de ingreso tras resultados de TAC abdominal que indicaban necrosis 40% del páncreas, pero el 9º día de ingreso se suspende al mantenerse afebril. Las últimas guías no recomiendan tratamiento antibiótico empírico por necrosis salvo que exista posible riesgo de estar infectada porque el paciente no mejore o empeore clínicamente pasados 7-10 días.

Se pauto NPT al 6º día, pero según los últimos meta-análisis la nutrición enteral (NE) por vía yeyunal muestra beneficios significativos sobre la nutrición parenteral (NPT) al reducir la mortalidad, el FMO, la infección sistémica y las intervenciones quirúrgicas.

Para el seguimiento de la enfermedad se realizaron las 3 pruebas de imagen recomendadas (radiografía de tórax, ecografía abdominal y TAC abdominal).

El farmacéutico participó desarrollando 3 de sus funciones fundamentales:

Validación del tratamiento llevando a cabo el protocolo de terapia secuencial consensuado en la Comisión de Farmacia del hospital.

Elaboración de la nutrición parenteral total en la campana de flujo laminar horizontal.

Monitorización farmacocinética de los niveles de vancomicina.

ANEXOS

Anexo I. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS, IONES Y ENZIMAS HEPÁTICAS																
Enzimas pancreáticas	URG	3º día	5º día	6º día	7º día	8º día	9º día	10º día	11º día	12º día	13º día	15º día	18º día	24º día	34º día	
Amilasa (1-125) UI/L	4653	1232	91	67	56	56	56	51	52	48	48	36	63			
Lipasa (5.6-51.3) UI/L												22				
iones																
Calcio (8,1-10,5) mg/dL	10,1	6	7,1	7,1	7,6	7,6		7,7	7,7	7,9	7,7	7,9		9		
Potasio (3,5-5) mmol/L	3,5	4,5	4,1	3,8	3,5	3,2	3,2	3,7	4,3	4,1	4,2	3,8	3,2	3,8	4,5	
Sodio (135-148) mmol/L	140	138	137,4	142	142	144,2	144,3	144	142	137	141	138	138,2	140	139	
Enzimas hepáticas																
GOT/GPT (5-40) UI/L	23/18	31/16	22/16	19/16	17/15	23/19	30/22	23/20	25/18	15/19	25/17	24/16	29/19	1/99	17/10	
GGT (1-30) UI/L			86									249	132	132	58	
Fosfatasa alcalina (25-100) UI/L			103									154		93	82	
Anexo II. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE OTROS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS																
URG	3º día	5º día	6º día	7º día	8º día	9º día	10º día	11º día	12º día	13º día	15º día	18º día	24º día	34º día		
Glucosa (70-115) mg/dL	205	138	71	97	152	174	176	194	136	151	84	83	112	95		
Proteínas totales (6,5-8) g/dL		4,6	3,9									5,1	5,5	7,5		
Albumina (3,5-5) g/dL												1,62		3,6		
Bilirrubina (0,4-1) mg/dL	1,2	0,8	0,6	0,5	0,5	0,2	0,3	0,4	0,4	0,4	0,7	0,3	0,4	0,3		
LDH (98-192) UI/L	190	383	370	344	344	361	376	334	334	346	332	650	567			
Creatinina (0,5-1) mg/dL	0,9	1,1	1,1	1	0,9	0,7	0,6	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,52		
Urea (20-50) mg/dL	45	48	33	32	37	31	34	38	44	43	31	26	20	31		

Anexo III. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE GASOMETRÍAS ARTERIALES																
	URG	3° día	5° día	6° día	7° día	8° día	9° día	10° día	11° día	12° día	13° día	15° día	18° día	24° día	34° día	
pH (7,35-7,46)	7,4		7,29	7,32	7,38	7,43	7,49	7,48	7,49	7,49	7,48	7,48	7,49			
pO ₂ (>80 mmHg)	29		35	128	200	105	108	134	122	87	106		89			
p CO ₂ (35-45 mmHg)	44		36	34	34	38	40	41	41	39	41		42			

Anexo IV. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS HEMOGRAMAS																
	URG	3° día	5° día	6° día	7° día	8° día	9° día	10° día	11° día	12° día	13° día	15° día	18° día	24° día	34° día	
Hemoglobina (12-16) g/dL	15,2	14,3	10,2	10,1	9,6	9,7	8,8	8,4	8	7,9	7,9	7,4	8,4	9,8	10,7	
Hematocrito (37-48) %	46,6	43	29,8	28,7	29,4	27,6	26,3	25	23	24	23,7	21,4	24,2	29,7	31,9	
Leucocitos (4-10) miles/mm ³	14	21,4	15,6	18,4	24,3	24	20,8	19,2	172	175	16,1	15,7	11,1	5,9	6,1	

Anexo V. DESCRIPCIÓN DE LA EVOLUCIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS CONSTANTES VITALES TEMPERATURA Y TENSIÓN ARTERIAL																
	URG	3° día	5° día	6° día	7° día	8° día	9° día	10° día	11° día	12° día	13° día	15° día	18° día	24° día	34° día	
Temperatura (°C)	35,8	37	36,5	36,4	36,2	36,3	36,2	36,5	35,8	35,8	35,9	37,9	36,4	36,5	36,2	
Tensión arterial (mmHg)	140/73	114/73	130/70	158/68	150/88	165/60	175/75	140/70	155/80	170/80	169/80	168/81	165/80	130/61	119/53	

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Berger H, and Isenmann R. Surgical management of necrotizing pancreatitis. *Surgical clinics of North America*. 1999; 79 (4): 783-800.
2. Apte MV, Keogh GW, Wilson JS. Chronic pancreatitis: complications and management (clinical review). *J Clin Gastroenterol* 1999;29:225-40.
3. Maraví Poma E, Laplaza Santos C, Gorraiz López B, Albeniz Arbizu E, Zubia Olascoaga F, Petrov MS, et al Grupo Hoja de Ruta de la PAG en Intensivos. Hoja de Ruta de los cuidados clínicos para la pancreatitis aguda: recomendaciones para el manejo anticipado multidisciplinar. *Med. Intensiva*. 2012. doi: 10.1016/j.medin.2012.02.014.
4. Petrov MS, Windsor J. Classification of the severity of acute pancreatitis: how many categories make senses. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:74-6. DOI:10.1038/ajg.2009.597
5. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committe of the American College of Gastroenterology. Practice guilines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379.
6. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*. 2009; 146(1):72-81.
7. Malmstrom ML, Hansen MB, Andersen AM, Ersboll AK, Nielsen OH, Jorgensen LN, et al. Cytokines and organ failure in acute pancreatitis. *Pancreas*. 2012; 41(2):271-7.
8. Folch-Puy E. Marcadores de gravedad en la pancreatitis aguda. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(11):417-8.
9. Oláh A, Belágyi T, Issekutz A, Makay R, Zaborszky A. Value of procalcitonin quick test in the differentiation between sterile and infected forms of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2005; 52(61):243-5.
10. Balthazar EJ. Acute Pancreatitis: Assesment of Severity with Clinical and CT Evaluation. *Radiology* 2002; 223:603-613.
11. Morteale KJ, Wiesner W, Intriere L, Shankar S, Zou KH, Kalantari BN, et al. A Modified CT Severity Index for Evaluating Acute Pancreatitis: Improved Correlation with Patient Outcome. *AJR* 2004; 183(5):1261-1265.
12. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traverso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR (Am J Roentgenol)* 1998;170:969-975.
13. Brun A, Agarwal N, Pitchumoni CS. Fluid Collections in and Around the Pancreas in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:614-625.
14. Bienvenido Navarro A, González-Mateos F. Pancreatitis crónica. *Rev. Gastroenterol Interhospitalaria* 1997;2: 69-72
15. Lankisch PG, Banks PA. Chronic pancreatitis: Diagnosis. Springer-Verlag; 1998. p. 223-78.

16. Lytras D, Manes K, Triantopoulou C, Paraskeva C, Delis S, Avgerinos C, Dervenis C. Persistent early organ failure: defining the high risk group of patients with severe acute pancreatitis? *Pancreas*. 2008 Apr;36(3):249-54.
17. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips AR, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 ;139: 813-820.
18. Wig JD, Bharathy KG, Kochhar R, Yadav TD, Kudari AK, Doley RP, et al. Correlates of organ failure in severe acute pancreatitis. *JOP* 2009; 10: 271-275.
19. Mole DJ, Olabi B, Robinson V, Garde OJ, Parks RW. Incidence of individual organ dysfunction in fatal acute pancreatitis: analysis of 1024 death records. *HPB* 2009; 11: 166 – 70.
20. Gento Peña E, Martín de la Torre E, Miján de la Torre A. Nutrición artificial y pancreatitis aguda: revisión y actualización. *Nutr Hosp* 2007; 22: 25-37.
21. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 20: CD002837.
22. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: asystematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006; 30:143-56.
23. Scott Tenner, John Baillie et al. American College of Gastroenterology Guideline: Management of Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:1400-1415.
24. Brun A, Agarwal N, Pitchumoni CS. Fluid Collections in and Around the Pancreas in Acute Pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:614-625.
25. J. Rodes Teixidor, J. Guardia Masso. *Medicina Interna*. 2ªEdición. Barcelona. Masson, S.A. 2004
26. Jakobs R, Riemann JF. The role of endoscopy in acute recurrent and chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:783-800.
27. Lucas CE, McIntosh B, Paley D, Ledgerwood AM, Vlahos A. Surgical decompression of ductal obstruction in patients with chronic pancreatitis. *Surgery* 1999; 126:790-7.
28. Greenberger NJ. Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:687-93.
29. Scolapio JS, Malhi-Chowla N, Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:695-707
30. Petrov MS, Kukosh MV, Emelyanov NV. A randomized controlled trial of enteral versus parenteral feeding in patients with predicted severe acute pancreatitis shows a significant reduction in mortality and in infected pancreatic complications with total enteral nutrition. *Dig Surg*. 2006;23:336-44.
31. McClave SA, Chang WK, Dhaliwal R, Heyland DK. Nutrition support in acute pancreatitis: a systematic review of the literature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006; 30:143-56.

32. Eckerwall GE , Tingstedt BB , Bergenzaun PE et al. Immediate oral feeding in patients with acute pancreatitis is safe and may accelerate recovery—a randomized clinical study . *Clin Nutr* 2007 ; 26 : 758 – 63 .
33. Moraes JM , Felga GE , Chebli LA et al. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization; results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:517 – 22 .
34. Jacobson BC, Vandr Vliet MB, Hughes MD et al. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 : 946 – 51.

8. Síndrome de Intestino Irritable

Autores: María Blanco Crespo, Mónica Gasanz Garicochea, Lorena Ruiz González, María Sánchez de Castro.

Revisor: Marta Blasco Guerrero. Hospital General Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN:

a. Definición ^{1,2,3}

El síndrome del intestino irritable (SII) es un trastorno funcional digestivo que se define clínicamente por la asociación de malestar o dolor abdominal y alteraciones en el hábito deposicional (en número o en consistencia) sin causa orgánica conocida.

Los síntomas pueden presentarse en forma continua o recurrente y a menudo presentan superposición con otros trastornos funcionales.

b. Subtipos

Siguiendo los criterios de Roma III para el diagnóstico del SII y las características de las heces del paciente, se clasifica en:

SII con diarrea (SII-D).

SII con estreñimiento (SII-E)

SII con hábitos intestinales mixtos o patrones cíclicos (SII-M)

Los pacientes frecuentemente pasan de un subgrupo a otro y es frecuente que interpreten de forma equivocada los síntomas.

Desde un punto de vista clínico, se pueden usar otras subclasificaciones:

-En base a los síntomas:

SII en el que predomina la disfunción intestinal.

SII en el que predomina el dolor.

SII en el que predomina la hinchazón.

-En base a los factores precipitantes:

Postinfeccioso (SII-PI).

Inducido por alimentos.

Vinculado al estrés.

c. Epidemiología ¹

El SII es un trastorno funcional digestivo muy frecuente en la consulta médica.

La prevalencia en nuestro país varía entre el 3,3% y el 13,6% según los criterios diagnósticos empleados, no siendo la raza un factor influyente.

La prevalencia es mayor en jóvenes y mujeres y los subtipos más frecuentes en este género son el SSI-E y SII-M.

d. Manifestaciones clínicas ^{1, 4, 5}

Las manifestaciones clínicas digestivas del SII son principalmente:

- Dolor o malestar abdominal: suele ser cólico, de localización variable, y su intensidad suele modificarse con la defecación o las ventosidades.
- Diarrea: suele ser diurna, generalmente postprandial, semilíquida o líquida, acompañada en muchas ocasiones de urgencia defecatoria, y puede también ser precedida de dolor cólico abdominal. Este tipo de diarrea no se asocia a fiebre ni rectorragia, aunque puede existir mucorrea.
- Estreñimiento: el estreñimiento suele ser de heces duras que se eliminan con esfuerzo defecatorio y que se puede acompañar con mucosidad sin sangre. Suele acompañarse de distensión abdominal. Es más frecuente en la mujer que en el hombre, al igual que sucede con la mucorrea, la distensión abdominal o la sensación de evacuación incompleta.
- Otros síntomas digestivos: la distensión abdominal puede ser muy llamativa en algunos enfermos. También es común que estos pacientes padezcan síntomas digestivos variados, como la pirosis o la dispepsia funcional.

El SII puede asociarse también a otras enfermedades extradigestivas, de entre las que cabe destacar la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, el dolor abdominal pélvico crónico o la disfunción de la articulación témporo-mandibular.

e. Etiología y mecanismos implicados ^{1, 6, 7}

La causa del SII es desconocida. Sin embargo, se ha demostrado que estos pacientes presentan diversas alteraciones que podrían estar implicadas en el desarrollo de los síntomas:

Hipersensibilidad intestinal: El intestino presenta una sensibilidad aumentada. Como consecuencia de ello, pequeños estímulos que generalmente pasarían desapercibidos son suficientes para producir sensaciones de molestia o dolor abdominal en estos pacientes.

Alteración en la motilidad y el transporte del contenido intestinal: No existe ninguna alteración motora que sea característica del SII, pero se han descrito

múltiples alteraciones en los patrones normales de motilidad en estos pacientes. Asimismo, se ha demostrado que los pacientes con SII y distensión abdominal presentan una alteración en la capacidad para transportar y evacuar los gases intestinales, lo que produce retención de gases y distensión abdominal.

Alteración de las respuestas reflejas: Los estímulos intestinales desencadenan una serie de respuestas reflejas que pasan desapercibidas y aceleran o frenan la motilidad del intestino para ir adaptándose continuamente a los cambios en su contenido. Estas respuestas reflejas están alteradas en un gran número de estos pacientes.

Dichas alteraciones pueden favorecer la retención del contenido intestinal por falta de respuesta peristáltica, y pueden asimismo condicionar distensión abdominal por una respuesta refleja anómala de los músculos abdominales (alteración del reflejo viscerosomático).

Microinflamación de la mucosa: Se ha podido comprobar que los pacientes con SII presentan una inflamación mínima en la pared intestinal. Además, parece que ésta débil inflamación se asocia a la intensidad de los síntomas. No se conoce su causa ni el papel que desempeña en el desarrollo del síndrome.

Alteración de la flora intestinal: Recientemente se ha descrito que el equilibrio en la flora bacteriana del intestino podría estar alterado en el SII, aunque no se conoce exactamente el papel que las alteraciones de la flora bacteriana tienen en el desarrollo del SII. Sin embargo, en algunos casos resultan determinantes, como demuestra el hecho de que después de una infección intestinal importante un 15% de los pacientes desarrollen SII.

Factores psicosociales: Se ha comunicado que entre los pacientes con SII existe una mayor prevalencia de maltratos o de abusos físicos o sexuales en la infancia y en la edad adulta.

f. Diagnóstico^{2,6,8}

Se basa en la identificación de síntomas característicos y en descartar otras enfermedades orgánicas que pueden originar síntomas similares.

Habitualmente se sospecha un diagnóstico de SII en base a los antecedentes y el examen físico del paciente, sin hacerse pruebas adicionales.

g. Criterios Diagnósticos²

Para establecer un diagnóstico se elaboraron por consenso una serie de criterios basados en síntomas, siendo los más actuales:

- Criterios diagnósticos (Roma III)

Instalación de los síntomas por lo menos 6 meses antes del diagnóstico.

Dolor o molestia abdominal recurrente durante > 3 días por mes en los últimos 3 meses.

Y por lo menos, dos de las siguientes características:

Mejora con la defecación.

Se acompaña de alteraciones de la frecuencia de las deposiciones.

Se acompaña de variaciones de la consistencia de las deposiciones.

En ausencia de síntomas y signos de alarma, el cumplimiento de los criterios diagnósticos es suficiente para establecer el diagnóstico del SII, sin necesidad de realizar exploraciones complementarias.

Es fundamental para dirigir las pruebas diagnósticas, buscar la presencia de signos de alarma como ^{1,2}:

Inicio de los síntomas en paciente de más de 50 años.

Alteraciones en la exploración física.

Presencia de síntomas nocturnos.

Fiebre.

Anemia.

Pérdida de peso no intencionada.

Presencia de sangre en heces.

Historia familiar de cáncer colorrectal, enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celíaca.

Todos los parámetros que se mencionan a continuación son importantes para la toma de decisiones:

Exploración física: se recomienda de forma rutinaria realizar una exploración del abdomen, así como un tacto rectal para descartar masas palpables y confirmar la consistencia de las heces. Los pacientes con SII refieren dolor, distensión o molestia abdominal, o cambios en el hábito evacuatorio de por lo menos 6 meses de evolución.

Edad: la probabilidad de que un paciente con síntomas compatibles con un SII presente una dolencia orgánica aumenta a partir de los 50 años.

Sexo: el sexo femenino implica mayores probabilidades de que la causa de los síntomas obedezca a un SII.

Antecedentes familiares.

Síntomas característicos de SII.

La realización de exploraciones complementarias en un determinado paciente vendrá condicionada por la clínica predominante y la presencia de síntomas o signos de alarma. Ya que en pacientes que no presenten éstos síntomas no es necesario ampliar estudios analíticos (hemograma, bioquímica general y función tiroidea), de heces (parásitos o test de sangre oculta) o pruebas de imagen como la ecografía abdominal. A su vez, las exploraciones complementarias pueden estar justificadas en caso de falta de respuesta al tratamiento.

En algunos casos puede estar indicado realizar alguna de las siguientes pruebas:

Analítica completa en pacientes con inicio de los síntomas a partir de los 50 años. Debe incluir velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) en los pacientes que cursan con diarrea.

Algunos estudios han observado una prevalencia mayor de enfermedad celiaca en pacientes con SII, por lo que se debe descartar un diagnóstico de celiaquía.

Test de intolerancia a la lactosa con el test del hidrógeno espirado cuando tras haber realizado una anamnesis y un diario de alimentación, se sospecha la posible relación de ingesta de lactosa con la aparición o empeoramiento de los síntomas.

Las pruebas de imagen en pacientes que lo requieran por dudas en el diagnóstico, deberán elegirse en función de los síntomas predominantes.

La colonoscopia deberá recomendarse a todos los pacientes diagnosticados de SII mayores de 50 años y en más jóvenes con síntomas de alarma.

2. TRATAMIENTO ^{3,8,9}

El objetivo principal es reducir la gravedad y la frecuencia de los síntomas con el fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La alta tasa de respuesta que presentan estos pacientes (30-65 % mejora su sintomatología) ante el tratamiento con placebo, apoya la importancia de factores psicológicos que desencadenan la sintomatología y la necesidad de una relación de apoyo a largo plazo.

a. Medidas generales ^{1,5}

Cambios en el estilo de vida podrían ser útiles en ciertos casos de SII. Por ejemplo, promover la realización de ejercicio, reducir la ansiedad mejorando los hábitos del sueño y dedicar un tiempo necesario para la defecación.

Una adecuada higiene en la alimentación puede contribuir de manera positiva, dado que el 70% de los pacientes atribuyen sus síntomas a algunos alimentos (sorbitol, cafeína, grasas, alcohol, huevos, trigo, frutos secos, leche) de la dieta, pero no hay una dieta específica, sino que difiere de una persona a otra.

En los pacientes con estreñimiento se recomienda revisar el consumo de fibra (25-35 gr/día), preferiblemente soluble, en la dieta.

Psicoterapia de apoyo¹⁰

Estas medidas suelen ser suficientes en pacientes con síntomas leves y poco frecuentes. Pero, en muchos otros casos se debe derivar a un tratamiento farmacológico, a pesar de que no hay estudios de tolerabilidad y seguridad de los mismos a largo plazo, lo cual hace que dichos tratamientos no deban usarse de forma crónica.

b. Tratamiento farmacológico ^{3,8}

I. Primera línea

- Estreñimiento

Fibra soluble (Tabla I) (ispaghula, metilcelulosa o esterculia): aumenta la masa fecal y favorece el tránsito intestinal. Se recomienda su uso de forma gradual. Puede empeorar el dolor abdominal o la flatulencia por lo que no está indicada en pacientes con distensión como síntoma más molesto.

Laxantes (Tabla II y III): Podrían estar indicados en los pacientes con estreñimiento pero no existen estudios de calidad que apoyen su uso. En el caso de precisarse son preferibles los osmóticos de sales inorgánicas (Mg), el polietilenglicol y el sorbitol frente a los estimulantes.

- Diarrea

Antidiarreicos (Tabla IV): Loperamida, es el más indicado ya que inhibe el peristaltismo, no tiene efectos antimuscarínicos, ni genera euforia, dependencia y taquiflaxia, pero no produce una mejoría global. Otros fármacos que pueden utilizarse son el colestipol y la colestiramina (resinas fijadoras de ácidos biliares).

Espasmolíticos (Tabla V): relajan el músculo liso, mejorando el dolor abdominal. En España encontramos comercializados con indicación mebeverina (espasmolítico no anticolinérgico), bromuro de pinaverio, y bromuro de otilonio. Pueden prescribirse 30 minutos antes de las comidas en pacientes en los que se desencadenan los síntomas tras la ingesta. No es recomendable mantenerlos más de dos meses de duración. Deben evitarse en pacientes con estreñimiento.

II. Segunda línea

Antidepresivos (Tabla VI): Tanto los antidepresivos tricíclicos (ADT), como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), han demostrado su eficacia en pacientes con SII, reduciendo los síntomas globales y el dolor abdominal. Los ISRS (fluoxetina, sertralina, citalopram y paroxetina) son los más prescritos, puesto que tienen menos efectos adversos, sin embargo los

más estudiados han sido los ADT, siendo los más indicados la nortriptilina y la imipramina (hasta 30 mg/ día) por su mejor tolerabilidad. Se aconseja su uso antes de acostarse por su efecto sedante. En pacientes con síntomas persistentes o recurrentes, se aconseja una duración de tratamiento de entre 6 y 12 meses. Debido al estreñimiento que pueden provocar los ADT como efecto secundario, éstos estarían más indicados en caso de SII-D.

Mianserina, antagonista 5-HT₂, 5-HT₃ y receptores adrenérgicos ₂ ha demostrado una reducción del dolor, la angustia y la incapacidad funcional.

Antiflatulentos: Los antibióticos no absorbibles evitan el sobrecrecimiento bacteriano disminuyendo la producción de gas y la distensión abdominal. Rifaximina (400 mg/8 h durante dos semanas) mejora los síntomas globales de la enfermedad incluido el meteorismo, pero no existen estudios que demuestren su efectividad y seguridad a largo plazo.

Otros fármacos de interés, no comercializados en España (disponibles a través de la página de Gestión de Medicamentos en Situaciones Especiales de la AEMPS)

Alosetrón¹¹: Antagonista del receptor de serotonina aprobado por la FDA para el tratamiento del SII grave con predominio de diarrea en mujeres que no han respondido al tratamiento convencional. Está asociado a colitis isquémica como efecto adverso.

III. Activadores selectivos de canales clorhídrico C-2

Lubiprostona (8 mcg 2 veces/día): Aprobado por la FDA para tratamiento de mujeres mayores de 18 años con SSI y estreñimiento. Por su elevado coste se reserva cuando no has sido eficaces las medidas previas.

IV. Otros tratamientos¹²

La hipnoterapia, acupuntura, terapia cognitiva, hierbas medicinales y alimentos probióticos pueden mejorar la sintomatología, pero no hay estudios bien diseñados para evaluar su eficacia.

Tabla I. FIBRA SOLUBLE	
Principio activo	Dosis recomendada
Ispaghula (Plantago ovata)	3.2-20g/24h
Metilcelulosa	1.5 g/8 h

Tabla II. LAXANTES OSMÓTICOS

Principio activo	Dosis recomendada
Lactitol	10-20g/24h
Lactulosa	Dosis inicial: 15 ml/12h Mantenimiento: 15-30 ml/24h
Polietilenglicol+electrolitos	1 sobre/8-24h
Sulfato de Magnesio + electrolitos	1-2 cucharaditas/24h

Tabla III. LAXANTES ESTIMULANTES

Principio activo	Dosis recomendada
Bisacodilo	5-10mg/24h v.o al acostarse 10 mg vía rectal por la mañana
Sen (Cassia angustifolia)	7,5-22,5 mg/24
Senósidos A y B	12-36 mg/24h

Tabla IV. ANTIDIARREICOS

Principio activo	Dosis recomendada
Loperamida	5-10 mg/24h
Colestiramina	Máximo 30g/24h en 4 tomas
Colestipol	Máximo 30 g/24h en 3 tomas

Tabla V. ESPASMOLÍTICOS

Principio activo	Dosis recomendada
Bromuro de butilescopolamina	10-20 mg/3-5 veces/24h
Bromuro de otilonio	40 mg/8-12h
Bromuro de pinaverio	50 mg/8h
Mebeverina	135 mg/8h
Trimebutina	100-200 mg/8-12 h

Tabla VI. ANTIDEPRESIVOS

Principio activo	Dosis recomendada
Amitriptilina	10-25 mg/24h
Clomipramina	10-25/24h
Doxepina	25mg/24h
Imipramina	50-100mg/24h
Trimipramina	12,5-50 mg/24h
Paroxetina	10-40 mg/24h
Mianserina	10-30mg/24h

3. CASO CLÍNICO

a. Motivo de ingreso

Paciente de 59 años diagnosticado de SII que acude a Urgencias en Mayo de 2013 por presentar en las últimas 72 horas un aumento en las deposiciones diurnas, sin productos patológicos, ni datos de enteroinvasividad.

Refiere un empeoramiento del cuadro intestinal en los últimos 3 meses, en los que ha perdido 7 Kg.

b. Antecedentes personales

Lumbociática por hernia de disco y hombro doloroso en tratamiento habitual con Paracetamol y AINES si precisa.

Diagnosticado hace 5 años de SII. Debutó con un cuadro clínico que consistía en dolor-malestar abdominal, de predominio en el lado izquierdo, de inicio postprandial, acompañado de deposiciones diarreicas explosivas, sin productos patológicos, que mejoran parcialmente el dolor, aumento de ruido intestinal y abundantes gases, alternado con períodos de estreñimiento severo.

El estudio incluyó dos colonoscopias (en 2008 y 2011, en ésta última se realizó biopsias que descartaban colitis microscópica), gastroscopia, estudio microbiológico en heces, marcadores tumorales y analítica con hormonas tiroideas y anticuerpos anticeliaquía, siendo todo ello normal.

Ha seguido en tratamiento con probióticos, antidiarreicos, espasmolíticos y fibra, sin mejoría.

Tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori* hace 4 años.

Hábitos tóxicos: Ex fumador desde hace 16 años. No bebedor.

Familiar de 2º grado con cáncer de colon.

Tratamiento habitual: Bromuro de otilonio 40mg/12h, loperamida a demanda, bromazepam si precisa.

c. Evolución clínica y tratamiento

Al ingreso el paciente no presenta fiebre, vómitos ni sangrado digestivo. En la exploración física presenta abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación y sin signos de irritación peritoneal. Se solicita radiografía de tórax-abdomen que muestra asas intestinales dilatadas, con abundantes heces; una analítica completa que resultó sin alteraciones relevantes y un coprocultivo.

Se inicia dieta líquida sin lácteos, sueroterapia y se añade a su tratamiento habitual omeprazol 20 mg/24h. El paciente no refiere mejoría significativa con el tratamiento por lo que se revisa su historial farmacológico (tabla VII).

Tabla VII. RESUMEN HISTORIAL FARMACOTERAPÉUTICO				
Fecha	Noviembre 2008	Febrero 2009	Mayo 2009	Noviembre 2010
Episodio	Diagnóstico SII, con deposiciones diarreicas	Test de ureasa positivo para H. pylori	Alteración de la frecuencia de las deposiciones y dolor abdominal	No mejoría significativa
Tratamiento	Loperamida 2mg/ 8 horas	Omeprazol 20 mg/12 h; claritromicina 500 mg /12 h y amoxicilina 1 g /12 horas durante 7 días	Loperamida 2mg a demanda, Plantago Ovata a demanda, probióticos a diario y bromuro de otilonio 40 mg/12h si dolor.	Continuación con tratamiento anterior e inicio de bromazepam si precisa.

Se decide suspender loperamida y los probióticos ya que no están resultando eficaces en este paciente.

El segundo día de ingreso, se realiza un TAC abdomino-pélvico, donde se observa ligero edema de pared en colon descendente. El resultado del coprocultivo fue negativo para parásitos y *Clostridium difficile*.

Debido al cuadro clínico del paciente y a la escasa mejoría con la introducción de omeprazol al tratamiento actual, se decide iniciar tratamiento empírico con amitriptilina a dosis bajas (25 mg/24h).

Desde el Servicio de Farmacia se informó al médico de la interacción de amitriptilina con el anticolinérgico que tomaba el paciente (bromuro de otilonio) y la posible potenciación del efecto anticolinérgico con riesgo de íleo paralítico¹³, por lo que se suspendió el bromuro de otilonio de su medicación habitual. Dados los efectos sedantes de amitriptilina se propuso también evitar su uso concomitante con bromazepam.

Transcurridos 5 días, el paciente presenta buena evolución clínica, con normalización de las deposiciones y ausencia de dolor abdominal, por lo que se decide dar el alta hospitalaria con el siguiente tratamiento domiciliario: Plantago ovata 1 sobre/24h, omeprazol 20 mg/24h, amitriptilina 25 mg/24 h. El farmacéutico colaboró con el equipo médico elaborando y entregando al alta

recomendaciones alimentarias y de hábitos de vida saludables con la intención de mejorar la respuesta al tratamiento. También se informó al paciente de las precauciones a tener en cuenta durante el tratamiento con amitriptilina.

Dos meses después el paciente acudió a consulta de digestivo refiriendo discreta mejoría de los síntomas de SII con escasa somnolencia ya que había dejado de tomar bromazepam, por lo que decidió aumentar la dosis de amitriptilina a 25mg/12h para optimizar la respuesta.

d. Discusión

En el caso presentado el paciente fue diagnosticado en 2008 de SII. El paciente cumplía los criterios diagnósticos por presentar desde hace más de 6 meses: dolor abdominal, de inicio postprandial, acompañado de deposiciones diarreicas que aliviaban el dolor.

Además presentaba signos de alarma como: edad mayor de 50 años, pérdida de 7-10 Kg de peso en los dos últimos años sin realizar cambios evidentes en la dieta e historia familiar de cáncer colorrectal. Estos signos condicionaron la realización de exploraciones complementarias para realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades orgánicas:

La colonoscopia y gastroscopia realizadas anteriormente al ingreso, estaban indicadas dados los antecedentes familiares del paciente. El resto de pruebas complementarias: analítica que incluía hormonas tiroideas, anticuerpos anticelulosa y marcadores tumorales, cultivo de parásitos en heces, descartó la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celiaca, cáncer colorrectal o malabsorción.

La ausencia de respuesta al tratamiento con antidiarreicos, espasmolíticos y fibra desde el diagnóstico no debería ser considerada como un dato de alarma, pero sí obliga al clínico a considerar otras posibilidades en el diagnóstico diferencial. Por ello en el ingreso se realizó una radiografía toracoabdominal, TAC y nuevo coprocultivo incluyendo *C. difficile* y parásitos en heces. Estas pruebas descartaron otro tipo de diagnóstico.

La introducción de los antidepresivos en el tratamiento está totalmente justificada en este caso ya que los fármacos de primera línea habían resultado ineficaces. La amitriptilina está especialmente indicada en este caso de SII de tipo diarreico ya que presenta como efecto adverso el estreñimiento.

La colaboración del farmacéutico con el equipo médico consiguió evitar una posible interacción que podría causar daño al paciente. La información proporcionada al alta fue bien acogida tanto por el paciente como por el equipo médico responsable y refuerza el cumplimiento terapéutico.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. Sera Torta, Agustín Balboab, Mercè, Ricard Carrilloc, Miguel Mínguezb, Javier Valdepérezc. Guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable Gastroenterol Hepatol. 2006;29(8):467-521.
2. Michael Fried, Eamonn Quigley, K.A. Gwee, C. Olano, F. Guarner. Guía global de la organización Mundial de Gastroenterología. Síndrome de intestino irritable: una perspectiva mundial. World gastriterology organisation. 2009
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison principios de medicina interna Vol 2. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 1901-1903.
4. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 1999; 45 (Suppl 2): 1143-7.
5. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre el síndrome del intestino irritable. Manejo del paciente con síndrome del intestino irritable. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2005.
6. Fermín Mearín, Miguel A. Montoro. Síndrome del intestino irritable. Capitulo 30. Problemas comunes en la práctica clínica. Gastroenterología y hepatología. 2ª Edición. AEG.2005.p.375-391.
7. Drossman DA, Camilleri M, Mayer ES, Whitehead WE. AGA Technical review on irritable bowel syndrome. Gastroenterology 2002; 123: 2108-2131.
8. Dennis L. Kasper, Eugene Braunwald, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, y Kurt J. Isselbacher, Eds. Síndrome de colon irritable. Harrison Principios de Medicina Interna. 16ª edición. McGraw-Hill Interamericana. 2005; 9612-9632.
9. Arnold Wald, MD. Treatment of irritable bowel syndrome. UpToDate [Internet]. 2013 [01 Oct 2013]. Disponible en:
http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-irritable-bowel-syndrome?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=treatment+of+irritable&search=treatment+og+irritable&selectedTitle=1%7E150&provider=google.
10. Rodes J, Guardia J, Trilla A, Aguirre C, Arroyo V, García-Conde J, González J, Rodicio LL, Vázquez JJ. "Medicina interna" Vol I 2ª Edición. Masson 2004. 1325-1329.
11. Michael Camilleri, MD. Alosetron hydrochloride (Lotronex) for irritable bowel syndrome. UpToDate [Internet]. 2013 [01 Oct 2013]. Disponible en:
http://www.uptodate.com/contents/alosetron-hydrochloride-lotronex-for-irritable-bowel-syndrome?detectedLanguage=cy&source=search_result&translation=aloseetron+hydroc&selectedTitle=1%7E&provider=google.
12. R Balfour Sartor, MD. Probiotics for gastrointestinal diseases. UpToDate [Internet]. 2013. [01 Oct 2013]. Disponible en:

http://www.uptodate.com/contents/probiotics-for-gastrointestinal-diseases?detectedLanguage=en&source=search_result&translation=probiotics+for+gastrointestinal&search=probiotics+for+gastrointestinal&selectedTitle=1%7E150&provider=noProvider.

13. Tryptizol. Ficha técnica del medicamento. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

9. Síndrome de Zollinger-Ellison

Autores: Guadalupe Sevilla Santos, Noelia Moreno Nieto, Alejandro Marcos de la Torre.

Revisor: Alicia Lázaro López. Hospital General Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCION¹

El síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) se describió en la década de los 50 como una hipersecreción ácida gástrica y una enfermedad ulcerosa péptica intratable asociada a un tumor pancreático. Este término de ZES se utiliza para describir un tumor neuroendocrino que secreta gastrina (llamado gastrinoma), que da como resultado una hipergastrinemia y la consiguiente hipersecreción ácida gástrica.

La gastrina se sintetiza predominantemente en las células G del antro gástrico. El páncreas fetal también contiene grandes cantidades de células secretoras de gastrina, aunque no el páncreas adulto. Tras el nacimiento, las células pancreáticas productoras de gastrina desaparecen y sólo se encuentran en la neoplasia del ZES.

Se han descrito algunos casos en los que el gastrinoma no estaba localizado en el páncreas; estas inusuales localizaciones fueron duodeno, hígado, tracto biliar, ovario, riñón, bazo o mesenterio.

a. Epidemiología¹

La incidencia de gastrinoma anual se estima en 1-1,5 casos por cada millón de habitantes. Esta cifra puede estar subestimada debido a la heterogenicidad de las manifestaciones clínicas del ZES, el amplio uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y a la alta incidencia de neoplasias pancreáticas silentes. Por lo tanto, la verdadera incidencia del ZES no está muy clara.

Se ha estimado que los gastrinomas son la causa de entre el 0,1-1% de los casos de enfermedad péptica ulcerosa^{2,3}.

b. ZES Y MEN-1^{1,2,3}

El gastrinoma puede presentarse de forma esporádica o solitaria, pero en alrededor del 20% de los pacientes con ZES se asocia a neoplasias endocrinas múltiples, conocidas como síndrome MEN-1.

Entre un 60-90% de los gastrinomas solitarios ocurren en el llamado “triángulo del gastrinoma,” cuyos límites son: a) la confluencia del conducto cístico y colédoco; b) unión de segunda y tercera porciones del duodeno; y c) unión del cuello y cuerpo del páncreas.

El MEN-1 es una enfermedad genética caracterizada por la afectación neoplásica de varias glándulas endocrinas. Es una enfermedad autosómica dominante que afecta al cromosoma 11.

La afectación glandular se centra sobre todo en las glándulas paratiroideas (81-85%), el páncreas endocrino (81%) y la hipófisis (65%), siendo infrecuente la afectación de otras glándulas como tiroides o suprarrenal.

Los gastrinomas que se asocian a MEN-1 suelen localizarse con más frecuencia en el duodeno que en el páncreas; no obstante, es importante diferenciar un gastrinoma solitario o esporádico de uno asociado a MEN-1 ya que el enfoque clínico y el pronóstico son diferentes.

Tras haber diagnosticado el MEN-1, hay que buscar otros posibles casos en los familiares del paciente. También, dado que el ZES asociado a MEN-1 parece tener un comportamiento más benigno, puede no ser necesaria una actitud terapéutica tan agresiva (aunque a veces son precisas porque los pacientes con ZES suelen tener más problemas para controlar su hipersecreción gástrica).

Por último, es obligado un seguimiento del paciente a largo plazo por varios motivos: el propio ZES, el desarrollo de otras neoplasias endocrinas no constatables al momento del diagnóstico inicial de MEN-1 y ZES, el riesgo de desarrollo de tumores carcinoides gástricos por inestabilidad genética (30% de MEN), por el tratamiento a largo plazo con dosis elevadas de IBP, y por la posibilidad de progresión de la enfermedad tumoral dando lugar a metástasis.

En el caso del gastrinoma solitario, la elección terapéutica es la resección quirúrgica. Sin embargo, los gastrinomas asociados a MEN-1 son frecuentemente múltiples, metastásicos, de pequeño tamaño y más difícilmente detectables, donde el papel de la cirugía es más controvertido.

c. Manifestaciones clínicas del ZES^{1, 2, 4, 5}

Los síntomas del ZES son consecuencia fundamental de la hipersecreción ácida gástrica. Estos son:

- *Dolor abdominal*; es el síntoma más frecuente; el 90-95% de los pacientes desarrollan úlceras pépticas en el tracto gastrointestinal superior. Suele aparecer como úlceras pépticas comunes, pero su respuesta al tratamiento es mucho peor.
- *Diarrea*; es el segundo síntoma más frecuente (alrededor del 75% de los pacientes). Su patogenia es multifactorial: elevado volumen de secreción ácida; lesión directa de la mucosa duodenal debido al bajo pH al que

está expuesta, produciendo una malabsorción de nutrientes, inactivación de las enzimas pancreáticas y precipitación de los ácidos biliares a pH excesivamente bajo que da lugar a una malabsorción de lípidos y esteatorrea e inhibición de la absorción de agua y sodio a nivel intestinal debido a las elevadas concentraciones séricas de gastrina, haciendo que estos se eliminen por las heces.

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) está presente en el 60% de los pacientes y el mecanismo patogénico fundamental es el gran volumen de secreción ácida que posibilita un mayor tiempo de contacto del ácido con la mucosa esofágica. Puede variar desde formas leves poco sintomáticas hasta formas graves, con esofagitis erosiva, úlcera, estenosis o esófago de Barret.

Más de la mitad de los gastrinomas presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Las localizaciones más frecuentes son hígado y ganglios regionales. Las metástasis óseas aparecen cuando la enfermedad está avanzada.

No hay que olvidar la posibilidad de asociación de un ZES a un MEN-1. En esta situación, las manifestaciones digestivas pueden estar precedidas por las manifestaciones dependientes de otra afectación glandular. Así, un MEN-1 puede presentarse al inicio como un síndrome constitucional asociado a poliuria y estreñimiento o como dolores óseos o litiasis renal de repetición, siendo formas de presentación de un hiperparatiroidismo, mientras que una cefalea asociada a un trastorno del campo visual puede ser la manifestación inicial de un adenoma hipofisario.

d. Diagnóstico^{1,2}

La detección del ZES ofrece problemas que se derivan de su baja incidencia y por ello, cuando se presenta, lo habitual es considerar otras entidades que cursan de similar manera; lo que conlleva un retraso en el diagnóstico que se agrava con una mayor morbimortalidad. Para diagnosticar el ZES hay que:

Gastrinemia basal (en ayunas): mediante radioinmunoanálisis (RIA). El límite superior de la normalidad es 100 pg/ml. Puede estar aumentado entre 5 y 10 veces más en el 90% de los casos. Un valor mayor de 1000 pg/ml es muy sugerente de gastrinoma. Para determinar la gastrina sérica correctamente es necesario retirar el tratamiento con IBP (2 semanas antes de la prueba) o con anti-H₂ (3 días antes de la prueba).

Determinación de la secreción basal ácida (BAO): un BAO mayor de 15 meq/h en pacientes no intervenidos y mayor de 5 mEq/h en gastrectomizados, son compatibles con hipersecreción en pacientes con gastrinoma.

Gastrinemia estimulada (prueba de secretina): es una prueba de provocación, que se utiliza en caso de duda, cuando la hipersecreción ácida está demostrada pero la gastrina no está suficientemente elevada (100-1000 pg/ml). Consiste en

la administración intravenosa de secretina (que estimula la liberación de gastrina por parte de las células del gastrinoma, pero inhibe la liberación por parte de las células G normales) y la medición posterior de los niveles de gastrina. La prueba es positiva si se consigue una elevación de gastrina mayor o igual a 200 pg/ml.

Además del diagnóstico, es obligatorio realizar estudios destinados a localizar el gastrinoma (tabla I), entre otras razones, porque su resección puede suponer la curación del paciente:

Tabla I. TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN EL SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON²
Estudios no invasivos
Ecografía
TAC
Resonancia magnética
Ganmagrafía con ¹¹¹ In-octeórtido
Estudios invasivos
Exploraciones preoperatorias
Ecografía endoscópica
Arteriografía selectiva
Arteriografía con estímulo con secretina
Cateterismo percutáneo transhepático de la vena porta
Exploraciones intraoperatorias
Palpación duodenal
Ecografía intraoperatoria
Endoscopia intraoperatoria
Duodenotomía

2. TRATAMIENTO^{1,2}

El tratamiento se debe iniciar inmediatamente al diagnóstico de ZES, porque estos pacientes presentan un elevado riesgo de hemorragia digestiva alta y perforación.

Antagonistas de los receptores tipo 2 de histamina: su descubrimiento supuso un antes y un después en el tratamiento de la enfermedad, disminuyendo mucho la morbimortalidad. Con ellos, el manejo de la enfermedad era difícil y aparecieron resistencias al tratamiento. Actualmente se utiliza ranitidina solamente en casos de intolerancia a IBP⁶.

- IBP: el medicamento de referencia en este grupo es omeprazol. Actualmente son de elección en el tratamiento de ZES porque bloquean de forma irreversible la secreción ácida gástrica, no se han comunicado resistencias al tratamiento hasta la fecha y su administración es muy cómoda por la duración prolongada de su acción. La dosis adecuada es la que consigue un BAO inferior a 10 mEq/h en la media hora previa a la administración de la siguiente dosis del fármaco. Se utilizan dosis altas de omeprazol (40-80 mg al día), aunque las dosis son individualizadas y se pueden aumentar hasta controlar los síntomas. Cuando la dosis es superior a 60 mg/día, se recomienda repartir la dosis total en 2 tomas. Los pacientes deben tomar la medicación indefinidamente y deben hacerse determinaciones del BAO cada 6 meses aunque se encuentren asintomáticos.
- Somatostatina: inhibe la motilidad gastrointestinal y la secreción de gastrina. Su vida media es muy corta, por lo que se han desarrollado análogos como octreótida. La dosis oscila entre 100 y 500 µg tres veces al día; aunque ya existen formulaciones retardadas que se administran una vez al mes. El uso de octreótida permite reducir las dosis habituales de antiseoretos, pero su uso se centra en situaciones de urgencia.
- Interferón α : por su acción antitumoral e inmunomoduladora parece que ejerce un efecto positivo sobre el ZES. La dosis recomendada es 3-9 MU cada 24 o 48 h. La administración de interferón pegilado permite la administración una vez por semana.
- Quimioterapia: se ha utilizado de forma extensa en el pasado. Hoy se conoce que su eficacia depende de la diferenciación histológica y de la localización primaria del tumor. La combinación de estreptozotocina con doxorubicina ha sido superior a otros regímenes. En casos de cardiotoxicidad, se emplea estreptozotocina en combinación con 5-fluorouracilo.
- Tratamiento quirúrgico o quimioembolización: se utiliza como tratamiento de las metástasis hepáticas. La cirugía es de elección en la mayoría de los tumores neuroendocrinos pancreáticos que desarrollan metástasis hepáticas. Cuando la metástasis no es resecable se recurre a la quimioembolización de la arteria hepática que consiste en la administración de un agente citostático (generalmente doxorubicina) y a continuación un agente embolizante, bloqueando así la vascularización de la lesión.
- Terapia con radionúclidos: su utilización actual, aunque todavía limitada, abre nuevas vías en el tratamiento del ZES.

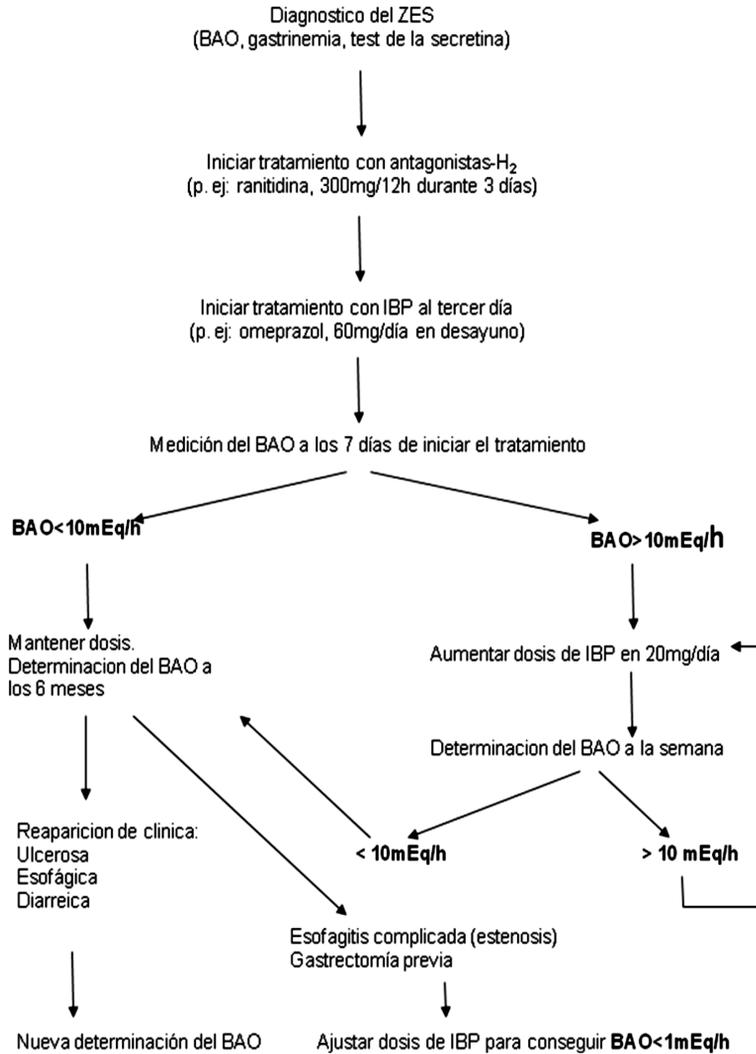


Figura 1. Manejo terapéutico inicial de la hipersecreción ácida en el ZES²

a. Posibles efectos adversos relacionados con el empleo continuado de IBP^{1, 2, 5, 7, 8, 9}

Malabsorción de hierro y vitamina B₁₂ secundaria a la marcada inhibición de la secreción ácida gástrica.

Parece favorecer la aparición de tumores carcinoides gástricos: la respuesta del organismo a la acción de IBP es con incremento de la gastrina. La hipergastrinemia, a su vez, puede producir experimentalmente en ratas hiperplasia y displasia de células entrocromafines que finalmente puede evolucionar a tumor carcinóide. En humanos, la respuesta hipergastrinémica no es intensa y no desarrolla carcinoides gástricos a menos que el paciente tenga antecedentes de gastritis atrófica severa (anemia perniciosa) o ZES asociado con MEN-1⁷.

Puede interferir con la absorción de calcio. En estudios recientes se ha observado un aumento del riesgo de fractura de cadera en tratamientos prolongados con IBP.

Parece favorecer el crecimiento bacteriano ya que el pH del estómago es una barrera de defensa frente a ciertos microorganismos. Se ha visto un aumento en el número de infecciones por *Clostridium difficile* en pacientes en tratamientos durante largos periodos de tiempo con IBP^{5, 7, 8, 9}.

3. CASO CLÍNICO 1

a. Motivo de ingreso

Varón de 59 años de edad de origen caucásico que ingresa en el Servicio de Medicina Interna aquejado de un dolor abdominal tipo cólico, diarrea de varias deposiciones al día desde hace 6-7 días y fiebre de hasta 39°C.

b. Antecedentes personales

- No alergias medicamentosas conocidas.
- No diabetes mellitus ni dislipemia.
- Hipertensión arterial controlada desde hace 7 años.
- Síndrome Zollinger Ellison (ZES) de 4 años de evolución en tratamiento.
- Fractura de tibia a los 42 años de edad.
- No intervenciones importantes.
- No hábitos tóxicos.
- No viajes recientes, no uso de AINEs ni antibióticos en los últimos meses.

Tratamiento habitual con: enalapril 5 mg/24 h, clortalidona 25 mg/24h y omeprazol 60mg/12 h.

c. Evolución clínica y tratamiento

Datos analíticos:

Al inicio del episodio (día 0) el paciente presenta hemoglobina (Hb) 11,8 g/dL, leucocitos 16.400 céls/ μ L, albúmina 32 g/dL y K^+ 3,1 mmol/L. Los valores de gastrina son de 86 pg/mL.

Se realiza serología para HIV tipo 1 y 2 con resultados negativos.

Resto de datos analíticos dentro de la normalidad.

Día +1: hemoglobina y leucocitos descienden (Hb 11,4 g/dL, leucocitos 15.900 céls/ μ L), K^+ aumenta discretamente y albúmina se mantiene.

Día +5: Hb 13,1 g/dL, leucocitos 12.350 céls/ μ L. Se alcanzan valores dentro de rango en el resto de los parámetros.

El paciente acude a urgencias presentando un cuadro de dolor tipo cólico localizado en el abdomen, fiebre que en los últimos 2 días no es inferior a 38°C y diarreas de 5-7 deposiciones acuosas al día que no cesan con tratamiento antidiarreico (loperamida).

Refiere pérdida de peso de 3 kg desde que comenzó el cuadro (7 días).

A su ingreso se toma muestra de heces para la realización de un coprocultivo y se inicia reposición hidroelectrolítica vía parenteral y antibioterapia con ciprofloxacino 400mg/12h intravenoso (iv) y metronidazol 250mg/6h vía oral (vo).

Debido a su patología de base ZES se opta por analgesia con paracetamol 1g/8h iv alternado con metamizol 2g/8h iv y omeprazol 40mg/12h iv.

El coprocultivo muestra resultados de flora saprófita.

A las 24h (día +1), el paciente evoluciona con un empeoramiento del dolor abdominal más intenso y es ingresado en planta.

Se realiza una radiografía y un TAC de la zona abdominal y pélvica en los que se observa un engrosamiento de la pared a la altura del colon transverso.

48 h después (día +3) se solicita una colonoscopia en la que se informa de mucosa congestiva recubierta de pseudomembranas amarillas y úlceras. Se toma una muestra biopsiada con resultado positivo para el test de *Clostridium difficile*.

Se suspende tratamiento anterior y se prescribe vancomicina oral 125mg/6h y ranitidina 150mg/8h iv.

A partir del día +5 el paciente evoluciona favorablemente.

Día +7: alta. Se prescribe como tratamiento domiciliario vancomicina 125mg/6h hasta completar 14 días de duración y omeprazol 40mg/12h.

d. Discusión

El objetivo del tratamiento farmacológico en la patología de ZES es el control de la sintomatología producida por la hipersecreción ácida generada por el

gastrinoma. Por lo tanto, la prestación de la atención farmacéutica se centra en el correcto uso de los IBP, el manejo de sus efectos adversos y sus posibles interacciones.

En este caso, el paciente presentaba deposiciones líquidas de una semana de evolución que no cesaban con tratamiento antidiarreico y dieta astringente. Se decide descartar complicaciones producidas por su enfermedad de base ZES ya que se encuentra controlada y las pruebas diagnósticas determinan origen infeccioso por *Clostridium difficile*.

Esta infección está relacionada más frecuentemente con el uso de antimicrobianos⁵, pero en la literatura también se han evidenciado casos de colitis pseudomembranosa por el uso prolongado de IBP^{10,11,12}.

El tratamiento inicial no resultó efectivo, posiblemente debido al aumento de resistencias de *C. difficile* a fluorquinolonas y a la menor respuesta a metronidazol referida en los últimos años⁵.

Adicionalmente, las guías de práctica clínica recomiendan el uso de vancomicina como primera opción en aquellos casos de gravedad (entre los que se encuentra fiebre > 38,5°C, leucocitos > 15.000 céls/μL y diarrea importante)^{9,13}.

Debido a la inexistencia de presentaciones de vancomicina para uso oral, se recurre a la elaboración por el Servicio de Farmacia de la fórmula magistral vancomicina 25mg/mL solución oral¹⁴. Como recomendaciones al alta, se informó al paciente que debía espaciar la toma de vancomicina de la toma de alimentos, 1 hora antes o 2 h después. También se le informó que la solución de vancomicina se debe conservar en refrigeración, así como que debía usar jeringas de plástico para su administración, evitando siempre el uso de utensilios metálicos, ya que la vancomicina precipita en presencia de metales pesados.

Se decidió cambiar a ranitidina durante el ingreso, hasta valorar la nueva pauta de IBP, debido a la relación existente entre la dosis y la incidencia de esta infección⁸.

Pese a que los niveles de magnesio del paciente se hallan dentro del rango fisiológico, se recomienda monitorizarlos¹⁵, especialmente en tratamientos concomitantes con fármacos depletors de magnesio como los diuréticos. Se informa además al médico que el tratamiento prolongado con IBP hace necesario monitorizar al paciente por un aumento del riesgo de padecer fracturas óseas¹⁶.

e. Conclusiones y recomendaciones

El tratamiento de primera línea en el Síndrome Zollinger Ellison es el empleo de IBP a dosis individualizadas en las que se controle la sintomatología, según las recomendaciones de práctica clínica. En casos de intolerancia a IBP está recomendado el uso de anti-H₂⁶.

El uso prolongado de IBP, que en ocasiones es indiscriminado, no está exento de riesgos⁹.

4. BIBLIOGRAFÍA:

1. Sanabria C, Pérez-Ferre N, Lecumberri E, De Miguel P. Tumores neuroendocrinos gastroenterohepáticos: Gastrinoma. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(Supl1):21-30.
2. Nicolás D, Ortiz V, Pastor MA, Ponce J. Procesos en gastroenterología: Síndrome de Zollinger-Ellison. *GastroenterolHepatol* 1999(22):100-112.
3. Díaz J, Echenique M. Gastrinoma de localización anatómica "normal"(Cartas al director). *Rev EspEnferm Dig.* 2005;97(2):138-141.
4. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management.* Vol1. 9th ed. Philadelphia: editorial Elsevier; 2010.
5. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(4):254-263.
6. Criterios de consenso por los que se establece el algoritmo de decisión terapéutica corporativo de la Agencia Valenciana de Salud, para el manejo y prescripción farmacológica de los fármacos antiulcerosos en el tratamiento del síndrome de ZollingerEllison. [Internet]. Valencia: DireccióGeneral de Farmàcia i ProductesSanitaris. Julio 2013. Disponible en <http://www.san.gva.es/documents/152919/1092738/TRATAMIENTO+ZOLLINGER+ELLISON.PDF>
7. Oscanoa TJ. Seguridad de los Inhibidores de la Bomba de Protones. *Rev. Gastroenterol. Perú;* 2011;31(1):49-55.
8. Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios de selección de Inhibidores de la Bomba de Protones [Internet]. Madrid: Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Octubre 2011. 21 p. (Criterios; no.3). Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPPage%2FP TSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024.
9. Alarcón Fernández O, Sicilia Aladrén B. Diarrea postantibiótica. Colitis por *Costridium difficile*. En: Ponce García J. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. 3^a Edición. Asociación Española Gastroenterología; 2011. p. 213-221.
10. Howell MD, Novack V, Grgurich P, Soulliard D, Novack L, Pencina M, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med.* 2010;170(9):784.
11. Dial S, Delaney JA, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *JAMA.* 2005;294(23):2989
12. Dial S, Alrasadi K, Manoukian C, Huang A, Menzies D. Risk of *Clostridium difficile* diarrhea among hospital inpatients prescribed proton pump inhibitors: cohort and case-control studies. *CMAJ.* 2004;171(1):33.

13. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-SuñéE, Marco F. Guía de Terapéutica Antimicrobiana. 22a ed. Barcelona: editorial Antares; 2013.
14. Atienza M, Martínez J, Marín R. Formulación en Farmacia Pediátrica. 3ªed. Sevilla: Litografía Sevillana; 2005.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa: Riesgo de hipomagnesemia asociado a medicamentos inhibidores de la bomba de protones. MUH (FV), 27/2011.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe mensual marzo 2012. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2012/marzo/informe-medicamentos.htm>

10. Fallo Hepático

Autores: Cristina Bustos Morell, Nuria Labrador Andújar,

Revisor: Marta García Palomo. Complejo hospitalario de Toledo.

1. INTRODUCCIÓN

El fallo hepático (FH) es la manifestación de una disfunción hepatocelular severa que puede ocurrir sin ninguna enfermedad hepática preexistente o como resultado de la descompensación aguda de una hepatopatía crónica.^{1,2}

La pérdida brusca de las funciones metabólicas e inmunológicas llevadas a cabo por el hígado genera encefalopatía hepática (EH) y coagulopatía conduciendo en muchos casos a un fallo multiorgánico progresivo.³

a. Epidemiología

El FH es una enfermedad de alta mortalidad pero con muy baja incidencia. Se estima que existen unos 6 casos/1.000.000 de habitantes al año, cifra que podría estar subestimada por la escasez de datos de regiones subdesarrolladas.³

En los países en desarrollo las causas son fundamentalmente de origen vírico mientras que en los EEUU y Europa occidental los casos se deben mayoritariamente a intoxicaciones por paracetamol; en un 15% de los casos se desconoce la causa.^{2,3}

b. Etiología

El FH se clasifica en función del intervalo de tiempo entre el inicio de la clínica y el desarrollo de la encefalopatía¹ (tabla I).

Tabla I. CLASIFICACIÓN DEL FALLO HEPÁTICO

	Hiperagudo	Agudo	Subagudo
Intervalo transcurrido entre la ictericia y la encefalopatía (días)	0-7	8-28	29-84
Severidad de la coagulopatía	***	**	*
Severidad de la ictericia	*	**	***
Grado de hipertensión craneal (HIC)	**	**	+/-
Supervivencia sin trasplante hepático (%)	36%	7%	14%
Principal agente etiológico	Paracetamol, VHA, VHE	VHB	Toxicidad por fármacos (no paracetamol)

La etiología es el factor que más importancia tiene sobre el pronóstico y la mortalidad, así en los pacientes sin hepatopatía previa, si cesa la necrosis hepatocitaria se inicia la regeneración y el cuadro es potencialmente reversible.^{1,2}

I. Infecciosa

Fundamentalmente hepatitis (VHA, VHB, VHC), otras causas virales menos comunes son herpes simplex virus tipo 1 y 2, Herpes virus 6, Varicella zoster, Epstein-Barr, citomegalovirus y parvovirus B19.³

II. Fármacos

La intoxicación por consumo de paracetamol en pacientes automedicados o bien con fines autolíticos es la más común. La mayoría de ingestiones que producen FH están alrededor de los 10 g/día.²

III. Otras causas:

- Tóxicos: Intoxicación por setas (*Amanita* spp), disolventes industriales, alimentos que contienen aflatoxina, drogas de abuso...
- Isquemias vasculares: oclusión vascular hepática, Síndrome de Budd-Chiari (SBC).
- Metabólicas: Enfermedad de Wilson, Síndrome de HELLP, Síndrome de REYE e hígado agudo graso en el embarazo.

- Alteraciones hepáticas: Hepatitis crónica autoinmune, infiltración neoplásica, fallo hepático primario del injerto hepático, hipertermia, hepatectomía parcial e irradiación hepática.^{1,2,3}

c. Diagnóstico

El diagnóstico se basa clásicamente en la elevación de las transaminasas, el hallazgo de EH y un INR > 1,5.^{2,4}

Dentro de las pruebas complementarias destacamos:

-Pruebas de laboratorio^{1,2,3}

Realizar un hemograma, determinar el grupo sanguíneo y un perfil de coagulación con determinación de factores (factor V), perfil hepático, urea y amonio. Los niveles de amonio tienen una estrecha relación con el desarrollo de la hipertensión craneal (HIC).^{2,3}

Es necesario también disponer de una gasometría arterial, lactato, análisis toxicológico, serología de virus hepatotropos y estudio de autoinmunidad para establecer la etiología.

Si existe sospecha de Enfermedad de Wilson se debe determinar ceruloplasmina plasmática y niveles de cobre en orina.

En la intoxicación por amanita el diagnóstico debe basarse en la anamnesis clínica (severidad de trastornos gastrointestinales en las horas o días posteriores a la ingestión).

-Pruebas de imagen¹

Ecografía abdominal: descarta la hepatopatía crónica, lesiones ocupacionales del espacio y valora la permeabilidad de los vasos.

TAC abdominal: Si la prueba anterior no es concluyente.

TAC cerebral: en pacientes con deterioro neurológico y coagulopatía severa. Descarta el sangrado intracraneal que puede condicionar el pronóstico y contraindicar el trasplante.

-Biopsia hepática^{1,2}

En casos de coagulopatía está contraindicada y sólo se recomienda cuando existe la sospecha de etiología autoinmune, enfermedad metastásica, linfoma o hepatitis por herpes.

d. Manifestaciones

La sintomatología en sus estadios iniciales es inespecífica: malestar general, vómitos, anorexia, fiebre y dolor abdominal. Posteriormente se desarrollan

manifestaciones que son producto de la disfunción hepatocelular produciéndose ictericia, coluria y EH.¹

La progresión de la enfermedad genera síntomas consecuencia del fallo hepático (ver tabla II) y el desarrollo de complicaciones graves como edema cerebral (EC), HIC, coma y coagulopatía.

Tabla II. MANIFESTACIONES DEL FALLO HEPÁTICO
GENERALES
<ul style="list-style-type: none">· Respuesta inflamatoria sistémica· Gasto energético elevado y aumento del catabolismo
HEPÁTICAS
<ul style="list-style-type: none">· Hipertensión portal· Pérdida de la función metabólica· Gluconeogénesis disminuida que produce hipoglucemia· Disminución del aclaramiento de lactato que produce acidosis láctica· Disminución del aclaramiento de amonio produciéndose hiperamonemia· Menor capacidad sintética de factores de la coagulación
RESPIRATORIAS
<ul style="list-style-type: none">· Daño de pulmón agudo· Síndrome de distrés respiratorio del adulto
ENDOCRINAS
<ul style="list-style-type: none">· Glándula adrenal con menor capacidad para producir glucocorticoides lo que contribuye a la hipotensión· Pancreatitis (sobre todo en casos de intoxicación por paracetamol)
HEMATOLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none">· Supresión de la médula ósea especialmente en los casos de enfermedad viral en seronegativos· Inmunodepresión
NEUROLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none">· Encefalopatía hepática· Edema cerebral· Hipertensión craneal
RENALES
<ul style="list-style-type: none">· Disfunción o fallo
CARDIOLÓGICAS
<ul style="list-style-type: none">· Daño miocárdico subclínico

e. Complicaciones^{1,2}

I. Neurológicas

Las manifestaciones neurológicas como el EC y la HIC están relacionadas con el nivel de EH y son determinantes en la evolución y la posibilidad de trasplante hepático. Para evitarlas la presión intracraneal debe mantenerse entre 60-80 mmHg.

Encefalopatía hepática: es consecuencia de la acumulación en el cerebro de neurotoxinas y/o sustancias neuroactivas ya que existe un deterioro de la capacidad de aclaramiento hepático. Las sustancias involucradas son amonio, manganeso, aminoácidos aromáticos, mercaptanos, fenoles, bilirrubina...

II. Alteraciones de la coagulación.

Se produce coagulopatía severa por disminución de la síntesis hepática de los factores de la coagulación (II, V, IX Y VII, I Y X), proteasas inhibidoras de la coagulación (proteína C, proteína S y antitrombina III) y de vitamina K. Aumento de la fibrinólisis y una mayor predisposición para desarrollar coagulación intravascular diseminada.

III. Otras complicaciones

Complicaciones respiratorias: hiperventilación a consecuencia de la acidosis metabólica y la hiperventilación central neurógena.

La hipoxemia es de origen multifactorial, agrava el edema cerebral y suele ser el precipitante del fallo multiorgánico.

Complicaciones infecciosas:

Pueden existir infecciones bacterianas fundamentalmente por gérmenes gram positivos. Su diagnóstico se ve dificultado por la poca rentabilidad de los cultivos y la ausencia de fiebre y leucocitosis. Las infecciones fúngicas principalmente por *Candida spp.* y *Aspergillus spp.* empeoran severamente el pronóstico.

Alteraciones hidroelectrolíticas: la hipoglucemia y las alteraciones en los electrolitos son frecuentes. Debe corregirse rápidamente la hipofosfatemia porque puede causar alteraciones músculoesqueléticas y empeorar la EH.

2. TRATAMIENTO

Se debe contactar con el centro trasplantador y tener presente la etiología del cuadro a la hora de guiar la planificación del tratamiento.¹

a. Medidas de soporte ^{1,3}

Monitorizar la tensión arterial, frecuencia y ritmo cardiaco, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis, saturación de O₂ y estado mental.

I. Complicaciones neurológicas (EH, EC e HIC)

En los primeros estadios de la encefalopatía se recomienda la utilización de lactulosa oral o rectal en una dosis que no produzca diarrea o excesiva flatulencia lo que pudiera interferir con un posible trasplante.

Además se recomienda la monitorización de la presión intracraneal y si no es posible vigilar estrechamente los signos de HIC (cefalea, vómitos, papiledema, hipertensión, bradicardia). Si aparece la HIC administrar manitol y considerar la hiperventilación (no recomendada de manera profiláctica), también puede considerarse el uso de barbitúricos y la inducción de hipotermia en la HIC refractaria. No se recomienda el uso de corticoides.

Las convulsiones deben tratarse con fenitoína y benzodicepinas de acción corta.^{1,2} No se recomienda el uso profiláctico de fenitoína.

II. Alteraciones de la hemostasia

Se puede administrar vitamina K a dosis de 10 mg cada 12 horas. La administración de plaquetas o plasma solo está recomendada si existe sangrado o previo a procedimientos invasivos. Se recomienda también profilaxis de sangrado digestivo con bloqueantes de H2 o inhibidores de la bomba de protones.^{1,2}

Se recomienda el mantenimiento de un adecuado volumen intravascular iniciando la reposición con suero salino en caso de hipotensión.² Si la reposición no es capaz de mantener una tensión de 50-60 mmHg se pueden usar vasopresores: dopamina, noradrenalina o adrenalina pero no la vasopresina (aumenta la presión intracraneal en pacientes con FH).^{1,2}

III. Mantenimiento de la homeostasis metabólica

Vigilar cuidadosamente el estado nutricional y niveles de glucosa (mantener glucemias >100 mg/dl), monitorizar los niveles de fosfato, magnesio y potasio y corregir sus alteraciones. La hiponatremia suele ser dilucional y no está recomendada la restricción hídrica por el riesgo de hipovolemia, por lo que se restablece con salino hipertónico. Considerar el uso de nutrición enteral y si está contraindicada por el grado de EH valorar el uso de nutrición parenteral.^{1,2}

IV. Complicaciones infecciosas

Se debe prestar atención a los posibles focos y signos de infección, obteniendo de forma frecuente muestras para cultivo. Se puede considerar el empleo profiláctico de antibióticos y antifúngicos.^{1,2}

b. Medidas específicas según la etiología

I. Intoxicación por paracetamol

Se deben obtener niveles plasmáticos de fármaco y evaluarlos en función del tiempo de la ingesta, lo que permite evaluar el riesgo de daño hepático significativo. Se recomienda administrar carbón activado (dosis 1 g/kg) en las primeras 4 h postingesta y antes de la administración de acetilcisteína (NAC), que es el antidoto específico. Puede administrarse por vía oral a dosis de 140 mg/Kg diluido al 5% en zumo seguido de una dosis de 70 mg/Kg cada 4 h por 17 dosis^{1,2} o parenteral con dosis intravenosa de carga de 150 mg/Kg en 1 hora, una segunda dosis de 50 mg/Kg en 4 horas y una dosis final de 100 mg/Kg en 16 horas.^{1,2}

II. Intoxicación por setas

Se recomienda administrar penicilina G (300.000 a 1 MU/Kg/día)² y silibinina (30-40 mg/Kg/día vía oral o intravenosa durante 3 - 4 días).^{1,2} En los casos que acuden a urgencias tras la ingestión inmediata tratar con lavado gástrico y carbón activo.²

III. Hepatitis vírica

Si se conoce o sospecha etiología herpética administrar aciclovir 5-10 mg/kg/8h durante 7-14 días. Como profilaxis de FH en aquellos pacientes que van a recibir tratamiento quimioterápico y con antígenos de superficie positivo para VHB se recomienda administrar lamivudina antes y durante los 6 meses posteriores a la quimioterapia.^{1,2}

IV. Hepatitis autoinmune

Está recomendado usar corticoides como la prednisona a dosis de 60 mg/día e incluir en la lista de trasplante.^{1,2}

c. Sistemas de soporte hepático^{1,2,3}

El objetivo de estos tratamientos es ayudar al paciente hasta que su hígado se recupere o bien servir de puente hasta lograr un trasplante.⁴ Los sistemas artificiales como el (Molecular Absorbent Recirculation System MARS®)

únicamente ejercen funciones detoxificantes, sin embargo, los sistemas bioartificales emplean hepatocitos humanos o animales y proporcionan no solo detoxificación sino que asumen muchas de las funciones sintéticas.^{2,5}

d. Trasplante hepático urgente

Su indicación se realiza siguiendo los criterios del Hospital King's College London (HKCL) y los de Clichy.^{2,3} Los criterios del HKCL diferencian entre las intoxicaciones por paracetamol (pH arterial, TP, creatinina y grado de EH) y el resto (TP, etiología, edad, bilirrubina y tipo de FH). Aunque no se recomienda utilizar exclusivamente estos criterios. El trasplante puede realizarse tanto desde un donante cadáver como de un donante vivo.⁵

3. CASO CLÍNICO

a. Motivo de ingreso

Varón de 14 años, acude a Urgencias de Pediatría tras presentar un cuadro de fiebre de 5 cinco días de evolución, ictericia y coluria junto con dolor de garganta, presentando adenopatías cervicales y amigdalitis en las últimas 24 horas, y dolor leve en hipocondrio derecho desde hace 48 horas.

b. Antecedentes personales

El paciente presenta como patología de base Artritis Idiopática Juvenil, en tratamiento con Tocilizumab desde hace un mes y medio (última dosis administrada 15 días antes); además, debido a su enfermedad, presenta una talla baja para su edad por lo que se encuentra en tratamiento con hormona del crecimiento. Presenta cifras basales de bilirrubina conjugada altas en relación con un posible Síndrome de Gilbert.

Hace diez años presentó un síndrome hemofagocítico que se resolvió de manera satisfactoria.

No refiere alergias medicamentosas, y en el momento del ingreso se encuentra bajo tratamiento antibiótico con amoxicilina 1 g/8 horas desde hace 5 días, y con ibuprofeno y paracetamol a causa de la sintomatología previa de fiebre y dolor de garganta.

c. Evolución clínica y tratamiento

En la exploración inicial el paciente refiere dolor ocasional leve en el hipocondrio derecho en los dos días previos, con hepatomegalia de 3-4 cm y esplenomegalia de 3 cm, fiebre (37,1°C) y color ictérico tanto en piel como en mucosas. Los datos analíticos revelan bilirrubina total y directa elevadas, LDH, urea y transaminasas

(GOT y GPT) elevadas. Presenta también un tiempo de cefalina aumentado (49,2 seg) con disminución del factor IX (37,5%); tiempo de protrombina aumentado (58,5%) con disminución del factor II (39,1%) y del factor X (2,2%) e INR aumentado (1,4). Presenta también leucopenia y trombopenia.

La exploración neurológica es normal, con mantenimiento de glucemias normales, diuresis adecuada con iones y función renal normal.

Ante los hallazgos de hepatitis con colestasis y coagulopatía con hipofibrinogenemia se decide su ingreso en UVI pediátrica con diagnóstico de fallo hepático agudo en probable relación con anticuerpo monoclonal. Para completar el estudio y determinar la posible etiología se realiza una ecografía abdominal que confirma la hepatoesplenomegalia con presencia de líquido intraperitoneal de carácter inespecífico y un análisis serológico viral que detecta IgM anti VCA positivo, confirmando infección aguda por virus Epstein Barr. Todos estos criterios diagnósticos hacen sospechar un síndrome hemofagocítico y a consecuencia de éste, fallo hepático agudo.

Se suspende tratamiento con anticuerpo monoclonal y con hormona de crecimiento y se inicia tratamiento por sospecha de síndrome de activación macrofágica o hemofagocítico con metilprednisolona 1 g iv (Solumoderin®) durante tres días y ciclosporina oral 4 mg/Kg como fármaco utilizado fuera de ficha técnica. Al 4º día de ingreso comienza con corticoides orales (metilprednisolona 60 mg/día). Se obtienen niveles de ciclosporina al tercer día de tratamiento con objeto de ajustar la dosis a niveles de 200 mg/l. El paciente presenta coagulopatía sin llegar a ser grave ni presentar sangrado (INR 1,4 y Factor V de coagulación 72,8%).

Debido a la leucopenia del paciente y para evitar las complicaciones infecciosas se piden hemocultivos y se inicia tratamiento empírico con cefotaxima.

En los hemocultivos en días sucesivos se aísla *Staphylococcus warneri* sensible a cefotaxima por lo que se mantiene el antibiótico.

Teniendo en cuenta la buena evolución clínica, se traslada al paciente a la planta de Pediatría donde mantiene la evolución favorable, encontrándose el paciente afebril y asintomático, tolerando la dieta oral y con descenso paulatino de las transaminasas y la bilirrubina.

	Datos de bioquímica	
	Ingreso	Alta
Tiempo de protombina (%)	58	88
Tiempo de cefalina (seg)	49,2	30,4
Glucosa (mg/dl)	98	96
Bilirrubina Total (mg/dl)	9,3	6,15
Bilirrubina Directa (mg/dl)	5,50	4,75
Sodio (meq/L)	136,2	140,3
Potasio (meq/L)	4,35	4,34
GOT (mU/mL)	1.151	262
GPT (mU/mL)	983	552
INR	1,4	1,1

Finalmente con un hemograma y coagulación normal se decide el alta al octavo día de ingreso, manteniendo el tratamiento con corticoides y ciclosporina. Se suspende cefotaxima tras 8 días de tratamiento.

El tratamiento al alta es el siguiente:

Omeprazol 20mg cada 24 horas.

Metilprednisolona (Urbason®): 20-20-10 mg lunes y martes; 20-10-10 mg miércoles y jueves.

Ciclosporina (Sandimmun® Neo solución): 0,9 ml cada 12 horas.

d. Discusión

El fallo hepático tiene un pronóstico variable en función de la etiología, con una supervivencia sin trasplante muy baja en los casos graves.

En nuestro caso, la etiología del fallo hepático es dudosa, siendo la más probable el síndrome hemofagocítico, desencadenado por el virus de Epstein Barr y la artritis idiopática juvenil que ya sufría el paciente. Otra posible etiología del fallo hepático podría ser iatrogénica siendo tocilizumab el principal fármaco sospechoso puesto que se introdujo aproximadamente 1 mes antes de iniciarse los síntomas.

El diagnóstico de fallo hepático agudo se basó en la sintomatología observada (fiebre, ictericia, coluria, dolor en hipocondrio derecho), las pruebas bioquímicas y hematológicas (iones, bilirrubina, transaminasas, LDH, coagulopatía y serología positiva para el virus de Epstein Barr) y la ecografía abdominal que mostró la hepatoesplenomegalia.

Tal y como recomiendan las guías de tratamiento^{1,3} al paciente se le monitorizaron de manera habitual las constantes (tensión arterial, frecuencia y ritmo cardiaco, frecuencia respiratoria, temperatura, diuresis, saturación de O₂ y estado mental), y se controlaron las posibles complicaciones de sangrado por la coagulopatía que presentaba, realizando una cuantificación del factor V para evaluar el pronóstico. Además se cuantificó el amonio y las glucemias para controlar que no presentase encefalopatía hepática.

En nuestro caso, dada la etiología no complicada del fallo hepático del paciente, y la buena respuesta al tratamiento para el síndrome hemofagocítico con corticoides y ciclosporina, el paciente evolucionó de forma favorable, recuperando la funcionalidad hepática poco a poco y sin necesidad de trasplante.

Hasta la fecha de hoy, el paciente continúa tratamiento con ciclosporina, y ha reiniciado tratamiento con hormona de crecimiento y con otro anticuerpo monoclonal diferente para la artritis idiopática juvenil.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar Rodríguez F. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 7ª ed ed. Madrid: MSD; 2012. XVI, 1391 p. p.
2. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology*. 2012;55(3):965-7.
3. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet*. 2010;376(9736):190-201.
4. Pareja E, Cortes M, Gomez-Lechon MJ, Maupoey J, San Juan F, Lopez R, et al. Current status and future perspectives of hepatocyte transplantation. *Cirugia espanola*. 2013.
5. Herrero JI, Sociedad Espanola de Trasplante H. [III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver grafts and of liver transplantation programs]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2011;34(9):641-59.

