

SUMARIO

Septiembre 2000, Volumen 92, Número 9

EDITORIAL

Tratamiento de la hepatitis crónica B

Dr. Moreno Otero, R. 555

TRABAJOS ORIGINALES

Estudio multicéntrico retrospectivo de la respuesta al interferón en la hepatitis crónica por VHB

Dres. Martín-Vivaldi, R.; Noguerras, F.; Vignote, M. L.; Salmerón, J.; Aguilar, J.; Romero, M.; Andrade, R.; De la Mata, M.; Moreno, J. M.; Pérez, J.; García, G.; López de Hierro, M.; Gómez, F.; Palacios, A.; Otero, S.; Suárez, E.; Poyatos, A., y Quintero, D. 561

Artículos originales publicados en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (1993-1998): autoría, demora en la publicación y referencias bibliográficas

Dres. Acebo Nebrija, B.; Figueira Moure, A., y Gómez Freijoso, C. .. 573

Resultados en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave

Dres. Poves, I.; Fabregat, J.; Biondo, S.; Jarba, R.; Borobia, F. G.; Lladó, L.; Figueras, J., y Jaurrieta, E. 586

Los marcadores bioquímicos y la densitometría ósea en la enfermedad inflamatoria intestinal

Dres. Ledro Cano, D.; Torres Domínguez, Y.; Castro Laria, L.; Sáenz Dana, M.; Herrerías Esteban, J. M., y Herrerías Gutiérrez, J. M... 595

COMUNICACIÓN RÁPIDA

Papel del trasplante ortotópico de hígado en el tratamiento de la hipercolesterolemia familia homocigota

Dres. Castilla Cabezas, J. A.; López-Cillero, P.; Jiménez, J.; Fraga, E.; Arizón, J. M.; Briceño, J., Salázar, G.; De la Mata, M., y Pera, C. 601

CARTAS AL EDITOR

Zigomicosis (mucormicosis) gastrointestinal

Dres. Pila Pérez, R.; Pila Peláez, R.; Guerra Rodríguez C.;
López Rivera, A., y De Souza Neto, J. M. 609

Hemocromatosis hereditaria asociada a hipoceruloplasminemia en ausencia de mutaciones en el gen HFE

Dres. Del Rey, R.; Froilán, C.; Comas, C.; Villanueva, R.,
y Olveira, A. 610

Resección endoscópica de un adenocarcinoma de colon en un paciente con síndrome de Muir-Torre

Dres. Ulla, J. L.; Alonso, P.; Canosa, J.; Yáñez, J.; Durana, J.;
Prada, C., y Vázquez-Iglesias, J. L. 612

Intoxicación por plomo como causa de dolor abdominal

Dres. Bujanda, L.; Lizarraga, M.; Muñoz, C.; Sánchez, A.,
y De la Riva, C. 613

Duodenopancreatectomía cefálica de urgencia tras una ingesta masiva de cáusticos

Dres. Borobia, F. G.; Biondo, S.; Jarba, R.; Moreno, P.;
Fabregat, J.; Poves, I., y Jaurrieta, E. 615

IN MEMORIAM 617

NOTICIAS

XXVIII Congreso Nacional de la SEPD 620

Congresos, cursos y reuniones:

- II Jornadas de Actualización en Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
Primer Foro de Residentes 621
- I Reunión Nacional Muntidisciplinar Patología del Suelo Pélvico 621
- VII Reunión de Aparato Digestivo del Hospital Naval de Ferrol 621
- VII Congreso Nacional de las Reales Academias de Medicina 621
- IV Jornada de Ultrasonografía Endoscópica 621
- First International Symposium of Treatment of Digestive Diseases 621
- XXXI Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva 622
- VI Reunión de la Agrupación Nacional para el Estudio del Páncreas 622
- XXIII Reunión de la Sociedad Castellana de Aparato Digestivo (ACAD) ... 622
- II Symposium Internacional sobre Enfermedades Relacionadas
con el Ácido: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágica 622
- XIV Congreso de la Sociedad Valenciana de Patología Digestiva (SVPD) .. 622
- XXIII Congreso Nacional de Cirugía. Asociación Española de Cirujanos ... 623
- XXV Reunión de la AA.AA. de la Escuela de Enfermedades Digestivas .. 623
- XXII Jornada Nacional de la Asociación Española de Endoscopia Digestiva .. 623
- XI Jornadas Nacionales de la Asociación de Ecografía Digestiva 623

— IV Congreso Iberoamericano de Coloproctología. IV Reunión Nacional de la Asociación Española de Coloproctología	623
— VI Simposio Internacional de Hepatitis Virales	623
— VI Jornadas Internacionales de Actualización Terapéutica de Hepatogastroenterología	624
— VII Symposium del Club de Holter Digestivo	624
— XXVI Congreso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado ..	624
— VIII Symposium sobre Tratamiento Actual de las Enfermedades Digestivas ..	624
— XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Patología Digestiva	624
— XII Jornadas Nacionales de la Asociación de Ecografía Digestiva	624
— Advanced Course Colonoscopy: the Present and the Future	625
— Australian Gastroenterology Week	625
— European <i>Helicobacter pylori</i> Study Group. 13 th International Workshop Gastrointestinal Pathology and <i>Helicobacter pylori</i>	625
— Congresso della Federazione Nazionale delle Società delle Malattie Digestive	625
— 8 th United European Gastroenterology Week	625
— 19 th International Workshop on Interventional Endoscopy, Radiology and Laparoscopy	625
— World Congresses of Gastroenterology	626
«Miembros protectores» de la Fundación Española de Patología Digestiva ..	626

Estamos en **INTERNET**
<http://www.masson.es>

AVISO IMPORTANTE

Se ruega que a partir de la publicación de este anuncio los manuscritos para su publicación en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* se envíen a la dirección de la Sociedad Española de Patología Digestiva:

Editor. Revista Española de Enfermedades Digestivas
 Sociedad Española de Patología Digestiva
 Francisco Silvela, 69, 2.º C
 28028 Madrid
 e-mail: sepd@sepd.org

CONTENTS

September 2000, Volume 92, Number 9

EDITORIAL

Treatment of chronic hepatitis B

Dr. Moreno Otero, R. 558

ORIGINAL PAPERS

Multicenter retrospective study of response to interferon in chronic hepatitis B

Drs. Martín-Vivaldi, R.; Nogueras, F.; Vignote, M. L.; Salmerón, J.; Aguilar, J.; Romera, M.; Andrade, R.; De la Mata, M.; Moreno, J. M.; Pérez, J.; García, G.; López de Hierro, M.; Gómez, F.; Palacios, A.; Otero, S.; Suárez, E.; Poyatos, A., and Quintera, D. 567

Original articles published in *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (1993-1998): authorship, interval between acceptance and publication, and bibliographic references

Drs. Aceba Nebril, B.; Figueira Moure, A., and Gómez Freijasa, C. ... 580

Results of treatment in severe acute pancreatitis

Drs. Poves, I.; Fabregat, J.; Biondo, S.; Jorba, R.; Borobia, F. G.; Lladó, L.; Figueras, J., and Jaurrieta, E. 591

Biochemical markers and bone densitometry in inflammatory bowel disease

Drs. Ledra Cana, D.; Torres Domínguez, Y.; Castro Laria, L.; Sáenz Dana, M.; Herrerías Esteban, J. M., and Herrerías Gutiérrez, J. M. 598

RAPID COMMUNICATION

Role of orthotopic liver transplant in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia

Drs. Castilla Cabezas, J. A.; López-Cillero, P.; Jiménez, J.; Fraga, E.; Arizón, J. M.; Briceño, J., Solórzano, G.; De la Mata, M., and Pera, C. 605

LETTERS TO THE EDITOR

Mucormycosis, infection gastrointestinal

Drs. Pila Pérez, R.; Pila Peláez, R.; Guerra Rodríguez C.;
López Rivero, A., and De Souza Neta, J. M. 609

Hereditary hemochromatosis associated to low serum ceruloplasmin in patient without HFE gen mutations

Drs. Del Rey, R.; Froilán, C.; Comas, C.; Villanueva, R.,
and Oliveira, A. 610

Endoscopic resection of a colon adenocarcinoma in a Muir-Torre syndrome patient

Drs. Ulla, J. L.; Alonso, P.; Canosa, J.; Yáñez, J.; Durana, J.;
Prada, C., and Vázquez-Iglesias, J. L. 612

Lead intoxication as a cause of abdominal pain

Drs. Bujanda, L.; Lizarraga, M.; Muñoz, C.; Sánchez, A.,
and De la Riva, C. 613

Emergency cephalic pancreatoduodenectomy after caustic ingestion

Drs. Borobia, F. G.; Biando, S.; Jorba, R.; Moreno, P.;
Fabregat, J.; Poves, I., and Jaurrieta, E. 615

IN MEMORIAM 548

NEWS 549

AVISO IMPORTANTE

Se ruega que a partir de la publicación de este anuncio los manuscritos para su publicación en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* se envíen a la dirección de la Sociedad Española de Patología Digestiva:

Editor. Revista Española de Enfermedades Digestivas

Sociedad Española de Patología Digestiva

Francisco Silvela, 69, 2.º C

28028 Madrid

e-mail: sepd@sepd.org

EDITORIAL

Tratamiento de la hepatitis crónica B

R. Moreno Otero

La estimación de personas infectadas en la actualidad por el virus de la hepatitis B (VHB) en todo el mundo se cifra en unos 400 millones (1), aunque la endemidad varía según las áreas geográficas. La replicación vírica activa comporta un riesgo de contagiosidad y se asocia a lesión hepática progresiva (2). El VHB es responsable del 5 al 10% de las hepatitis crónicas (3), incrementándose la morbilidad y mortalidad cuando el proceso necroinflamatorio progresa a cirrosis y hepatocarcinoma. A pesar de que se dispone de vacunas eficaces desde 1981, las distintas estrategias de profilaxis activa no han erradicado la infección por el VHB. Consecuentemente, los clínicos siguen enfrentados al problema y el reto terapéutico de la hepatitis crónica B subsiste.

Los objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica B se concretan en detener y revertir la lesión hepática progresiva mediante la supresión de la replicación vírica y, por tanto, en la eliminación de la infección por el VHB. La negatividad sostenida de los marcadores de replicación vírica (HBeAg y ADN VHB) se asocia a normalidad bioquímica y remisión histológica (4). Así que los pacientes infectados en quienes está indicado el tratamiento antiviral son aquellos con persistencia de la replicación activa del VHB (5). Aunque la seroconversión del HBeAg a anti-HBe suele asociarse a negatividad replicativa, es aconsejable aplicar técnicas de ampliación génica (PCR) para detectar viremia debido a la existencia de pacientes anti-HBe positivos en quienes persiste la actividad necroinflamatoria en el hígado y la replicación activa del virus (ADN VHB positivos). Así, las indicaciones del tratamiento de la hepatitis crónica B se resumen en: positividad sérica del ADN VHB durante un mínimo de 6 meses, elevación persistente de las transaminasas y evidencia de hepatitis crónica en la biopsia hepática (5).

A principios de la década de los noventa se aprobó la indicación del interferón alfa (IFN) para el tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica B. La recomendación actual es una pauta por vía subcutánea de 5 MU diarios o de 10 MU 3 días por semana durante un periodo de 16 semanas. El IFN es eficaz, especialmente cuando se realiza una cuidadosa selección de los pacientes (6). Los resultados obtenidos en la mayoría de los estudios demuestran el aclaramiento del HBeAg en aproximadamente la tercera parte de los enfermos tratados, con una tasa de negativización del HBsAg de alrededor del 10% (6). La mejoría de las lesiones histológicas hepáticas se ha asociado claramente con la respuesta al IFN, valorada en la práctica clínica por normalización de las transaminasas y negatividad para el HBeAg y la viremia (ADN VHB).

Los principales factores predictivos de respuesta al IFN son: valores altos de transaminasas, predominio de la actividad necroinflamatoria en la biopsia, replicación viral baja (ADN VHB < 200 pg/ml), enfermedad de corta duración, infección contraída en la edad adulta, heterosexualidad, negatividad para el anti-VIH y existencia de una hepatopatía compensada (4, 6, 7). Las tasas de respuesta terapéutica no superan al 5% para los pacientes que no reúnen estos criterios favorables (8). Entre los distintos grupos de enfermos con hepatitis crónica B destacan dos que han merecido especial atención: 1) pacientes con valores de transaminasas bajas y viremia moderada o alta; aunque en un principio parecía que pudieran beneficiarse de una

pauta decreciente de corticoides previa al IFN, un metaanálisis de siete estudios distintos ha demostrado la ausencia de ventajas terapéuticas con dicha asociación farmacológica (9-11), y 2) pacientes infectados por un VHB con mutación precore: los resultados del tratamiento con IFN son similares a los obtenidos en los pacientes con hepatitis crónica B por virus salvaje (HBeAg positivo), alcanzando una respuesta favorable hasta del 50% con una pauta de 10 MU de IFN linfoblastoide tres veces por semana durante 6 meses (12).

En el presente número de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (13) se publica un trabajo multicéntrico realizado en 10 hospitales andaluces que incluye un amplio grupo de pacientes (N = 132) con hepatitis crónica por VHB, tanto HBeAg como anti-HBe positivos, que recibieron tratamiento con diferentes dosis y tipos de IFN alfa. Aun siendo un estudio retrospectivo, los resultados son ciertamente alentadores: en la valoración global se alcanzó una respuesta favorable en el 45% de los enfermos, el 46% fueron no respondedores y la infección por el VHB recidivó en el 9%. Un dato importante de este estudio, y concordante con otras series (4, 6), es que las tasas de respuesta fueron similares en los enfermos infectados por la cepa salvaje (HBeAg) y por la mutante precore (anti-HBe). Sorpresivamente en ningún enfermo se alcanzó la negativización del HBeAg, en contra del aproximadamente 10% referido en otras series (4, 6).

Los datos de este estudio retrospectivo multicéntrico (13) vienen a confirmar la vigencia del IFN para el tratamiento de la hepatitis crónica B. No obstante, es preciso recordar que su indicación terapéutica se limita únicamente a los enfermos con mayor probabilidad de responder, es decir, adultos infectados por vía horizontal, inmunocompetentes, no cirróticos y con valores de transaminasas más elevados junto a menor viremia (ADN VHB < 200 pg/ml). En los pacientes en quienes las opciones de éxito terapéutico con IFN son limitadas o nulas, las alternativas de tratamiento con análogos de nucleósidos pueden ser muy eficaces. La mayor experiencia clínica se tiene con la lamivudina, cuya indicación para la hepatitis crónica B fue aprobada hace escasamente un año y medio. La dosis única de 100 mg por vía oral es segura y bien tolerada, a la vez que eficaz para suprimir la replicación vírica (seroconversión de HBeAg a anti-HBe y negativización del ADN VHB), normalizar las transaminasas y mejorar las lesiones histológicas típicas de la hepatitis crónica B (14). La eficacia de la lamivudina para los pacientes con la mutante precore (anti-HBe y ADN VHB positivos) es similar a la observada en aquellos infectados por la cepa salvaje (15). La duración del tratamiento con lamivudina se asocia a un mayor riesgo de mutaciones en el motivo YMDD del gen de la ADN polimerasa, pero incluso en presencia de dichas mutaciones persiste parcialmente la inhibición de la replicación vírica y se alcanza una mejoría bioquímica e histológica (16). Por tanto, es aconsejable mantener el tratamiento con lamivudina en la mayoría de los pacientes, aun a pesar de la aparición de mutaciones.

Alternativas terapéuticas más remotas, aunque de probable aprobación en un futuro próximo, son otros análogos de nucleósidos (adefovir, emtricitabina, entecavir) o fármacos inmunomoduladores y vacunas terapéuticas, todos actualmente en estudio. La eficacia y tolerancia del tratamiento combinado con distintos antivirales está aún por explorar y constituye un reto al que habrán de enfrentarse los clínicos a fin de resolver el problema aún candente de la hepatitis crónica por VHB y sus posibles consecuencias a largo plazo en los pacientes no tratados o refractarios a las pautas de tratamiento convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. Moreno-Otero R, García-Monzón C, García-Sánchez A, García Buey L, Pajares JM, Di Bisceglie AM. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: a clinicopathologic and follow-up study of 46 HBeAg-positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1991;86:560-4.
3. Moyer LA, Mast EE. Hepatitis B: virology, epidemiology, disease, prevention and an overview of viral hepatitis. *Am J Prev Med* 1994;10(Supl):45-55.
4. Tine F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B. A meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993;18:154-62.

5. Hoffnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
6. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Destky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
7. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989;10:761-3.
8. Lok AS, Weller IV, Karayiannis P, Brown D, Fowler MJ, Monjardino J, et al. Thrice weekly lymphoblastoid interferon is effective in inhibiting hepatitis B virus replication. *Liver* 1984;4:45-9.
9. Perrillo RP, Schiff FK, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
10. González-Mateos F, García-Monzón C, García-Buey L, García-Sánchez A, Pajares JM, Moreno-Otero R. Long-term effect of interferon-alpha alone or after prednisone withdrawal in chronic hepatitis B. Interim report and review of the literature. *Hepato-Gastroenterology* 1995;42:893-9.
11. Cohard M, Poynard T, Mathurin P, Zarski JP. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect metaanalysis. *Hepatology* 1994;20:1390-8.
12. Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584-9.
13. Martín-Vivaldi R, Noguera F, Vignote ML, et al. Estudio multicéntrico retrospectivo de la respuesta al interferón de la hepatitis crónica por VHB. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:561-6.
14. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
15. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant). Chronic Hepatitis B Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;29:889-96.
16. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, Miyano Y, et al. Emergency and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild-type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998;27:1711-6.

EDITORIAL

Treatment of chronic hepatitis B

R. Moreno Otero

The number of persons currently infected with hepatitis B virus (HBV) is estimated at 400 million worldwide (1), although the degree of endemicity varies in different regions. Active viral replication leads to the risk of contagion, and is associated with progressive liver damage (2). The HBV is responsible for 5-10% of all cases of chronic hepatitis (3), and morbidity and mortality are higher when necrosis and inflammation progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Although effective vaccines have been available since 1981, different strategies of active prophylaxis have failed to eradicate HBV infection. Consequently, clinicians continue to face the problem and therapeutic challenge of chronic hepatitis B.

The treatment objectives in chronic hepatitis B are to halt and reverse progressive liver damage by suppressing viral replication, and thus eliminate the HBV infection. Sustained negativity of markers of viral replication (HBeAg and HBV DNA) is associated with biochemical normality and histological remission (4). Hence antiviral treatment is indicated in infected patients in whom active HBV replication persists (5). Although seroconversion of HBeAg to anti-HBe is often associated with negative results in viral replication studies, gene amplification techniques (PCR) are mandatory to detect viremia, in view of the fact that in anti-HBe-positive patients, necrosis and inflammation as well as viral replication (positive HBV DNA) can persist. Thus the indications for treatment of chronic hepatitis B can be summarized as positive serum levels of HBV DNA during at least 6 months, persistently elevated transaminases, and evidence of chronic hepatitis on liver biopsy (5).

In the early 1990s the use of interferon (IFN) alpha to treat chronic hepatitis B was approved. Current recommendations are for IFN to be given subcutaneously at a dose of 5 MU daily or 10 MU 3 times a week during 16 weeks. Interferon is effective, especially in carefully selected patients (6). The results of most studies show clearance of HBeAg in approximately one-third of all patients, and negativization of HBsAg in about 10% (6). Improvement in the histological lesions in the liver is clearly associated with the response to IFN, which is defined clinically as normalization of transaminase concentrations and negativization of HBeAg and viremia (HBV DNA).

The main factors that predict response to IFN are elevated transaminases, predominantly necrotic and inflammatory activity in biopsy specimens, low rate of viral replication (HBV DNA < 200 pg/ml), short duration of the disease, adult-onset infection, heterosexuality, negative anti-HIV titer, and compensated liver disease (4, 6, 7). The rates of response to treatment are no better than 5% in patients who do not have these favorable criteria (8). Of the different groups of patients with chronic hepatitis B, two deserve particular mention. 1) Patients with low transaminase levels and moderate or high levels of viremia might be expected to benefit from a regimen of decreasing doses of corticosteroids before IFN treatment is begun. However, a meta-analysis of 7 different studies showed that this association of drugs had no benefits (9-11). 2) In patients infected with a strain of HBV bearing the precore mutation, the results of IFN treatment are similar to those in patients infected by the wild-type virus (HBeAg-positive). A favorable response has been reported in up to 50% of the patients given 10 MU lymphoblastoid IFN three times per week during 6 months (12).

This issue of Revista Española de Enfermedades Digestivas contains a report of a multicenter study that involved 132 patients with chronic hepatitis B (both HBeAg-positive and anti-HBe-positive), who were treated with different doses and types of IFN alpha at 10 different hospitals in Andalusia (13). Despite the retrospective nature of the study, the findings are encouraging: a favorable response was seen in 45% of all patients, no response in 46%, and relapse in 9%. Of particular note was that, as in other studies (4, 6), the response rates were similar in patients infected with the wild-type virus (HBsAg) and with the precore mutant strain (anti-HBe). Surprisingly, negativization of HBsAg was not achieved in any of the patients, in contrast with the figures of around 10% reported by others (4, 6).

The data from this retrospective multicenter study (13) confirm the usefulness of IFN in the treatment of chronic hepatitis B. However, it should be recalled that IFN treatment is indicated only in those patients most likely to respond, i.e., immunocompetent adults who acquired the infection via horizontal transmission, without cirrhosis, with elevated transaminases and low levels of viremia (< 200 pg/ml). In patients for whom the chances of successful treatment with IFN are limited or absent, alternatives such as treatment with nucleoside analogs can be highly effective. The drug for which the most clinical experience is available is lamivudine, which was approved for the treatment of chronic hepatitis B barely one and a half years ago. A single oral daily dose of 100 mg is safe and well tolerated, and is effective in suppressing viral replication (seroconversion from HBeAg to anti-HBe, negativization of HBV DNA), normalizing transaminase levels, and improving the histological lesions typical of chronic hepatitis B (14). The efficacy of lamivudine in patients with the precore mutant strain (anti-HBe and HBV DNA-positive) is similar to that in patients infected with the wild-type strain (15). The duration of lamivudine treatment is associated with an increasing risk of mutations in the YMDD motif of the DNA polymerase gene, but even in the presence of these mutations viral replication is partially inhibited and biochemical and histological improvements are seen (16). These findings suggest that the appearance of these mutations should not motivate suspension of treatment with lamivudine in most patients.

Treatment alternatives that are still unavailable but are likely to be approved in the near future are other nucleoside analogs (such as adefovir, emtricitabin and entecavir), immunomodulators and therapeutic vaccines, all of which are currently being investigated. The efficacy and tolerance of combined treatment with antiviral agents have yet to be explored. This approach constitutes a challenge for clinicians, who will need to deal with chronic hepatitis B and its possible long-term consequences in patients who do not receive treatment or whose infection is refractory to conventional treatment regimens.

REFERENCES

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337:1733-45.
2. Moreno-Otero R, García Monzón C, García-Sánchez A, García Buey L, Pajares JM, Di Bisceglie AM. Development of cirrhosis after chronic type B hepatitis: a clinicopathologic and follow-up study of 46 HBeAg-positive asymptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1991;86:560-4.
3. Moyer LA, Mast EE. Hepatitis B: virology, epidemiology, disease, prevention and an overview of viral hepatitis. *Am J Prev Med* 1994;10(Supl):45-55.
4. Tine F, Liberati A, Craxi A, Almasio P, Pagliaro L. Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B. A meta-analysis of the published literature. *J Hepatol* 1993;18:154-62.
5. Hoffnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
6. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Destky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
7. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. *Hepatology* 1989;10:761-3.
8. Lok AS, Weller IV, Karayiannis P, Brown D, Fowler MJ, Monjardino J, et al. Thrice weekly lymphoblastoid interferon is effective in inhibiting hepatitis B virus replication. *Liver* 1984;4:45-9.

9. Perrillo RP, Schiff EK, Davis GL, Bodenheimer HC Jr, Lindsay K, Payne J, et al. A randomized controlled trial of interferon alpha-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1990;323:295-301.
10. González-Mateos F, García-Monzón C, García-Buey L, García-Sánchez A, Pajares JM, Moreno-Otero R. Long-term effect of interferon-alpha alone or after prednisone withdrawal in chronic hepatitis B. Interim report and review of the literature. *Hepato-Gastroenterology* 1995;42:893-9.
11. Cohard M, Poynard T, Mathurin P, Zarski JP. Prednisone-interferon combination in the treatment of chronic hepatitis B: direct and indirect metaanalysis. *Hepatology* 1994;20:1390-8.
12. Fattovitch G, Farci P, Rugge M, Brolo L, Mandas A, Pontisso P, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon-alpha in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584-9.
13. Martín-Vivaldi R, Nogueras F, Vignote ML, et al. Estudio multicéntrico retrospectivo de la respuesta al interferón de la hepatitis crónica por VHB. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:561-6.
14. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-63.
15. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, et al. Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant). Chronic Hepatitis B Lamivudine Precore Mutant Study Group. *Hepatology* 1999;29:889-96.
16. Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Hashimoto M, Miyano Y, et al. Emergency and takeover of YMDD motif mutant hepatitis B virus during long-term lamivudine therapy and re-takeover by wild-type after cessation of therapy. *Hepatology* 1998;27:1711-6.

TRABAJOS ORIGINALES

Estudio multicéntrico retrospectivo de la respuesta al interferón en la hepatitis crónica por VHB

Martín-Vivaldi, R.¹; Noguerras, F.¹; Vignote, M. L.²; Salmerón, J.³; Aguilar, J.⁴; Romero, M.⁵;
Andrade, R.⁶; De la Mata, M.⁷; Moreno, J. M.⁸; Pérez, J.⁹; García, G.¹⁰; López de Hierro, M.¹;
Gómez, F.²; Palacios, A.³; Otero, S.⁴; Suárez, E.⁵; Poyatos, A.²; y Quintero, D.³

¹Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Granada. ²Hospital Provincial de Córdoba. ³Hospital Clínico Universitario. Granada.

⁴Hospital «Virgen del Rocío». Sevilla. ⁵Hospital de «Valme». Sevilla. ⁶Hospital Universitario «Virgen de la Victoria». Málaga.

⁷Hospital «Reina Sofía». Córdoba. ⁸Hospital de Puerto Real. Cádiz. ⁹Hospital «Nuestra Señora de la Merced». Osuna (Sevilla).

¹⁰Hospital «Costa del Sol». Marbella (Málaga).

RESUMEN

OBJETIVO: el fármaco más ampliamente utilizado en el tratamiento de la hepatitis crónica B ha sido el interferón alfa, con unas tasas de respuesta del 25-40%. Los objetivos a corto plazo del tratamiento son inducir la eliminación de los marcadores de replicación viral en suero, reducir los niveles de transaminasas y mejorar la histología hepática. Son factores predictores de respuesta unos niveles elevados de transaminasas, una concentración baja de DNA-VHB y signos de actividad histológica fundamentalmente. Los objetivos de este estudio han sido conocer de forma retrospectiva la respuesta al INF- α en pacientes con hepatopatía crónica por VHB, de forma global y según el HBeAg, así como analizar los factores predictores de respuesta al mismo.

PACIENTES Y MÉTODOS: hemos realizado un estudio multicéntrico retrospectivo de la respuesta al interferón alfa en 132 pacientes con hepatopatía crónica por el virus B, tanto de forma global como teniendo en cuenta el HBeAg y analizado los factores predictores de respuesta al mismo.

RESULTADOS: globalmente, 59 pacientes (45%) tuvieron respuesta completa mantenida al INF, 61 (46%) no respondieron y 12 (9%) recidivaron. Ninguno negativizó el HBsAg. En los pacientes HBeAg+, 30 pacientes respondieron de forma mantenida (46%), 22 no respondieron (49%) y tres (5%) recidivaron, siendo similar en los casos HBeAg- (43, 43 y 14%, respectivamente).

De todos los parámetros estudiados sólo las transaminasas sirvieron para predecir la respuesta global, observando en los pacientes con respuesta completa mantenida unas cifras significativamente más altas que en los no respondedores. En los HBeAg+ sólo la edad fue predictora de respuesta y en los HBeAg- la histología. El sexo, el antecedente epidemiológico, tipo de IFN, dosis, tiempo de tratamiento y tipo de virus no tuvieron influencia en la respuesta.

CONCLUSIONES: hemos observado una respuesta mantenida global al INF del 45% con una tasa de seroconversión

a anti-HBe de más del 50% de los pacientes HBeAg positivos durante el tratamiento y un seguimiento de 6 meses. Ningún paciente seroconvirtió a anti-HBs. Hemos podido identificar las transaminasas como factor predictor de respuesta en el total de pacientes, la edad en el grupo de HBeAg+ y la histología en los HBeAg-. Sin embargo, son necesarios un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado de los mismos para poder establecer conclusiones más certeras.

Palabras clave: interferón, hepatitis crónica B.

Martín-Vivaldi R, Noguerras F, Vignote ML, Salmerón J, Aguilar J, Romero M, Andrade R, De la Mata M, Moreno JM, Pérez J, García G, López de Hierro M, Gómez F, Palacios A, Otero S, Suárez E, Poyatos A, Quintero D. Multicenter retrospective study of response to interferon in chronic hepatitis B. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:561-6.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica por el virus B (VHB) es una enfermedad de amplia extensión mundial representando un problema importante de salud. Constituye una entidad seria y progresiva, ya que puede desembocar en cirrosis, hepatocarcinoma e incluso la muerte, relacionadas con la presencia de replicación viral.

Los objetivos principales del tratamiento en la hepatitis crónica B son inducir la eliminación de los marcadores de replicación viral en suero (HBeAg y DNA-VHB), reducir los niveles de transaminasas, mejorar la histología hepática (1) y a largo plazo prevenir la progresión a cirrosis y el desarrollo de hepatocarcinoma.

El fármaco más extensamente estudiado y utilizado en el tratamiento de la hepatitis crónica B ha sido el interferón (IFN) probablemente por su doble acción, inmunomoduladora y antiviral (1). La mayoría de los ensayos clínicos han empleado el interferón-alfa (IFN- α) demostrando su beneficio en pacientes seleccionados con hepatitis B (2-6). Los primeros ensayos terapéuticos demostraron disminución de la replicación viral con la administración de 5-10 megauidades (MU) tres veces por semana durante 3-4 meses (7).

Correspondencia:

F. NOGUERRAS LÓPEZ, Avda. Dr. Olóriz, 27, 1.º B. 18012 Granada.

Recibido: 8-IX-99.

Aceptado: 6-VI-00.

La dosis y duración del tratamiento suele establecerse en 5-10 MU de interferón alfa tres veces por semana durante 4-6 meses (8).

La tasa de respuesta, evaluada como normalización de las transaminasas y desaparición de los marcadores de replicación viral, es de aproximadamente el 40% en las condiciones más favorables (pacientes seleccionados), oscilando entre el 25 y 40% según los estudios (2, 3, 5, 6, 9). Estudios a más largo plazo deberán demostrar si la terapia afecta también al pronóstico de la enfermedad en términos de supervivencia (10, 11).

Los factores predictores de respuesta más importantes en la hepatitis crónica B son: niveles altos de transaminasas (200 U/l), concentración baja de DNA-VHB (< 100 pg/ml), corta duración de la enfermedad, hepatitis crónica activa en la biopsia hepática y la ausencia de VIH y otras patologías asociadas (12).

Es de gran importancia distinguir entre pacientes con hepatitis crónica B producida por el virus original (HBeAg positivos) de aquellos infectados por la forma mutante (HBeAg negativos), ya que en estos últimos existe una mayor tasa de recidiva (12-14).

Los objetivos de este estudio han sido conocer de forma retrospectiva la respuesta al INF- α en pacientes con hepatopatía crónica por VHB, de forma global y según el HBeAg, así como analizar los factores predictores de respuesta al mismo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico sobre la eficacia del interferón alfa en pacientes diagnosticados de hepatitis crónica B en el que han participado 10 hospitales andaluces: Hospital Universitario «Virgen de las Nieves», Granada; Hospital Provincial de Córdoba; Hospital Universitario «S. Cecilio», Granada; Hospital «Virgen del Rocío», Sevilla; Hospital Universitario de Valme, Sevilla; Hospital Universitario «Virgen de la Victoria», Málaga; Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz; Hospital Universitario «Reina Sofía», Córdoba; Hospital «Ntra. Sra. de la Merced», Osuna (Sevilla), y Hospital «Costa del Sol», Marbella (Málaga).

Fueron incluidos 132 pacientes diagnosticados de hepatitis crónica B que habían sido tratados con interferón alfa. Los criterios de inclusión en el tratamiento fueron: transaminasas elevadas 1,5 veces los valores normales, positividad del HBsAg, HBeAg o anti-HBe, DNA-VHB en suero y biopsia previa al tratamiento con datos de hepatopatía crónica. Ningún paciente mostró anticuerpos frente al virus delta, VHC ni VIH. Se descartaron otras etiologías de su hepatopatía (autoinmune, metabólicas, tóxicas, etc.).

Se hizo un seguimiento clínico, analítico (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina total) y virológico (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, DNA-VHB y antidelta) de los pacientes durante el tratamiento y durante un período de seguimiento postratamiento hasta 6 meses. Todos estos hallazgos fueron detallados en una hoja de recogida de datos donde también se especificaron la edad, sexo, antecedentes epidemiológicos (intervenciones quirúrgicas, transfusiones, CDVP y tatuajes), lesión histológica, tipo y dosis de interferón.

La biopsia hepática mostraba datos compatibles con una HCP en 30 casos (23%), HCA en 96 (73%) y cirrosis en seis (4%).

Noventa y tres pacientes fueron tratados con interferón α 2a recombinante, 15 con interferón linfoblastoide y 24 con IFN α 2b recombinante. El tiempo medio de tratamiento fue de $7,5 \pm 3$ meses (2-12 meses) y la dosis total de interferón recibida fue de 664 ± 336 megaunidades (MU). Cinco pacientes fueron tratados durante menos de 4 meses, ya que fue retirado precozmente por aparición de efectos secundarios y por embarazo en un caso. Los cuatro pacientes se incluyeron en el grupo de no respondedores.

Se definió como no respuesta cuando las transaminasas permanecían sin modificar o descendían sin llegar a normalizarse durante el tratamiento, el DNA-VHB continuaba positivo y cuando no existía desaparición del HBeAg (en los casos infectados por el virus original). Respuesta completa mantenida cuando las transaminasas permanecían normales durante el tratamiento y al menos durante los 6 meses de seguimiento con negativización del DNA-VHB y seroconversión a anti-HBe. Respuesta completa con recidiva cuando las transaminasas se normalizaban durante el tratamiento con negativización del DNA, pero se elevaban al suspenderlo con positivización del DNA-VHB.

El análisis estadístico de los factores que influían en la respuesta al tratamiento con interferón se realizó mediante un análisis bivariante mediante el test de la χ^2 para las variables cualitativas y una comparación de medias para muestras independientes mediante el test de la «t» de Student.

RESULTADOS

La media de edad de los pacientes fue de $35,23 \pm 11$ años, con edades extremas de 15 y 60 años. Había 80 hombres (61%) y 52 mujeres (39%). Sesenta y cinco pacientes (49%) fueron HBeAg+ y 67 (51%) HBeAg-.

La respuesta fue analizada de forma global e individualizada en los pacientes HBeAg+ y HBeAg-.

Globalmente, de los 132 pacientes incluidos, 59 (45%) tuvieron una respuesta completa mantenida al IFN, 61 (46%) no respondieron y 12 (9%) fueron recidivantes (Fig. 1). Ningún paciente negativizó el HBsAg.

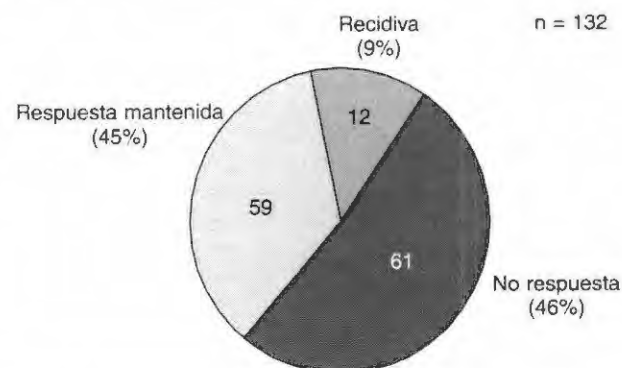


FIG. 1.—Respuesta global al interferón en la hepatitis crónica por VHB.

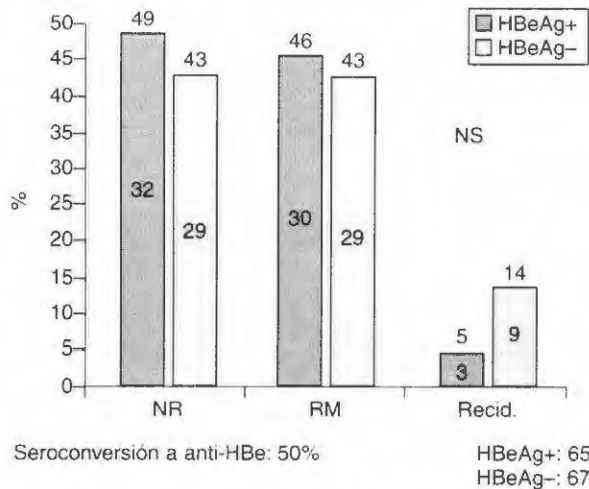


FIG. 2.—Respuesta al interferón en la hepatitis crónica por VHB según HBeAg.

En los pacientes HBeAg+, 30 respondieron de forma mantenida (46%), 32 no respondieron (49%) y tres recidivaron (5%) y en los HBeAg- la respuesta fue similar: 43 (29), 43 (29) y 14%, respectivamente (Fig. 2).

Debido al escaso número de pacientes en el grupo de recidivantes consideramos solamente dos grupos de comparación: pacientes sin respuesta (61) y pacientes con respuesta completa mantenida (59), valorándose en función de la edad, sexo, antecedente epidemiológico, cifras basales de transaminasas, tipo de VHB, DNA-VHB basal, histología, tipo de INF, dosis total de IFN y tiempo de tratamiento.

De todos estos parámetros, solamente las transaminasas sirvieron para predecir la respuesta global, observando en los pacientes con respuesta mantenida unas cifras significativamente más elevadas con respecto a los no respondedores (tabla I). En el grupo HBeAg+ solamente la edad fue signi-

	NR (n = 32) (%)	RM (n = 30) (%)	P
Sexo (V/M)	19/13	14/16	NS
Edad (años)	28,2 ± 9,1	34,6 ± 12	0,02
GOT basal (U/l)	61 ± 36	85 ± 82	NS
GPT basal (U/l)	104 ± 87	142 ± 143	NS
Biopsia:			
— HCP/HCA	12 (48)/19 (56)	13 (52)/15 (44)	NS
DNA-VHB basal	1.289	947	NS
Tipo IFN:			
— α2a	24 (56)	19 (44)	NS
— Linfoblastoide	3 (43)	4 (57)	NS
— α2b	5 (42)	7 (58)	NS
Dosis IFN total	565 ± 228	652 ± 289	NS
Tiempo tratamiento	6,2 ± 2,4	6,8 ± 2,6	NS

ficativamente mayor en los respondedores (34,6 frente a 28,2; $p < 0,02$) (tabla II) y en los HBeAg- solamente la histología fue determinante (mayor en la HCP que en la HCA; $p < 0,01$) (tabla III). El sexo, antecedente epidemiológico, tipo de INF, dosis, tiempo de tratamiento y tipo de virus no tuvieron influencia en la respuesta.

DISCUSIÓN

La hepatitis crónica por VHB representa un importante problema de salud debido a su tendencia a progresar a la cirrosis e incluso al hepatocarcinoma, estando asociada a una elevada morbimortalidad.

	NR (n = 61) (%)	RM (n = 59) (%)	P
Sexo (V/M)	41/20	33/26	NS
Edad (años)	34,4 ± 11	35,9 ± 11	NS
GOT basal (U/l)	73 ± 53	96 ± 97	0,02
GPT basal (U/l)	122 ± 102	173 ± 170	0,008
Biopsia:			
— HCP/HCA	12 (40)/48 (56)	18 (60)/37 (43)	NS
DNA-VHB basal	879	741	NS
Tipo IFN:			
— α2a	46 (56)	36 (44)	NS
— Linfoblastoide	6 (40)	9 (60)	NS
— α2b	9 (39)	14 (61)	NS
Dosis IFN total	667 ± 393	655 ± 285	NS
Tiempo tratamiento	7,4 ± 3	7,4 ± 2,8	NS

	NR (n = 29) (%)	RM (n = 29) (%)	P
Sexo (V/M)	22/7	19/10	NS
Edad (años)	41,2 ± 9,8	37,2 ± 10	0,02
GOT basal (U/l)	86 ± 66	107 ± 101	NS
GPT basal (U/l)	143 ± 113	206 ± 191	NS
Biopsia:			
— HCP/HCA	0 (0)/29 (57)	5 (100)/22 (43)	0,01
DNA-VHB basal	61	175	NS
Tipo IFN:			
— α2a	22 (56)	17 (44)	NS
— Linfoblastoide	3 (38)	5 (63)	NS
— α2b	4 (36)	7 (64)	NS
Dosis IFN total	780 ± 498	659 ± 285	NS
Tiempo tratamiento	9 ± 3	8 ± 3	NS

El tratamiento más utilizado en numerosos ensayos clínicos ha sido el interferón, fundamentalmente el IFN- α , cuyas indicaciones son la elevación persistente de las transaminasas, positividad del HBsAg, HBeAg y DNA-VHB en suero y biopsia hepática compatible con hepatitis crónica (12). La dosis y duración óptimas del tratamiento han sido controvertidas, aunque se recomienda 5-10 MU tres veces por semana durante 4-6 meses (8).

Los objetivos fundamentales del tratamiento son la *supresión de la replicación viral* determinada por un aclaramiento del HBeAg y del DNA-VHB en suero, una *mejoría de la enfermedad hepática* evidenciada por una normalización de las transaminasas y una disminución de la actividad histológica, la *erradicación viral* determinada por un aclaramiento del HBsAg y DNA-VHB y desaparición del DNA-VHB hepático y la *prevención de la cirrosis y el hepatocarcinoma* a más largo plazo (1).

Nosotros hemos observado una respuesta mantenida en el 45% de los pacientes, muy similar a lo descrito por la mayoría de los autores (25-45%) (2, 9).

La seroconversión a HBeAc y la negativización del DNA-VHB se produce en un 40% aproximadamente de los pacientes tratados, cifra muy similar a nuestros hallazgos, siendo significativamente superior a los controles (6, 9, 15, 16) y muy superior a la tasa de seroconversión espontánea (5-10%) (1, 7).

En un metaanálisis que incluye 15 estudios controlados y aleatorizados con un total de 837 pacientes diagnosticados de hepatitis crónica B HBeAg+ y tratados con IFN- α (durante un mínimo de 3 meses y con un seguimiento posttratamiento de al menos 6 meses) se observó una negativización significativamente superior al grupo control del HBsAg, HBeAg y DNA del VHB sérico del 7,8, 33 y 37%, respectivamente, y un desarrollo de anti-HBs, anti-HBe y normalización de transaminasas (5). Dosis superiores fueron más eficaces, aunque asociadas a más efectos secundarios. La prolongación del tratamiento más de 4-6 meses no aporta beneficios (5).

En nuestro estudio, la mitad de los pacientes HBeAg+ seroconvirtieron a anti-HBe durante el tratamiento y al menos durante 6 meses posttratamiento. El 47% negativizaron el DNA del VHB y ningún paciente aclaró el HBsAg. Sólo el 10-15% de los pacientes tratados con IFN aclaran el HBsAg en el primer año después de finalizar el tratamiento probablemente debido a que el DNA viral queda integrado en el genoma del huésped, no pudiendo inhibir su producción (1, 9, 17, 18). Puede persistir durante años después de la seroconversión a anti-HBe. La seroconversión a anti-HBs aumenta al 70% después de 4 años, y a pesar de ello algunos pacientes presentan secuencias de DNA del virus en el hígado durante meses e incluso años.

Algunos estudios aportan una tasa de respuesta superior con programas de tratamiento intermitente con interferón-alfa linfoblastoide, obteniendo una seroconversión a anti-HBe y negativización del DNA en el 55% de los casos y un aclaramiento del HBsAg en el 12,5% (18).

Todos estos hallazgos indican que el IFN- α no es eficaz en más de la mitad de los pacientes, por lo que se han propuesto, sin resultados, retratamientos en pacientes que no respondieron al IFN (19).

Por otro lado hemos de considerar aquellos pacientes en los que no se detecta HBeAg en el suero a pesar de existir viremia debido a la infección por una variante del virus incapaz de sintetizar el HBeAg (HBeAg⁻). La enfermedad suele ser progresiva sin tendencia a la remisión, con fluctuaciones de las transaminasas y de la viremia y con una mayor prevalencia de cirrosis (20). Las tasas de respuesta mantenida son inferiores que en los HBeAg⁻, ya que, aunque en muchos trabajos al final del tratamiento obtienen tasas del 70-90%, la inmensa mayoría recidivan (75-85%) (14, 21-25). Por tanto, sólo el 10-20% de los pacientes tratados mantienen una respuesta clínica y virológica 12-24 meses posttratamiento (21). Nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en la tasa de respuesta mantenida entre los pacientes HBeAg+ y HBeAg- (49% frente al 47%). Estos resultados terapéuticos contrastan con los de Fattovich et al (4), que obtienen una normalización de las transaminasas y negativización del DNA mantenidas en un 53% frente a un 17% del grupo control, con una tasa de recidiva muy baja (27%), lo que puede ser debido a la baja edad media de los pacientes y a que sólo un 8% tenían cirrosis en el momento de la inclusión, así como a la mayor dosis de INF que recibieron con dosis de inducción diaria el primer mes.

En un estudio realizado por Lampertico et al (3) en el que se incluyeron 42 pacientes con hepatitis crónica HBeAg que fueron aleatorizados a recibir IFN- α durante 24 meses frente a no recibir tratamiento se obtuvo una supresión mantenida y significativa del virus en un tercio de los pacientes tratados frente a los controles, pero con dosis de 6 MU, lo que propició mayor número de efectos adversos y abandonos del tratamiento.

Los factores más importantes que predicen una buena respuesta al IFN en la hepatitis crónica B fundamentalmente HBeAg+ son unas concentraciones elevadas de transaminasas (200 U/l) (9, 16, 26), bajos niveles séricos de DNA (100 pg/ml) (es el factor con mayor valor predictivo independiente) (15) y mayor lesión histológica (15, 26). Además, una corta duración de la enfermedad y la ausencia de alteraciones inmunes asociadas (infección por VIH, insuficiencia renal, trasplantedos, etc.) también se asocian a una buena respuesta (12). Nosotros hemos observado globalmente en pacientes respondedores unos valores significativamente más elevados de transaminasas de acuerdo con lo publicado en la literatura, es decir, una mejor respuesta en pacientes con transaminasas elevadas no influyendo el resto de parámetros valorados.

En la mayoría de los estudios ni la edad ni el sexo influye en la respuesta al IFN (9, 15), aunque el sexo femenino parece responder mejor. En nuestros pacientes HBeAg+ la edad fue significativamente mayor en los pacientes con respuesta mantenida y en los HBeAg⁻, la histología. Tampoco el tipo de IFN, dosis y tiempo de tratamiento fueron predictores de respuesta al igual que Thomas et al, que no encontraron mayor respuesta comparando tres diferentes dosis de IFN (2,5, 3 y 10 MU) (6).

En resumen, en la valoración de la respuesta global al interferón solamente las transaminasas sirvieron para predecir la respuesta, no influyendo el resto de los parámetros, incluyendo la edad y la histología. Considerando el grupo de pacientes HBeAg+, la edad fue significativamente mayor en los respondedores y la histología no influyó en la respuesta.

mientras que en los HBeAg⁻ sólo la histología fue determinante de la respuesta.

Curiosamente encontramos un porcentaje significativamente mayor de pacientes con hepatitis crónica activa en el grupo de no respondedores, al contrario de lo comunicado en la literatura. Pudiera ser debido al escaso número de pacientes o más probablemente a los diferentes criterios histológicos al ser las biopsias interpretadas en diferentes centros y utilizando diferentes índices de actividad.

A largo plazo los objetivos del tratamiento con IFN son prevenir la progresión a cirrosis, el fallo hepático y el desarrollo de un hepatocarcinoma, pero se requieren periodos de tiempo de seguimiento más prolongados (27). Algunos estudios demuestran una mayor supervivencia global y una mayor supervivencia sin complicaciones en pacientes que negativizaron el HBeAg (27-29). El estudio llevado a cabo por el grupo internacional de carcinoma hepatocelular e interferón-alfa (30) demostró que el INF era beneficioso en los pacientes VHC positivos, pero no fue significativo en los portadores del HBsAg.

Existen una serie de situaciones que requieren una consideración especial en los que la eficacia del IFN en la hepatitis B está peor definida. Los niños parecen presentar una tasa de respuesta muy similar a los adultos (31). Los pacientes con *transaminasas* persistentemente normales o muy discretamente elevadas suelen tener una tolerancia inmune al VHB y generalmente tienen alteraciones hepáticas mínimas. Deberían ser monitorizados y no recibir tratamiento, ya que incluso podría inducir activación bioquímica e histológica a pesar de la presencia DNA en suero (32). Los pacientes *inmunodeprimidos* (infección por VIH, insuficiencia renal crónica, trasplantados) raramente responden al tratamiento con IFN debido a los elevados niveles de viremia y a la inmunidad celular deprimida (33). En los pacientes con cirrosis descompensada puede ser peligroso el tratamiento con IFN, ya que puede favorecer serias exacerbaciones de su enfermedad e infecciones bacterianas (34, 35). Si es necesario deberían tratarse los pacientes en estadio A de Child y siempre con una estrecha monitorización comenzando con dosis bajas (34, 35).

En resumen, hemos observado una respuesta mantenida global al IFN del 45% con una tasa de seroconversión a anti-HBe de más del 50% de los pacientes HBeAg⁺ durante el tratamiento y un seguimiento de 6 meses. Ningún paciente seroconvirtió a anti-HBs. Hemos podido identificar las transaminasas como factor predictor de respuesta en el total de pacientes, la edad en el grupo de HBeAg⁺ y la histología en los HBeAg⁻. Sin embargo, son necesarios un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado de los mismos para poder establecer conclusiones más certeras.

El reto del tratamiento en el manejo de la hepatitis crónica por virus B es identificar los pacientes con criterios de respuesta al INF y tratarlos precozmente en el curso de la enfermedad antes del desarrollo de cirrosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perrillo RP. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: past, present and future. *J Hepatol* 1993;17:S56-S63.

2. Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne JJ, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *Engl J Med* 1990; 323:295-301.
3. Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi GJ, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26:1621-5.
4. Fattovich G, Farci P, Rugge M, Brollo L, Mandas A, Pontisso P, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon- α in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584-9.
5. Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
6. Thomas HC, Lok ASE, Carreño V, Farrell G, Tanno H, Pérez V, et al. Comparative study of three doses of interferon- α 2a in chronic active hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 1994;1:139-48.
7. Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318-25.
8. Hoofnagle JH. Therapy of acute and chronic viral hepatitis. *Adv Intern Med* 1994;39:241-75.
9. Di Bisceglie AM, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Baker B, Korenman J, et al. A randomized, controlled trial of recombinant α -interferon therapy for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1887-92.
10. Niederau C, Heintges T, Lange T, Goldmann G, Niederau C, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon- α for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
11. Lau DTY, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon- α . *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
12. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
13. Rizzetto M, Borghesio E. Interferon therapy for chronic hepatitis B and D: an overview. In: Arroyo Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy*. Masson; p. 295-300.
14. Pastore G, Santantonino T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R, Pollice L. Anti-HBe positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992;14:221-5.
15. Gregorio GV, Jara P, Hierro L, Díaz C, De la Vega A, Vegnente A, et al. Lymphoblastoid interferon- α with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996;23:700-7.
16. Di Bisceglie AM, Bergasa NV, Fong TL, Fried MW, Swain M, Baker B, et al. A randomized, controlled trial of recombinant alpha interferon therapy for chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;14:70A.
17. Sarin SK, Guptan RC, Malhotra S, Malhotra V, Banerjee K, Khandekar P. Efficacy of low-dose alpha interferon therapy in HBV-related chronic liver disease in asian indians: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 1996;24:391-6.
18. Janssen HLA, Berk L, Schalm SW, Heijink RA, Hess G, Rossol S, et al. Antiviral effect of prolonged intermittent

- lymphoblastoid alpha interferon treatment in chronic hepatitis B. *Gut* 1992;33:1094-8.
19. Janssen HLA, Schalm SW, Berk L, Man RA, Heijink RA. Repeated courses of α -interferon for treatment of chronic hepatitis type B. *J Hepatol* 1993;17(Supl 3):S47-S51.
 20. Forns X, Ampurdanés S. factores predictivos de respuesta al interferón en la hepatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:388-95.
 21. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon-alpha. *J Hepatol* 1995;22:42-4.
 22. Santantonino T, Milella M, Monno L, Lacovazzi T, Pastore G, Will H. Long-term response to interferon therapy in hepatitis B virus (HBV) pre-C mutants associated chronic hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:S24.
 23. Hadziyannis SJ. Natural course and therapy of anti-HBe-positive chronic hepatitis B. En: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy*. Masson; p. 301-8.
 24. Bozkaya H, Ayola B, Lok ASF. High rate of mutations in the hepatitis B core gene during the immune clearance phase of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1996;24:32-7.
 25. Fattovich G, McIntyre G, Thursz M, Colman K, Giuliano G, Alberti A, et al. Hepatitis virus precore/core variation and interferon therapy. *Hepatology* 1995;22:1355-62.
 26. Ruiz-Moreno M, Camps T, Jiménez J, López R, Castillo I, Bartolomé J, et al. Factors predictive of response to interferon therapy in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995;22:540-4.
 27. Di Bisceglie AM. Long-term outcome of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *H Hepatol* 1995;22(Supl 1): 657.
 28. Weng JB, Koff R, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon- α 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995;122:664-75.
 29. Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997;26:1338-42.
 30. International Interferon-alfa Hepatocellular Carcinoma Study Group. Efecto del interferón-alfa sobre la progresión de la cirrosis a carcinoma hepatocelular: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet (ed esp)* 1998;33:213-7.
 31. Ruiz-Moreno M. Interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995;22:49-51.
 32. Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, López-Alcorcocho JM, Cotonat T, Oliva H, Carreño V. Activation of liver disease in healthy hepatitis B surface antigen carriers during interferon-alpha treatment. *J Med Virol* 1997;53:76-80.
 33. Perrillo RP. Chronic hepatitis B: problem patients (including patients with decompensated disease). *J Hepatol* 1995;22:45-8.
 34. Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon-alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104: 116-21.
 35. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon-alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-16.

ORIGINAL PAPERS

Multicenter retrospective study of response to interferon in chronic hepatitis B

Martín-Vivaldi, R.¹; Nogueras, F.¹; Vignote, M. L.²; Salmerón, J.³; Aguilar, J.⁴; Romero, M.⁵; Andrade, R.⁶; De la Mata, M.⁷; Moreno, J. M.⁸; Pérez, J.⁹; García, G.¹⁰; López de Hierro, M.¹¹; Gómez, F.¹; Palacios, A.¹; Otero, S.⁴; Suárez, E.⁵; Poyatos, A.², and Quintero, D.³

¹Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Granada. ²Hospital Provincial de Córdoba. ³Hospital Clínico Universitario. Granada. ⁴Hospital «Virgen del Rocío». Sevilla. ⁵Hospital de «Valme». Sevilla. ⁶Hospital Universitario «Virgen de la Victoria». Málaga. ⁷Hospital «Reina Sofía». Córdoba. ⁸Hospital de Puerto Real. Cádiz. ⁹Hospital «Nuestra Señora de la Merced». Osuna (Sevilla). ¹⁰Hospital «Costa del Sol». Marbella (Málaga).

ABSTRACT

Aim: The only agent known to have a lasting beneficial effect in chronic hepatitis B is interferon alpha, which achieves long-term remission in 25-40% of the patients. The goals of treatment are to induce clearance of HBV DNA from serum, to return serum aminotransferases to normal, and to improve histological findings in the liver. The most important factors predictive of response to treatment are high serum aminotransferases levels, low serum HBV DNA concentrations, and active histologic changes on liver biopsy. The aim of this study was to assess the response to interferon alpha in patients with chronic hepatitis B and to analyze the factors predictive of response.

Methods: we conducted a multicenter retrospective study to investigate the effect of interferon treatment in 132 patients with chronic hepatitis B in overall terms and based on HBeAg, and factors predictive of response.

Results: a overall sustained response was noted in 59 of 132 interferon-treated patients (45%) and 61 patients were nonresponders (46%). 12 patients relapsed (9%). None of the patients had negative HBsAg. No difference was observed in the response rate between the two treatment groups (HBeAg-positive and HBeAg-negative patients). Overall, high initial levels of serum AST and ALT predicted a good response. Age and liver biopsy findings were factors predictive of response in HBeAg positive and HBeAg-negative patients respectively. Sex, epidemiological factors, treatment and type of virus did not correlate with the response to interferon.

Conclusions: a sustained response to interferon alpha was observed in 45% of the patients with chronic hepatitis B. HBeAg seroconversion was found in up to 50% of HBeAg-positive patients. None of the patients had negative HBsAg. Overall, the response rate was higher in patients with high pretreatment serum aminotransferase levels. Age was the predictive factor in HBeAg-positive patients, and histologi-

cal features were predictive in the HBeAg-negative group. However, further studies in a larger patient population are necessary to obtain well substantiated conclusions.

Key words: interferon, chronic hepatitis B.

Martín-Vivaldi R, Nogueras F, Vignote ML, Salmerón J, Aguilar J, Romero M, Andrade R, De la Mata M, Moreno JM, Pérez J, García G, López de Hierro M, Gómez F, Palacios A, Otero S, Suárez E, Poyatos A, Quintero D. Multicenter retrospective study of response to interferon in chronic hepatitis B. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92: 567-72.

INTRODUCTION

Hepatitis B virus (HBV) infection is a worldwide problem. Chronic hepatitis B is a serious, progressive liver disorder and a major cause of death associated mainly with complications arising from cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Progression of the liver disease appears to be related to hepatitis B virus replication.

The goals of therapy for chronic hepatitis B are to induce clearance of HBV DNA from serum, to return serum aminotransferases to normal, and to improve the histological characteristics of the liver with a view to preventing progression to cirrhosis or the development of hepatocellular carcinoma.

The most widely studied agent for the treatment of hepatitis B is interferon, which is a good therapeutic option because of its antiviral and immunomodulatory properties (1). Interferon-alpha has been the most widely investigated agent to date. Several clinical trials have demonstrated that interferon alpha is effective in selected patients (2-6), and that interferon-alpha increases the rate of loss of markers of viral replication (7). The optimal therapeutic dosage is 5-10 million units (MU) of interferon alpha three times weekly for 4-6 months (8). The rate of response, defined as normalization of serum ALT and the loss of detectable HBV DNA in serum, is no more than 40% under the most favorable baseline conditions (range: 25-40%) (2, 3, 5, 6, 9). Long-term studies should aim to show whether this treatment modifies the na-

Correspondence:
F. NOGUERAS LÓPEZ. Avda. Dr. Olóriz, 27, 1.º B. 18012 Granada.

Received: 8-IX-99
Accepted: 6-VI-00.

tural course of the liver disease and is associated with increased survival (10, 11).

Factors predictive of response to interferon alpha in patients with chronic hepatitis B are high initial aminotransferases levels (> 200 U/l), low initial HBV DNA levels (< 100 pg/ml), short duration of chronic active hepatitis according to liver biopsy findings, and absence of anti-HIV or other serious medical disorders (12).

When selecting patients with chronic hepatitis B as candidates for treatment, it should be further considered that the rate of response is higher in HBeAg-positive (HBeAb+) patients than in HBeAg-negative patients (HBeAg-) infected with the precore mutant form of the virus (12-14).

The aim of this study was to assess the response to interferon alpha in patients with chronic hepatitis B and to determine the factors that predicted response, both in overall terms and on the basis of HBeAg positivity.

PATIENTS AND METHODS

We initiated a retrospective multicenter study to determine the efficacy of interferon alpha in chronic hepatitis B. Ten centers participated in this study: the Hospital Universitario «Virgen de las Nieves», Granada; Hospital Provincial de Córdoba in Córdoba; Hospital Universitario «San Cecilio», Granada; Hospital «Virgen del Rocío», Seville; Hospital Universitario de «Valme», Seville; Hospital Universitario «Virgen de la Victoria», Málaga; Hospital Universitario de Puerto Real, Cádiz; Hospital Universitario «Reina Sofía», Córdoba; Hospital «Nuestra Señora de la Merced» in Osuna (Seville province), and Hospital «Costa del Sol» in Marbella (Málaga province).

A total of 132 patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alpha were evaluated. Inclusion criteria were: elevated serum levels of alanine aminotransferase (1-5-fold the upper limit of normal), presence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) in serum, positive tests for HBeAg and hepatitis B virus (HBV) DNA and evidence of chronic hepatitis B on liver biopsy. Patients were excluded if they tested positive for antibody to hepatitis D virus, hepatitis C virus or human immunodeficiency virus. Patients with serum markers of autoimmunity and other known causes of liver damage (metabolic, autoimmune or genetic causes) were also excluded.

Patients were followed with clinical, biochemical and virological (HBsAg, HBeAg, anti-HBe, HBV DNA, anti-HDV) assessment during therapy and for at least 6 months after interferon was stopped. Data were recorded with a specifically-designed form, and age, sex, epidemiological features (surgical procedures, blood transfusion, drug addiction, tattoos), histological findings and the schedule of interferon treatment were also noted.

Liver biopsy showed chronic progressive hepatitis (CPH) in 30 patients (23%), chronic active hepatitis (CAH) in 96 (73%), and cirrhosis in 4%.

Ninety-three patients received IFN-alpha-2a, 15 patients were treated with lymphoblastoid interferon alpha and 24 with recombinant interferon alpha-2b. The mean duration of

treatment was 7.5 ± 3 months (range: 2-12 months). The total dose of interferon was 664 ± 336 MU.

A complete response was defined as sustained disappearance of HBV DNA and normalization of the serum alanine aminotransferase concentration during therapy and for at least 6 months after interferon was stopped. A lack of response was defined as the persistence of HBV DNA during or at the end of therapy with no reduction in HBeAg and no modification of serum alanine aminotransferase concentration. Reactivation was defined as the reappearance of HBeAg, HBV DNA or both during posttreatment follow-up.

Bivariate analysis was used to analyze the factors predictive of response to interferon therapy. The chi-squared test was used for qualitative variables and Student's *t* test was used to compare independent variables.

RESULTS

Mean age was 35.23 ± 11 years (range: 15-60 years). 80 patients were men (61%) and 52 were women (39%). Sixty-five patients (49%) were HBeAg+ and 51% were HBeAg-.

The response to interferon was analyzed both for the entire patient sample and separately for HBeAg+ and HBeAg- patients. Among the 132 patients treated with interferon, 59 (45%) had a sustained response, 61 (46%) were nonresponders and 12 (9%) were relapsers (Fig. 1). No patient became HBsAg-negative during treatment.

Among HBeAg+ patients, 30 (46%) had a sustained response, 32 (49%) were nonresponders and 3 (5%) were relapsers. HBeAg-negative patients had a similar response rate: sustained response in 29 (43%), no response in 29 (43%) and relapse in 14% (Fig. 2). However, due to the small number of cases in the group of relapsers, only two groups of patients were used for comparison: nonresponders (61) and patients with sustained response (59). These two response groups were compared with respect to age, sex, epidemiological characteristics, basal AST and ALT concentrations, HBV DNA concentration, HBV markers, histological activity, dose, duration and type of interferon.

Overall, ALT levels were significantly higher in responders than in nonresponders. Only alanine aminotransferase concentration was significantly associated with response (table I).

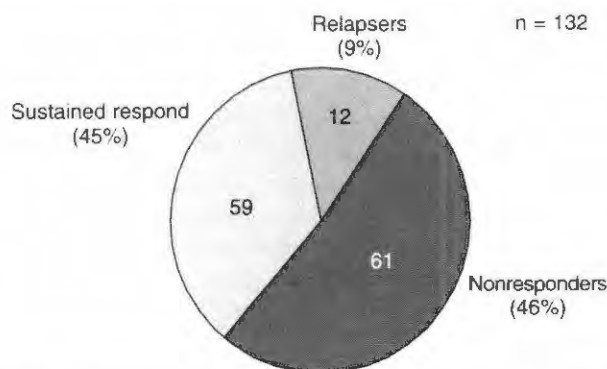


FIG. 1.—Overall response to interferon in patients with chronic hepatitis due to hepatitis B virus.

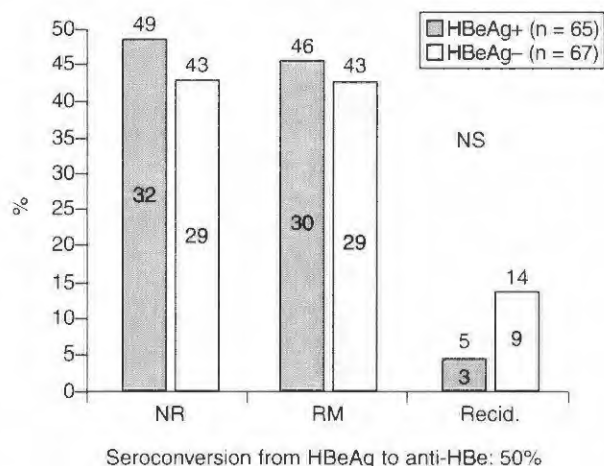


FIG. 2.—Response to interferon in patients with chronic hepatitis due to hepatitis B virus, according to HBeAg positivity.

In HBeAg+ patients, mean age was higher among responders (34.6 ± 28.2 ; $p < 0.02$) (table II). In the HBeAg- group, histological activity reflected a good response to therapy (response was better in patients with CPH than in those with CAP; $p < 0.01$) (table III). Age, sex, epidemiological characteristics, type of interferon, dose and type of HBV virus were not significantly associated with favorable or unfavorable response to treatment.

DISCUSSION

Chronic HBV infection, an important health problem worldwide, can lead to liver cirrhosis and hepatocellular

TABLE II
Characteristics of HBeAg-positive patients according to response to interferon

Characteristics	No response (n = 32) (%)	Response (n = 30) (%)	P
Sex (M/F)	19/13	14/16	ns
Age (years)	28.2 ± 9.1	34.6 ± 12	0.02
Baseline AST (U/l)	61 ± 36	85 ± 82	ns
Baseline ALT (U/l)	104 ± 87	142 ± 143	ns
Biopsy findings:			
— CPH/CAP	12 (48)/19 (56)	13 (52)/15 (44)	ns
Baseline HBV DNA	1,289	947	ns
Type of interferon:			
— Alpha-2a	24 (56)	19 (44)	ns
— Lymphoblastoid	3 (43)	4 (57)	ns
— Alpha-2b	5 (42)	7 (58)	ns
Total IFN dose	565 ± 228	652 ± 289	ns
Treatment duration (months)	6.2 ± 2.4	6.8 ± 2.6	ns

ns: not significant. CPH: chronic progressive hepatitis. CAH: chronic active hepatitis. IFN: interferon.

carcinoma, and is associated with high morbidity and mortality. The most extensively evaluated therapeutic agent is interferon alpha. Indications for therapy are elevated serum aminotransferase levels, HBsAg, HBeAg and HBV DNA positivity, and chronic hepatitis on liver biopsy (12).

The optimal dose of interferon and the optimal duration of treatment have been controversial, although current recom-

TABLE I
Patients characteristics according to response to interferon

Characteristic	No response (n = 61) (%)	Response (n = 59) (%)	P
Sex (M/F)	41/20	33/26	ns
Age (years)	34.4 ± 11	35.9 ± 11	ns
Baseline AST (U/l)	73 ± 53	96 ± 97	0.02
Baseline ALT (U/l)	122 ± 102	173 ± 170	0.008
Biopsy:			
— CPH/CAH	12 (40)/48 (56)	18 (60)/37 (43)	ns
Baseline HBV DNA	879	741	ns
Interferon type:			
— Alpha-2a	46 (56)	36 (44)	ns
— Lymphoblastoid	6 (40)	9 (60)	ns
— Alpha-2b	9 (39)	14 (61)	ns
Total IFN dose	667 ± 393	655 ± 285	ns
Treatment duration (months)	7.4 ± 3	7.4 ± 2.8	ns

ns: no significant. CPH: chronic progressive hepatitis. CAH: chronic active hepatitis. IFN: interferon.

TABLE III
Characteristics of HBeAg-negative patients according to response to interferon

Characteristic	No response (n = 29) (%)	Response (n = 29) (%)	P
Sex (M/F)	22/7	19/10	ns
Age (years)	41.2 ± 9.8	37.2 ± 10	0.02
Baseline AST (U/l)	86 ± 66	107 ± 101	ns
Baseline ALT (U/l)	143 ± 113	206 ± 191	ns
Biopsy findings:			
— CPH/CAH	0 (0)/29 (57)	5 (100)/22 (43)	0.01
Basal HBV DNA	61	175	ns
Type of interferon:			
— Alpha-2a	22 (56)	17 (44)	ns
— Lymphoblastoid	3 (38)	5 (63)	ns
— Alpha-2b	4 (36)	7 (64)	ns
Total INF dose	780 ± 498	659 ± 285	ns
Treatment duration (months)	9 ± 3	8 ± 3	ns

ns: not significant. CPH: chronic progressive hepatitis. CAH: chronic active hepatitis. IFN: interferon.

mendations are for 5-10 MU interferon-alpha three times per week for 4-6 months.

We observed a sustained response in 45% of the patients treated with interferon; this figure is similar to the rates reported by others (25-45%) (2, 9). Seroconversion from HBeAg to anti-HBe and disappearance of HBV DNA have been reported in 40% of interferon-treated patients, a proportion similar to that in our patients and significantly higher than the rates in untreated control patients (6, 9, 15, 16) or the rate of spontaneous seroconversion (5-10%) (1, 7).

Fifteen randomized controlled studies involving a total of 837 chronic HBV carriers who were positive for HBeAg were identified in a meta-analysis. Patients were treated with interferon-alpha for at least 3 months and followed for at least 6 months after the end of therapy (5). Negativization of HBsAg, HBeAg and HBV DNA occurred more often in interferon-treated patients than in controls (7.8, 33, and 37% vs 1.8, 12 and 17%, respectively). Interferon also had a significant effect on the development of antibodies to HBsAg (anti-HBs) and HBeAg (anti-HBe) and on the normalization of alanine aminotransferase levels (5). Higher doses of interferon have been shown to be more effective but are associated with more adverse effects. Treatment for 6 months could not be shown to be more effective than treatment for 3 months (5).

Our study demonstrated seroconversion from HBeAg to anti-HBe in half of the HBeAg+ patients during treatment and for at least 6 months after treatment had ended. Hepatitis B virus DNA in serum became undetectable in 47% of the patients treated. However, HBsAg did not become negative in any of the patients. Only 5-10% of the patients given interferon completely cleared HBsAg within the first year after the end of therapy. The low seroconversion rates could be due to integration of HBV DNA during the replication phase of HBV infection (1, 9, 17, 18). The presence of HBsAg may persist for years after HBeAg has disappeared.

Seroconversion rates from HBsAg to anti-HBs increase to 70% at 4 years. Some patients have HBV DNA sequences in the liver for months or even years after treatment.

Several studies demonstrated that prolonged intermittent lymphoblastoid interferon therapy resulted in HBeAg seroconversion and negativization of serum HBV DNA in 55% of the patients, and in HBsAg seroconversion in 12.5% (18). These findings imply that interferon treatment is not successful in up to half of the cases. Repeated courses of interferon in patients who did not respond to previous courses of interferon are not successful (19).

Patients with hepatitis B caused by mutant HBV strains usually have persistent or intermittent elevations in serum aminotransferases, and they tend to develop progressive liver disease and its complications, including cirrhosis. These patients have detectable levels of HBV DNA in serum with antibody to HBeAg (20).

Sustained response rates in HBeAg- patients are lower than in HBeAg+ patients. Response rates at the end of treatment are 70-90%, but most patients relapse (75-80%) (14, 21-25). Only 10-20% of all patients treated with interferon show a sustained clinical and virological response 12-24 months after treatment (21). No significant differences between HBeAg- and HBeAg+ patients was found in the sus-

tained response rate (49% vs 47%). Our results contrast with those of Fattovich et al (4), who reported hepatitis B virus DNA negativity and ALT normalization in 53% of the patients who received treatment and in 17% of the control subjects, with a low relapse rate (27%). These findings probably reflected the young age of the patients, the fact that only 8% of them had cirrhosis at presentation, and the use of induction therapy with high doses of interferon in the first month.

Forty-two HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B were randomly assigned to receive interferon alpha for 24 months or no therapy in a study by Lampertico et al (3). One third of the treated patients became negative for HBV DNA in serum, but the high dose used (6 MU) was associated with major side effects.

Factors predictive of response to interferon therapy in patients with chronic hepatitis B include elevated pretreatment serum aminotransferase levels (> 200 U/l) (9, 16, 26), lower baseline serum levels of HBV DNA (< 100 pg/ml) (the HBV DNA level before treatment was found to be the most important independent predictor of response) (15), and greater histological activity (15, 26). Furthermore, short duration of the disease and absence of immune disorders such as HIV infection, chronic kidney failure or transplantation are associated with a good response (12).

Overall, we observed significantly higher levels of alanine aminotransferase concentrations in responders, in agreement with previous studies. Age and sex were not significantly associated with treatment response (9, 15), although women appear to respond more frequently than men.

Among HBeAg+ patients, mean age was significantly greater in patients with a sustained response. In HBeAg- patients only histological profile was predictive of response. As in other studies, none of the other variables (type of interferon, dose and duration of treatment) were predictive of response. Thomas et al (6) showed that the response rate was similar in groups of patients treated with different doses of interferon (2.5, 3 and 10 MU).

Several studies document that remission after interferon therapy is associated with improved overall survival and survival without complications in patients in whom HBeAg titers became negative (27-29).

The International Interferon-Alpha Hepatocellular Carcinoma Study Group (30) has shown that interferon was effective in chronic hepatitis C, but not in HBsAg+ patients.

There are several groups of problem patients for whom more information on treatment efficacy is needed. The response rate in children is similar to that in adults (31). Patients who have persistently normal or mild ALT elevations have generally milder histological lesions in the liver. Interferon alpha should not be given to HBsAg carriers with normal ALT levels irrespective of the presence of chronic hepatitis or serum HBV DNA (32).

In patients who are immunosuppressed (HIV infection, chronic renal failure or those undergoing organ transplantation) the response is poor because of high-level viremia and depressed cell-mediated immunity (33). Hepatic decompensation is a contraindication for treatment in patients with chronic hepatitis B because potentially lethal side-effects such as serious bacterial infection and flare-up of hepatitis have

been described (34, 35). Low-dose interferon therapy can be of benefit at the stage of well-compensated cirrhosis (Child's class A) with strict monitoring.

In summary, we observed a sustained overall response to interferon treatment in 45% of the patients included in this multicenter study. Interferon therapy resulted in HBeAg seroconversion in up to 50% of the patients during treatment and at least 6 months posttreatment. Negativization of HBsAg titers was not seen in any patient. In general, aminotransferase level before treatment was found to be a predictive factor of response. Age was a predictive factor in the HBeAg+ group, and histologic features of the liver were predictive in the HBeAg- group. However, long-term follow-up will be required to obtain firm conclusions. The challenge of therapy in patients with chronic hepatitis B is to identify factors that will predict response to interferon in order to begin treatment as soon as possible.

REFERENCES

- Perrillo RP. Antiviral therapy of chronic hepatitis B: past, present and future. *J Hepatol* 1993;17:S56-S63.
- Perrillo RP, Schiff ER, Davis GL, Bodenheimer HC, Lindsay K, Payne JJ, et al. A randomized, controlled trial of interferon alfa-2b alone and after prednisone withdrawal for the treatment of chronic hepatitis B. *Engl J Med* 1990;323:295-301.
- Lampertico P, Del Ninno E, Manzin A, Donato MF, Rumi MG, Lunghi GJ, et al. A randomized, controlled trial of a 24-month course of interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis B who had hepatitis B virus DNA without hepatitis B e antigen in serum. *Hepatology* 1997;26:1621-5.
- Fattovich G, Farci P, Rugge M, Broilo L, Mandas A, Pontisso P, et al. A randomized controlled trial of lymphoblastoid interferon- α in patients with chronic hepatitis B lacking HBeAg. *Hepatology* 1992;15:584-9.
- Wong DKH, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1993;119:312-23.
- Thomas HC, Lok ASF, Carreño V, Farrell G, Tanno H, Pérez V, et al. Comparative study of three doses of interferon- α 2a in chronic active hepatitis B. *J Viral Hepatitis* 1994;1:139-48.
- Hoofnagle JH, Peters M, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human alpha-interferon in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1988;95:1318-25.
- Hoofnagle JH. Therapy of acute and chronic viral hepatitis. *Adv Intern Med* 1994;39:241-75.
- Di Bisceglie AM, Fong TL, Fried MW, Swain MG, Baker B, Korenman J, et al. A randomized, controlled trial of recombinant α -interferon therapy for chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1887-92.
- Niederer C, Heintges T, Lange T, Goldmann G, Niederer C, Mohr L, et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon-alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996;334:1422-7.
- Lau DTY, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon-alfa. *Gastroenterology* 1997;113:1660-7.
- Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-56.
- Rizzetto M, Borghesio E. Interferon therapy for chronic hepatitis B and D: an overview. In: Arroyo Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy.* Masson; p. 295-300.
- Pastore G, Santantonino T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R, Pollice L. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992;14:221-5.
- Gregorio GV, Jara P, Hierro L, Diaz C, De la Vega A, Vegente A, et al. Lymphoblastoid interferon-alfa with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicenter controlled trial. *Hepatology* 1996;23:700-7.
- Di Bisceglie AM, Bergasa NV, Fong TL, Fried MW, Swain M, Baker B, et al. A randomized, controlled trial of recombinant alpha interferon therapy for chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991;14:70A.
- Sarin SK, Guptan RC, Malhotra S, Malhotra V, Banerjee K, Khandekar P. Efficacy of low-dose alpha interferon therapy in HBV-related chronic liver disease in asian indians: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 1996;24:391-6.
- Janssen HLA, Berk L, Schalm SW, Heijtkink RA, Hess G, Rossol S, et al. Antiviral effect of prolonged intermittent lymphoblastoid alpha interferon treatment in chronic hepatitis B. *Gut* 1992;33:1094-8.
- Janssen HLA, Schalm SW, Berk L, Man RA, Heijtkink RA. Repeated courses of α -interferon for treatment of chronic hepatitis type B. *J Hepatol* 1993;17(Supl 3):S47-S51.
- Forns X, Ampurdanés S. factores predictivos de respuesta al interferón en la hepatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:388-95.
- Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Capalbo M, Barbera C, Bonino F. Treatment of chronic anti-HBe-positive hepatitis B with interferon-alpha. *J Hepatol* 1995;22:42-4.
- Santantonino T, Milella M, Monno L, Lacovazzi T, Pastore G, Will H. Long-term response to interferon therapy in hepatitis B virus (HBV) pre-C mutants associated chronic hepatitis. *J Hepatol* 1994;21:S24.
- Hadziyannis SJ. Natural course and therapy of anti-HBe-positive chronic hepatitis B. In: Arroyo V, Bosch J, Bruguera M, Rodés J, eds. *Therapy in liver diseases. The pathophysiological basis of therapy.* Masson; p. 301-8.
- Bozkaya H, Ayola B, Lok ASF. High rate of mutations in the hepatitis B core gene during the immune clearance phase of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 1996;24:32-7.
- Fattovich G, McIntyre G, Thursz M, Colman K, Giuliano G, Alberti A, et al. Hepatitis virus precore/core variation and interferon therapy. *Hepatology* 1995;22:1355-62.
- Ruiz-Moreno M, Camps T, Jiménez J, López R, Castillo I, Bartolomé J, et al. Factors predictive of response to interferon therapy in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995;22:540-4.
- Di Bisceglie AM. Long-term outcome of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B. *H Hepatol* 1995;22(Supl 1):657.
- Wong JB, Koff R, Tine F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon- α 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med* 1995;122:664-75.
- Fattovich G, Giustina G, Realdi G, Corrocher R, Schalm SW. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-positive patients with compensated cirrhosis treated with interferon alfa. *Hepatology* 1997;26:1338-42.

30. International Interferon-alfa Hepatocellular Carcinoma Study Group. Efecto del interferón-alfa sobre la progresión de la cirrosis a carcinoma hepatocelular: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet (ed esp)* 1998;33:213-7.
31. Ruiz-Moreno M. Interferon treatment in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995;22:49-51.
32. Rodríguez-Iñigo E, Bartolomé J, López-Alcorcocho JM, Cotonat T, Oliva H, Carreño V. Activation of liver disease in healthy hepatitis B surface antigen carriers during interferon-alpha treatment. *J Med Virol* 1997;53:76-80.
33. Perrillo RP. Chronic hepatitis B: problem patients (including patients with decompensated disease). *J Hepatol* 1995;22:45-8.
34. Hoonagle JH, Di Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon-alfa for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993;104:116-21.
35. Perrillo R, Tamburro C, Regenstein F, Balart L, Bodenheimer H, Silva M, et al. Low-dose, titratable interferon-alfa in decompensated liver disease caused by chronic infection with hepatitis B virus. *Gastroenterology* 1995;109:908-16.

Artículos originales publicados en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (1993-1998): autoría, demora en la publicación y referencias bibliográficas

Acea Nebril, B.; Figueira Moure, A., y Gómez Freijoso, C.

Servicio de Cirugía General «A», Hospital «Juan Canalejo», A Coruña.

RESUMEN

OBJETIVO: estudiar la evolución de la autoría, la demora en la publicación y las referencias bibliográficas en los artículos originales de la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (REED) desde 1993 a 1998.

METODOLOGÍA: estudio descriptivo longitudinal retrospectivo de 359 artículos originales publicados en la REED entre 1993-1998. Se estudiaron las siguientes variables: número de autores (índice de firmas/trabajo), procedencia institucional (servicios hospitalarios), demora de la publicación (intervalo entre la aceptación y la publicación), número, tipo de referencias bibliográficas (géneros documentales e idioma) y grado de obsolescencia (índices de Price, Burton y Kleber).

RESULTADOS: el índice firmas/trabajo sufrió un incremento paulatino desde 1993 (5,9 autores por artículo) hasta 1998 (6,9 autores por artículo), al igual que la demora en la publicación del original que se elevó de 251 días en 1993 a 436 días en 1998 ($p < 0,0001$). Fueron analizadas un total de 9.075 referencias, siendo el inglés el principal idioma utilizado, seguido del español (10,7%), cuya utilización disminuyó desde 1993 (12,5%) a 1998 (8,7%). El semiperíodo de las referencias fue de 7 años y el índice de Price se situó en el 41,5% y se apreció un incremento paulatino en el envejecimiento de las referencias durante el periodo a estudio ($p < 0,0001$).

CONCLUSIONES: aunque las variables bibliométricas de la REED son similares a las encontradas en otras revistas nacionales, el presente estudio pone en evidencia variaciones en los parámetros analizados durante los años 1993-1998 y que pueden resumirse en un incremento del número de autores por artículo, una mayor demora en la edición, una disminución en la citación nacional y un incremento de la obsolescencia de las referencias empleadas.

Palabras clave: *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, referencias bibliográficas, indicadores bibliométricos, publicación, autoría, revistas, España, gastroenterología.

Acea Nebril B, Figueira Moure A, Gómez Freijoso C. Original articles published in *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (1993-1998), authorship, interval between acceptance and publication and bibliographic references. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:573-9.

INTRODUCCIÓN

Las revistas biomédicas constituyen un elemento indispensable en la comunicación científica (1, 2). La *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (REED), órgano oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva, ha experimentado en los últimos años importantes cambios en su contenido y proyección internacional, circunstancias que la han convertido en un medio de comunicación representativo, tanto en la comunidad científica española dedicada al estudio de las enfermedades digestivas (2-5) como a nivel internacional (4, 6-8). Una primera aproximación la ha constituido el reciente estudio de López-Cózar et al (6), en donde quedan expuestos los datos de la REED referentes a su calidad editorial, difusión e indicadores bibliométricos, en una muestra de artículos publicados entre 1996 y 1997. A pesar de estos datos creemos justificado un nuevo estudio en donde se analicen un periodo mayor de tiempo y las características de las referencias bibliográficas, en la línea de otras revistas científicas del ámbito de la patología digestiva, tanto nacionales (9-18) como extranjeras (19).

El objetivo del presente estudio es analizar en la REED los siguientes factores: primero, el nivel de colaboración científica a partir del estudio del índice de coautoría y el grado de colaboración interdisciplinar. Segundo, conocer la eficacia del proceso editorial de la REED a partir del análisis del intervalo entre la aceptación y la publicación del original. Finalmente, el tercer objetivo es identificar las características de las fuentes de información en las que se apoyan los autores que publican en la REED a partir del análisis de las referencias bibliográficas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo longitudinal de carácter retrospectivo de los artículos originales publicados en la REED

Correspondencia:

BENIGNO ACEA NEBRIL, Plaza del Exilio, 3, 1.º A, 15179 Santa Cruz de Oleiros (A Coruña).

Recibido: 10-III-99.

Aceptado: 5-VI-00.

entre 1993 y 1998. Se analizan 359 artículos originales y 9.075 referencias bibliográficas. Fueron excluidos de este estudio el monográfico sobre motilidad esofágica (*Rev Esp Enferm Digest* 1997; 89 [monográfico]) y los números 10, 11 y 12 del volumen 90 de 1998, estos últimos no publicados durante la elaboración del presente artículo. A partir de este material se han efectuado los siguientes estudios:

Estudio de la autoría y edición

Coautoría. Se aplicó el índice firmas/trabajo (número medio de autores por artículo).

- *Procedencia institucional.* Se ha registrado la filiación institucional de los autores al nivel del servicio clínico al que declaran estar adscritos a fin de averiguar su procedencia y las tasas de colaboración institucional (número medio de servicios por artículo).
- *Demora en la publicación.* Fue definida por el periodo de tiempo transcurrido entre la recepción del manuscrito, según la fecha oficial que consta en el artículo y su publicación.

Análisis del consumo de información

Se llevó a cabo mediante el estudio de cada una de las referencias bibliográficas encontradas en los artículos publicados, y a partir de las mismas se establecieron los siguientes parámetros:

- *Tipo de documento.* Fueron clasificados en revistas científicas o publicaciones de carácter periódico, libros, actas de congresos o monografías pertenecientes a reuniones científicas y tesis doctorales.
- *Índice de aislamiento.* Tras establecer el país de origen de la referencia se calculó el llamado índice de aislamiento, un parámetro bibliométrico resultante del cociente entre el número de referencias bibliográficas a publicaciones nacionales y el total de la muestra.
- *Índice de autocitación.* Para la autocitación de la revista y autores se estableció el cociente entre número

de referencias de la revista y del autor del artículo y el número de referencias totales, respectivamente.

- *Estudio de la obsolescencia.* El conocimiento del grado de antigüedad de las referencias se estableció a través de dos indicadores:
 - *Semiperiodo de Burton y Kebler.* Definido como la mediana de la distribución de las referencias de un conjunto de artículos ordenadas por antigüedad. Se identifica de esta forma el tiempo durante el cual fueron publicadas la mitad de las citas analizadas.
 - *Índice de Price.* Definido como el porcentaje de referencias con menos de 5 años de antigüedad.
- *Método estadístico.* El cálculo del índice de firmas/trabajo, número medio de servicios por artículo, tiempo de demora en la publicación y el número medio de referencias por artículo se expresan con sus valores medios y desviación estándar. Los análisis longitudinales (coautoría, número de servicios por artículo, demora, número medio de referencias, tipo documental, índices de aislamiento y envejecimiento) han sido valorados a través de un análisis de varianza (ANOVA) y se consideraron estadísticamente significativas diferencias de p menor de 0,05. Para el registro de los datos y su análisis estadístico se confeccionó una base de datos gestionada a partir del paquete estadístico SPSS 6.1.3 para Windows (SPSS Inc, 1995*).

RESULTADOS

Estudio de la coautoría y la demora en la publicación

Tal como expone la tabla I, se produjo un incremento paulatino en el índice de firmas/trabajo y en número de servicios/artículo, este último en los límites de la significación estadística. Los servicios de Cirugía General y de Digestivo fueron los reponsables de algo más de la mitad de originales publicados y se vieron involucrados en la mayoría de las auto-

TABLA I
Distribución anual de la autoría, demora en la publicación y autocitación del autor

	Número originales	Número autores	Índice firmas/trabajo	Número de servicios	Demora publicación (días)	Autocitación del autor (%)
1993	72	426	5,9 ± 2,0	1,4 ± 0,5	251,5 ± 111,2	1,6
1994	74	454	6,1 ± 2,0	1,3 ± 0,6	233,5 ± 64,5	1,6
1995	65	386	5,9 ± 2,2	1,6 ± 0,7	250,7 ± 58,4	0,9
1996	62	402	6,4 ± 2,0	1,5 ± 0,6	287,0 ± 50,5	1,4
1997	48	297	6,1 ± 2,6	1,5 ± 0,7	362,6 ± 30,8	1,3
1998*	37	242	6,5 ± 1,7	1,8 ± 1,1	436,8 ± 98,0	1,6
Total	359	2.207	6,1 ± 2,1	1,5 ± 0,7	289,2 ± 98,0	1,4
Significación estadística			NS	NS (p < 0,06)	p < 0,0001	

*En el año 1998 los datos hacen referencia a los números 1-9. NS: no significativo.

TABLA II
Distribución de los servicios responsables de la autoría

Servicios	Número	Porcentaje
Cirugía General y Digestiva	105	29,2
Digestivo	86	24,0
Cirugía General y Digestiva + Anatomía Patológica	31	8,6
Cirugía General y Digestiva + Digestivo	14	3,9
Digestivo + Medicina Interna	14	3,9
Digestivo + Anatomía Patológica	9	2,5
Medicina Interna	9	2,5
Digestivo + Radiología	9	2,5
Digestivo + Anatomía Patológica + Microbiología	8	2,2
Digestivo + Infecciosas	7	1,9
Cirugía General y Digestiva + Radiología	6	1,7
Anatomía Patológica	5	1,4
Grupo Multicéntrico	5	1,4
Cirugía General y Digestiva + Digestivo + Anatomía Patológica	4	1,1
Anatomía Patológica + Medicina Interna	4	1,1

rias asociadas (tabla II). Al mismo tiempo se constató un incremento en la demora de publicación que fue más intensa en los dos últimos años (1997-1998), resultados que fueron estadísticamente significativos.

Análisis del consumo de información

— *Tipo de documento.* La revista científica constituyó el principal elemento de referencia bibliográfica (92%) en una proporción que no varió en el periodo a estudio

(tabla III), con escasa repercusión de actas de congreso y tesis.

— *Índice de aislamiento.* Las revistas americanas e inglesas formaron el principal núcleo bibliográfico, seguidas en tercer lugar de las publicaciones nacionales (tabla IV). Así, las referencias nacionales supusieron el 10,7% en el total de la bibliografía revisada, pero con una clara tendencia a la baja que sitúa el índice de aislamiento en el 8,7% durante el año 1998. Esta tendencia también se manifestó en el número de referencias nacionales por artículo y en la proporción de artículos con alguna referencia nacional (tabla V).

— *Índice de autocitación.* Se observó un fenómeno similar al anterior con una clara tendencia a la baja tanto en la autocitación de la REED (3,4%) como del autor (1,4%).

— *Estudio de la obsolescencia.* Durante el periodo 1993-1998 se hizo patente un envejecimiento progresivo de las referencias bibliográficas de la REED. La antigüedad media de sus referencias fue de 8,8 años, con un incremento estadísticamente significativo durante el periodo estudiado. Los semiperíodos se situaron entre 6 y 7 años (tabla VI). Sin embargo, ha sido muy llamativo el estudio del índice de Price (porcentaje de referencias de menos de 5 años), que se situaba en el 41,9% en 1993 para disminuir drásticamente al 23,8% durante 1998.

DISCUSIÓN

El estudio de la autoría y del consumo de la información constituyen un importante elemento para la valoración de las publicaciones científicas, una circunstancia que ha impulsado diferentes estudios bibliométricos en revistas médicas nacionales durante la presente década (9-16, 20-22) y que han sido resumidos en la tabla VII. Las características más reseñables de la REED respecto a otras revistas nacionales se

TABLA III
Distribución anual de las referencias y tipos documentales

	Número referencias	Referencias/original	Tipo de documento			
			Revista científica n (%)	Libro n (%)	Actas de congresos n (%)	Tesis doctoral n (%)
1993	1.729	24,0 ± 9,2	1.574 (91,0)	128 (7,4)	30 (1,7)	9 (<1)
1994	1.740	23,5 ± 10,9	1.611 (92,5)	102 (5,8)	21 (1,2)	6 (<1)
1995	1.748	26,8 ± 12,1	1.616 (92,4)	81 (4,6)	17 (<1)	9 (<1)
1996	1.664	26,8 ± 13,1	1.528 (91,8)	90 (5,4)	34 (2,0)	2 (<1)
1997	1.280	26,6 ± 14,7	1.206 (94,2)	49 (3,8)	23 (1,7)	0
1998*	914	24,0 ± 11,8	854 (93,4)	54 (5,9)	2 (<1)	4 (<1)
Total	9.075	25,2 ± 11,9	8.389 (92,4)	504 (5,5)	127 (1,3)	30 (<1)
Significación estadística		NS	NS	NS	NS	NS

*En el año 1998 los datos hacen referencia a los números 1-9. NS: no significativo.

TABLA IV
Distribución de las referencias según su nacionalidad

País	Número	Porcentaje
Estados Unidos	4.748	52,3
Reino Unido	1.479	16,2
España	853	9,3
Alemania	234	2,5
Noruega	199	2,1
Francia	177	1,9
Holanda	125	1,3
Suiza	107	1,1
Italia	97	1,0
Otros	1.056	11,6

centran en la autoría, el tipo de documento empleado y la auto-citación. Así, el índice de firmas/ trabajo es claramente superior en la REED debido a la mayor complejidad de la especialidad tratada. Igualmente, el índice de referencias/original es el mayor de todas las revistas analizadas. En lo referente al tipo de documento, ha destacado la mayor utilización de las revistas científicas por parte de los autores de la REED y, al mismo tiempo, un menor empleo de los libros en comparación con otras publicaciones. Finalmente, la autocitación, tanto la referida al autor como a la revista, es de las más bajas en el contexto de las publicaciones médicas nacionales. A continuación analizaremos las variaciones en la autoría, demora de publicación y referencias bibliográficas acontecidas en la REED durante el periodo a estudio.

Estudio de la autoría y edición

Diferentes estudios han manifestado un incremento en el número de autores por artículo durante las últimas décadas, un cambio motivado, principalmente, por el incremento en la complejidad de la investigación médica, un fenómeno muy patente en algunas patologías que, como la digestiva, en sí

mismas requieren un manejo multidisciplinario. Otro dato a tener en cuenta es el cada vez más frecuente incremento de la falsa autoría, una problemática ya abordada por el Comité Editorial de la REED, en cuyas normas para la publicación se reflejan las instrucciones precisas para dicha cuestión, así como la obligatoriedad de la firma en la declaración de la autoría. La REED, a igual que otras publicaciones nacionales (17), refleja un incremento en índice firmas/trabajo que pasa de una media de 5,9 autores por artículo en 1993, por encima de la media de otras revistas, a 6,5 autores en 1998. Estos datos son similares a los aportados en el estudio de López-Cozar et al (6), aunque su índice firmas/trabajo para 1996 es ligeramente inferior (5,5) al registrado en nuestro estudio (6,4), posiblemente relacionado con la selección de la muestra. Esta situación también se refleja en el número medio de servicios clínicos participantes, y en este sentido ha destacado que la producción científica publicada en la REED se centra en tres especialidades: cirugía general, digestivo y anatomía patológica, una distribución que engloba a los profesionales directamente implicados en la valoración diagnóstica y terapéutica de la patología digestiva.

La demora en la publicación es un hecho en los últimos 8 años, especialmente a partir del 1997, y que posiblemente se relacione con la traducción al inglés de los originales y el consiguiente entretencimiento de la edición. Al igual que los resultados de la autoría, existe una mínima discrepancia entre nuestro estudio (287 días de demora para 1996) y el de López-Cozar (300 días de demora en el mismo año), cuya explicación puede atribuirse a la inclusión de notas clínicas y cartas al director en este último estudio. Los intentos deberán ir encaminados a que esta demora en la edición y el envejecimiento relativo del artículo al ser publicado no supere los beneficios conseguidos a través de la publicación en inglés de los originales.

Estudio del consumo de información

La clasificación utilizada en este estudio para categorizar los géneros documentales de las referencias bibliográficas

TABLA V
Distribución anual de las referencias nacionales, extranjeras y autocitación de la REED

	Referencias de la REED			Referencias nacionales			Referencias extranjeras		
	N (%)	Ref./ artículo	Artículos con ref. (%)	Índice de aislamiento N (%)	Ref./ artículo	Artículos con ref. (%)	N (%)	Ref./ artículo	Artículos con ref. (%)
1993	54 (3,1)	0,6	45,8	217 (12,5)	3,0	86,1	1.512 (87,5)	21,0	100
1994	73 (4,1)	0,8	48,6	194 (11,1)	2,6	73,0	1.546 (88,9)	20,9	100
1995	73 (4,1)	1,1	41,5	189 (10,8)	2,9	75,4	1.559 (89,2)	23,9	100
1996	53 (3,1)	0,8	40,3	171 (10,2)	2,7	72,6	1.493 (89,8)	24,1	100
1997	36 (2,8)	0,7	41,7	125 (9,7)	2,6	77,1	1.155 (90,3)	24,0	100
1998*	23 (2,5)	0,6	42,1	80 (8,7)	2,1	73,7	834 (91,3)	21,9	100
Total	312 (3,4)	0,8	43,7	976 (10,7)**	2,7	76,6	8.099 (89,3)	22,5	100

*En el año 1998 los datos hacen referencia a los números 1-9. **Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. REED: Revista Española de Enfermedades Digestivas.

TABLA VI
Distribución anual de los parámetros vinculados con la obsolescencia

	Media (DE) (años)	Semiperíodo (años)	Índice de Price (%)
1993	8,5 ± 7,6	6	41,9
1994	8,3 ± 8,6	6	47,6
1995	9,0 ± 8,3	7	39,2
1996	8,2 ± 7,5	6	44,6
1997	9,9 ± 12,5	7	35,9
1998*	9,4 ± 7,1	7	23,8
Total	8,8 ± 8,7**	7	41,5

* En el año 1998 los datos hacen referencia a los números 1-9. ** p < 0,0001. DE: desviación estándar.

no coincide con la habitualmente empleada en otros artículos, en donde se suelen añadir una clase de varios que incluye, entre otras, las publicaciones oficiales, normas, artículos de prensa, etc. Ello condiciona el presente estudio y limitará la interpretación de los resultados obtenidos. Una vez hecha esta aclaración diremos que la revista científica ha sido el tipo documental empleado con mayor frecuencia y su utilización ha destacado sobre el libro, actas de congresos o tesis. Este patrón es propio de publicaciones que, como la REED, se enmarcan en el contexto de la investigación experimental y clínica y que precisan de una información reciente y actualizada originada en las revistas científicas. Este comportamiento no ha presentado variaciones en los últimos años.

En el índice de aislamiento (tabla VII) las revistas médicas nacionales, incluida la REED, presentan valores entre el 7 y 14%, unas cifras que para los expertos (23, 24) reflejan un bajo aislamiento de los autores nacionales, una circunstancia

ventajosa al otorgarles un mayor contacto con las fuentes bibliográficas internacionales. La REED no es ajena a esta problemática, ya que las revistas anglosajonas constituyen el 75% de sus referencias, aunque lo más destacable ha sido el descenso en la utilización de la bibliografía nacional por parte de nuestros autores, especialmente si tenemos en cuenta que para 1990 el índice de aislamiento referido por Terrada et al (2) para la REED era del 14,4, tal como se observa en la tabla VIII. Así, el índice de aislamiento se sitúa en el 8,7% en 1998, afectando al mismo tiempo a la autocitación de la revista que se encuentra con el índice más bajo de los últimos años (2,5% en 1998). ¿Son estos datos el resultado de la autoexclusión o reflejan parte de un ciclo natural en la utilización de la bibliografía nacional? No encontramos una respuesta concreta a la cuestión. Sólo podemos situar la discusión en la valoración que cada uno de nosotros debe tener de las publicaciones españolas y el papel que las mismas deben desempeñar para nuestros manuscritos. Así, Blasco (22) define tres tipos de referencias: las indispensables e importantes, que constituyen un pequeño número de las referencias del artículo, y las de puntualización, que forman el bloque más numeroso de la bibliografía y frente a las cuales se contrastan y discuten los resultados obtenidos. Creemos que es precisamente en este último bloque de referencias en donde pueden situarse los artículos nacionales ya que su calidad puede estar a la altura de las extranjeras y porque su contexto clínico es el más cercano al nuestro, tanto geográfica como profesionalmente. Un reciente estudio de Sáez Gómez et al (25) sobre los autores citados en la REED durante el periodo 1991-1995 parece avalar esta tesis a la hora de la citación nacional. Así, en el estudio se observa que existen ciertos autores nacionales que gozan de una preferencia en la citación de la revista, de tal forma que el autor más citado en la REED es de nacionalidad española, así como tres de los cinco autores más citados.

La obsolescencia de las referencias en la REED se ha situado en torno a los 7 años, un parámetro que no ha sufrido

TABLA VII
Características bibliográficas de distintas revistas nacionales

Publicación	Autoría			Tipo de documento			Autocitación		Obsolescencia		Índice de aislamiento (%)	
	Nombre de la revista (referencia)	Período de estudio	Demora publicación (años)	Índice firmas/trabajo	Índice referencia/original	Revista científica (%)	Libro (%)	Actas de congreso (%)	Autor (%)	Revista (%)		Semiperíodo (años)
Med Clin (Barc) (9)	1962-1992	257	4,4	24,2	83,5	10,0	2,8	4,1	3,2	3-4	—	12,6
Cir Esp (10, 11)	1974-1991	—	—	21,1	89,7	8,4	1,2	—	—	—	—	13,2
Aten Primaria (12)	1984-1990	—	5,0	16,6	—	—	—	2,9	8,7	—	—	54,8
Rev Esp Alergol Inmunol Clin (13)	1986-1995	—	5,6	20,5	85,7	10,9	1,5	5,3	3,6	—	—	13,8
Rev Esp Anestesiol Reanim (14)	1987-1996	—	5,1	24,0	—	—	—	2,7	4,0	6	—	8,6
Cir Esp (20)	1988-1989	—	5,8	22,0	84,4	8,0	2,8	—	—	—	—	12,3
Rev Ortop Traum (21)	1989-1991	335	4,2	—	84,2	13,3	—	—	2,5	—	—	7,0
Med Clin (Barc) (15)	1990	—	—	—	87,7	9,1	2,0	—	—	—	—	5,9
Arch Esp Urol (22)	1990	—	—	18,2	—	—	—	—	—	—	—	13,6
Aten Primaria (16)	1991	—	—	—	87,7	9,1	2,0	—	—	—	—	5,9
Rev Esp Enferm Dig	1993-1998	289	6,1	25,2	92,4	5,5	1,3	1,6	3,4	7	41,5	10,7

TABLA VIII

Evolución de algunos parámetros de la REED (referencias/artículo, índice de aislamiento y semiperíodo) en estudios previos

Autor	Periodo	Referencias/artículo	Índice de aislamiento	Semiperíodo
Terrada et al (2)	1990	20,79	14,45	7,39
Sáez et al (25)	1991-1995	16,8		
Acea et al	1992-1998	25,2	10,7	7

modificaciones en el periodo a estudio y que se sitúa en el límite superior de los resultados nacionales. Por contra son llamativos los datos referentes a la proporción de artículos con menos de 5 años de antigüedad, conocido como índice de Price, y que ha mostrado un descenso paulatino durante los últimos años, situándose en 1998 en torno al 25%. En opinión de López Piñero y Terrada (23) este grupo de referencias forman el llamado «frente de investigación» que puede llegar a constituir el 50% de las referencias en las revistas con un componente muy elevado de literatura efímera y que desciende a medida que se incrementa la proporción de literatura clásica. En los últimos años la REED presenta un mayor porcentaje de literatura clásica que está provocando una disminución en su «frente de investigación».

En conclusión, la REED se encuentra dentro de los patrones de comportamiento de la literatura médica nacional. El estudio del periodo 1993-1998 ha puesto de manifiesto cambios en algunos de los parámetros analizados y que pueden resumirse en un incremento índice autores/artículo, una mayor demora en la edición, una disminución en la citación de referencias nacionales y de la REED y un incremento en la obsolescencia de dichas referencias. Si bien el Comité Editorial tiene una labor importante en la disminución de la demora en la publicación, la principal responsabilidad en la mejora de otros parámetros bibliométricos recae en los autores de los artículos remitidos a la REED. En nuestra opinión esta mejora pasa por una mayor sensibilidad de los autores hacia la literatura nacional, cuya validez científica es cuestionable, y que ofrece un marco idóneo para la comparación y discusión de los resultados. Sólo a través de este cambio en la mentalización de los autores podremos conseguir que nuestra experiencia clínica y experimental obtenga la repercusión nacional e internacional que se merece, rompiendo así la autoexclusión característica de nuestras publicaciones.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración del doctor José Manuel López Pérez en el manejo estadístico de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. López Piñero JM, Terrada ML. La información científica en medicina y sus fuentes. Instituto de Estudios Documentales

e Históricos sobre la Ciencia. Valencia: Universitat de Valencia; 1993.

2. Terrada ML, López Piñero JM, Aleixandre R, Zorrilla V, Mota A, Giménez Sánchez JV. Índice de citas e indicadores bibliométricos de revistas españolas de medicina interna y sus especialidades. 1990. Valencia: Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia. Doyma; 1992.

3. Terrada ML, López Piñero JM, Aleixandre R, Zorrilla V, Mota A, Giménez Santos JV. Índice de citas e indicadores bibliométricos de revistas españolas de medicina interna y sus especialidades. 1991. Valencia: Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia. Doyma; 1994.

4. Guardiola E. ¿Qué revistas españolas están incluidas en los índices biomédicos internacionales? Med Clin (Barc) 1990; 94:197-8.

5. Baños JE, Casanovas L, Guardiola E, Bosch F. Análisis de las revistas biomédicas españolas mediante el factor de impacto. Med Clin (Barc) 1992;99:96-9.

6. López-Cózar E, Ruiz-Pérez R, Jiménez-Contreras E. Calidad editorial, difusión e indicadores bibliométricos en la Revista Española de Enfermedades Digestivas. Rev Esp Enferm Dig 1999;91:47-53.

7. Prat Solá G. ¿En qué revista publicar? Revistas españolas con mayor difusión. Jano 1997;53(1220):460-5.

8. Pérez Ventana C, Prat Solá G. Colección básica de publicaciones periódicas para bibliotecas hospitalarias. Med Clin (Barc) 1997;108:744-9.

9. Pulido M, González JC, Sanz F. Artículos originales publicados en Medicina Clínica durante 30 años (1962-1992): número de autores, intervalo entre la aceptación y publicación y referencias bibliográficas. Med Clin (Barc) 1994; 103:770-5.

10. Pardo García JL, Sáez Gómez JM, Domingo García P, López Soriano F, Carrasco González L, Aguayo Albasini JL, et al. Las fuentes de información científica de los cirujanos españoles (I). Análisis del número de referencias por artículo, tipo documental y país de origen de la bibliografía citada en Cirugía Española (1974-1991). Cir Esp 1997;61:199-204.

11. Pardo García JL, Sáez Gómez JM, Domingo García P, Carrasco González L, López Soriano F, Aguayo Albasini JL, et al. Las fuentes de información científica de los cirujanos españoles (II). Análisis de la distribución geográfica y cronología de la bibliografía médica citada en Cirugía Española (1974-1991). Cir Esp 1997;61:278-82.

12. Del Burgo JL, Gervás JJ. Los autores y las referencias bibliográficas de los artículos originales publicados en la revista Atención Primaria (1984-1990). Aten Primaria 1992; 9:429-34.

13. Carroño Rojo A, Negro Álvarez JM, González Giménez J, Nieto Sánchez A, Hernández García J, Pagan Alemán JA, et al. Artículos originales publicados en la Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica (REAI) durante 10 años (1986-1995): número de autores y características de las referencias bibliográficas. Rev Esp Alergol Inmunol Clin 1995;10:337-43.

14. Tortosa Serrano JA, Mulero Cervantes JF, Hernández Palazón, García-Cayuela JM. Análisis bibliométrico de los artículos originales publicados en la Revista Española de Anestesiología y Reanimación durante 10 años (197-1997). Rev Esp Anestesiol Reanim 1998;45:268-74.

15. Aleixandre R, Giménez Sánchez JV, Terrada ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Medicina Clínica. Med Clin (Barc) 1994;103:246-51.

16. Alexandre R, Giménez Sánchez JV, Terrada Ferrandis ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Atención Primaria. *Aten Primaria* 1996;17:321-5.
17. Soteras F, Blanco JR, García Pineda AF, Rupérez H, Córdoba A, Escanero JF. Evolución del número de autores en revistas clínicas y básicas de lengua española. *Rev Clin Esp* 1990;186:29-33.
18. Alexandre Benavent R, Giménez Sánchez JV, Terrada Ferrandis ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Gastroenterología y Hepatología. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:437-43.
19. Kapoor VK, Aggarwal R. A comparison of citations in the Indian Journal of Gastroenterology with other journals. *Indian J Gastroenterol* 1993;12(Supl 1):S12- S16.
20. Ortega Serrano J, Martínez León J, Sala Palu C. Autoboicot científico entre los cirujanos españoles: ¿por qué no nos citamos? *Cir Esp* 1992;51:3-7.
21. Hernández Vaquero D. Las referencias bibliográficas en la Revista de Ortopedia y Traumatología. Autoexclusión de los autores españoles. *Rev Ortop Traum* 1992;36:529-35.
22. Blasco Casares FJ, Pinsach Elías L. Revisión crítica de las referencias bibliográficas de Archivos Españoles de Urología. *Arch Esp Urol* 1993;46:1-5.
23. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (III). Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. *Med Clin (Barc)* 1992;98:142-8.
24. López Piñero JM, Terrada ML. El consumo de información científica nacional y extranjera en las revistas médicas españolas: un nuevo repertorio destinado a su estudio. *Med Clin (Barc)* 1994;102:104-12.
25. Sáez Gómez JM, Gómez Terradillos D, Ramírez Romero P, Varela Candel M. Autores citados en los trabajos españoles de cirugía digestiva (1991-1995). *Rev Esp Doc Cient* 1999; 23:348-56.

Original articles published in *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (1993-1998): authorship, interval between acceptance and publication, and bibliographic references

Acea Nebril, B.; Figueira Moure, A., and Gómez Freijoso, C.

Servicio de Cirugía General «A». Hospital «Juan Canalejo». A Coruña, Spain.

ABSTRACT

AIM: to study changes in authorship, interval between acceptance and publication, and bibliographic references of original articles published in *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (REED) between 1993 and 1998.

METHODS: this was a descriptive retrospective study of 359 original research articles published in REED between 1993 and 1998. The variables assessed were: number of authors (author/article index), interval between acceptance of the manuscript and publication in the journal, and degree of obsolescence of articles based on the age of the references cited (Burton-Kleber and Price indexes).

RESULTS: the author/article index was 6.1, and increased from 5.9 in 1993 to 6.5 in 1998. The interval between acceptance and publication increased from 251 days to 436 days in this period ($p < 0.0001$). English was the language of publication used most commonly, followed by Spanish (10.7%). Citations to Spanish references decreased from 12.5% in 1993 to 8.7% in 1998. The half-life of articles was 7 years, and Price index was 41.5%.

CONCLUSIONS: REED's bibliometric characteristics are similar to those of other national journals, but this study shows changes in bibliographic indicators from 1993 to 1998: increases in the number of authors per article, the interval to publication, the use of foreign references and the degree of obsolescence.

Key words: *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, authorship, periodicals, publishing, Spain, gastroenterology, bibliography, bibliometrics.

Acea Nebril B, Figueira Moure A, Gómez Freijoso C. Original articles published in *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (1993-1998): authorship, interval between acceptance and publication, and bibliographic references. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92: 580-5.

INTRODUCTION

Biomedical journals constitute an indispensable element in scientific communication (1, 2). The *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (REED), the official organ of the Spanish Society of Digestive Pathology, has in recent years experienced important changes in its content and international dissemination in the Spanish (2-5) and international scientific community (4, 6-8). In an initial analysis, the recent study by Lopez-Cózar et al (6) reported data for REED regarding publication quality, diffusion and bibliometric indicators for a sample of articles published between 1996 and 1997. We felt a new study was justified in which the characteristics of the bibliographic references (as well as other indicators) were analyzed over a greater period of time and compared with other national (9-18) and foreign (19) journals that publish articles on digestive diseases. The aim of the present study was to analyze the following factors: 1) the level of scientific collaboration as determined from the authorship index and evidence of interdisciplinary collaboration; 2) the efficiency of the publication process of REED from an analysis of the interval between acceptance and publication of the manuscript, and 3) the characteristics of the sources of information the authors depend on, from an analysis of the bibliographical references.

MATERIAL AND METHODS

This longitudinal descriptive study analyzed original articles published in REED between 1993 and 1998. A total of 359 original articles and 9,075 bibliographic references were analyzed. A special issue devoted to esophageal motility (1997, volume 89) and numbers 10, 11 and 12 of volume 90 (1998) were excluded; these latter issues had not yet been published when the present study was done. This material was used to examine the characteristics described below.

Authorship and publication

Authorship. The author/article index (average number of authors per article) was calculated.

- Institutional origin. The institutional affiliation of the authors (clinical service each author was affiliated with) was examined to determine rates of institutional

Correspondence:
BENIGNO ACEA NEBRIL, Plaza del Exilio, 3, 1.º A. 15179 Santa Cruz de Oleiros (A Coruña).

Received: 10-III-99.

Accepted: 5-VI-00.

collaboration (average number of different clinical services or departments per article).

- Delay in publication. This was defined as the period between receipt of the manuscript, according to the date given in the article, and its publication.

Analysis of information consumption

This was analyzed by studying bibliographic references in published articles to determine the following:

- Type of document. Recorded as scientific journal or other periodical publications, book, congress proceedings or monograph pertaining to scientific meetings.
- Index of isolation. After establishing the country of origin of the reference the so-called isolation index was calculated. This bibliometric parameter is the quotient obtained by dividing the total number of references by the number references to national publications.
- Index of self-citation. Obtained by dividing the total number of references by the number of references to articles published by the same journal (journal self-citation) or by the number of references to other articles by the same authors (author self-citation).

Obsolescence. The age of the references, determined with two indicators:

- Burton and Kebler half-life. Defined as the median of the distribution of the references from an article assembly ordered by antiquity. This identifies the time during which half of the citations analyzed were published.
- Price index. Defined as the percentage of references less than 5 years old.
- Statistical analysis. The data for author/article index, number of affiliations per article, publication delay and number of references per article are expressed as the mean and standard deviation. Longitudinal analyses (authorship, number of affiliations per article, delays,

average number of references, document type, indices of isolation and obsolescence) were done with analysis of variance (ANOVA), and values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. To record and manipulate the data we created databases for the SPSS 6.1.3 statistical package for Windows (SPSS Inc., 1995).

RESULTS

Authors, affiliations and publication delay

Table I shows the gradual increase in the author/article index and number of affiliations per article. The increase in the latter approached statistical significance. The General Surgery and Digestive Diseases services were the responsible for slightly more than half of the articles, and they were involved in most of the associated responsibilities (table II). At the same time there was an increase in the publication delay, which was greatest during the last years of the period we studied (1997-1998). This increase was statistically significant.

Information consumption

Type of document. Most cited documents were articles in scientific journals (92%). The proportion of journal articles in reference lists did not vary during the period studied (table III).

- Index of isolation. The USA and UK accounted for most of the references, followed by Spanish publications (table IV). Spanish references represented 10.7% of the total, but there was a clear tendency for this proportion to decrease, and the isolation index during 1998 was 8.7%. This tendency was also evident in the number of Spanish references per article and in the proportion of articles that contained at least one Spanish reference (table V).
- Self-citation index. This index also tended to decrease, with regard to both journal (3.4%) and author self-citation (1.4%).

TABLE I
Annual distribution of authorship, delays in publication and self-citation by authors

	Articles (n)	Authors (n)	Authors/article index	Affiliations (n)	Delay in publication (days)	Author self-citation (%)
1993	72	426	5.9 ± 2.0	1.4 ± 0.5	251.5 ± 111.2	1.6
1994	74	454	6.1 ± 2.0	1.3 ± 0.6	233.5 ± 64.5	1.6
1995	65	386	5.9 ± 2.2	1.6 ± 0.7	250.7 ± 58.4	0.9
1996	62	402	6.4 ± 2.0	1.5 ± 0.6	287.0 ± 50.5	1.4
1997	48	297	6.1 ± 2.6	1.5 ± 0.7	362.6 ± 30.8	1.3
1998*	37	242	6.5 ± 1.7	1.8 ± 1.1	436.8 ± 98.0	1.6
Total	359	2.207	6.1 ± 2.1	1.5 ± 0.7	289.2 ± 98.0	1.4
Statistical signification			NS	NS (p < 0.06)	p < 0.0001	

*Data from references 1-9. NS: not significant.

TABLE II

Distribution of author affiliations according to services

Service	Number	%
General Surgery	105	29.2
Digestive Diseases	86	24.0
General Surgery + Pathology	31	8.6
General Surgery + Digestive	14	3.9
Digestive + Internal Medicine	14	3.9
Digestive + Pathology	9	2.5
Internal Medicine	9	2.5
Digestive + Radiology	9	2.5
Digestive + Pathology + Microbiology	8	2.2
Digestive + Infectious Diseases	7	1.9
General Surgery + Radiology	6	1.7
Pathology	5	1.4
Multicenter Group	5	1.4
General Surgery + Digestive + Pathology	4	1.1
Pathology + Internal Medicine	4	1.1

— Obsolescence. During the period from 1993 to 1998 we noted progressive aging of the bibliographic references in REED. The average age of references was 8.8 years, with a statistically significant increase during the study period. The half-lives were between 6 and 7 years (table VI). Nevertheless, the Price index (percentage of references less than 5 years old) decreased markedly from 41.9% in 1993 to 23.8% during 1998.

DISCUSSION

The study of authorship and information consumption constitutes an important element in the evaluation of scien-

tific publications, a circumstance that has led to different bibliometric studies of Spanish medical journals during the 1990s (9-16, 20-22), as summarized in table VII. The characteristics that distinguish REED from other Spanish journals are authorship, types of document cited preferentially, and self-citation. The author/article index is clearly higher in REED because of the greater complexity of the clinical specialty (digestive diseases, gastroenterology). Also, the reference/article index is the highest of all the journals analyzed. With regard to the type of document, the greater use of scientific journals by the authors of articles in REED and the more limited use of books in comparison with other publications are notable. Both author and journal self-citations were among the lowest in Spanish medical publications. Below we analyze the variations in authorship, publication delay and bibliographic references in REED during the study period.

Authorship and publication

Different studies have found an increase in the number of authors per article during recent decades, a change motivated mainly by the increase in the complexity of medical research. This phenomenon is common in some clinical specialties such as digestive diseases, which require a priori a multidisciplinary approach. Another fact to consider is the increase in false authorship, a problem previously discussed by the Editorial Committee of REED. The instruction to authors for this journal contain clear recommendations regarding this issue, including the requirement to submit a signed authorship form. As in many other Spanish journals (17) the author/article index has increased: the average number of 5.9 authors per article in 1993 (a figure higher than that for other journals) had risen to 6.5 in 1998. These data are similar to those reported by López-Cózar et al (6), although the author/article index for 1996 was slightly lower (5.5) than in our study (6.4). This may be related to sample selection. This situation is also reflected in the average number of

TABLE III

Annual distribution of references and document types

	References (n)	References/article	Type of document			
			Scientific journal n (%)	Book n (%)	Congress proceedings n (%)	Doctoral thesis n (%)
1993	1,729	24.0 ± 9.2	1,574 (91.0)	128 (7.4)	30 (1.7)	9 (<1)
1994	1,740	23.5 ± 10.9	1,611 (92.5)	102 (5.8)	21 (1.2)	6 (<1)
1995	1,748	26.8 ± 12.1	1,616 (92.4)	81 (4.6)	17 (<1)	9 (<1)
1996	1,664	26.8 ± 13.1	1,528 (91.8)	90 (5.4)	34 (2.0)	2 (<1)
1997	1,280	26.6 ± 14.7	1,206 (94.2)	49 (3.8)	23 (1.7)	0
1998*	914	24.0 ± 11.8	854 (93.4)	54 (5.9)	2 (<1)	4 (<1)
Total	9,075	25.2 ± 11.9	8,389 (92.4)	504 (5.5)	127 (1.3)	30 (<1)
Statistical signification		NS	NS	NS	NS	NS

*Data from references 1-9. NS: not significant.

TABLE IV

Distribution of the references according to country of origin

Country	Number	%
United States	4,748	52.3
United Kingdom	1,479	16.2
Spain	853	9.3
Germany	234	2.5
Norway	199	2.1
France	177	1.9
The Netherlands	125	1.3
Switzerland	107	1.1
Italy	97	1.0
Others	1,056	11.6

TABLE VI

Annual distribution of obsolescence parameters

	Average (SD) (years)	Half-life (years)	Price index (%)
1993	8,5 ± 7,6	6	41,9
1994	8,3 ± 8,6	6	47,6
1995	9,0 ± 8,3	7	39,2
1996	8,2 ± 7,5	6	44,6
1997	9,9 ± 12,5	7	35,9
1998*	9,4 ± 7,1	7	23,8
Total	8,8 ± 8,7**	7	41,5

*Data from references 1-9. **p < 0.0001.

participating clinical services; in this connection it is of note that the articles in REED are produced mainly by clinicians in three specialties: general and digestive surgery and pathology. This distribution reflects the specialties directly involved in the diagnosis and treatment of digestive diseases.

The delay in publication has been inescapable in the last 8 years, and especially since 1997; this may be related with the translation of the manuscripts, once accepted, into English, and the consequently longer time to publication. Like the results for authorship, there was little difference between our finding (287 days to publication 1996) and that of López-Cózar et al (300 days in the same year). The discrepancy may be attributable to the inclusion of case reports and letters to the editor in the latter study. Attempts should be made to ensure that this delay in publication, and the consequent aging of the articles, do not offset the benefits of publication in English.

Information consumption

Our classification of document types cited in the reference section differs from the system habitually used in other stu-

dies, which usually includes a class designated «other» for (among other types) official publications, standards, newspaper and magazine articles, etc. This limits the interpretation of our results. Nonetheless, scientific journal articles were the type of document used most frequently, and they were cited much more frequently than monographs, congress proceedings or theses. This pattern is typical of publications that, like REED, are devoted to experimental and clinical research, and that need recent and up-to-date information of the type usually to be found in journals.

With regard to the isolation index (table VII), Spanish medical journals, including REED, present values between the 7% and 14%, numbers that reflect a low degree of isolation of national authors (23, 24). This is an advantage in that it provides them with greater contact with international bibliographical sources. Journals published in English-speaking countries constitute 75% of the references in REED; the reduction in the use of articles published in Spanish journals has been remarkable, especially if we consider that in 1990 the isolation index reported by Terrada et al (2) for REED was 14.4, as shown in table VIII. The decrease in the isola-

TABLE V

Annual distribution of national and foreign references and self-citations in *Revista Española de Enfermedades Digestivas* (REED)

	REED references			National references			Foreign references		
	N (%)	Ref./ article	Articles with ref. (%)	Index of isolation N (%)	Ref./ article	Articles with ref. (%)	N (%)	Ref./ article	Articles with ref. (%)
1993	54 (3.1)	0.6	45.8	217 (12.5)	3.0	86.1	1,512 (87.5)	21.0	100
1994	73 (4.1)	0.8	48.6	194 (11.1)	2.6	73.0	1,546 (88.9)	20.9	100
1995	73 (4.1)	1.1	41.5	189 (10.8)	2.9	75.4	1,559 (89.2)	23.9	100
1996	53 (3.1)	0.8	40.3	171 (10.2)	2.7	72.6	1,493 (89.8)	24.1	100
1997	36 (2.8)	0.7	41.7	125 (9.7)	2.6	77.1	1,155 (90.3)	24.0	100
1998*	23 (2.5)	0.6	42.1	80 (8.7)	2.1	73.7	834 (91.3)	21.9	100
Total	312 (3.4)	0.8	43.7	976 (10.7)	2.7	76.6	8,099 (89.3)	22.5	100

*Data from references 1-9.

TABLE VII
Bibliographic characteristics of different national journals published in Spain

Publication		Authorship			Type of document			Self-citation		Obsolescence		Isolation index (%)
Name of journal (reference)	Period of study	Publication delay (years)	Author/article index	Reference/article index	Scientific journal (%)	Book (%)	Congress proceedings (%)	Author (%)	Journal (%)	Half-life (years)	Price index (%)	
<i>Med Clin (Barc)</i> (9)	1962-1992	257	4.4	24.2	83.5	10.0	2.8	4.1	3.2	3-4	—	12.6
<i>Cir Esp</i> (10, 11)	1974-1991	—	—	21.1	89.7	8.4	1.2	—	—	—	—	13.2
<i>Aten Primaria</i> (12)	1984-1990	—	5.0	16.6	—	—	—	2.9	8.7	—	—	54.8
<i>Rev Esp Alergol Inmunol Clin</i> (13)1986-1995	—	5.6	20.5	85.7	10.9	1.5	5.3	3.6	—	—	13.8	—
<i>Rev Esp Anestesiol Reanim</i> (14)	1987-1996	—	5.1	24.0	—	—	—	2.7	4.0	6	—	8.6
<i>Cir Esp</i> (20)	1988-1989	—	5.8	22.0	84.4	8.0	2.8	—	—	—	—	12.3
<i>Rev Ortop Traum</i> (21)	1989-1991	335	4.2	—	84.2	13.3	—	—	2.5	—	—	7.0
<i>Med Clin (Barc)</i> (15)	1990	—	—	—	87.7	9.1	2.0	—	—	—	—	5.9
<i>Arch Esp Urol</i> (22)	1990	—	—	18.2	—	—	—	—	—	—	—	13.6
<i>Aten Primaria</i> (16)	1991	—	—	—	87.7	9.1	2.0	—	—	—	—	5.9
<i>Rev Esp Enferm Dig</i>	1993-1998	289	6.1	25.2	92.4	5.5	1.3	1.6	3.4	7	41.5	10.7

tion index to 8.7% in 1998 affected the self-citation index of the journal, the lowest in recent years (2.5% in 1998). Are these data the result of the self-exclusion, or do they reflect part of a natural cycle in the use of articles published in national sources? We could find no concrete answer to this question. We only can frame the discussion in terms of how much each author values Spanish publications, and the role of these sources in manuscripts. In this connection, Blasco Casares and Pinsach Elias (22) defined three types of references: those considered indispensable or important, constituting a small number of the references in each article, and those that qualify statements or provide details, representing most of the references. We believe it is in this last group of references where national articles can be located, as their quality may be similar to that of foreign articles and because their clinical context is most similar to that of Spanish authors, both geographically and professionally. A recent study by Sáez Gómez et al (25) of authors cited in REED during the period from 1991-1995 seems to support this thesis with regard to national citations. These authors found that certain Spanish authors were cited preferentially in the journal: the author cited most frequently in REED is of Spanish nationality, as are three of the other five most frequently cited authors.

Obsolescence of the references in REED has been placed at around 7 years; this parameter did not change during the study period, and is at the upper limit of the range for Spanish journals investigated to date. On the other hand, the proportion of cited articles published within the previous 5 years (Price index) has decreased gradually during recent years, and was around 25% in 1998. In the opinion of López Piñero and Terrada (23), this group of references forms the so-called «research front», which can comprise up to 50% of the references in journals with a large proportion of citations to ephemeral publications. The index decreases as the proportion of citations to «classic» publications increases. In recent years articles published in REED have cited larger

percentages of classic publications, and this has apparently decreased the journal's presence at the «research front».

In conclusion, the bibliometric indicators of REED are within the range of values for medical literature published in Spanish journals. Some of the changes observed for the 1993-1998 study period are an increase in the author/article index, a longer interval from acceptance to publication, a decrease in citations to articles published in Spanish journals, and an increase in the obsolescence of the references. Although the editorial committee has an important role to play in decreasing the delay in publication, the main responsibility for improving other bibliometric parameters falls to the authors of articles submitted to the *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. In our opinion, improvements could be obtained by increasing the authors' awareness of articles published in the national literature, whose scientific validity is unquestionable, and which offer an appropriate framework for comparison and discussion of the results. Only through this change in authors' attitude will it be possible to ensure that clinical and experimental experience acquired in Spain receives the national and international recognition it deserves, and to break the habit of self-exclusion characteristic of publications by Spanish authors.

TABLE VIII
Evolution of some parameters of *Revista Española de Enfermedades Digestivas* in previous studies

Author	Period	References/article	Index of isolation	Half-life
Terrada et al (2)	1990	20.79	14.45	7.39
Sáez et al (25)	1991-1995	16.8	—	—
Acea et al	1993-1998	25.2	10.7	7

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. José Manuel López Pérez for his help with the statistical analysis of the data.

REFERENCES

1. López Piñero JM, Terrada ML. La información científica en medicina y sus fuentes. Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia. Valencia: Universitat de Valencia; 1993.
2. Terrada ML, López Piñero JM, Aleixandre R, Zorrilla V, Mota A, Giménez Sánchez JV. Índice de citas e indicadores bibliométricos de revistas españolas de medicina interna y sus especialidades, 1990. Valencia: Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia. Doyma; 1992.
3. Terrada ML, López Piñero JM, Aleixandre R, Zorrilla V, Mota A, Giménez Santos JV. Índice de citas e indicadores bibliométricos de revistas españolas de medicina interna y sus especialidades, 1991. Valencia: Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia. Doyma; 1994.
4. Guardiola E. ¿Qué revistas españolas están incluidas en los índices biomédicos internacionales? *Med Clin (Barc)* 1990; 94:197-8.
5. Baños JE, Casanovas L, Guardiola E, Bosch E. Análisis de las revistas biomédicas españolas mediante el factor de impacto. *Med Clin (Barc)* 1992;99:96-9.
6. López-Cózar E, Ruiz-Pérez R, Jiménez-Contreras E. Calidad editorial, difusión e indicadores bibliométricos en la Revista Española de Enfermedades Digestivas. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:47-53.
7. Prat Solá G. ¿En qué revista publicar? Revistas españolas con mayor difusión. *Jano* 1997;53(1220):460-5.
8. Pérez Ventana C, Prat Solá G. Colección básica de publicaciones periódicas para bibliotecas hospitalarias. *Med Clin (Barc)* 1997;108:744-9.
9. Pulido M, González JC, Sanz E. Artículos originales publicados en Medicina Clínica durante 30 años (1962-1992): número de autores, intervalo entre la aceptación y publicación y referencias bibliográficas. *Med Clin (Barc)* 1994; 103:770-5.
10. Pardo García JL, Sáez Gómez JM, Domingo García P, López Soriano F, Carrasco González L, Aguayo Albasini JL, et al. Las fuentes de información científica de los cirujanos españoles (I). Análisis del número de referencias por artículo, tipo documental y país de origen de la bibliografía citada en Cirugía Española (1974-1991). *Cir Esp* 1997;61:199-204.
11. Pardo García JL, Sáez Gómez JM, Domingo García P, Carrasco González L, López Soriano F, Aguayo Albasini JL, et al. Las fuentes de información científica de los cirujanos españoles (II). Análisis de la distribución geográfica y cronología de la bibliografía médica citada en Cirugía Española (1974-1991). *Cir Esp* 1997;61:278-82.
12. Del Burgo JL, Gervás JJ. Los autores y las referencias bibliográficas de los artículos originales publicados en la revista Atención Primaria (1984-1990). *Aten Primaria* 1992; 9:429-34.
13. Carreño Rojo A, Negro Álvarez JM, González Giménez J, Nieto Sánchez A, Hernández García J, Pagán Alemán JA, et al. Artículos originales publicados en la Revista Española de Alergología e Inmunología Clínica (REAIC) durante 10 años (1986-1995): número de autores y características de las referencias bibliográficas. *Rev Esp Alergol Inmunol Clin* 1995;10:337-43.
14. Tortosa Serrano JA, Mulero Cervantes JE, Hernández Palazón, García-Cayuela JM. Análisis bibliométrico de los artículos originales publicados en la Revista Española de Anestesiología y Reanimación durante 10 años (197-1997). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998;45:268-74.
15. Aleixandre R, Giménez Sánchez JV, Terrada ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Medicina Clínica. *Med Clin (Barc)* 1994;103:246-51.
16. Aleixandre R, Giménez Sánchez JV, Terrada Ferrandis ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Atención Primaria. *Aten Primaria* 1996;17: 321-5.
17. Soterías F, Blanco JR, García Pineda AF, Rupérez H, Córdoba A, Escanero JE. Evolución del número de autores en revistas clínicas y básicas de lengua española. *Rev Clin Esp* 1990;186:29-33.
18. Aleixandre Benavent R, Giménez Sánchez JV, Terrada Ferrandis ML, López Piñero JM. Análisis del consumo de información en la revista Gastroenterología y Hepatología. *Gastroenterol Hepatol* 1995;18:437-43.
19. Kapoor VK, Aggarwal R. A comparison of citations in the Indian Journal of Gastroenterology with other journals. *Indian J Gastroenterol* 1993;12(Supl 1):S12- S16.
20. Ortega Serrano J, Martínez León J, Sala Palu C. Auto-boicot científico entre los cirujanos españoles: ¿por qué no nos citamos? *Cir Esp* 1992;51:3-7.
21. Hernández Vaquero D. Las referencias bibliográficas en la Revista de Ortopedia y Traumatología. Autoexclusión de los autores españoles. *Rev Ortop Traum* 1992;36:529-35.
22. Blasco Casares FJ, Pinsach Elías L. Revisión crítica de las referencias bibliográficas de Archivos Españoles de Urología. *Arch Esp Urol* 1993;46:1-5.
23. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad médico-científica (III). Los indicadores de producción, circulación y dispersión, consumo de la información y repercusión. *Med Clin (Barc)* 1992;98:142-8.
24. López Piñero JM, Terrada ML. El consumo de información científica nacional y extranjera en las revistas médicas españolas: un nuevo repertorio destinado a su estudio. *Med Clin (Barc)* 1994;102:104-12.
25. Sáez Gómez JM, Gómez Terradillos D, Ramírez Romero P, Varela Candel M. Autores citados en los trabajos españoles de cirugía digestiva (1991-1995). *Rev Esp Doc Cient* 1999; 23:348-56.

Resultados en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave

Poves, I.; Fabregat, J.; Biondo, S.; Jorba, R.; Borobia, F. G.; Lladó, L.; Figueras, J. y Jaurrieta, E.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital «Prnceps d'Espanya».
Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, Barcelona.

RESUMEN

OBJETIVO: analizar los resultados obtenidos en el tratamiento médico y quirúrgico de la pancreatitis aguda grave (PAG).

PACIENTES Y MÉTODOS: se estudiaron, retrospectivamente, 90 pacientes ingresados desde enero de 1992 hasta enero de 1998, con PAG según criterios clínicos y radiológicos. Se realizó una tomografía computarizada con contraste e.v. (TC) en todos. La técnica quirúrgica de elección fue la necrosectomía y lavados continuos del lecho pancreático.

RESULTADOS: el 70% (63/90) de los pacientes presentaron necrosis pancreática. La tomografía computarizada (TC) tuvo una sensibilidad del 73% para diagnosticar necrosis. Se operaron el 54% de los pacientes (49/90): 31 presentaban PAG infectada y 18 estéril. La mortalidad global fue del 25,6% (23/90), siendo del 43,8% (14/32) en la infectada y del 15,5% (9/58) en la estéril ($p < 0,05$). Ésta aumentó a un 44,4% (8/18) en la estéril que precisó tratamiento quirúrgico. La mortalidad fue mayor en la PAG infectada operada en la primera semana del ingreso (81%) respecto a la que se intervino posteriormente (20%) ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: la necrosis pancreática y la infección de la misma son los factores pronósticos más importantes en la evolución de la PAG. La mortalidad es significativamente mayor en los pacientes con necrosis infectada que fueron intervenidos durante la primera semana. Nuestros esfuerzos deben ir dirigidos no sólo a evitar la infección de la necrosis y el fracaso orgánico, sino a retrasar en lo posible el momento de la intervención quirúrgica si ésta es necesaria.

Palabras clave: pancreatitis aguda grave, pancreatitis infectada, necrosis pancreática, tratamiento quirúrgico.

Poves I, Fabregat J, Biondo S, Jorba R, Borobia FG, Lladó L, Figueras J, Jaurrieta E. Results in the treatment of severe acute pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig 2000;92: 586-90.

Correspondencia:

J. IGNACIO POVES PRIM. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital «Prnceps d'Espanya». Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (CSUB). Feixa Llarga, s.n. 08907 L'Hospitalet del Llobregat (Barcelona). E-mail: 30023jppi@comb.es

Recibido: 6-X-99.

Aceptado: 8-V-00.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) ya no se considera una enfermedad local confinada en el páncreas, sino una enfermedad sistémica causada por la autodigestión de la misma glándula y liberación de sustancias vasoactivas y tóxicas, tanto al sistema circulatorio como a los espacios intraabdominales y retroperitoneales circundantes. Esto explica la diferente presentación en la gravedad del cuadro clínico (1, 2). Desde la reunión de expertos en 1992 en Atlanta, la clasificación de la PA se basa, fundamentalmente, en criterios clínicos (3). Junto a la presencia de fracaso de órganos, es de extraordinaria importancia el diagnóstico, mediante tomografía axial computarizada con contraste e.v. (TC), de complicaciones locales tales como necrosis pancreática, colecciones agudas fluidas, pseudoquistes o abscesos pancreáticos (4, 5). Actualmente la PA se clasifica en leve o grave según criterios clínicos y radiológicos.

Aproximadamente el 20% de las PA son graves. La gravedad se relaciona con tres factores: la presencia de necrosis, la infección de la misma y la existencia de fracaso orgánico. La mortalidad de la PA varía desde un 1% en la forma leve hasta un 35% en la grave, mientras que en la necrosis estéril es de un 10% y en la infectada asociada a fracaso orgánico sobrepasa el 50% (1). Las complicaciones sistémicas que más ensombrecen el pronóstico son la insuficiencia respiratoria aguda, el estado de shock cardiogénico, la insuficiencia renal aguda y el cuadro clínico de *sepsis-like*. En casos de infección pancreática se ha demostrado una menor mortalidad si no existe toxicidad sistémica ni fracaso orgánico (6-8).

En la actualidad el tratamiento considerado más efectivo de la necrosis pancreática infectada es el desbridamiento quirúrgico (9, 10). Éste puede realizarse de tres formas diferentes: desbridamiento asociado a lavados continuos de la celda pancreática (11), desbridamiento y drenaje cerrado (12) y desbridamiento con drenaje abierto (laparostomía) (13). Recientemente algunos grupos han optado por un tratamiento más conservador de la necrosis infectada utilizando el drenaje percutáneo guiado por TC (14, 15). En estos casos el tratamiento quirúrgico se indicaría en aquellos casos en los cuales el tratamiento percutáneo fracasara.

La indicación de cirugía en la necrosis estéril es motivo de controversia. Mientras algunos recomiendan abstención quirúrgica y tratamiento médico intensivo a pesar de fracaso multiorgánico (FMO) grave (16), otros realizan un tratamiento quirúrgico precoz con exéresis de tejido pancreático desvitalizado (17).

El objetivo del trabajo es analizar nuestros resultados en el tratamiento de la pancreatitis aguda grave (PAG). Se prestará especial interés a la PAG que precisó tratamiento quirúrgico, tanto en la infectada como en la estéril.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han estudiado, retrospectivamente, 90 pacientes con PAG ingresados en nuestro centro desde enero de 1992 hasta enero de 1998. La edad media de los pacientes fue de $55,2 \pm 14,4$ (17-84) años. Eran 55 hombres (61%) y 35 mujeres (39%). Los pacientes incluidos en el estudio son aquellos que habiendo presentado criterios clínicos de gravedad se confirmó, mediante TC, la presencia de necrosis pancreática y/o colecciones agudas peripancreáticas (5, 18). No se administró profilaxis antibiótica según protocolo a ningún paciente ni constaban en ningún ensayo clínico del centro.

Ante la sospecha de infección pancreática se realizó punción con aguja fina guiada por TC (PAAF) de las zonas de necrosis pancreática o colecciones peripancreáticas. Se practicó tinción de Gram y cultivo de las muestras obtenidas. La tinción de Gram se consideró positiva si se visualizaron gérmenes.

La indicación de tratamiento quirúrgico fue: necrosis infectada diagnosticada mediante PAAF (tinción de Gram positiva), pacientes sépticos con hemocultivos positivos, habiéndose descartado otros focos, y aquellos que, aun presentando necrosis estéril y hemocultivos negativos, presentaron mala evolución clínica a pesar del tratamiento médico intensivo.

La técnica quirúrgica de elección fue el desbridamiento de la necrosis pancreática y colocación de sistema de lavados continuos en la celda pancreática (11). En dos pacientes se realizó laparostomía como técnica inicial.

En el trabajo se analizan las distintas causas etiológicas de PAG y su incidencia por sexos, la detección de áreas de necrosis pancreática en la TC y su correlación con los hallazgos operatorios, el número de PAAF realizadas y sus resultados, número de pacientes operados y su relación con la presencia de necrosis pancreática e infección de la misma, las complicaciones postoperatorias y la mortalidad global y por grupos.

Para comparar las variables discretas se ha utilizado el test Chi cuadrado. En el caso de $n < 30$ se ha utilizado el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. Todos los *p*-valores menores de 0,05 se han considerado que indican significación estadística.

RESULTADOS

En la tabla I se exponen, agrupadas por sexos, las distintas causas de PAG. La etiología más frecuente fue la litiasis biliar en ambos sexos.

Se diagnosticó necrosis pancreática en la TC en 46 de los 90 pacientes (51%). Los restantes 44 presentaron colecciones agudas fluidas correspondiendo a grados D y E de la clasificación de Balthazar (4). Veintiuno de estos 44 pacientes

TABLA I
Etiología de la pancreatitis aguda grave

Etiología	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
Biliar	28 (51)	23 (65)	51 (57)
Enólica	20 (36)	1 (3)	21 (23)
Post-CPRE	0 (0)	6 (17)	6 (7)
Idiopática	2 (4)	2 (6)	4 (4)
Traumatismo abd.	3 (5)	0 (0)	3 (3)
Postoperatoria	1 (2)	1 (3)	2 (2)
Hipertrigliceridemia	1 (2)	1 (3)	2 (2)
Hipercalcemia	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Total	55 (61)	35 (39)	90

se operaron por mala evolución clínica, hallando necrosis pancreática operatoria en 17. En todos los pacientes operados con necrosis en la TC previa (28/46) ésta se confirmó en la intervención. El 70% de los pacientes (63/90) presentaron necrosis pancreática diagnosticada por TC u operatoriamente. Para el diagnóstico de necrosis pancreática mediante TC con contraste la sensibilidad fue del 73% y la especificidad del 100%.

Se realizaron 34 PAAF diagnósticas en 30 enfermos. En 13 pacientes se aisló al menos un germen en alguna de las punciones. Doce de estos 13 pacientes se operaron, el restante, que presentaba un absceso pancreático, se trató con drenaje percutáneo. Se confirmó infección en todos los operados menos en uno (11/12). El único falso positivo se atribuyó a una contaminación cutánea por *S. aureus* de la muestra obtenida mediante PAAF. Se operaron ocho pacientes de los 17 con PAAF negativa, diagnosticándose infección en el 50% (4/8). De todos los pacientes operados, al 41% (20/49) se le realizó PAAF previa. La PAAF tuvo una sensibilidad del 75% y una especificidad del 94% para el diagnóstico de infección.

Se operaron el 54,4% (49/90) de los pacientes con PAG. El 92% de los operados (45/49) tenían necrosis pancreática. De éstos, el 64% (29/45) presentaban necrosis infectada y el 36% (16/45) estéril. El 8% restante (4/49) no tenían necrosis pancreática: dos presentaron abscesos pancreáticos agudos y otros dos múltiples colecciones agudas estériles. En todos los pacientes con infección pancreática se realizó tratamiento quirúrgico, excepto en uno que presentó un absceso pancreático solitario que se drenó percutáneamente. Se operó el 97% (31/32) de todos los pacientes con PAG infectada y el 31% (18/58) de las estériles. En la tabla II se muestran los microorganismos aislados en los cultivos de las muestras obtenidas operatoriamente en las pancreatitis infectadas. En el 26% (8/31) de los casos la infección fue polimicrobiana. Las enterobacterias representaron el 61% de todos los organismos aislados.

En el 16% (8/49) de los pacientes operados se realizó, además de la necrosectomía, otros procedimientos quirúrgicos asociados en la primera operación: seis pancreatectomías corporocaudales, seis esplenectomías, dos colectomías sub-totales, una gastrectomía parcial y una operación de Hart-

TABLA II

Microorganismos aislados en las pancreatitis infectadas de muestras obtenidas operatoriamente*

Microorganismos aislados	Número
<i>E. coli</i>	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Enterobacter</i>	4
<i>Klebsiella</i>	3
<i>S. coagulasa negativa</i>	3
Enterococo	2
<i>Candida albicans</i>	2
<i>S. aureus</i>	2
Bacteroides	2
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1
Estreptococo sanguis	1
Estreptococos salivarius	1
<i>Clostridium perfringens</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
Total	39

* Se aislan 61% bacilos gramnegativos, 23% cocos grampositivos, 8% anaerobios, 5% hongos y 3% otros.

mann. La mortalidad no fue significativamente mayor en los pacientes con cirugía asociada (37%) con respecto a los que no la precisaron (41%). Las complicaciones quirúrgicas postoperatorias fueron: ocho fistulas colónicas, nueve abscesos intraabdominales, dos fistulas pancreáticas, un dehiscencia de anastomosis gastroyeyunal, un coleperitoneo, una isquemia intestinal masiva y una fistula traqueoesofágica. El porcentaje total de reintervenciones fue del 46% (23/49): 39% (12/31) en las infectadas y 61% (11/18) en las estériles. No se detectaron diferencias significativas entre estos grupos. La mortalidad fue del 56% en los pacientes que se reintervinieron y del 34% en el resto, siendo las diferencias no significativas.

La mortalidad global de la PAG fue del 25,6% (23/90). En la infectada fue del 43,8% (14/32) frente al 15,5% (9/58) de la estéril. Sin embargo, la mortalidad de la pancreatitis estéril ascendió a un 44,4% (8/18) en aquellas que necesitaron tratamiento quirúrgico. Todos los pacientes que fallecieron presentaron necrosis pancreática. La mortalidad fue significativamente mayor en la pancreatitis infectada y en la que existía necrosis pancreática. También alcanzó diferencias significativas la mayor mortalidad de la pancreatitis estéril operada frente a la que no precisó cirugía. La mortalidad del grupo de pacientes que no fue intervenido fue del 2,4% (1/41). Se trataba de una paciente de 84 años de edad con una pancreatitis necrotizante estéril con fracaso multiorgánico que no se consideró tributaria de tratamiento quirúrgico por su avanzada edad.

Los pacientes con PAG estéril tuvieron que operarse antes que los que presentaron infección, 8 (1-31) frente a 19 (1-69) días desde el ingreso, respectivamente. Existen diferencias significativas para este período de tiempo. El tiempo de estancia media postoperatoria fue de 30,1 ± 33,2 y 51,7 ± 57 días, respectivamente, para la PAG infectada y la estéril. No se

TABLA III

Relación entre la mortalidad postoperatoria y el número de días transcurridos desde el ingreso hasta la intervención quirúrgica*

Días transcurridos	Infectadas		Estériles	
	Pacientes operados	Mortalidad n (%)	Pacientes operados	Mortalidad n (%)
1-7 días	11	9 (81,2)*	10	5 (50)**
8-14 días	7	3 (42,8)	6	2 (33,3)
15-28 días	6	2 (33,3)	1	1 (100)
> 28 días	7	0 (0)	1	0 (0)
> 7 días	20	5 (20)*	8	3 (37,5)**
Total	31	14 (45,1)	18	8 (44,4)

La mortalidad es mayor en la PAG infectada que se tuvo que operar en la primera semana del ingreso respecto a la que lo hizo posteriormente, alcanzando significación estadística. *p = 0,002. **p > 0,05.

han encontrado diferencias significativas en el número de días de estancia postoperatoria. En la tabla III se muestran, agrupadas por grupos, las tasas de mortalidad, tanto para la PAG infectada como para la estéril, según los días transcurridos desde el ingreso hasta que se indicó la intervención quirúrgica. La mortalidad que presentan ambos grupos es mayor en aquellos pacientes que debieron intervenir en la primera semana del ingreso, aunque sólo alcanzan diferencias significativas (p = 0,002) en las infectadas.

DISCUSIÓN

La PAG es una enfermedad con una gran variabilidad en su presentación y evolución, que va desde aquella con severa repercusión clínica, pero sin necrosis en la TC, a aquella con necrosis bien delimitada, pero sin fracaso orgánico. Habitualmente la gravedad clínica suele tener una traducción radiológica en forma de necrosis pancreática (5, 19, 20) y por esto los términos pancreatitis necrotizante y pancreatitis grave tienden a confundirse. Se ha demostrado que la TC es el mejor marcador pronóstico en la pancreatitis aguda (21). En nuestra serie, el 30% de los pacientes con PAG no tenían necrosis pancreática. La mortalidad en la PAG fue mayor en aquellos pacientes que presentaron necrosis pancreática respecto a los que no la presentaron (36% frente al 0%).

En nuestra serie la sensibilidad de la TC para el diagnóstico de necrosis pancreática fue del 73%, inferior a la de otros grupos que alcanza hasta un 90% (5). En nuestros pacientes la mayoría de las TC se realizaron en las primeras 24 horas del ingreso debido a la gravedad clínica del cuadro. Creemos que en una fase tan precoz de la enfermedad las áreas de necrosis están todavía en formación y mal delimitadas, por lo cual la sensibilidad sería mayor si la TC se hubiese realizado a partir de las 72 horas del ingreso.

Además de la existencia de necrosis pancreática, otro factor pronóstico muy importante es la infección pancreática y, especialmente, de la necrosis (22). Al igual que otros gru-

pos (22, 23), hemos encontrado diferencias significativas en la mortalidad de la PAG infectada respecto de la estéril (43,8% frente al 15,5%). En general se recomienda realizar profilaxis antibiótica en los pacientes con necrosis pancreática (24). Aunque los trabajos de Pederzoli et al y Sainio et al (25, 26) apuntan que una correcta profilaxis antibiótica contribuye a disminuir el riesgo de infección de la necrosis pancreática y de la mortalidad, sus resultados no son del todo concluyentes y se necesitan más trabajos para llegar a conclusiones definitivas. Nuestros pacientes no fueron sometidos a ningún tipo de profilaxis antibiótica protocolizada.

Un factor importante en los resultados postoperatorios y supervivencia de la PAG operada es el tiempo de evolución de la enfermedad. Beger H et al y Mier J et al observaron que la mortalidad de los pacientes con necrosis infectada, que se intervinieron precozmente por presentar sepsis aguda, fue mayor que en aquellos cuya infección se presentó a partir de las 4 semanas del inicio de los síntomas (11, 27). En nuestra serie la mortalidad también fue significativamente mayor en la PAG infectada que se operó en la primera semana del ingreso respecto a la que lo hizo posteriormente (81% frente al 20%). El desbridamiento quirúrgico es más eficaz cuanto más localizada y mejor formada esté la necrosis. A diferencia de Fernández del Castillo et al (12), nosotros no hemos observado diferencias significativas en la mortalidad entre la PAG estéril intervenida durante la primera semana del ingreso (50%) y la operada posteriormente (16,6%). En su experiencia se incluyen pacientes operados a partir de las 6 semanas del diagnóstico y cuya indicación principal fue la pérdida de peso, intolerancia alimentaria y dolor persistente. En nuestra casuística ningún paciente con diagnóstico de PAG estéril precisó ser intervenido después de las 4 semanas del ingreso.

La PAAF es fundamental en el manejo de estos pacientes. Mientras que en algunos trabajos la sensibilidad de la PAAF para el diagnóstico de infección supera el 90% (15), en nuestra serie es del 75%. Atribuimos esta baja sensibilidad a que precisamente en aquellos casos cuyo resultado hubiera sido más probablemente positivo (hemocultivos positivos y patrón séptico grave sin otro foco extraabdominal) no se realizó la PAAF por considerar el tratamiento quirúrgico obligatorio independientemente del resultado. No obstante, creemos que la PAAF debería realizarse en todos los pacientes con fiebre, empeoramiento clínico, evolución tórpida o tendencia progresiva al fracaso orgánico. Deben tratar de puncionarse, preferentemente, las áreas de necrosis frente a pequeñas colecciones periféricas.

Como la mayoría de los grupos (12, 23, 28) creemos que el tratamiento de elección de la necrosis infectada sigue siendo el quirúrgico con carácter de urgencia. No obstante, en casos seleccionados, con colecciones agudas bien delimitadas, escasa necrosis pancreática y estabilidad clínica del paciente, puede estar indicado el tratamiento percutáneo (15). En nuestra opinión el drenaje percutáneo no sustituye al desbridamiento quirúrgico, sino que puede complementarlo. En nuestros resultados la mortalidad es mayor en aquellos pacientes operados durante la primera semana del ingreso. La utilización de drenajes percutáneos y antibioterapia selectiva pueden servir en estos casos seleccionados para retrasar el momento de la operación permitiendo que la necro-

sis pancreática se delimite al máximo y que el desbridamiento quirúrgico posterior sea más efectivo y radical.

Mayor controversia existe en el manejo de la PAG estéril (17, 29). Hay autores que presentan buenos resultados con el tratamiento médico y en cambio una alta mortalidad con el quirúrgico (28, 30). En nuestra experiencia algunos pacientes presentan FMO progresivo a pesar del tratamiento médico intensivo. En esta situación, el cuadro clínico suele ser irreversible y el tratamiento quirúrgico presenta una elevada mortalidad. Si, a pesar del tratamiento médico, la evolución es desfavorable, nuestro grupo es partidario de intervenir quirúrgicamente al paciente antes que presente una situación de FMO irreversible. Debemos tener en cuenta tres motivos para ello: puede existir infección de la necrosis no diagnosticada por otros métodos, puede ser que el motivo de mala evolución sea por complicaciones derivadas de órganos vecinos (necrosis gástrica o colónica, colecistitis, etc.), cuyo tratamiento sería el quirúrgico y, por último, en algunos casos con FMO grave, que no mejoraban con tratamiento intensivo, se ha podido revertir el ciclo tóxico que envuelve al paciente después de la intervención quirúrgica.

En conclusión, la necrosis pancreática y la infección de la misma son los factores pronósticos más importantes en la evolución de la PAG. La mortalidad es significativamente mayor en los pacientes con necrosis infectada que fueron intervenidos durante la primera semana del ingreso. Nuestros esfuerzos deben ir dirigidos no sólo a evitar la infección de la necrosis y el fracaso orgánico, sino a retrasar en lo posible el momento de la intervención quirúrgica si ésta es necesaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Banks PA. Predictors of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:S7-S12.
2. Beger H, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997;21:130-5.
3. Bradley E III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
4. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
5. Balthazar E, Freeny PC, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306.
6. Bank S, Wise L, Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1983;78:637-40.
7. Karimani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992;103:1636-40.
8. Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994;89(Supl):S78-S85.
9. Rau B, Uhl W, Büchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997;21:155-61.
10. Rattner D, Legermate D, Lee M, Mueller PR, Warschaw AL. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992;163:109-10.

11. Beger H, Büchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:207-12.
12. Fernández del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Motavafi A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676-84.
13. Bradley EL. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1987;206:542-50.
14. Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, Scagnelli T, Guerra JJ, Casillas VJ. Percutaneous catheter-direct debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:565-71.
15. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traveso LW, Sinanan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR* 1998;170:969-75.
16. Bradley EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991;161:19-25.
17. Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995;181:279-88.
18. Balthazar E, Ranson J, Naidich D, Megibow A, Caccavale R, Cooper M. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-72.
19. Vesentini S, Bassi C, Talamini G, Cavallini G, Campedelli A, Pederzoli P. Prospective comparison of C-reactive protein level and contrast-enhanced computed tomography in the prediction of septic complications of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:755-7.
20. Kivisaari L, Somer K, Standertskjold-Nordenstam C, Schroder T, Kivilaakso E, Lempinen M. Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:39-41.
21. Basterra G, Álvarez M, Marcaide A, Delgado E, Diaz de Otazu R, Garcia Campos F. Pancreatitis aguda: valoración de los criterios pronósticos de la última clasificación tomográfica de Balthazar. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:433-5.
22. Isenmann R, Rau B, Beger H. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:1020-4.
23. Barks PA. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology* 1991;38:116-9.
24. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999;340:1412-7.
25. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-3.
26. Sainio V, Kempainen E, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-7.
27. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-5.
28. Bradley EL III. Necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999; 86:147-8.
29. Büchler M, Uhl W, Beger H. Progress in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:282-6.
30. Bradley EL III. Debridement is rarely necessary in patients with sterile pancreatic necrosis. *Pancreas* 1996;13:220-3.

Results of treatment in severe acute pancreatitis

Poves, I.; Fabregat, J.; Biondo, S.; Jorba, R.; Borobia, F. G.; Lladó, L.; Figueras, J., and Jaurrieta, E.

General and Digestive Surgery Service. Hospital «Princesps d'Espanya». Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. Barcelona, Spain

ABSTRACT

AIM: to analyze our results in the management of severe acute pancreatitis (SAP), especially in patients who required surgery.

METHODS: in a retrospective study, 90 patients admitted between January 1992 and January 1998 were diagnosed as having SAP on the basis of clinical and radiological criteria. Contrast-enhanced tomography (CT) was done in all patients. The surgical technique of choice was necrosectomy and postoperative local lavage.

RESULTS: seventy percent of the patients (63/90) had pancreatic necrosis. Tomography had a sensitivity of 73% in detecting necrosis. Forty-nine patients (54%) needed surgery: 31 had infected SAP and 18 had sterile pancreatitis. Overall mortality rate was 25.6% (23/90); mortality was 43.8% (14/32) in patients with infected pancreatitis and 15.5% (9/58) in those with sterile SAP ($p < 0.05$). The mortality rate was 44.4% higher (8/18) in patients with sterile SAP who were operated on. Patients with infected SAP who were operated on during the first week of admission had a higher mortality rate (81%) than those operated on after the first week (20%) ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: pancreatic necrosis and infection are the most important prognostic factors in the course of SAP. The sooner the patients are operated on, the worse the prognosis, especially if there is infection. Efforts should be aimed at avoiding the onset of infection and organ failure, and at delaying surgery.

Key words: severe acute pancreatitis, infected pancreatitis, pancreatic necrosis, surgical treatment.

Pove I, Fabregat J, Biondo S, Jorba R, Borobia FG, Lladó L, Figueras J, Jaurrieta E. Results in the treatment of severe acute pancreatitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92: 591-4.

INTRODUCTION

Acute pancreatitis (AP) is not considered a local disease limited to the pancreas. It is a systemic disease due to the

self-digestion of the gland and the release of vasoactive and toxic substances to the circulatory blood and intraabdominal and retroperitoneal spaces. The clinical picture can present different degrees of severity (1, 2). Since the Atlanta consensus in 1992, the classification of AP has been based in clinical criteria (3). Imaging by contrast-enhanced computed tomography (CT) is also important for detecting local complications such as pancreatic necrosis, acute fluid collections, pseudocysts or pancreatic abscess (4, 5). Acute pancreatitis is classified as mild (interstitial) or severe depending on clinical and radiological criteria.

Approximately 20% of all cases of AP are severe. Severity is related with three factors: the presence of pancreatic necrosis, infection of the necrosis and organ failure. Mortality rises from 1% in mild attacks to more than 35% in severe attacks. Mortality from sterile necrosis is about 10%, but if pancreatic infection and organ failure are associated it exceeds 50% (1). Systemic complications with a worse prognosis are acute respiratory failure, heart failure with circulatory shock, acute renal failure and sepsis-like syndrome. When pancreatic infection is present mortality is lower if there is no systemic toxicity or organ failure (6-8).

Surgical debridement is considered the most effective treatment for infected pancreatic necrosis (9,10). There are three surgical approaches for pancreatic debridement: drainage and continuous lavage (11), closed drainage (12) and open drainage (laparostomy) (13). Recently, some groups have considered percutaneous CT-guided drainage (14, 15) an effective treatment. This is a more conservative approach and surgical intervention should be used if this treatment fails.

The indications for surgical debridement of sterile necrosis are controversial. Some physicians recommend intensive medical care despite the presence of multiple organ failure (16), whereas others defend early surgery involving the removal of all necrotic pancreatic tissue (17).

The aim of this study was to analyze our results in the management of severe acute pancreatitis (SAP), especially in those cases when surgery was needed for infected or sterile pancreatitis.

PATIENTS Y METHODS

We retrospectively studied 90 patients admitted to our hospital because of SAP between January 1992 and January 1998. Mean age was 55.2 ± 14.4 (range: 17-84) years. Fifty-

Correspondence:

J. IGNACIO POVES PRIM. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital «Princesps d'Espanya». Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge (CSUB). Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet del Llobregat (Barcelona). E-mail: 30023jpp@comb.es

Received: 6-X-99.

Accepted: 8-V-00.

five patients were men (61%) and 35 were women (39%). Inclusion criteria were clinical criteria of SAP and enhanced CT showing pancreatic necrosis and/or acute peripancreatic fluid collections (5, 18). Patients were not included in any prophylactic antibiotic protocol or clinical trial.

Percutaneous fine needle aspiration (PFNA) was done if pancreatic infection was suspected; Gram staining and cultures were done in these cases. Gram staining was considered positive if germs were isolated.

The indications for surgical treatment were infected necrosis diagnosed by PFNA (positive Gram stain), positive blood cultures without other septic foci in septic patients, and sterile necrosis and negative blood cultures but clinical deterioration despite intensive medical care.

The surgical procedure of choice was pancreatic necrosectomy and continuous lavage of the pancreatic bed (11). In 2 patients the initial technique was an open procedure (laparotomy).

We analyzed the etiology of SAP and incidence in both sexes, the correlation between operative findings and amount of necrosis detected on enhanced CT, the results of PFNA, number of patients operated on, and the relationship between this number and necrosis and infection, morbidity, and mortality overall and in each group.

For statistical analysis we used the chi-squared test. The nonparametric Mann-Whitney U test was used when $n < 30$. All p values < 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Different etiologies of SAP are shown in table 1. Gallstone disease was the most frequent cause in both sexes.

Pancreatic necrosis was diagnosed by enhanced CT in 46/90 patients (51%). The other 44 patients presented acute fluid collections corresponding to grades D and E of the Balthazar classification. Twenty-one of these 44 patients were operated on because of clinical deterioration, and pancreatic necrosis was found in 17. Pancreatic necrosis was confirmed at surgery in all patients who underwent surgery

Etiology	Men n (%)	Women n (%)	Total n (%)
Biliary	28 (51)	23 (65)	51 (57)
Alcoholic	20 (36)	1 (3)	21 (23)
ERCP	0 (0)	6 (17)	6 (7)
Idiopathic	2 (4)	2 (6)	4 (4)
Abdominal injury	3 (5)	0 (0)	3 (3)
Postoperative	1 (2)	1 (3)	2 (2)
Hyperlipidemia	1 (2)	1 (3)	2 (2)
Hypercalcemia	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Total	55 (61)	35 (39)	90

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

and in whom necrosis had been diagnosed previously with CT (28/46). Seventy percent (63/90) of the patients had pancreatic necrosis diagnosed by enhanced CT or surgery. Enhanced CT thus had a sensitivity of 73% and a specificity of 100% in diagnosing pancreatic necrosis.

Thirty-four PFNA biopsies were done in 30 patients. Thirteen patients had a positive Gram stain, and 12 of these patients were operated on. One patient with a pancreatic abscess was treated by percutaneous drainage. Infection was confirmed in 11 of the 12 patients. The only false positive case detected was attributed to skin contamination caused by *S. aureus*. Eight of 17 patients with negative PFNA findings were operated on, and infection was diagnosed in 50% (4/8). Percutaneous fine needle aspiration was done in 41% (20/49) of the patients who were operated on, and showed a sensitivity of 75% and a specificity of 94%.

Forty-nine patients (54.4%) with SAP were operated on. Forty-five (92%) of these patients had pancreatic necrosis: 64% of the cases (29/45) were infected and 36% (16/45) were sterile. The other 8% (4/49) had no necrosis: 2 were acute abscesses and two had multiple acute fluid collections. One patient with a solitary pancreatic abscess was treated percutaneously. All the other patients with infected pancreatitis were treated surgically. Ninety-seven percent (31/32) and 31% (18/58) of the patients with infected and sterile pancreatitis respectively were operated on. Table II summarizes the microbiological findings in surgical samples from patients with infected pancreatitis. Two or more germs were isolated in 26% (8/31) of the cases and 61% of the germs were enteric bacteria.

Other surgical procedures in addition to necrosectomy were done in 16% (8/49) of the patients: 6 distal pancreatectomies, 6 spleen resections, 2 subtotal colectomies, 1 partial gastrectomy and 1 Hartmann's procedure. There were no sig-

TABLE II
Germs isolated in operative biopsy samples from patients infected pancreatitis*

Isolated germs	Number
<i>E. coli</i>	10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
<i>Enterobacter</i>	4
<i>Klebsiella</i>	3
<i>S. coag. negative</i>	3
<i>Streptococcus faecalis</i>	2
<i>Candida albicans</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Bacteroides</i>	2
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1
<i>Streptococcus sanguis</i>	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	1
<i>Clostridium perfringens</i>	1
<i>Haemophilus influenzae</i>	1
Total	39

* 61% gram-negative bacilli, 23% gram-positive cocci, 8% anaerobes, 5% fungi, 3% others.

nificant differences between patients who needed additional procedures (37%) and those who did not (41%). Postoperative complications were 8 colonic fistulas, 9 intraabdominal abscesses, 2 pancreatic fistulas, 1 gastric leakage of the anastomosis, 1 biliary peritonitis, one massive small bowel ischemia and one tracheoesophageal fistula. Twenty-three of the patients (46%) needed reoperation: 39% (12/31) with infected and 61% (11/18) with sterile pancreatitis. There were no significant differences between these groups. Mortality was 56% and 34% respectively in patients who required reoperation and those operated on only once ($p > 0.05$).

The mortality rate was 25.6% (23/90) for SAP: 43% (14/32) for infected and 15.5% (9/58) for sterile SAP. However, mortality in patients operated on for sterile SAP reached 44.4% (8/18). All the patients who died had pancreatic necrosis. Mortality was significantly higher in patients with infected and necrotizing SAP. The mortality rates also differed significantly between patients with sterile SAP who were operated on and those who were not. There was only 1 death (1/41) among patients who were not operated on: an 84-year-old woman with necrotizing sterile pancreatitis and multiple organ failure who was not considered for surgery because of her age.

Patients with sterile SAP required surgery sooner after admission (mean: 8; range: 1-31 days) than did patients with infection (mean: 19; range: 1-69 days) ($p < 0.05$). Mean hospital stay was 30.1 ± 33.2 and 51.7 ± 57 days respectively for patients with infected and sterile SAP ($p > 0.05$). Table III shows the mortality rates in different subgroups according to the timing of surgical debridement. In both groups mortality was higher in patients operated on during the first week of the hospital stay, but this difference was significant only for infected SAP ($p = 0.002$).

DISCUSSION

The clinical presentation and evolution of SAP can vary widely. Severe clinical features without pancreatic necrosis

can be present during the course of the disease, but well-delimited necrosis can occur without organ failure. Clinical severity is usually associated with local complications on CT (pancreatic necrosis, acute fluid collections, etc.) (5, 19, 20). Tomographic findings have been shown to be the best predictors of severity for acute pancreatitis (21). In our experience 30% of the patients with SAP do not have pancreatic necrosis. Mortality was higher in patients with pancreatic necrosis (36% vs 0%).

Most authors report a sensitivity for CT of about 90% in diagnosing necrosis (5), but in our experience sensitivity was 73%. Tomography was done on the first day of admission. We believe that in the early phase of the disease, necrotic zones are not yet well delimited. Sensitivity might improve if CT were done 72 h after admission.

An important prognostic factor for SAP is the presence of infection, especially if there is necrosis (22). Like other groups (22, 23), we found significant differences in mortality between patients with infected and sterile SAP (43.8% vs 15.5%). Antibiotic prophylaxis is usually recommended for necrotizing pancreatitis (24). Although in some studies (25, 26) pancreatic infection and mortality apparently decrease when antibiotic prophylaxis is used, these results are not conclusive and more trials are required. Our patients did not receive standardized antibiotic prophylaxis.

Timing of surgery is an important factor in the postoperative results and survival in patients with SAP. Beger et al (11) and Mier et al (27) observed that mortality was higher in patients with infected necrosis operated on soon after admission than in those whose infection was diagnosed 4 weeks or more after the onset of symptoms. We observed significantly higher mortality in patients operated on for infected SAP during the first week of admission in comparison to those operated on later (81% vs 20%). The more self-limited the pancreatic necrosis, the greater the efficacy in removing necrotic tissue. Unlike Fernández del Castillo et al (12), we observed no differences in mortality between patients with sterile SAP operated on during the first week of admission (50%) and patients operated on later (16.6%). Their study included patients operated on 6 weeks after the initial diagnosis, for whom the main indications for surgery were weight loss, food intolerance or persistent pain. None of our patients had to be operated on for sterile SAP 4 weeks after admission.

Fine needle aspiration biopsy is necessary for the management of these patients. Some trials report a sensitivity of about 90% for diagnosing infection with PFNA (15), but in our sample of patients sensitivity was only 75%. This biopsy technique is usually not used for patients with positive blood cultures and a clinical pattern of severe sepsis, because surgery is mandatory for these patients, and the biopsy findings would probably be positive. This policy influences the poor sensitivity obtained. We believe that PFNA should be done in all patients with fever, clinical deterioration, an insidious course or persistent progression to organ failure. Necrotic tissue rather than acute fluid collections should preferably be punctured.

Surgical debridement is still the treatment of choice for infected necrotizing pancreatitis (12, 23, 28). In selected cases with well-delimited infected fluid collections, little necrosis

TABLE III
Relationship between mortality and number of days from admission to operation

Days from admission	Infected		Sterile	
	Operated on	Mortality n (%)	Operated on	Mortality n (%)
1-7 days	11	9 (81.2)*	10	5 (50)**
8-14 days	7	3 (42.8)	6	2 (33.3)
15-28 days	6	2 (33.3)	1	1 (100)
> 28 days	7	0 (0)	1	0 (0)
> 7 days	20	5 (20)*	8	3 (37.5)**
Total	31	14 (45.1)	18	8 (44.4)

Mortality was significantly higher in patients with infected SAP operated on during the first week of admission with respect to patients operated on later. * $p = 0.002$. ** $p > 0.05$.

and clinical stability, percutaneous drainage can be performed (15). In our opinion, percutaneous drainage should be considered a complement to surgery rather a substitute. We have found mortality to be higher in patients operated on during the first week of admission. Percutaneous drainage and selective antibiotic therapy can be useful, in these cases, in delaying surgery. Surgical treatment should be done when pancreatic necrosis is maximally well delimited, to ensure that the removal of necrotic tissue is effective and definitive.

The management of sterile SAP is more controversial (17, 29). Some authors have obtained good results with nonsurgical treatment (28, 30). Some patients present severe, progressive organ failure despite intensive medical care. In this situation clinical deterioration is irreversible and surgical treatment has a high mortality rate. The current tendency in our group is to perform surgical debridement before irreversible multiple organ failure is established when the course is unfavorable despite intensive medical care. The justifications for this approach are that there may be infection of the necrosis not diagnosed by complementary techniques, there may be clinical worsening because of local complications in the surrounding organs (acute cholecystitis, colonic or gastric necrosis, etc.), and because in our experience, in some patients with severe organ failure who were operated on, the toxic cycle could be reverted only after surgery.

In conclusion, pancreatic necrosis and its infection are the most important prognostic factors in the outcome of SAP. Mortality is significantly higher in patients with infected necrosis operated on during the first week of admission. Efforts must be aimed not only at avoiding infection of the necrosis and organ failure, but also at delaying surgery if this is necessary.

REFERENCES

1. Banks PA. Predictors of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:S7-S12.
2. Beger H, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of acute pancreatitis. *World J Surg* 1997;21:130-5.
3. Bradley E III. A clinically based classification system for acute pancreatitis: summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
4. Balthazar E, Robinson D, Megibow A, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331-6.
5. Balthazar E, Freeny PC, Van Sonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297-306.
6. Bank S, Wise L, Gersten M. Risk factors in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1983;78:637-40.
7. Karimani I, Porter KA, Langevin RE, Banks PA. Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology* 1992;103:1636-40.
8. Banks PA. Acute pancreatitis: medical and surgical management. *Am J Gastroenterol* 1994;89(Supl):S78-S85.
9. Rau B, Uhl W, Büchler MW, Beger HG. Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg* 1997;21:155-61.
10. Rattner D, Iegermate D, Lee M, Mueller PR, Warschaw AL. Early surgical debridement of symptomatic pancreatic necrosis is beneficial irrespective of infection. *Am J Surg* 1992;163:109-10.
11. Beger H, Büchler M, Bittner R, Block S, Nevalainen T, Roscher R. Necrosectomy and postoperative local lavage in necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1988;75:207-12.
12. Fernández del Castillo C, Rattner DW, Makary MA, Motavaj A, McGrath D, Warshaw AL. Debridement and closed packing for the treatment of necrotizing pancreatitis. *Ann Surg* 1998;228:676-84.
13. Bradley EL. Management of infected pancreatic necrosis by open drainage. *Ann Surg* 1987;206:542-50.
14. Echenique AM, Sleeman D, Yrizarry J, Scagnelli T, Guerra JJ, Casillas VJ. Percutaneous catheter-direct debridement of infected pancreatic necrosis: results in 20 patients. *J Vasc Interv Radiol* 1998;9:565-71.
15. Freeny PC, Hauptmann E, Althaus SJ, Traveso LW, Sinnan M. Percutaneous CT-guided catheter drainage of infected acute necrotizing pancreatitis: techniques and results. *AJR* 1998;170:969-75.
16. Bradley EL, Allen K. A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1991;161:19-25.
17. Rau B, Pralle U, Uhl W, Schoenberg MH, Beger HG. Management of sterile necrosis in instances of severe acute pancreatitis. *J Am Coll Surg* 1995;181:279-88.
18. Balthazar E, Ranson J, Naidich D, Megibow A, Caccavale R, Cooper M. Acute pancreatitis: prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-72.
19. Vesentini S, Bassi C, Talamini G, Cavallini G, Campedelli A, Pederzoli P. Prospective comparison of C-reactive protein level and contrast-enhanced computed tomography in the prediction of septic complications of acute pancreatitis. *Br J Surg* 1993;80:755-7.
20. Kivisaari L, Somer K, Standertskjold-Nordenstam C, Schroder T, Kivilaakso F, Lempinen M. Early detection of acute fulminant pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:39-41.
21. Basterra G, Álvarez M, Marcaide A, Delgado E, Díaz de Otazu R, García Campos F. Pancreatitis aguda: valoración de los criterios pronósticos de la última clasificación tomográfica de Balthazar. *Rev Esp Enferm Dig* 1999;91:433-5.
22. Isenmann R, Rau B, Beger H. Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:1020-4.
23. Banks PA. Infected necrosis: morbidity and therapeutic consequences. *Hepatogastroenterology* 1991;38:116-9.
24. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 1999;340:1412-7.
25. Pederzoli P, Bassi C, Vesentini S, Campedelli A. A randomized multicenter clinical trial of antibiotic prophylaxis of septic complications in acute pancreatitis with imipenem. *Surg Gynecol Obstet* 1993;176:480-3.
26. Sainio V, Kempainen J, Puolakkainen P, Taavitsainen M, Kivisaari L, Valtonen V, et al. Early antibiotic treatment in acute necrotizing pancreatitis. *Lancet* 1995;346:663-7.
27. Mier J, Leon EL, Castillo A, Robledo F, Blanco R. Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997;173:71-5.
28. Bradley EL III. Necrotizing pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:147-8.
29. Büchler M, Uhl W, Beger H. Progress in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1988;167:282-6.
30. Bradley FL III. Debridement is rarely necessary in patients with sterile pancreatic necrosis. *Pancreas* 1996;13:220-3.

Los marcadores bioquímicos y la densitometría ósea en la enfermedad inflamatoria intestinal

Ledro Cano, D.; Torres Domínguez, Y.; Castro Laria, L.; Sáenz Dana, M.; Herrerías Esteban, J. M.,
y Herrerías Gutiérrez, J. M.

Servicio de Aparato Digestivo. Área Hospitalaria «Virgen Macarena». Sevilla.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: la densidad mineral ósea está reducida en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los mecanismos que conducen a esta situación pudieran ser una pubertad retrasada, malabsorción, uso de corticoides entre otras causas. No existen datos publicados en España acerca del uso de marcadores bioquímicos y densitometría ósea en la evaluación de la osteopenia de estos pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS: cincuenta y cuatro pacientes participaron en el estudio (24 hombres y 30 mujeres). Veintidós pacientes sufrían enfermedad de Crohn y 32 colitis ulcerosa. La edad, el tipo de enfermedad, la dosis diaria de corticoides equivalente a prednisona fueron investigadas. La densidad ósea en la columna lumbar fue obtenida mediante un densitómetro QDR 1000 DXA. La D-piridinolina urinaria, un marcador de resorción ósea (Ostex International Inc, Seattle, WA) y la osteocalcina, un marcador de formación ósea (Instar Corp, Stillwater, MN) de la misma manera fueron cuantificados.

RESULTADOS: edad media: 36,61 (13,37) años. La dosis diaria de corticoides estuvo correlacionada con la D-piridinolina ($r = 0,413$; $p < 0,01$), a su vez la D-piridinolina estuvo inversamente correlacionada con la osteocalcina ($r = -0,304$; $p < 0,01$). Existió una correlación negativa entre la dosis de corticoides y la densidad mineral ósea. No existió correlación entre los valores de densitometría ósea y los marcadores bioquímicos en estos pacientes. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de densitometría en ambas enfermedades ni existieron en el caso de los marcadores bioquímicos.

DISCUSIÓN: la D-piridinolina se correlacionó inversamente con la osteocalcina. La dosis diaria de corticoides se correlacionó directamente con la D-piridinolina e inversamente con la densidad mineral ósea.

Palabras clave: masa ósea, osteoporosis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, osteocalcina, piridinolina, terapia corticoidea.

Ledro Cano D, Torres Domínguez Y, Castro Laria L, Sáenz Dana M, Herrerías Esteban JM, Herrerías Gutiérrez JM. Biochemical markers and bone densitometry in inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2000;92: 595-7.

INTRODUCCIÓN

La densidad mineral ósea (DMO) está disminuida en los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (1). Los mecanismos que conducen a esta situación son desconocidos. Algunos factores implicados podrían ser la malnutrición, la pubertad tardía y la corticoterapia (2, 3). Existe una controversia acerca de que en cuál tipo de EII la DMO está más afectada (4). No existen publicaciones acerca del uso de marcadores bioquímicos óseos y de la densitometría ósea en la evaluación de la terapia corticoidea sobre el metabolismo óseo (5). El objetivo de este estudio fue evaluar la influencia del tipo de EII y del tratamiento corticoideo sobre la DMO y los marcadores bioquímicos de remodelado. Asimismo se evaluó la correlación entre la valoración del metabolismo óseo mediante la DMO a través de absorciometría fotónica dual con fuente de rayos X y la cuantificación de dicho metabolismo a través de los marcadores bioquímicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

A 54 pacientes, de los cuales 24 pertenecían al sexo masculino y 30 al femenino (22 pacientes estaban afectados de enfermedad de Crohn y 32 sufrían colitis ulcerosa), le fueron determinados tanto el marcador de reabsorción ósea, D-piridinolina (D-pir) urinaria (Ostex International Inc, Seattle, WA) como el marcador de formación ósea, osteocalcina (OC) sérica (Instar Corp, Stillwater, MN). La masa ósea fue determinada mediante absorciometría fotónica dual de rayos X (DXA) (QDR 1000, Hologic Inc, Waltham, MA) que es un método preciso de evaluar la densidad mineral ósea con unos coeficientes de variación *in vivo* e *in vitro* de 0,53 y 1,4, respectivamente, en 37 pacientes (21 mujeres y 16 hombres), 18 afectados de enfermedad de Crohn y 19 de colitis ulcerosa. Utilizamos la densidad mineral ósea media de los cuerpos vertebrales L2, L3 y L4 como mejor estimador de la masa ósea trabecular. La masa ósea fue expresada en gramos de hidroxapatita por cm^2 . En 15 pacientes (siete hombres y ocho mujeres), siete afectados de enfermedad de Crohn y ocho afectados de colitis ulcerosa, fue realizado un estudio completo de medición de DMO y de valoración del remodelado óseo mediante los marcadores bioquímicos.

Correspondencia:

DIEGO LEDRO CANO. Virgen de Luján, 45, 4.º C. 41011 Sevilla.

Recibido: 7-X-99.

Aceptado: 20-XII-99.

ESTADÍSTICA

Utilizamos el programa estadístico SPSS 7.5 para Windows 95. Análisis de la correlación mediante el coeficiente de Pearson. Las comparaciones entre grupos se han realizado mediante el test de la «t» de Student para datos independientes. El nivel de significación fue de un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

En el grupo de los pacientes en que se realizaron solamente mediciones de marcadores bioquímicos de remodelado óseo la edad media fue de $36,61 \pm 13,37$ años, la dosis diaria equivalente a prednisona fue de $18,42 \pm 11,27$ mg/día, la D-piridinolina urinaria fue de $69,54 \pm 60,71$ nM, la osteocalcina sérica fue de $8,4 \pm 5,7$ ng/ml. La dosis diaria de corticoides estuvo correlacionada con la D-piridinolina urinaria ($r = 0,413$; $p < 0,01$). La D-piridinolina urinaria estuvo correlacionada con la osteocalcina sérica ($r = 0,400$; $p < 0,01$). La edad estuvo inversamente correlacionada con la osteocalcina sérica ($r = 0,304$; $p < 0,05$). No existieron diferencias en el tipo de EII con respecto a la OC sérica ($7,86 \pm 8,7$ ng/ml frente a $8,78 \pm 2,1$ ng/ml) ni con la D-pir urinaria (EC: $64,59 \pm 41,7$ nM frente a CU: $72,94 \pm 56,43$ nM). En los pacientes donde se llevó a cabo el estudio completo (densitometría ósea y marcadores bioquímicos de remodelado óseo), la dosis media de corticoides fue $16,66 \pm 6,7$ mg/día, la densidad mineral ósea media fue de $0,9 \pm 0,14$ gHa/cm², la edad media fue de $35,26 \pm 13,44$ años y la duración media de la enfermedad fue de $6,6 \pm 0,99$ años. El valor medio de la OC fue $7,22 \pm 4,4$ ng/ml y el valor medio de D-pir urinaria $66,4 \pm 37,89$ M. Existió una correlación negativa entre la dosis media de corticoides y la densidad mineral ósea ($r = -0,615$; $p < 0,05$). No existió ninguna correlación entre la densidad mineral ósea y los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, así como tampoco entre los años de enfermedad y el metabolismo óseo, evaluado por densitometría como por marcadores bioquímicos. No hubo diferencias respecto a la densidad mineral ósea, dosis de prednisona, valores de D-pir, edad, valores de OC y duración de la enfermedad en ninguno de los dos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal. En los pacientes a los que sólo se sometieron a una densitometría ósea la dosis media de corticoides fue de $16,62 \pm 7,27$ mg/día, la duración media del tratamiento fue de $6,27 \pm 2,48$ años y la densidad mineral ósea fue de $0,924 \pm 0,141$ gHA/cm². Existió una débil correlación negativa entre la densidad mineral ósea y la dosis media de corticoides ($r = -0,359$; $p < 0,05$).

DISCUSIÓN

La dosis diaria de corticoides estuvo relacionada directamente con la D-piridinolina urinaria, un marcador de resorción ósea. Estos hallazgos son compatibles con los encontrados por Gokhale et al (2), donde se demuestra que la dosis acumulada de corticoides estuvo relacionada con la calciuria y con la fosfatemia en jóvenes adolescentes americanas. También un estudio demostró recientemente una tendencia a la hipocalcemia en pacientes tratados con corticoides (6). Sin embargo, otro autor señaló que la corticoterapia más que

augmentar la resorción de hueso provocaba disminución de la formación (7). La vía rectal no parece tener efectos deletéreos sobre la bioquímica del hueso (8). La osteocalcina sérica se encontró dentro de los valores normales, lo que sugiere que el principal mecanismo de osteopenia en estos pacientes es un aumento de la resorción ósea más que una disminución de la formación ósea.

La normalidad de la formación ósea fue constatada recientemente en un grupo de Essen (Alemania) y por otros autores radicados en Leicester y Londres (Reino Unido) (7, 9, 10), así como en un estudio realizado en Finlandia (11). Anteriormente algún autor también confirmó los valores de normalidad de la osteocalcina sérica en estos pacientes (12). Otro autor reflejaba que sólo el 7% de los afectados de enfermedad inflamatoria intestinal presentaban valores disminuidos de osteocalcina (13), siguiendo con esta tendencia el 26% de los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal presentaba valores disminuidos de este marcador de formación ósea sérica dentro de un estudio reciente (14). Unos autores reflejaban que el 34% de los pacientes afectados por esta enfermedad presentaban valores disminuidos de osteocalcina sérica (15). Sin embargo, un grupo de Bratislava, en Eslovaquia, reflejaba un aumento de dicho parámetro en los pacientes afectados de colitis ulcerosa (16). La dosis media de corticoides estuvo relacionada negativamente con la densidad mineral ósea. Este resultado es corroborado por numerosos estudios tanto en caso de utilizar la dosis diaria media de corticoides (17, 18) como la dosis acumulada a lo largo de la vida (2, 17, 19-21). De la misma manera algunos estudios demuestran de modo cualitativo la influencia de la presencia o no de corticoterapia en la masa ósea (22-24). También un autor en un estudio de varios años de antigüedad reflejó que la duración del tratamiento esteroideo influye sobre la masa ósea (25). Sin embargo, un estudio procedente de Israel señala que la masa ósea baja es independiente del uso de corticoides (13). El tipo de enfermedad inflamatoria intestinal no influyó en los valores de marcadores bioquímicos de remodelado óseo ni en la densidad mineral ósea. Sin embargo, numerosos estudios refieren que la masa ósea es menor en los pacientes afectados de enfermedad de Crohn que en los que sufren de colitis ulcerosa (2, 19, 23, 26, 27). Von Tirpitz et al no señalan diferencias entre ambos tipos de enfermedad inflamatoria intestinal en cuanto a los valores de masa ósea (28). Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo no están relacionados con la densidad mineral ósea. Idéntico resultado fue obtenido por un grupo de investigadores, asentados en Essen, que demostraron que los marcadores bioquímicos óseos no eran predictores de la pérdida ósea (22). Otro grupo, de origen italiano, demostró que las alteraciones bioquímicas de los pacientes afectados por esta enfermedad no existieron, en el caso de que sufrieran pérdida ósea (19). A similares conclusiones llegó el grupo del doctor Von Tirpitz (28). Gokhale et al muestran de la misma manera que los marcadores bioquímicos no se correlacionan con la masa ósea en los pacientes pediátricos (2). Autores procedentes de Cardiff (Reino Unido) tampoco pudieron demostrar alguna relación entre la masa ósea y los marcadores bioquímicos de remodelado óseo (29). En adultos, el grupo ya mencionado de Finlandia llegó a la conclusión de que existía un aumento de los productos de degradación del colágeno tipo I sin corresponderse con la pérdida de masa ósea (11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:878-83.
2. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 114:902-11.
3. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1247-55.
4. Scott EM, Scott BB. A strategy for osteoporosis in gastroenterology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:689-96 (disuccion 696-8).
5. Compston JE. Detection of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:931-3.
6. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Min Res* 1995;10:250-6.
7. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:268-75.
8. Robinson RJ, Iqbal SJ, Wolfé R, Patel K, Abrams K, Mayberry JF. The effect of rectally administered steroids on bone turnover: a comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:213-7.
9. Robinson RJ, Iqbal SJ, Abrams K, Al-Azzawi F, Mayberry JF. Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:699-705.
10. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgaes I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40: 228-33.
11. Silvennoinen J, Risteli L, Karttunen T, Risteli J. Increased degradation of type I collagen in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:223-8.
12. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, Leidgi G, Hauber M, Raedsch R, Ziegler R. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:44-9.
13. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 1483-90.
14. Bischoff SC, Herrmann A, Goke M, Manns MP, Von zur Muhlen A, Brabant G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1157-63.
15. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995; 108:417-22.
16. Hourka M, Payer J Jr, Duris I, Killinger Z, Kratochvil'ova H, Ondrejka P. Bone changes in ulcerative colitis. *Vnitr Lek* 1997;43:214-6.
17. Robinson RJ, Al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2500-6.
18. Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy Montbrun T, et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37: 1396-403.
19. Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, Naccarato R, Martin A. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292-7.
20. Floren CH, Ahren B, Bengtsson M, Bartosik J, Obrant K. Bone mineral density in patients with Crohn's disease during long-term treatment with azathioprine. *J Intern Med* 1998;243:123-6.
21. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37: 71-6.
22. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease in less than expected: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34: 696-702.
23. Jahnsen J, Faleh JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997;40:313-9.
24. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995;10:250-6.
25. Tromm A, Rickels K, Huppe D, Wiebe V, May B. Osteopenia in chronic inflammatory bowel diseases. Results of a cross-sectional study using quantitative computerized tomography. *Leber Magen Darm* 1994;24:23-6.
26. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-94.
27. Gosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Chron's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994;107:1031-9.
28. Von Tirpitz C, Pischult G, Klaus J, Rieber A, Bruckel J, Bohm BO, et al. Pathological bone density in chronic inflammatory bowel disease-prevalence and risk factors. *Z Gastroenterol* 1999;37:5-12.
29. Cowan FJ, Warner JT, Dunstan FD, Evans WD, Gregory JW, Jenkins HR. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia. *Arch Dis Child* 1997;76:325-9.

Biochemical markers and bone densitometry in inflammatory bowel disease

Ledro Cano, D.; Torres Domínguez, Y.; Castro Laria, L.; Sáenz Dana, M.; Herrerías Esteban, J. M., and Herrerías Gutiérrez, J. M.

Division of Gastrointestinal Diseases. Hospital Universitario «Virgen Macarena». Sevilla, Spain.

ABSTRACT

AIMS: bone mineral density is reduced in patients with inflammatory bowel disease. The possible causes of this situation are delayed puberty, malabsorption, and corticosteroid use, among others. No published data exist regarding the use of biochemical markers and bone densitometry to assess osteopenia in these patients in Spain.

METHODS: we studied 54 patients (24 men and 30 women), 22 with Crohn's disease and 32 with ulcerative colitis. Age, type of disease and average daily dose of prednisone-equivalent corticosteroids were evaluated. Lumbar bone mineral density was assessed quantitative digital radiography densitometry. The bone resorption marker urine D-pyridinoline and the bone formation marker serum osteocalcin were also assessed.

RESULTS: mean age was 36.61 ± 13.37 years. Daily corticosteroid dose was correlated with D-pyridinoline ($r = 0.413$; $p < 0.01$), and D-pyridinoline was inversely correlated with osteocalcin ($r = -0.304$; $p < 0.01$). There was a negative correlation between bone mineral density and corticosteroid dose. There was no relationship between biochemical markers and bone densitometry findings in these patients. There were no differences in terms of bone densitometry findings or biochemical markers between the two types of inflammatory bowel disease.

CONCLUSIONS: D-pyridinoline correlated inversely with osteocalcin. Daily corticosteroid dose correlated directly with D-pyridinoline, and inversely with bone mineral density.

Key words: bone density, osteoporosis, ulcerative colitis, Crohn's disease, osteocalcin, pyridinoline, corticosteroid therapy.

Ledro Cano D, Torres Domínguez Y, Castro Laria L, Sáenz Dana M, Herrerías Esteban JM, Herrerías Gutiérrez JM. Biochemical markers and bone densitometry in inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2000;92: 598-600.

INTRODUCTION

Bone mineral density (BMD) is reduced in patients suffering from inflammatory bowel disease (IBD) (1). The mechanisms that lead to this situation are unknown. Some possible causes are malnutrition, corticosteroid therapy and delayed puberty (2, 3). There is controversy regarding which type of IBD is associated with greater alterations in BMD (4). There are no published studies of the use of biochemical markers as tools to assess the effects of corticosteroid therapy on bone metabolism (5). In Spain, few studies have assessed the influence of the disease itself and corticosteroid therapy on BMD. The aim of the present study was to determine the influence of the type of IBD and corticosteroid therapy on BMD and on biochemical markers. As the same time we assessed the correlation between biochemical markers and bone densitometric findings obtained with dual energy X-ray absorptiometry (DXA) in the evaluation of bone metabolism.

PATIENTS AND METHODS

In 54 patients (24 men, 30 women), 22 with Crohn's disease and 32 with ulcerative colitis, we measured the bone resorption marker urinary D-pyridinoline concentration (D-Pyr) (Ostex International Inc., Seattle, WA, USA) and the bone formation marker serum osteocalcin (OC) (Instar Corp., Stillwater, MN, USA). Bone mass was assessed by DXA (QDR 1000, Hologic Inc., Waltham, MA, USA), a precise method for assessing BMD with an *in vitro* coefficient of variation of 0.53 and an *in vivo* coefficient of variation of 1.4, in 37 patients (21 women and 16 men; 18 patients with Crohn's disease and 19 with ulcerative colitis). We used mean BMD of vertebral bodies L2, L3 and L4 as the best estimate of trabecular bone mass. Bone mass was expressed as grams of hydroxyapatite (gHA) per square centimeter. In 15 patients (7 men and 8 women; 7 with Crohn's disease and 8 with ulcerative colitis) a complete study consisting of BMD measurement and evaluation of bone remodeling was done with biochemical markers.

Statistical analysis

We used the SPSS 7.5 statistical package for Windows. Correlations between variables were calculated as the Pearson

Correspondence:
DIEGO LEDRO CANO, Virgen de Luján, 45, 4.º C. 41011 Sevilla.

Received: 7-X-99.

Accepted: 20-XII-99.

coefficient. Student's *t* test for independent data was used for comparisons between group. Differences were considered significant when $p < 0.05$.

RESULTS

In the group of patients in whom only biochemical markers were assessed, mean age was 36.61 ± 13.37 years, daily prednisone-equivalent dose was 18.42 ± 11.27 mg, urinary D-Pyr was 69.54 ± 60.71 nM, and serum OC was 8.4 ± 5.7 ng/ml. Daily corticosteroid dose was related with urinary D-Pyr ($r = 0.413$; $p < 0.01$). Urinary D-Pyr was related to serum OC ($r = 0.4$; $p < 0.01$). Age correlated inversely with serum OC ($r = -0.304$; $p < 0.01$). There were no differences between the two types of IBD in serum OC (7.86 ± 8.7 ng/ml vs 8.78 ± 2.1 ng/ml) or urinary D-Pyr (64.59 ± 41.7 nM vs 72.94 ± 56.43 nM).

In patients for whom bone densitometry and bone metabolism markers were studied, average corticosteroid dose was 16.66 ± 6.7 mg/day, BMD was 0.9 ± 0.14 gHA/cm², mean age was 35.26 ± 13.44 years, average duration of follow-up was 6.6 ± 0.99 years, mean serum OC was 7.22 ± 4.4 ng/ml, and mean urinary D-Pyr was 66.4 ± 37.89 nM. There was an inverse correlation between BMD and mean corticosteroid dose ($r = -0.615$). There were no correlations between BMD and biochemical markers, or between years of follow-up and bone metabolism (assessed by densitometry or biochemical markers). There were no differences between the two types of disease in terms of BMD, daily corticosteroid dose, urinary Pyr, serum OC or findings on follow-up.

In patients for whom BMD only was measured, mean daily corticosteroid dose was 16.62 ± 7.27 mg/day, duration of treatment was 6.27 ± 2.48 years, and BMD was 0.924 ± 0.141 gHa/cm². There was an inverse correlation between BMD and mean daily corticosteroid dose ($r = -0.359$; $p < 0.05$).

DISCUSSION

Daily corticosteroid dose was related to urinary D-Pyr, a bone resorption marker. A similar finding was reported by Gokhale et al (2), who showed that the lifetime cumulative dose was related to urinary phosphate and calcium concentrations in young American women. Another recent report noted a trend towards hypocalcemia in patients treated with corticosteroids (6), although another group showed that corticosteroid therapy induced decreased bone formation rather than increased bone resorption (7). Rectal administration does not seem to be deleterious to bone (8).

Serum OC values were within the normal range, which suggests that the main mechanism of osteopenia in these patients was increased bone resorption rather than decreased bone formation. Normal bone formation was recently verified by a group from Essen, Germany and two groups from the United Kingdom in London and Leicester (7, 9, 10), as well as by a group in Finland (11). Another earlier study verified normal values of serum OC in these patients (12), and one report showed that only 7% of the patients with IBD had decreased OC levels (13). In consonance with these results,

only 26% of the patients in a recent study of IBD had decreased values of this bone formation marker (14). Another study showed that 34% of the patients had decreased levels of this marker (15). However, a group from Bratislava, Slovakia, showed an increase in OC in patients with ulcerative colitis (16).

Mean corticosteroid dose was inversely related to BMD. This result was corroborated in several studies of daily corticosteroid dose (17, 18) and life-long cumulative dose (2, 7, 19-21). In addition, some studies investigated qualitative indications of the influence of corticosteroid therapy on bone mass (22-24). A somewhat older study showed that the duration of corticosteroid therapy influenced bone mass (25). However, a study from Israel concluded that low bone mass was independent of the use of corticosteroids (13). The type of IBD did not influence biochemical markers of bone remodeling, or bone densitometry values. Despite these findings, several studies have shown that bone mass is lower in patients with Crohn's disease than in those ulcerative colitis (2, 19, 23, 26, 27). However, another group found no differences between the two types of inflammatory bowel disease with regard to bone mass values (28).

Biochemical markers of bone remodeling were not correlated with BMD in our patients. A study done in Essen, Germany, also showed that bone biochemical markers were not predictors of bone loss (22). Another group in Italy showed that there were no alterations in biochemical markers in patients with IBD and bone loss (19). The Essen group reached a similar conclusion (28). Gokhale et al (2) showed that biochemical markers did not correlate with bone mass in children. Another group from Cardiff, UK, also found no relation between bone mass and biochemical markers of bone remodeling (29). A study of Finnish adults concluded that there was an increase in the degradation products of type I collagen, but that this change was not accompanied by a loss of bone mass (11).

REFERENCES

1. Valentine JF, Sninsky CA. Prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:878-83.
2. Gokhale R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902-11.
3. Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L. Inflammatory bowel disease and osteoporosis. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1247-55.
4. Scott EM, Scott BB. A strategy for osteoporosis in gastroenterology. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:689-96 (disuccion 696-8).
5. Compston JE. Detection of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:931-3.
6. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Min Res* 1995;10:250-6.

7. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:268-75.
8. Robinson RJ, Iqbal SJ, Wolfe R, Patel K, Abrams K, Mayberry JF. The effect of rectally administered steroids on bone turnover: a comparative study. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:213-7.
9. Robinson RJ, Iqbal SJ, Abrams K, Al-Azzawi F, Mayberry JF. Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:699-705.
10. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228-33.
11. Silvennoinen J, Risteli L, Karttunen T, Risteli J. Increased degradation of type I collagen in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:223-8.
12. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, Leidig G, Hauber M, Raedsch R, Ziegler R. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:44-9.
13. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.
14. Bischoff SC, Herrmann A, Goke M, Manns MP, Von zur Muhlen A, Brabant G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1157-63.
15. Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M, et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:417-22.
16. Hourka M, Payer J Jr, Duris I, Killinger Z, Kratochvil'ova II, Ondrejka P. Bone changes in ulcerative colitis. *Vnitr Lek* 1997;43:214-6.
17. Robinson RJ, Al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998;43:2500-6.
18. Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy Monthrun T, et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1396-403.
19. Dineca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, Naccarato R, Martin A. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1292-7.
20. Floren CH, Ahren B, Bengtsson M, Bartosik J, Obrant K. Bone mineral density in patients with Crohn's disease during long-term treatment with azathioprine. *J Intern Med* 1998;243:123-6.
21. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:71-6.
22. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease in less than expected: a follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:696-702.
23. Jahnson J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997;40:313-9.
24. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995;10:250-6.
25. Tromm A, Rickels K, Huppe D, Wiebe V, May B. Osteopenia in chronic inflammatory bowel diseases. Results of a cross-sectional study using quantitative computerized tomography. *Leber Magen Darm* 1994;24:23-6.
26. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, De Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-94.
27. Gosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994;107:1031-9.
28. Von Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Bruckel J, Bohm BO, et al. Pathological bone density in chronic inflammatory bowel disease-prevalence and risk factors. *Z Gastroenterol* 1999;37:5-12.
29. Cowan FJ, Warner JT, Dunstan FD, Evans WD, Gregory JW, Jenkins HR. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia. *Arch Dis Child* 1997;76:325-9.

COMUNICACIÓN RÁPIDA

Papel del trasplante ortotópico de hígado en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota

Castilla Cabezas, J. A.*; López-Cillero, P.*; Jiménez, J.*; Fraga, E.*; Arizón, J. M.**;
Briceño, J.*; Solórzano, G.*; De la Mata, M.*; y Pera, C.*

*Unidad de Trasplante Hepático. **Unidad de Trasplante Cardíaco. Hospital Universitario «Reina Sofía». Córdoba.

RESUMEN

La hipercolesterolemia familiar homocigota es un trastorno metabólico hereditario que condiciona una disminución del catabolismo del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad, provocando cuadros de isquemia miocárdica en la primera-segunda década de la vida. Dado que el hígado presenta de un 50 a 75% de los receptores de las lipoproteínas de baja densidad, el trasplante de hígado se ha introducido como una opción terapéutica en esta enfermedad.

OBJETIVO: aportar nuestra experiencia en el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigota mediante trasplante ortotópico de hígado, evaluando los resultados metabólicos obtenidos y la supervivencia de los pacientes.

PACIENTES: presentamos el tratamiento de dos hermanos afectados, en el que en uno de ellos fue precisa, además, la realización de un trasplante cardíaco previo dada la grave afectación coronaria que presentaba.

RESULTADOS: en ambos pacientes la evolución tras la intervención fue favorable, existiendo una disminución brusca de los niveles de colesterol en los primeros días con un descenso progresivo posterior hasta alcanzar niveles normales. A los 4 años de ambas intervenciones la función de los injertos era adecuada, los niveles de colesterol plasmático estaban dentro de los límites normales sin necesidad de fármacos hipolipemiantes y existía ausencia de progresión de la enfermedad.

CONCLUSIONES: apoyándonos en nuestros resultados y en lo publicado en la literatura, consideramos que el trasplante hepático permanece actualmente como el tratamiento de elección en la hipercolesterolemia familiar homocigota hasta que la terapia génica se convierta en una opción viable. El trasplante hepático debe realizarse preferentemente antes del desarrollo de complicaciones cardiovasculares.

Palabras clave: trasplante hepático, hipercolesterolemia familiar.

Castilla Cabezas JA, López-Cillero P, Jiménez J, Fraga E, Arizón JM, Briceño J, Solórzano G, De la Mata M, Pera C.

Correspondencia:

JUAN. A. CASTILLA CABEZAS. Manuel de la Haba «Zurito», 9, 14004 Córdoba. E-mail: jacccg@teleline.es.

Recibido: 14-III-00.

Aceptado: 19-VII-00.

Role of orthotopic liver transplant in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:601-4.

INTRODUCCIÓN

La hipercolesterolemia familiar homocigota (HFH) es un raro trastorno hereditario (uno de cada millón de recién nacidos vivos) causado por la mutación del gen del receptor de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) que condiciona una disminución de su catabolismo condicionando una elevación de los niveles de colesterol seis a ocho veces superiores a las cifras normales. Sus manifestaciones clínicas fundamentales son la aparición de xantomas tendinosos y en las zonas cutáneas de fricción y el desarrollo de una aterosclerosis coronaria prematura y acelerada que condiciona cuadros de isquemia miocárdica precoces en la vida del enfermo, pudiendo condicionar su fallecimiento. Se han intentado diversas modalidades terapéuticas (dieta, fármacos, plasmáferesis, derivación ileal quirúrgica, shunt portocava), siendo poco eficaces, ya que no corrigen la falta de receptor LDL ni frenan la progresión de la enfermedad (1, 2). Debido a que el hígado presenta un 50-75% de los receptores LDL del organismo, el trasplante ortotópico de hígado (TOH) se ha utilizado como tratamiento de este trastorno en pacientes que presentan complicaciones cardiovasculares o no responden a otras formas de tratamiento (3). Presentamos nuestra experiencia en el tratamiento de la HFH mediante trasplante hepático en dos hermanos, en el que en uno de ellos se precisó, además, trasplante cardíaco dada la importante afectación coronaria que presentaba.

CASO 1

Paciente varón de 14 años de edad diagnosticado de hipercolesterolemia familiar 5 años antes con xantomas tuberosos en codos y lesiones xantomatosas planas en manos. La determinación de la actividad máxima de receptores de LDL en linfocitos de sangre periférica fue de un 0-12%. Mediante tratamiento médico con una dieta adecuada y diversos hipolipemiantes se mantuvieron los niveles de colesterol total en torno a 800 mg/dl, con LDL-colesterol de 658 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) 14 mg/dl y triglicé-

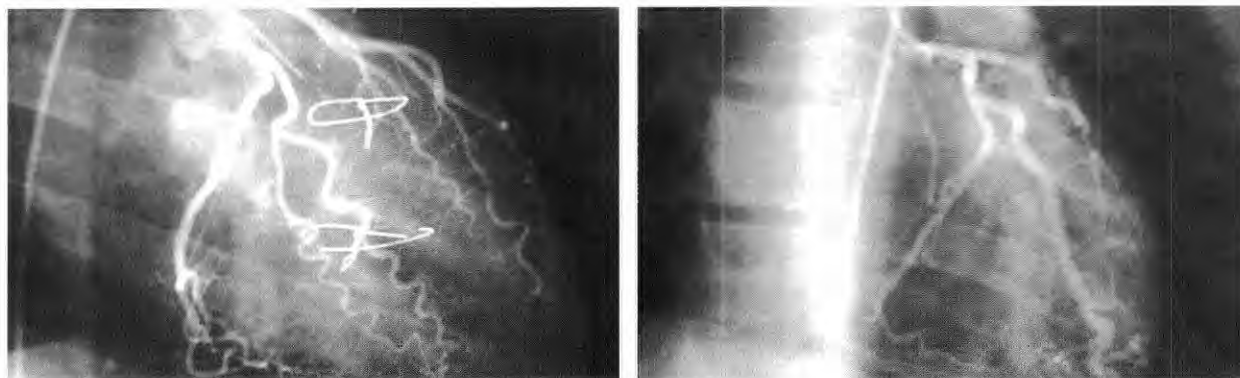


FIG. 1.—Coronariografía izquierda previa al trasplante con múltiples lesiones ateromatosas y amputación de la arteria descendente anterior y control posttrasplante a los 36 meses con ausencia de progresión de la enfermedad en el injerto cardíaco.

ridos 120 mg/dl. El enfermo fue remitido a nuestro hospital tras presentar en el último año seis episodios de síncope de esfuerzo sin angina ni disnea. Al suponer alteración coronaria secundaria a su proceso de base, se realizó cateterismo cardíaco, observando impronta en raíz aórtica, función ventricular normal y enfermedad coronaria multivaso y difusa (Fig. 1). Tras este estudio y dada la grave afectación coronaria que presentaba se indicó la realización de trasplante combinado, primero cardíaco y posteriormente hepático, opción que fue rechazada por la familia y el paciente. Tres años después del primer estudio y debido al agravamiento de la sintomatología cardíaca, tanto el paciente como la familia aceptan la intervención quirúrgica. Durante su ingreso para la valoración del trasplante cardíaco presentó episodios repetidos de dolor precordial en reposo con cambios electrocardiográficos y posteriormente la aparición de un edema agudo de pulmón a pesar del tratamiento con drogas inotropas que provoca su traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos y la necesidad de intubación orotraqueal. Esto obligó a su inclusión en código urgente, del que debe ser sacado por el desarrollo de un cuadro de séptico. Una vez que se resuelve el problema séptico es de nuevo incluido en código urgente realizándose trasplante cardíaco con injerto isogrupo, siendo la evolución del enfermo tras éste muy favorable. Cincuenta días después del injerto cardíaco se realizó TOH con órgano completo e isogrupo y técnica de preservación de cava. La evolución fue favorable, presentando en el día +8 episodio de rechazo agudo celular corticosensible como complicación más importante y siendo dado de alta con buen estado en el día +33. Las cifras de colesterol total tras el implante hepático caen bruscamente en los primeros días (de 800 mg/dl previos a 300 mg/dl en el día +4), seguido de un descenso progresivo, alcanzando niveles normales en el segundo mes (200 mg/dl) y manteniéndose así durante el período de seguimiento sin necesidad de tratamiento hipolipemiante (Fig. 2). Además se objetivó la desaparición de las lesiones cutáneas y la ausencia de progresión de la enfermedad en el injerto cardíaco (Fig. 1). El paciente presenta función normal de ambos injertos a los 48 meses.

CASO 2

Paciente de 6 años, hermana del anterior, diagnosticada a los 3 años por xantomas tendinosos en los talones. A pesar de

la dieta y la combinación de fármacos hipolipemiantes las cifras de colesterol total se mantenían entre 700-1100 mg/dl, con LDL-colesterol de 650-750 mg/dl, HDL-colesterol de 25-30 mg/dl y triglicéridos de 175-250 mg/dl. La medición de la actividad máxima de receptores de LDL en linfocitos de sangre periférica fue de 0-12%. La niña fue remitida a la vez que el hermano para evaluación de TOH, pero de igual modo fue rechazada esta posibilidad por los padres. Tras el trasplante cardíaco realizado al hermano y dada la situación extrema en la que se tuvo que realizar, la familia aceptó el tratamiento. Durante su estudio, el cateterismo cardíaco reveló una función ventricular normal con coronarias normales. Se realizó TOH con órgano completo e isogrupo y técnica de clampaje de cava con una evolución de la paciente y del injerto favorable, acompañándose de un descenso muy llamativo de los niveles de colesterol en el día +3 (de 894 a 334 mg/dl) y una normalización en el día +4 (221 mg/dl) que se ha mantenido durante el período de seguimiento (Fig. 2). A los 48 meses presenta una función hepática normal con concentraciones normales de colesterol total sin necesidad de tratamiento hipolipemiante y desaparición de los xantomas cutáneos.

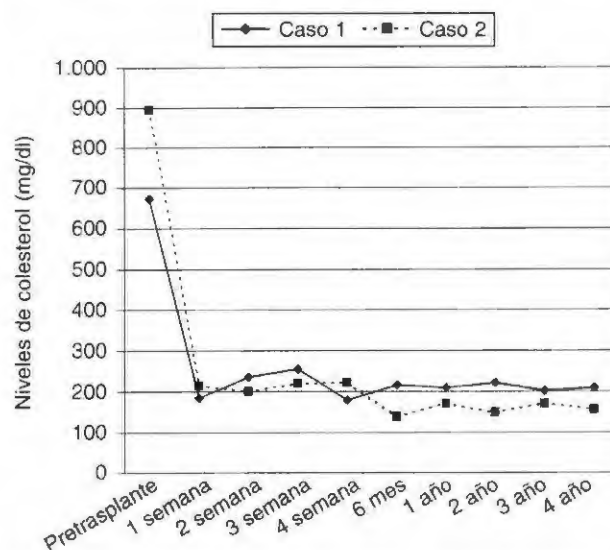


FIG. 2.—Evolución de los niveles de colesterol plasmáticos.

DISCUSIÓN

A diferencia de los pacientes con la forma heterocigota, los pacientes con HFH no responden a hipolipemiantes por la ausencia casi total de genes normales (1), por lo que se han intentado otras modalidades terapéuticas. La derivación ileal quirúrgica, mediante la exclusión de los últimos 200-250 cm del ileon, posee el mismo efecto funcional que las resinas fijadoras de ácidos biliares. Aunque en sujetos heterocigotos consigue reducir los niveles de colesterol en un 25-35%, en la forma homocigota la reducción es tan sólo de un 13-16%, sin frenar la progresión de la enfermedad (4). El shunt portocava como tratamiento de la HFH fue introducido por Starzl (5), reduciendo el colesterol total y LDL en un tercio, pero sin regresión de las lesiones coronarias (2). Debido a las complicaciones inherentes a la cirugía y a que puede complicar la realización de un trasplante hepático posterior esta opción terapéutica ha sido abandonada (6). La LDL-aféresis puede reducir la concentración de LDL-colesterol en un 75-80% de los valores previos, utilizándose tanto en las formas homocigotas como en las heterocigotas resistentes a tratamiento médico o en las que éste no es tolerado; sin embargo, su efecto es transitorio, por lo que necesita una periodicidad de una o dos veces a la semana para mantener unos niveles satisfactorios. Además no está recomendado su uso en niños < 5 años por la dificultad para el acceso venoso y su poco volumen circulante. Mientras que para algunos autores constituye el tratamiento de elección para los enfermos homocigotos (7), para otros, entre los que nos encontramos nosotros, tan sólo constituye una opción terapéutica válida a corto plazo, retrasando el desarrollo de aterosclerosis hasta la realización de un tratamiento definitivo (6).

Hasta que la terapia genética mediante la introducción de hepatocitos con el gen de LDL sea una opción viable (8), el trasplante hepático es en la actualidad la única opción terapéutica curativa, ya que un 50-75% de los receptores LDL se encuentran en el hígado. El trasplante hepático no sólo corrige el déficit de receptores, sino que además hace más sensibles a los pacientes a ciertos fármacos hipolipemiantes a los cuales no respondían previamente (9). Fue descrito por primera vez por Starzl en 1984, combinado con un injerto cardíaco (3), consiguiendo una reducción del 72% de las cifras de colesterol total. Desde entonces otros pacientes han recibido trasplante simultáneo hígado-corazón (10-12) o trasplante hepático combinado con cirugía de revascularización coronaria (6, 13). Con posterioridad se introdujo el trasplante secuencial (14), en un primer tiempo corazón y posteriormente hígado, siendo preferida esta opción por nosotros. Los argumentos en contra del trasplante simultáneo incluyen: 1) un tiempo de isquemia hepática prolongado por la gran duración del procedimiento quirúrgico; 2) un alto riesgo de infección postoperatoria al mantener abiertas ambas cavidades durante un período prolongado, y 3) el riesgo elevado de hemorragia durante el procedimiento de trasplante hepático, ya que se lleva a cabo bajo la anticoagulación sistémica requerida para el by-pass cardiopulmonar (14). La arterioesclerosis generalizada que padecen los pacientes afectados puede favorecer la producción de trombosis de la arteria hepática por la presencia de placas de ateroma (15). Sin embargo, la incidencia de este fenómeno en la literatura consultada es muy baja (3, 6, 10-14, 16).

El trasplante hepático aislado se ha contemplado en individuos con una actividad de receptor baja antes del desarrollo de complicaciones cardiovasculares (6, 16). El momento de la realización de este injerto aislado es controvertido, ya que algunos autores no defienden su realización hasta la comprobación de lesiones ateromatosas en el estudio angiográfico (6). Otros grupos, en el que nos incluimos nosotros, defendemos su realización en pacientes con baja actividad de receptor o niveles de colesterol alrededor de 1.000 mg/dl antes de que exista evidencia de lesiones ateromatosas dada la alta probabilidad de desarrollarlas y de la producción de daño cardíaco irreversible (15, 16).

La introducción del trasplante hepático auxiliar en algunas metabolopatías donde el defecto enzimático reside en el hígado, como en el síndrome de Crigler-Najjar tipo I (17), ha llevado a la consideración de la utilización de este procedimiento en la HFH. La principal ventaja de este procedimiento es que el fallo agudo o crónico del injerto no producirá una insuficiencia hepática en el enfermo. Además cuando la terapia génica se convierta en una realidad podrían introducirse los genes adecuados en el hígado nativo permitiendo la extracción del injerto para así evitar la necesidad de inmunosupresión de por vida. Sin embargo, en el caso de la HFH no está claro que el tejido hepático aportado sea suficiente para reponer un número de receptores de LDL adecuado (15, 18).

En los pacientes con HFH receptores de un TOH exitoso, la reducción de los niveles de colesterol alcanza, en la mayoría de los pacientes, los valores normales, aunque en algunos casos se ha necesitado la administración posterior de fármacos hipolipemiantes para adquirirlos (3, 9). Después de un trasplante hepático con éxito puede existir regresión de las lesiones ateromatosas (6, 13) y cutáneas (12). En nuestros dos casos no ha sido necesaria la administración de fármacos hipolipemiantes para mantener unos niveles de colesterol normales durante el seguimiento y se ha producido la desaparición de los xantomas cutáneos y la ausencia de progresión de la enfermedad en el corazón trasplantado.

En conclusión, el TOH ofrece una opción terapéutica efectiva en esta patología, permaneciendo como tratamiento de elección hasta que la terapia génica se convierta en una opción viable. Creemos debe realizarse antes del desarrollo de complicaciones cardiovasculares, sobre todo en pacientes con niveles de colesterol sérico superiores a 1.000 mg/dl o en los que la actividad de los receptores es prácticamente inexistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steinberg D, Grundy SM. Management of hyperlipidemia. Diet and drugs. *Arch Surg* 1978;113:55-60.
2. Starzl TE, Chase HP, Ahrens EH Jr, McNamara DJ, Bilheimer DW, Schaefer EJ, et al. Portocaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1983;198:273-83.
3. Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Griffith BP, et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1984;1:1382-3.
4. Buchwald H, Moore RB, Matts JP, Long JM, Varco RL, Campbell GS, et al. The program on the surgical control

- of the hyperlipidemia: status report. *Surgery* 1982;92:654-62.
5. Starzl TE, Putnam CW, Chase HP, Porter KA. Portocaval shunt in hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973;27:940-4.
 6. Revell SP, Noble-Jamieson G, Johnston P, Rasmussen A, Jamieson N, Barnes ND. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child* 1995;73:456-8.
 7. Hoeg JM. Familial hypercholesterolemia. What the zebra can teach us about the horse. *JAMA* 1994;271:543-6.
 8. Raper SE, Grossman M, Rader DJ, Thoene JG, Clark BJ, Kolansky DM, et al. Safety and feasibility of liver-directed *ex vivo* gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1996;223:116-26.
 9. East C, Grundy SM, Bilheimer DW. Normal cholesterol levels with lovastatin (mevinolin) therapy in a child with homozygous familial hypercholesterolemia following liver transplantation. *JAMA* 1986;256:2843-8.
 10. Shaw BW, Bahnson HT, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE. Combined transplantation of the heart and liver. *Ann Surg* 1985;202:667-72.
 11. Valdivieso P, Escolar JL, Cuervas-Mons V, Pulpon LA, Chaparro MA, González-Santos P. Lipids and lipoprotein changes after heart and liver transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1988;108:204-6.
 12. Barbir M, Khaghani A, Kehely A, Tan KC, Mitchell A, Thompson GR, Yacoub M. Normal levels of lipoproteins including lipoprotein(a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Q J Med* 1992;85:807-12.
 13. Brush JE, Leon MB, Starzl TE, Hoeg JM, Gill C. Successful treatment of angina pectoris with liver transplantation and bilateral internal mammary bypass graft surgery in familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1988;116:1365-7.
 14. Figuera D, Ardaiz J, Martín-Júdez V, Pulpon LA, Pradas G, Cuervas-Mons V, et al. Combined transplantation of heart and liver from two different donors in a patient with familial type IIa hypercholesterolemia. *J Heart Transplant* 1986;5:327-9.
 15. López-Santamaría M, Migliazza L, Gámez M, Murcia J, Díaz-González M, Camarena C, et al. Liver transplantation in patients with homozygous familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass. *J Pediatr Surg* 2000;35:630-3.
 16. Sokal EM, Ulla L, Harvengt C, Otte JB. Liver transplantation for familial hypercholesterolemia before the onset of cardiovascular complications. *Transplantation* 1993;55:432-3.
 17. Whittington PE, Emond JC, Heffron T, Thistlethwaite JR. Orthotopic auxiliary transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Lancet* 1993;342:779-80.
 18. Kelly DA. Organ transplantation for inherited metabolic diseases. *Arch Dis Child* 1994;71:181-3.

RAPID COMMUNICATION

Role of orthotopic liver transplant in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia

Castilla Cabezas, J. A.*; López-Cillero, P.*; Jiménez, J.*; Fraga, E.*; Arizón, J. M.**;
Briceño, J.*; Solórzano, G.*; De la Mata, M.*, and Pera, C.*

*Liver Unit Transplantation. **Heart Transplantation Unit. Hospital Universitario «Reina Sofía», Córdoba, Spain.

ABSTRACT

Homozygous familial hypercholesterolemia is an inherited metabolic disease that leads to decreased catabolism of low-density lipoprotein cholesterol. As a result coronary artery disease ensues by the first or second decade. Because most low-density lipoprotein receptors (50-75%) are located in the liver, liver transplantation has been introduced as a therapeutic option in this disorder.

AIMS: to report our experience in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia with orthotopic liver transplantation. We evaluated metabolic results and patient survival.

METHOD: we treated two affected siblings. One of them received a sequenced heart-liver transplantation because of cardiac failure due to severe coronary disease.

RESULTS: the operative and postoperative course was favourable in both patients, with a decrease in cholesterol levels to normal values. Four years later both were alive and both had normal liver and heart functions. Neither patient needed cholesterol-lowering drugs, and the disease had not progressed.

CONCLUSIONS: as shown by our results and those reported by others, liver transplantation is the treatment of choice for homozygous familial hypercholesterolemia until gene therapy becomes a viable option. Transplantation should be done before of cardiovascular complications develop.

Key words: liver transplantation, familial hypercholesterolemia.

Castilla Cabezas JA, López-Cillero P, Jiménez J, Fraga E, Arizón JM, Briceño J, Solórzano G, de la Mata M, Pera C. Role of orthotopic liver transplantation in the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:605-8.

INTRODUCTION

Homozygous familial hypercholesterolemia (HFH) is a rare inherited disorder affecting 1:1,000,000 live newborns.

Correspondence:

JUAN. A. CASTILLA CABEZAS, Manuel de la Haba «Zurito», 9, 14004 Córdoba, E-mail: jacccega@telcelme.es.

Received: 14-III-00.

Accepted: 19-VII-00.

caused by a mutation in the gene that encodes the receptor for low-density lipoproteins (LDL). This change leads to a decrease in LDL catabolism, which in turn increases cholesterol levels to 6-fold or 8-fold the average values. Its main clinical manifestations are the development of synovial xanthomas on areas of the skin subjected to friction, and premature coronary arteriosclerosis, which leads to early coronary disease causing death of the patient. Different therapeutic options have been tried, including diet, plasmapheresis, surgical ileal shunt and portocaval shunt. These treatments are not entirely effective since they do not correct the lack of LDL receptors and do not stop progression of the disease (1, 2). Because 50-75% of the body's LDL receptors are located in the liver, orthotopic liver transplantation (OLT) has been used to treat this disorder in patients with cardiovascular complications or in those who do not respond to other types of treatment (3). We report our experience in the treatment of HFH with liver transplantation in two siblings, one of whom also received a heart transplant because of severe coronary disease.

CASE 1

A 14-year-old boy was diagnosed as having familial hypercholesterolemia 5 years previously, and had tuberous xanthomas on his elbows and flat xanthomas on his hands. Maximum activity of LDL receptors in peripheral blood lymphocytes was between 0-12%. Medical treatment, appropriate diet and different cholesterol-lowering drugs maintained total cholesterol levels at close to 800 mg/dl; LDL cholesterol was 658 mg/dl, high-density lipoprotein cholesterol (HDL) was 14 mg/dl and triglycerides 120 mg/dl. The patient was admitted to our hospital after having 6 episodes of exertional syncope without angina or dyspnea during the previous year. Coronary alterations were attributed to a basal process, and coronary arteriography showed normal ventricular function and diffuse coronary disease (Fig. 1). Because of serious coronary disease, the possibility of combined heart-liver transplantation was suggested. This option was declined by both the patient and his family.

Three years after the first study and because of aggravation of the cardiac symptoms, both the patient and his family accepted surgery. During his hospital stay before the heart transplant, he had repeated episodes of precordial pain with electrographic changes that were abolished with sublingual

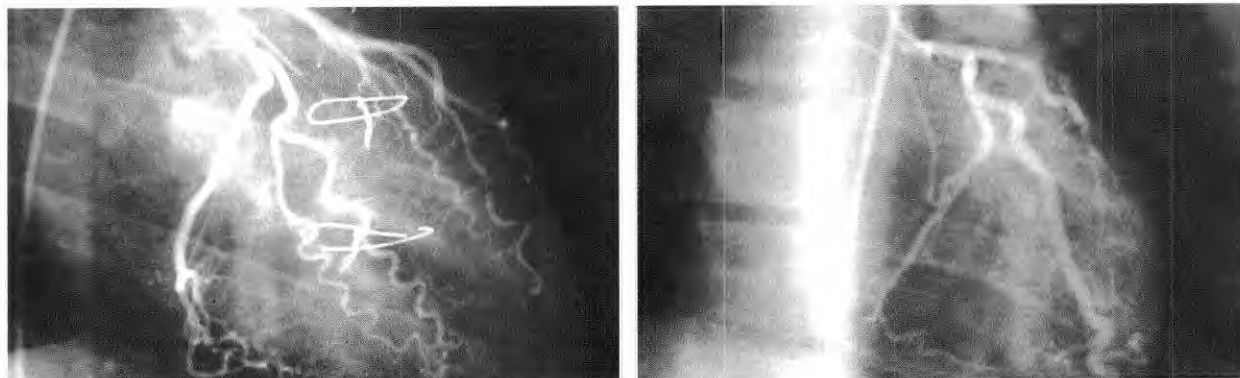


FIG. 1.—Pretransplantation left coronary arteriography with multiple atheromatous disease, and posttransplantation control.

nitroglycerine, and was included in the heart transplantation waiting list. His clinical situation worsened, with the development of acute pulmonary edema, and despite the use of inotropic drugs he was designated a preferential candidate for transplantation (code urgent). Unfortunately the patient developed sepsis and had to be excluded from the active transplantation list. The worsening of the patient's cardio-circulatory condition made transfer to the intensive care unit necessary, where orotracheal intubation was required. Once the sepsis had resolved, he was again included in code urgent. A heart transplant with an isogroup graft was performed, and the postoperative course was quite favorable. Fifty days later a liver transplant was performed with an isogroup whole graft and a caval preservation technique. His course was good, the most serious complication being an episode of acute corticosteroid sensitive cellular rejection on postoperative day (POD) +8. He was discharged from the hospital in good condition on POD +33.

Total cholesterol after the liver transplantation decreased sharply in the first postoperative days (from 800 mg/dl to 300 mg/dl on POD +4); this was followed by a steady decrease to normal mean levels in the second month (200 mg/dl). These results were maintained during the follow-up period, and no cholesterol-lowering drugs were needed (Fig. 2). Moreover, all the cutaneous lesions disappeared and progression of the heart graft disease was stopped (Fig. 1). The patient showed normal functions of both grafts 48 months later.

CASE 2

A six-year-old girl, the sister of the patient described above, was diagnosed as having synovial xanthomas on her heels at the age of 3 years. Despite dietary control and a combination of cholesterol-lowering drugs, total cholesterol remained between 700 and 1,100 mg/dl, with LDL cholesterol 650-750 mg/dl, HDL cholesterol 25-30 mg/dl and triglycerides 175-250 mg/dl. Maximum LDL receptor activity in peripheral blood lymphocytes was between 0-12%. The girl was referred to our hospital at the same time as her brother for OLT evaluation, but again, this possibility was declined by her parents. After her brother's heart transplantation and because of the extreme situation, the family later accepted this treatment.

During the work-up, coronary arteriography confirmed normal ventricular function and normal coronary vessels. Orthotopic liver transplant was performed with a whole isogroup graft and caval preservation technique, with a favorable course in both the patient and the graft. The transplant was followed by a significant decrease in cholesterol levels on POD +3 (from 894 mg/dl to 334 mg/dl) and subsequent normalization on POD +4 (221 mg/dl), which was maintained during follow-up (Fig. 2). Forty-eight months later she had normal liver function with normal concentrations of total cholesterol and no need for cholesterol-lowering drugs. The cutaneous lesions also disappeared.

DISCUSSION

In contrast to heterozygous patients, those with HFH do not respond to cholesterol-lowering drugs because of an almost complete absence of normal genes (1). Therefore, other therapies have been tried. Surgical ileal shunt has the same functional effect as bile acid-binding resins. Although this is effective in reducing serum cholesterol levels in 25-35% of

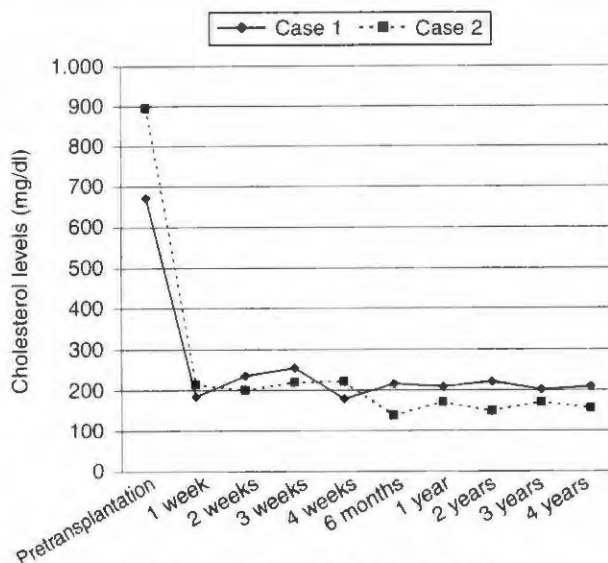


FIG. 2.—Evolution of cholesterol levels.

heterozygous subjects, this treatment benefits only 13-16% of homozygous subjects, and does not stop the progression of the disease (4). Portocaval shunt as a treatment for HFH was introduced by Starzl et al (5). This procedure reduces total cholesterol and LDL levels in one-third of the patients, but no improvement in coronary lesions has been observed (2). Because of the complications associated with surgery and the negative impact on the likelihood of success with a future OLT, this therapeutic option has been withdrawn (6).

Low density lipoprotein apheresis can reduce the LDL-cholesterol concentration by 75-80%. This treatment can be used in both homozygous and heterozygous patients who do not respond to or do not tolerate medical treatment. However, its effect is transient and for this reason it must be used once or twice a week to maintain satisfactory levels. Moreover, it is not recommended for children younger than 5 years old, because of difficulties with venous access and their low circulating volume. Although some authors consider LDL apheresis the treatment of choice for HFH (7), other authors, including us, consider LDL apheresis a valid therapeutic option in the short-term to delay the appearance of atheromatosis before definitive treatment (6).

Until gene therapy through transplantation of liver cells with the normal LDL receptor gene becomes a practical option (8), OLT is the only curative treatment, as 50-75% of all LDL receptors are located in the liver. Orthotopic liver transplant corrects the absence of receptors and also makes patients more sensitive to certain cholesterol-lowering drugs (9), as was first described by Starzl et al in 1984 (3). The combination of liver transplantation with a heart graft achieved a total decrease in cholesterol levels of 72% (3). Since this combination was first tried, other patients have received simultaneous liver-heart transplant (10-12) or a liver transplant combined with cardiovascular surgery (6, 13). Later, sequenced transplantation was introduced—first the heart, then the liver (14). We consider this option the most suitable. Among the arguments against simultaneous transplantation are: 1) the long period of low liver perfusion due to the duration of the operation; 2) a high risk of postoperative infection since both the chest and the abdominal cavities are open for a long time, and 3) the high risk of hemorrhage during the liver transplantation, which is done under systemic anticoagulation required for cardiopulmonary by-pass (14). Generalized arteriosclerosis in these patients may produce thrombosis in the hepatic artery due to the presence of atheromatous plaques (15). Nevertheless, according to published studies, the incidence of this complication seems to be very low (3, 6, 10-14, 16).

Liver transplantation alone has also been used in those patients with low receptor activity before cardiovascular complications have developed (6, 16). The timing of a liver graft only is controversial. Some authors prefer to delay the procedure until atheroma lesions have been checked by angiography (6). Other groups, as well as ourselves, favor OLT in patients with low receptor activity or in those with cholesterol levels around 1,000 mg/dl, before there is evidence of atheromas, because of the possibility of irreversible heart damage (15, 16).

The introduction of auxiliary liver transplantation in some metabolic diseases where the enzyme defect is located in the

liver, such as Crigler-Najjar syndrome type 1 (17), has led this procedure to be considered for HFH. Its main advantage is that acute or chronic failure of the graft will not produce liver failure. In addition, when gene therapy becomes available, the appropriate genes could be introduced in the native liver, allowing the removal of the auxiliary graft and thus avoiding the need for life-long immunosuppression. However, in patients with HFH it is not clear that the implanted liver tissue will be sufficient to restore enough LDL receptors (15, 18).

In most patients with HFH who undergo successful OLT, cholesterol levels decrease to normal values, although in some cases cholesterol-lowering drugs have been needed (3, 9). There may also be regression of the atheromatosis (6, 13) and cutaneous lesions (12). In our two patients cholesterol-lowering drugs were not necessary to maintain normal cholesterol levels during follow-up. The cutaneous xanthomas disappeared and progression of the disease was halted in the transplanted heart.

In conclusion, OLT represents an effective therapy for HFH, and we consider it the treatment of choice until gene therapy becomes a viable option. The operation should be done before cardiovascular complications appear in patients with serum cholesterol levels above 1,000 mg/dl or in patients in whom LDL receptor activity is practically absent.

REFERENCES

- Steinberg D, Grundy SM. Management of hyperlipidemia. Diet and drugs. *Arch Surg* 1978;113:55-60.
- Starzl TE, Chase HP, Ahrens EH Jr, McNamara DJ, Bilheimer DW, Schaefer EJ, et al. Portocaval shunt in patients with familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1983;198:273-83.
- Starzl TE, Bilheimer DW, Bahnson HT, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Griffith BP, et al. Heart-liver transplantation in a patient with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 1984;1:1382-3.
- Buchwald H, Moore RB, Matts JP, Long JM, Varco RL, Campbell GS, et al. The program on the surgical control of the hyperlipidemia: status report. *Surgery* 1982;92:654-62.
- Starzl TE, Putnam CW, Chase HP, Porter KA. Portocaval shunt in hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1973;27:940-4.
- Revell SP, Noble-Jamieson G, Johnston P, Rasmussen A, Jamieson N, Barnes ND. Liver transplantation for homozygous familial hypercholesterolemia. *Arch Dis Child* 1995;73:456-8.
- Hoeg JM. Familial hypercholesterolemia. What the zebra can teach us about the horse. *JAMA* 1994;271:543-6.
- Raper SE, Grossman M, Rader DJ, Thoene JG, Clark BJ, Kolansky DM, et al. Safety and feasibility of liver-directed *ex vivo* gene therapy for homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Surg* 1996;223:116-26.
- East C, Grundy SM, Bilheimer DW. Normal cholesterol levels with lovastatin (mevinolin) therapy in a child with homozygous familial hypercholesterolemia following liver transplantation. *JAMA* 1986;256:2843-8.
- Shaw BW, Bahnson HT, Hardesty RL, Griffith BP, Starzl TE. Combined transplantation of the heart and liver. *Ann Surg* 1985;202:667-72.

11. Valdivieso P, Escobar JL, Cuervas-Mons V, Pulpon LA, Chaparro MA, González-Santos P. Lipids and lipoprotein changes after heart and liver transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 1988;108:204-6.
12. Barbir M, Khaghani A, Kehely A, Tan KC, Mitchell A, Thompson GR, Yacoub M. Normal levels of lipoproteins including lipoprotein(a) after liver-heart transplantation in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia. *Q J Med* 1992;85:807-12.
13. Brush JE, Leon MB, Starzl TE, Hoeg JM, Gill C. Successful treatment of angina pectoris with liver transplantation and bilateral internal mammary bypass graft surgery in familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1988;116:1365-7.
14. Figuera D, Ardaiz J, Martín-Júdez V, Pulpon LA, Pradas G, Cuervas-Mons V, et al. Combined transplantation of heart and liver from two different donors in a patient with familial type IIa hypercholesterolemia. *J Heart Transplant* 1986; 5:327-9.
15. López-Santamaría M, Migliazza L, Gámez M, Murcia J, Díaz-González M, Camarena C, et al. Liver transplantation in patients with homozygotic familial hypercholesterolemia previously treated by end-to-side portocaval shunt and ileal bypass. *J Pediatr Surg* 2000;35:630-3.
16. Sokal EM, Ulla L, Harvengt C, Otte JB. Liver transplantation for familial hypercholesterolemia before the onset of cardiovascular complications. *Transplantation* 1993; 55: 432-3.
17. Whittington PF, Emond JC, Heffron T, Thistlethwaite JR. Orthotopic auxiliary transplantation for Crigler-Najjar syndrome type I. *Lancet* 1993;342:779-80.
18. Kelly DA. Organ transplantation for inherited metabolic diseases. *Arch Dis Child* 1994;71:181-3.

CARTAS AL EDITOR

Zigomicosis (mucormicosis) gastrointestinal

Pila Pérez, R.; Pila Peláez, R.; Guerra Rodríguez, C.; López Rivero, A., y De Souza Neto, J. M.

Hospital «Mamtel Ascunce Domenech», Camagüey (Cuba).

Palabras clave: mucormicosis, infección gastrointestinal.

Key words: mucormycosis, gastrointestinal infection.

Pila Pérez R, Pila Peláez R, Guerra Rodríguez C, López Rivero A, De Souza Neto JM. Mucormycosis, infection gastrointestinal. Rev Esp Enferm Dig 2000;92:609-10.

Sr. Editor,

La zigomicosis suele ser una infección por lo general aguda y de desarrollo rápido por los hongos de la clase *Zigomicetes*. En los huéspedes débiles o con supresión inmunológica producen una infección oportunista fulminante que origina destrucción tisular intensa. La infección es más común en pacientes acidóticos, en especial con cetoacidosis diabética. También se han relacionado con el tratamiento prolongado con antibióticos, corticosteroides y citotóxicos, y en fecha más reciente el uso de deferoxamina en diálisis, igual que la desnutrición grave, afecciones malignas hematológicas y quemaduras extensas (1-3).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina negra de 52 años de edad con antecedentes de insuficiencia renal crónica terminal debido a nefropatía diabética, por lo cual lleva tratamiento de hemodiálisis desde hace más o menos 15 meses.

En su domicilio comienza con diarreas de 1 semana de evolución acompañado de gran decaimiento; las diarreas eran líquidas, escasas en cantidad, asociada a pujos y estrias de sangre; acude a un facultativo, quien le indica medicamentos, mejorando su enfermedad, pero nunca con resolución completa. Al mes de este cuadro clínico ingresa en nuestra sala por diarreas con las mismas características, pero acompañándose además de dolor intenso, difuso, por todo el abdomen.

EXAMEN FÍSICO

Paciente postrada, caquética, con afectación del estado general, palidez cutaneomucosa. TA, 110/70 mmHg. FC, 110 latidos

por minutos. Abdomen distendido, difusamente doloroso, sin tumoraciones, y fiebre de 39,5° C. Se impone tratamiento con hidratación, quinolona y metronidazol, así como medidas generales. La paciente mejora en las siguientes 48 horas, pero al tercer día las diarreas aumentan en cantidad y número, siendo las mismas líquidas, con gran fetidez y sangre, acompañándose de cólicos abdominales intensos y gran distensión abdominal.

COMPLEMENTARIOS REALIZADOS

Hb, 7,2; Hto, 0,20 m l; leucograma, 1.959×10^9 l con diferencial: P, 15%; linfo, 84%; M, 0,02%; E, 0,01%; Vsg, 160 mm/l; K sérico, 5,8 mmol/l; glicemia, 21 mmol/l; creatinina, 830 mmol/l; heces fecales seriados: no vermes ni protozoarios; coprocultivo seriados: no crecimiento de bacterias patógenas.

Rayos X tórax: normal. Electrocardiograma: taquicardia sinusal. Ecografía abdominal: hígado que no rebasa el reborde costal, vesícula sin litiasis, páncreas y bazo normal. Gran distensión de asas intestinales con líquido interasas. Rayos X de abdomen simples de pie y acostado después de 25 horas de evolución donde se observa neumoperitoneo; a pesar de su gravedad la paciente es intervenida quirúrgicamente con el diagnóstico de síndrome perforativo, y encontrándose durante el acto operatorio una perforación de 8 a 10 cm en el ciego, con abundantes secreciones, reacción granulomatosa escasa, con focos de necrosis supurada realizándose hemicolectomía derecha con ileotransversostomía término-terminal. El examen histopatológico teñido con hematoxilina y eosina y con metenamina argéntica de gomori ofrece el diagnóstico de zigomicosis (mucormicosis) (Fig. 1). Se impone tratamiento con anfotericin B a razón de 1 mg x kg día asociado a ceftazona 1 g e 8 horas, transfusiones sanguíneas y medidas generales, siendo asistida en sala de terapia intensiva, pero a los 5 días la paciente fallece, no pudiendo realizar estudio necrópsico por oposición familiar.

Esta entidad presenta varias formas de presentaciones clínicas: rinocerebrales, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y aislada de sistema nervioso central (1-3). Nuestra paciente presentó la forma más rara de la infección, que es la gastrointestinal (1). Se observa sobre todo en pacientes que padecen anomalías intrínsecas del tubo digestivo o desnutrición grave, como la presentada en nuestra paciente, que además podía tener como factores predisponentes la diabetes mellitus (4) y su tratamiento con diálisis para la insuficiencia renal crónica (1). Se piensa que la infección surge con la penetración del hongo en el cuerpo con los alimentos (2, 5). Cualquier parte del tubo digestivo es susceptible de infectarse, aunque los sitios más comunes son estómago, ileo terminal, como ocurrió en nuestra paciente, y en el colon (1). Las

Correspondencia:

RAFAEL PILA PÉREZ, General Gómez, 452, Aruca y Damas, 70100 Camagüey (Cuba).

Recibido: 9-III-99.

Aceptado: 28-II-00.

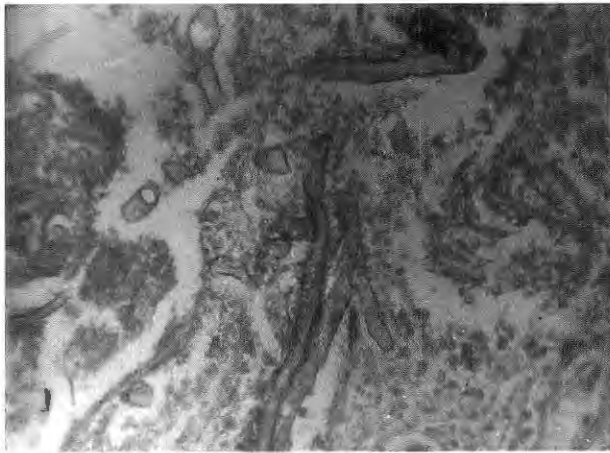


FIG. 1.—Se aprecian anchas hifas de aspecto vacío con ramificaciones en ángulo de 90° como se observa en esta enfermedad.

características son invasión de la pared, infarto isquémico y ulceraciones. Con frecuencia el diagnóstico se establece en la necropsia (1, 2, 5). Otro factor predisponente de nuestra

paciente en adquirir esta micosis fue la neutropenia y la leucopenia, lo cual es señalada por diferentes autores (6, 7).

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandy F, Chun S, Stevens D. Zygomicosis (mucormycosis). In: Wyngaarden J, Smith LL, Bennett J, eds. Cecil's principles of internal medicine, 19.^a ed. New York, México, Tokio: Interamericana-McGraw-Hill; 1994. p. 2212-4.
2. Bennett CH, West Brook C, Gruber B, Golomb H. Hairy cell leukemia and mucormycosis. *Am J Med* 1986;81:1065-7.
3. Bigby T, Serota M, Tierney L. Clinical spectrum of pulmonary mucormycosis. *Chest* 1986;89:435-40.
4. Ferry AP, Abedi S. Diagnosis and management of rhino-orbitocerebral mucormycosis. *Ophthalmology* 1983;90:1096-101.
5. Ingram C, Sennesh J, Cooper J. Disseminated zygomycosis: report of four cases and review. *Rev Infect Dis* 1989;11:741-7.
6. Leizjer R, Howard P, Sypherd P. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980;93:93-108.
7. Diamond R, Kezesichl R, Epstein B. Damage to hyphaldefense: mechanism, in aspergillosis and mucormycosis. *Am J Pathol* 1978;91:313-28.

Hemocromatosis hereditaria asociada a hipoceruloplasminemia en ausencia de mutaciones en el gen HFE

Del Rey, R.; Froilán, C.; Comas, C.; Villanueva, R., y Olveira, A.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital «La Paz», Madrid.

Palabras clave: hemocromatosis hereditaria, HFE, mutación C282Y.

Key words: hereditary hemochromatosis, HFE, C282Y mutation.

Del Rey R, Froilán C, Comas C, Villanueva R, Olveira A. Hereditary hemochromatosis associated to low serum ceruloplasmin in patient without HFE gen mutations. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:610-1.

Sr. Editor:

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno del metabolismo del hierro que se transmite de forma autosómica recesiva y que se caracteriza por el acúmulo de hierro en el parénquima de hígado, corazón y determinados órganos endocrinos, con el posible resultado de daño crónico en los

mismos. En 1996 se identificó el gen HFE como responsable de la enfermedad (1). Se han detectado dos mutaciones en él: en una se sustituye cisteína por tirosina en la posición 282 y en otra histidina por aspartato en la posición 63. Esta segunda mutación (H63D) tiene un significado incierto, mientras que la primera (C282Y) se presenta de forma homocigota en el 83-100% de los sujetos con fenotipo típico de HH (1-3). Clásicamente, el diagnóstico definitivo de la enfermedad ha residido en un índice de hierro hepático > 1,9 (IHH: μmol de hierro por gramo de tejido hepático seco divididos por la edad del paciente en años) (4). No obstante, a raíz del descubrimiento de las mutaciones en el gen HFE, y apoyándose en su alta prevalencia, algunos autores proponen basar el diagnóstico de la HH en la determinación del estado homocigoto para la mutación C282Y, desplazando así a la biopsia hepática, la cual quedaría reservada exclusivamente a los casos con hipertransaminasemia y/o intensa sobrecarga de hierro (ferritina sérica > 1.000 ng/ml) para determinar la existencia de fibrosis hepática (5). En el caso del paciente que detallamos esta estrategia no habría logrado llegar al diagnóstico de HH.

Varón de 36 años, asintomático, no consumidor de alcohol y sin antecedentes de enfermedad, transfusiones o uso de ferrote-

Correspondencia:

ANTONIO OLVEIRA MARTÍN. Castelló, 36, 6.º A. 28001 Madrid.

Recibido: 12-III-99.

Aceptado: 6-VII-99.

rapia, que acudió a consulta para despistaje de enfermedad hepática tras fallecimiento de su padre por carcinoma hepatocelular asociado a porfiria cutánea tarda y virus C. En la exploración física no existían estigmas de hepatopatía crónica, déficit neurológico ni lesiones cutáneas asociadas a porfiria. Analíticamente se detectó una ferritina de 882 ng/ml, con IST del 35% y ceruloplasmina de 18 mg/dl. El hemograma, reticulocitos y haptoglobina eran normales. La bioquímica incluyendo transaminasas, glucosa, LDH y bilirrubina estaban también dentro de la normalidad. La serología frente a virus B y C fueron negativas. No se detectaron uro ni coproporfirinas en orina. Mediante técnica de PCR y restricción con enzimas de digestión (RFLP) se determinó heterocigosis H63D con ausencia de mutaciones C282Y. Tras unos meses de seguimiento y ante la persistencia de la sobrecarga analítica de hierro se realizó biopsia hepática. Al microscopio, el tejido no presentaba lesiones y se apreciaba una mínima cantidad de hierro con la tinción de Perls. Las concentraciones hepáticas de hierro y cobre por gramo de tejido seco determinadas mediante espectrofotometría de absorción atómica fueron de 166 μmol y 45 μg , respectivamente. El IHH fue de 4.6. Tras flebotomía de 14 U de sangre el paciente presenta normalidad de la ferritina sérica. No se han hallado otros familiares directos con sobrecarga de hierro.

Aunque en algunas series se ha detectado un 9-17% de sujetos con fenotipo típico de HH y ausencia de mutación C282Y, el estudio detallado de estos pacientes demuestra que más de la mitad de los pacientes (56%) presentan causas no reconocidas previamente de sobrecarga de hierro como virus C, consumo de alcohol o uso de hierro exógeno (6). Por tanto podría existir en los estudios de prevalencia de la mutación C282Y un sesgo de selección en los pacientes y su prevalencia ser incluso mayor, de tal modo que los estudios con criterios de inclusión más rigurosos demuestran la mayor prevalencia de C282Y (6). No obstante, sigue existiendo un pequeño número de HH bien caracterizadas con negatividad para dicha mutación. Estos pacientes suelen ser más jóvenes y con IHH superiores a los de pacientes homocigotos C282Y, atribuyéndose su origen a defectos genéticos todavía no identificados o a sobrecargas secundarias de hierro no reconocidas (6). Creemos que la existencia de este grupo de

pacientes, aunque pequeño, no permite rebajar la utilidad e indicación de la biopsia hepática en pacientes con sobrecarga de hierro, como el caso expuesto demuestra. En nuestro paciente valoramos una rara causa de sobrecarga de hierro como es la hipoceruloplasminemia congénita, aunque finalmente carecía de datos típicos como diabetes o síntomas neurológicos (5).

En pacientes con fenotipo de HH (aumento de IST y/o ferritina séricas) y homocigosis C282Y probablemente se pueda asumir el diagnóstico de HH y reservar la biopsia hepática para aquellos casos con sospecha de fibrosis hepática (5). No obstante, la negatividad de homocigosis para la mutación no excluye la existencia de HH, y en ausencia de otras causas secundarias de sobrecarga de hierro, la biopsia hepática se convierte en imprescindible para llegar al diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Feder JN, Gnirke A, Thomas W, Tsuchihashi Z, Ruddy DA, Basava A, et al. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 1996; 13:399-408.
2. Jazwinska EC, Cullen LM, Busfield F, Pyper WR, Webb SJ, Powell LW, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996;14:249-51.
3. Jouanolle AM, Gandon G, Jezequel P, Blayau M, Campion ML, Yaouanq J, et al. Haemochromatosis and HLA-H. *Nat Genet* 1996;14:251-2.
4. Bacon BR. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Gastroenterology* 1997;113:995-9.
5. Deugnier Y, Mendler M, Moirand R, et al. Iron and the liver in the era of the HLA-H (HFE) gene. In: Galmiche JP, Gournay J, eds. Recent advances in the pathophysiology of gastrointestinal and liver diseases. Paris: John Libbey Eurotext; 1997. p. 227-31.
6. Shaheen NJ, Bacon BR, Grimm IS. Clinical characteristics of hereditary hemochromatosis patients who lack the C282Y mutation. *Hepatology* 1998;28:526-9.

Resección endoscópica de un adenocarcinoma de colon en un paciente con síndrome de Muir-Torre

Ulla, J. L.*; Alonso, P*.; Canosa, J.*; Yáñez, J.*; Durana, J.*; Prada, C.**; y Vázquez-Iglesias, J. L.*

*Servicio de Aparato Digestivo. **Servicio Anatomía Patológica. Hospital «Juan Canalejo». A Coruña.

Palabras clave: adenoma sebáceo, síndrome de Muir-Torre, adenocarcinoma de colon.

Key words: sebaceous adenoma, Muir Torre's syndrome, adenocarcinoma of the colon.

Ulla JL, Alonso P, Canosa J, Yáñez J, Durana J, Prada C, Vázquez-Iglesias JL. Endoscopic resection of a colon adenocarcinoma in a Muir-Torre syndrome patient. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:612-3.

Sr. Editor:

El síndrome de Muir-Torre es una rara entidad de la que tan sólo se conocen menos de 200 casos desde su descripción inicial en 1967 (1), cuya característica fundamental es la asociación de lesiones cutáneas de origen sebáceo y neoplasias viscerales múltiples. Se transmite de forma autosómica dominante (2), con diferentes grados de expresión clínica. En cuanto a las neoplasias viscerales, la localización más frecuente corresponde al adenocarcinoma de colon (51%), seguida por el área genitourinaria (20%), aunque se han descrito en otras localizaciones del aparato digestivo y en múltiples sistemas del organismo (3).

CASO CLINICO

Varón de 61 años que consulta a su dermatólogo por presentar lesiones en cara sugestivas de adenomas sebáceos que se confirmaron mediante exéresis de uno de ellos. En los antecedentes familiares destacaba que su padre y tres de sus hermanos habían sido diagnosticados de neoplasias de colon. Otro hermano presentaba una neoplasia testicular y un nieto se encontraba en tratamiento de leucemia.

Aun cuando carecía de síntomas y la exploración física era normal, se realizó colonoscopia que encontró una lesión polipoide, de unos 2 cm de diámetro, discretamente sobrelevada con amplia base de implantación y coloración más roja que el resto de la mucosa a nivel del sigma.

Se procedió a su extirpación con asa de polipectomía y el estudio anatomopatológico de la pieza de resección endoscópica mostró la presencia de un adenocarcinoma de tipo no invasivo en la totalidad de la misma. Como la neoplasia se extendía has-

ta las proximidades del margen de resección y no existía una clara delimitación de la misma se decidió completar el tratamiento mediante resección anterior quirúrgica de sigma, que comprobó la ausencia de tumor. Se completó su estudio digestivo con tránsito intestinal y endoscopia digestiva alta, siendo ambas normales. Otras pruebas realizadas para descartar neoplasias sistémicas fueron negativas. Los descendientes de nuestro paciente no fueron estudiados desde el punto de vista digestivo por ser menores de 30 años de edad.

DISCUSIÓN

Se han establecido unos criterios de inclusión que definen el síndrome de Muir-Torre (3) (tabla I).

El diagnóstico requiere un criterio de los grupos A y B o bien todos los criterios del grupo C. Son criterios de exclusión los antecedentes de SIDA o sarcoma de Kaposi y no se incluyen la hiperplasia sebácea, los nevus sebáceos ni el carcinoma sebáceo ocular que se desarrolla sobre un retinoblastoma radiado en la infancia.

El adenocarcinoma de colon suele estar ubicado en las cercanías del ángulo esplénico (4), a diferencia de lo que ocurre en la población general que es en recto. Esta circunstancia unida a un peculiar curso indolente de las neoplasias en el síndrome de Muir-Torre obliga a una colonoscopia completa para la detección y seguimiento de estos pacientes, así como a sus familiares directos, aun cuando se encuentren asintomáticos (5). Todos los tipos de neoplasias presentes en el síndrome de Muir-Torre se caracterizan por una menor agresividad que las neoplasias ordinarias en cada localización, incluidas las metástasis, y una mejor respuesta al tratamien-

TABLA I
Criterios diagnósticos del síndrome de Muir-Torre

Grupo A

- Adenoma sebáceo.
- Epitelioma sebáceo.
- Carcinoma sebáceo.
- Keratoacantoma con diferenciación sebácea.

Grupo B

- Neoplasias viscerales.

Grupo C

- Múltiples keratoacantomas.
- Múltiples neoplasias viscerales.
- Historia familiar de síndrome de Muir-Torre.

Correspondencia:

JOSÉ LUIS ULLA ROCHA. Ronda de Outeiro, 35, 7.º dcha. 15009 A Coruña.

Recibido: 18-III-99.

Aceptado: 31-I-00.

to, con lo que la evolución de estos pacientes suele ser prolongada. Aunque la edad mínima para comenzar el *screening* de neoplasias viscerales en los descendientes de pacientes con síndrome de Muir-Torre permanece sin determinar, algunos autores establecen la edad de 30 años como la idónea para iniciar la búsqueda en individuos asintomáticos (6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Muir EG, Bell AJY, Barlow KA. Multiple primary carcinoma of the colon, duodenum, and larynx associated with kerato-acanthomata of the face. *Br J Surg* 1967;54:191-5.

2. Lairmore TC, Norton JA. Advances in molecular genetics. *Am J Surg* 1997;173:37-41.
 3. Schwartz, Torre. The Muir-Torre syndrome: A 25 years retrospect. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:90-104.
 4. Paraf F, Sasseville D, Watters K, Narod S, Ginsburg O, Shibata H, Jothy S. Clinicopathological relevance of the association between gastrointestinal and sebaceous neoplasms: the Muir-Torre syndrome. *Hum Pat* 1995;26:422-7.
 5. Wyman A, Brown JN, Zeiderman MR, Smith JHF, Rogers K. Multiple sebaceous neoplasms and visceral carcinomas: Torre's syndrome. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:74-6.
 6. Cohen PR, Khon SR, Davies DA, Kurzrock R. Muir-Torre syndrome. *Dermatol Clin* 1995;13:79-89.

Intoxicación por plomo como causa de dolor abdominal

Bujanda, L.*; Lizarraga, M.**; Muñoz, C.*; Sánchez, A.*, y De la Riva, C.**

*Servicio de Digestivo **Servicio de Medicina Interna. Hospital «San Eloy», Baracaldo (Bizcaya)

Palabras clave: intoxicación por plomo, manifestaciones gastrointestinales.

Key words: lead poisoning, gastrointestinal manifestations.

Bujanda L, Lizarraga M, Muñoz C, Sánchez A, De la Riva C. Lead intoxication as a cause of abdominal pain. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:613-4.

presentaba dolores abdominales difusos, de tipo cólico, postprandiales que en los últimos días se hacen más intensos y frecuentes. En los últimos 5 días ausencia de deposición acompañada de distensión abdominal y algún vómito alimentario ocasional. En la tabla I se resumen los datos más característicos de los pacientes.

Caso 2

Paciente de 43 años que ingresa 15 días más tarde que el caso anterior por dolor en hemiabdomen inferior de tipo cólico de 10 días de evolución. En los últimos 3 días el dolor era más intenso asociado a ausencia de deposición y anorexia.

En España una de cada seis enfermedades profesionales están relacionadas con el plomo. En Barcelona, el saturnismo constituyó el 1,3% de las enfermedades profesionales declaradas con dictamen de invalidez por el tribunal médico competente (2). Actualmente, generalmente la mayoría de los casos de IP se producen en el medio laboral. Así, las profesiones o los trabajadores con más riesgo de sufrir una IP son aquellas que intervienen en el fundido y refinado primario del mineral, en su reciclaje y también en el fundido secundario para diversas aplicaciones. Entre ellas destacan las fundiciones, refineries, las industrias del vidrio, cerámica, esmaltes, arcilla, pinturas, recuperación de baterías, restauradores de edificios y soldadores (1, 3). Otras fuentes de IP son los proyectiles de plomo alojados en el cuerpo humano (4) y la toma de materiales con plomo, fundamentalmente, en niños o sujetos con enfermedades psiquiátricas (5). También la contaminación ambiental por plomo en los países occidentales es importante, como lo demuestran varios estudios, fundamentalmente a partir de la gasolina, lo que ha llevado a las autoridades a limitar su uso.

El plomo es un tóxico que afecta a diferentes aparatos o sistemas como son el gastrointestinal, hematológico, neuro-

Sr. Editor:

La intoxicación por plomo (IP) es una causa infrecuente de dolor abdominal cuyo diagnóstico es difícil y tardío. En muchas ocasiones los pacientes acuden repetidamente a los servicios médicos y realizan múltiples pruebas complementarias antes de llegar al diagnóstico (1). Presentamos dos pacientes que ingresaron para estudio de dolor abdominal y que fueron diagnosticados de IP.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Paciente de 52 años que ingresa para estudio de dolor abdominal y anemia. Refería desde hace aproximadamente 2 meses astenia, anorexia y malestar general, por lo que decidió dejar de fumar. En los 20 últimos días previos al ingreso

Correspondencia:
 LUIS BUJANDA, Ocharán Mazas, 13 Q, 1.º A, 39700 Castro Urdiales (Cantabria).
Recibido: 22-III-99
Aceptado: 6-VII-99.

TABLA I
Características de los dos pacientes
con intoxicación por plomo

	Caso 1	Caso 2
Profesion	Soldador (5 meses desmantelando una fundición).	Compañero del anterior.
Antecedentes personales	Fumador de 30 cig./día.	Fumador de 40 cig./día.
Exploración física	Ribete de Burton.	Sin hallazgos.
Análítica:		
Hemograma	Hb: 8 g/dl; Hcto.: 25,6%.	Normal.
— ALT (U/l)	72	137
— AST (U/l)	38	61
— Bilirrubina total (BT)	2,2 mg/dl (directa, 0,7).	Normal.
Estudio hepatopatía	Negativo.	Negativo.
Rx de tórax, abdomen y ecografía abdominal	Normales.	Normales.
Gastroscopia	Disminución de la distensibilidad.	No realizada.
Estudio gastroduodenal	Normal.	No realizada.
Estudio de anemia	Punteado basófilo.	Punteado basófilo.
Plomo en sangre (N < 400 ug/l)	3.550	1.205
Ácido deltaaminolevulínico (N < 7 mg/24 horas)	92,25	72,80
Protoporfirina zinc (N < 60 mcg/dl)		135
Plomo en orina (N < 90 ug/l)	309	
Coproporfirinas totales (ug/24 horas)	1.530	
Uroporfirinas (N < 30 ug/24 horas)	138,5	
Tratamiento	EDTA Na ₂ -Ca, BAL y D-penicilamina.	EDTA, Na ₂ -Ca, BAL y D-penicilamina.
Evolución:		
— Al alta	Asintomático.	Asintomático.
— Al mes	Hb: 13,5 g/dl; Hcto.: 40. AST, ALT y BT normales.	ALT: 50 U/l; AST normal.

lógico, renal, endocrino, óseo y reproductor (1). La triada clínica típica consiste en dolor abdominal, anemia y neuropatía (1). Otras manifestaciones clínicas que pueden mani-

festarse son la irritabilidad, agitación, diarrea o estreñimiento, vómitos, artralgias, astenia y mal sabor de boca. Cuando los niveles de plomo no son muy altos los pacientes pueden estar asintomáticos.

En el hígado se han descrito casos de hepatitis tóxica (4, 6). Nuestros dos casos presentaban elevaciones de las transaminasas, en uno de ellos se normalizaron al mes del alta, y en el otro caso habían disminuido cuando fue dado de alta.

Muchas veces, como en nuestro caso, la sospecha viene precedida por el informe de punteado basófilo observado en los hematies tras un estudio de anemia y una minuciosa valoración de la historia clínica. La confirmación del diagnóstico se realiza mediante la determinación de plomo y protoporfirina ligada al zinc en sangre. Una plumbemia normal no excluye el diagnóstico debido a que la vida media del plomo en sangre es corta. Así, en estos casos con alto grado de sospecha y plomo normal en sangre se debería realizar el test de movilización del plomo (1, 6). En caso de sospecha de IP por la ingestión por cuerpos extraños es muy útil la radiografía simple de abdomen (5).

El tratamiento consiste en retirar al sujeto de la fuente de exposición, eliminar el plomo no absorbido del tracto gastrointestinal cuando la intoxicación es aguda y la administración de quelantes como el edetato cálcico-disódico (EDTA Na₂-Ca), dimercaprol (BAL) y la D-penicilamina (1, 6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cuquet J, Munné P, Nogué S. Varón de 59 años con dolor abdominal, pérdida de fuerza en las extremidades superiores y anemia microcítica. *Med Clín (Barc)* 1996;106:188-95.
2. Franqués LI, Badia X, Benavides FG, Rajmil L, Segura A. Incidencia de enfermedades profesionales: estudio de las valoraciones médicas por incapacidad laboral en Barcelona (1987-1991). *Med Clín (Barc)* 1995;104:361-4.
3. Fatjó F, Nogué S, Gómez E, Munné P. La restauración de viejos edificios: una nueva fuente de saturnismo. *Med Clín (Barc)* 1999;112:117.
4. Dasani BM, Kawanishi H. The gastrointestinal manifestations of gunshot-induced lead poisoning. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:296-9.
5. Mowad E, Haddad Y, Gemmel DJ. Management of lead poisoning from ingested fishing sinkers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:485-8.
6. Sanz-Gallén P, Nogué S, Munné P. Saturnismo profesional. *Med Clín (Barc)* 1993;101:115.

Duodenopancreatectomía cefálica de urgencia tras una ingesta masiva de cáusticos

Borobia, F. G.; Biondo, S.; Jorba, R.; Moreno, P.; Fabregat, J.; Poves, I. y Jaurrieta, E.

Servicio de Cirugía General y Digestiva, Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Palabras clave: ingesta cáusticos, duodenopancreatectomía cefálica.

Key words: caustic swallowing, pancreaticoduodenectomy.

Borobia FG, Biondo S, Jorba R, Moreno P, Fabregat J, Poves I, Jaurrieta E. Emergency cephalic pancreatoduodenectomy after caustic ingestion. *Rev Esp Enferm Dig* 2000; 92:615-6.

Sr. Editor:

La ingesta de sustancias cáusticas es una emergencia que sigue observándose en adultos, principalmente con intención autolítica. Se recomienda un manejo agresivo de estos pacientes, ya que en caso de presentarse hemorragia o sospecha de necrosis y perforación, sólo la cirugía precoz con resección de todas las estructuras lesionadas puede salvar sus vidas. Cuando la extensión de las lesiones necróticas sobrepasa el píloro, afectando al marco duodenopancreático se considera un criterio de mal pronóstico evolutivo, tal y como expusieron Muñoz E. et al en un trabajo recientemente publicado en su revista (1). Se han publicado en Occidente tan sólo tres casos de resección masiva, incluyendo el duodenopancreas, con supervivencia (2-4). En el presente manuscrito exponemos la resolución favorable de esta entidad mediante la exéresis precoz y masiva, del tracto digestivo superior hasta el yeyuno, incluyendo la cabeza pancreática, en una paciente mediante una intervención de urgencia.

CASO CLÍNICO

Paciente de 31 años traída al Servicio de Urgencias tras un intento de suicidio mediante la ingesta de ácido clorhídrico y una herida por arma blanca penetrante en hemitórax izquierdo. Se exploró inicialmente la herida que penetraba en pericardio y se realizó una ecocardiografía que descartó lesión miocárdica. La radiografía de tórax descartó neumotórax, complicación mediastínica o inhalación bronquial por el ácido. La exploración abdominal puso en evidencia dolor abdominal a la presión en epigastrio. En el análisis de sangre se observó leucocitosis y acidosis metabólica severa. Se realizó una endoscopia digestiva que apreció necrosis de toda la mucosa esofagástrica y san-

grado activo. Inmediatamente se practicó una laparotomía exploradora que puso en evidencia una necrosis masiva del estómago, duodeno y primeros 30 centímetros del yeyuno, así como una lesión penetrante que atravesaba el lóbulo hepático izquierdo y que procedía del hemitórax izquierdo, pero sin peritonitis difusa por perforación visceral. Se realizó una esofagectomía mediante técnica de *stripping*, gastrectomía, colecistectomía, duodenopancreatectomía, resección de las asas yeyunales necrosadas y sutura hepática de la lesión incisa. Se confeccionaron anastomosis T-T pancreático-yeyunal y T-L colédoco-yeyunal. Asimismo se colocó en el mismo acto operatorio un catéter de nutrición yeyunal. El curso postoperatorio fue correcto y tan sólo presentó una pequeña fístula biliar que se resolvió con tratamiento médico. Seis meses después se intervino para restablecer el tránsito digestivo alto mediante una interposición con colon izquierdo. Al séptimo día se realizó un tránsito digestivo con contraste hidrosoluble que demostró un buen paso a través de la coloplastia (Fig. 1). La paciente pudo recuperar un estado de nutrición adecuado y retornar a una vida laboral activa.

DISCUSIÓN

Las lesiones del tracto digestivo superior por ingesta de cáusticos se limitan generalmente a la orofaringe, esófago y estómago debido al espasmo pilórico que provoca el contacto de dichas sustancias. La gravedad de la lesión está relacionada con la naturaleza del cáustico, su concentración, el volumen ingerido, la presencia o no dentro de la cavidad gástrica de alimentos y del tiempo que permanece en contacto con la mucosa (1, 5, 6). La dilución o neutralización del agente no es una maniobra eficaz debido a que estas lesiones aparecen en tan sólo segundos tras la ingesta. Otras actuaciones como el lavado gástrico o la inducción de una emesis pueden provocar una perforación visceral o broncoaspiración y estarían, por tanto, contraindicadas. La perforación visceral es un acontecimiento tardío en la historia natural de esta lesión, pero cuando aparece es de pronóstico fatal (6). Cuando se ingiere gran cantidad de agente corrosivo la lesión puede extenderse más allá del duodeno y para algunos autores cuando ello acontece difícilmente un tratamiento quirúrgico puede evitar el óbito del paciente (1, 6). La utilidad de la endoscopia digestiva para evaluar las lesiones en estos pacientes ha sido controvertida. Inicialmente se pensaba que su práctica tenía un elevado riesgo de provocar perforación esofágica (5). Pensamos que es esencial, por una parte, confirmar la ingesta de cáusticos y, por otra, definir la severidad y extensión de la lesión provocada (1, 7). Debe realizarse en las primeras 24 horas debido a que en ese periodo el riesgo es bajo (7).

Los criterios utilizados por nuestro grupo para la elección de los pacientes para cirugía urgente son similares a los utilizados por el resto de autores: hallazgos endoscópicos de lesión corro-

Correspondencia:

FRANCISCO G. BOROBIA, Servicio de Cirugía General, Ciudad Sanitaria Universitaria de Bellvitge, Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

Recibido: 25-III-99.

Aceptado: 24-I-00.



FIG. 1.—Tránsito con contraste hidrosoluble tras la interposición del colon izquierdo entre el esófago proximal y el yeyuno realizado el séptimo día postoperatorio. La anastomosis coloyeyunal se confeccionó a 40 cm de la anastomosis colédoco-yeyunal. No se observa extravasación ni estenosis a nivel anastomótico. De forma casual se rellena la vía biliar retrógradamente, sin presentar clínica alguna.

siva severa, signos de irritación peritoneal, hemorragia gastrointestinal activa y acidemia severa (1, 6, 7). Sólo un tratamiento quirúrgico precoz y agresivo con las estructuras lesionadas puede evitar la hemorragia, la perforación masiva, la sepsis y muerte. A pesar de un tratamiento médico-quirúrgico intensivo, la mortalidad y morbilidad de estos pacientes continúa siendo muy elevada (1, 6, 7). Existen varios factores que empeoran este pronóstico: una edad superior a 50 años, retraso en el tratamiento quirúrgico con signos de irritación peritoneal o peritonitis química, determinación de $\text{pH} < 7.2$ y $\text{HCO}_3^- < 16$ mEq/l y por último la presencia de enfermedades asociadas (6).

Pensamos que una resección quirúrgica extensa o masiva debería plantearse ante casos similares, sobre todo en pacientes jóvenes y sin enfermedades asociadas. En cuanto a la reconstrucción del tubo digestivo, creemos que pueden realizarse las anastomosis bilioentérica y pancreaticoyeyunal en el mismo acto operatorio si los tejidos permiten una técnica segura. A pesar de este tipo de resecciones masivas, se puede conseguir un adecuado estatus nutricional y una calidad de vida excelente, sobre todo tras la reconstrucción del tránsito digestivo mediante una interposición de colon.

BIBLIOGRAFÍA

1. Muñoz Muñoz E, Bretcha Boix P, Collera Ormazábal P, Rodríguez Santiago J, González Pons G, Veloso Veloso E, Marco Molina C. Ingestión de ácido clorhídrico: estudio de 25 casos. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:701-4.
2. Casetti P, Ponzalli M, Dellarolle AC, Duranti A, Favi P, Massimo C. Emergency gastro-duodeno-cephalo-pancreatectomy for gastroduodenal necrosis caused by ingestion of caustics. *Minerva Chir* 1980;35:409-16.
3. Ganepola GA and Bhuta K. A case of total esophago-gastro-duodeno-jejunoctomy and partial pancreatectomy for lye burns, and reconstruction with colon interposition. *J Trauma* 1984;24:913-6.
4. Mislawski R, Ghesquiere F. Exerese large pour brulure caustique gastro-duodenale. *Presse Med* 1984;13:1742-4.
5. Maull KI, Scher LA, Greenfield LJ. Surgical implications of acid ingestion. *Surg Gynecol Obstet* 1979;148:895-8.
6. Wu MH, Lai WW. Surgical Management of extensive corrosive injuries of the alimentary tract. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:12-6.
7. Sarfati E, Gossot D, Assens P, Celerier M. Management of caustic ingestion in adults. *Br J Surg* 1987;74:146-8.

IN MEMORIAM

Carlos Hernández Guío

En abril telefoneo a Carlos para que me proporcione una fotografía de su maestro, el doctor Carlos Marina Fiol, porque quería hacer unos comentarios sobre su figura y su obra en una conferencia sobre enfermedad de Crohn. Unos días más tarde me lo encuentro en el Auditorio de Música escuchando uno de los conciertos de la Orquesta Nacional de España a los que ambos estábamos abonados. En ambas ocasiones mostraba un excelente aspecto (lo que denotaba buena salud) al que se sumaba un estado de optimismo, ilusión por seguir activo en la práctica médica e interés por la música y por la lectura. Se había apasionado por la Historia.

En julio, la noticia de su muerte me sorprendió y me entristeció porque no la esperaba y porque suponía la pérdida de un amigo. Sirva esta breve evocación de su figura para destacar los rasgos de su personalidad y de su obra que yo he admirado: discípulo de sus maestros, maestro de sus discípulos, profesional y médico de sus enfermos, amigo de todos y, especialmente, su faceta de hombre bueno.

Carlos Hernández Guío trabajó toda su vida en la Clínica de la Concepción, transformada posteriormente en Fundación Jiménez Díaz bajo la tutela de dos maestros: el profesor Carlos Jiménez Díaz y el doctor Carlos Marina Fiol. Con el primero adquirió una sólida formación en Medicina Interna y el interés por la investigación y la obra bien hecha. El doctor Marina Fiol le guió y formó en la especialidad de Digestivo orientándole en un área emergente —la Hepatología—, con lo que complementaba el alto nivel asistencial del Servicio de Digestivo que dirigía, logrando situarlo entre los mejores de España y con gran prestigio internacional.

Después de muchos años de trabajar y colaborar con su maestro al que guardó absoluta lealtad, gran admiración y sumo respeto, le sucede en su jubilación. Del doctor Marina Fiol aprendió la tolerancia, el respeto por los compañeros y ese elegante distanciamiento de las políticas científicas que sólo los hombres inteligentes dotados de espíritu generoso y selecto saben mantener.

Recibió una gran vocación docente de su padre maestro nacional en el pueblo toledano de Numancia de la Sagra y de sus mencionados maestros de Medicina. Consiguió realizar esta vocación en su doble proyección como profesor titular de Medicina en la Universidad Autónoma de Madrid y



como maestro de digestólogos en su Servicio de la Fundación Jiménez Díaz. Destacó en la labor universitaria por el rigor expositivo en sus clases, el trato natural y cercano a los alumnos a quienes ofrecía disponibilidad de su persona en cualquier momento y seriedad en el cumplimiento de sus obligaciones universitarias por repetitivas y carentes de lucimiento que resultasen.

Fue maestro de numerosos discípulos, algunos de ellos, digestólogos prestigiosos que ocupan puesto de jefes de servicio, sección o adjuntos en hospitales de toda España. A ellos transmitió los mismos valores recibidos de sus maestros, troquelados con el molde humano de su particular y rica personalidad.

Desde su formación de especialista en Medicina Interna contribuyó a desarrollar la moderna especialidad de Digestivo con la aplicación de métodos diagnósticos endoscópicos.

Fue pionero en laparoscopia, técnica que dominó a la perfección. Tengo para mí que la experiencia acumulada con esta técnica le ayudó a interesarse por las enfermedades hepáticas tanto en el aspecto clínico de la práctica diaria como en la investigación. Como consecuencia de esta dedicación publicó numerosos trabajos y participó en innumerables congresos, reuniones, simposios, mesas redondas y conferencias.

Fue uno de los miembros fundadores de la Sociedad Española de Hepatología, a la que dirigió como tercer presidente, cargo que ejerció durante 4 años, con gran tacto y prudencia contribuyendo a consolidar su incipiente andadura y a perfilar su actual entidad científica. Al término de su mandato se retiró de toda actividad de política científica, calladamente, como había entrado en ella.

Excelente clínico, disfrutaba con la asistencia a los pacientes tanto a los hospitalizados como a los que atendía en consulta a los que dedicaba su sabio quehacer con paciencia y gran humanidad. Era, por ello, muy querido de los mismos a quienes siguió atendiendo después de jubilado, en su práctica privada, hasta el día de su muerte.

Amigo de todos. Nunca le escuché una crítica negativa de las personas. Seguía la norma de buena crianza de callarse si no podía elogiar. Cultivaba la amistad siguiendo el modelo clásico de acudir en ayuda del amigo con unas palabras de consuelo o simplemente un estar a su lado sin ser llamado en los momentos de desgracia.

Sobre todo, Carlos Hernández Guío era un hombre bueno. Advertí esta cualidad cuando en el año 1986 se inició nuestra amistad durante una estancia de un par de semanas en Sofía para realizar un trabajo conjunto con investigadores clínicos de la Universidad búlgara por encargo de la Universidad Autónoma. En las muchas conversaciones, sobre muy diversos temas, habidas entre los dos durante este tiempo, su juicio sobre las personas, sobre los sistemas políticos y las

instituciones fue siempre benevolente. Tenía un concepto clásico de la dignidad de las personas y de su trascendencia fundamentado en los principios cristianos, en los que él, hombre religioso, sinceramente creía. Ello, según confesión propia, le había proporcionado equilibrio y paz interior en los últimos años. Descanse en esa paz.

José M.ª Pajares García

FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

I BECA «PROFESOR DÍAZ RUBIO» EN APARATO DIGESTIVO

Convocatoria 2000-2001

La Fundación Española de Patología Digestiva convoca la beca anual «Profesor Díaz Rubio» para ampliación de estudios en Estados Unidos.

Cuantía y duración

La duración de la beca es de 1 año improrrogable. El importe de la beca será de 4.000.000 de pesetas (24.000 euros). El 50% de la dotación se entregará tras su concesión y el 50% restante durante el sexto mes de estancia en el centro elegido por el solicitante. Las cantidades estarán sujetas a las retenciones legales que fije la normativa fiscal en cada momento.

Requisitos

- Ser español y menor de 35 años.
- Ser socio numerario de la SEPD, con antigüedad mínima de 1 año, estando al corriente en el pago de las cuotas anuales.
- Ser miembro de un Servicio o de una Unidad de Aparato Digestivo.
- Haber sido aceptado en el centro donde pretende realizar la ampliación de estudios.

Documentación (cuatro ejemplares)

- Carta solicitando la concesión de la beca.
- Fotocopia compulsada del Documento Nacional de Identidad.
- Curriculum vitae del solicitante.
- Memoria de la actividad o proyecto de investigación que se pretende efectuar durante el disfrute de la beca. Esta memoria no debe tener una extensión superior a los cuatro folios escritos a doble espacio.
- Carta de aceptación de la Unidad en donde desea recibir la formación.
- Informe favorable del jefe de la Unidad o del Servicio de origen.
- Tras la finalización de la estancia, y en el plazo de 3 meses, deberá remitirse a la Fundación Española de Patología Digestiva un informe que acredite haber desarrollado la estancia en la forma prevista, emitido por el jefe de Servicio o la Unidad del centro receptor. Se deberá remitir también un informe detallado de las actividades realizadas en el centro docente, donde se haga mención del aprendizaje, perfeccionamiento o conocimiento de nuevas líneas de investigación.

Plazos y reglamento de adjudicación

- La fecha última de recepción de solicitudes en esta convocatoria será el 30 de noviembre de 2000. Las solicitudes que se reciban después de esta fecha no serán evaluadas.
- Las solicitudes se remitirán a la Secretaría de la Fundación Española de Patología Digestiva, con sede en la calle Francisco Silvela, 69, 2.º C, 28028 Madrid. Se comunicará la recepción de dicha solicitud.
- El inicio del disfrute de la beca ha de ser durante el año 2001.

Sistemas de concesión de la beca

- Las solicitudes serán evaluadas por un Comité constituido por el presidente de la Sociedad, los dos presidentes electos y el secretario de la Sociedad. El secretario participará en el Comité con voz pero sin voto.
- La resolución del Comité será inapelable. La convocatoria podrá ser declarada desierta a juicio del Comité.

Publicidad

La publicidad de la beca se hará por correo entre los miembros de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Se publicará también en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* y en cuantos órganos estime oportuno la Junta Directiva.

NOTICIAS

AVISO IMPORTANTE

Se ruega que a partir de la publicación de este anuncio los manuscritos para su publicación en la *Revista Española de Enfermedades Digestivas* se envíen a la dirección de la Sociedad Española de Patología Digestiva:

Editor. Revista Española de Enfermedades Digestivas
Sociedad Española de Patología Digestiva
Francisco Silvela, 69, 2.º C
28028 Madrid
e-mail: sepd@sepd.org

XXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SEPD

El XXVIII Congreso Nacional de SEPD se celebrará en Madrid entre los días 16 y 20 de junio del próximo año 2001 en el Palacio de Congresos y Exposiciones del Paseo de la Castellana de Madrid.

El tema elegido por la SEPD como simposio principal del Congreso ha sido en esta ocasión la «Enfermedad celiaca», que será moderado por la doctora Isabel Polanco, del Hospital Infantil La Paz. Creemos que el interés de este tema es indudable, ya que es bien conocido en la actualidad que afecta a todas las capas de la población, su presentación dista mucho de ser uniforme y nos encontramos en un momento en el que el diagnóstico de la enfermedad celiaca se puede simplificar y perfeccionar gracias a los nuevos marcadores serológicos.

Se ha respetado la fórmula de congresos anteriores, ya que se encuentra suficientemente probada y avalada por la experiencia. También existe un programa preliminar que contempla la realización de sesiones plenarias, sesiones de comunicaciones y reuniones de las asociaciones filiales. Igualmente se celebrarán simposios satélites que, como en anteriores ocasiones, versarán sobre los temas de mayor actualidad terapéutica. Compañeros jóvenes con experiencia en materias concretas participarán en los mismos.

Está abierto el plazo para la recepción de comunicaciones libres al Congreso. Permitidme os sugiera que iniciéis cuanto antes la elaboración de los trabajos que penséis presentar para evitar las prisas de última hora. Durante la celebración del Congreso de Coruña-2000 se entregó ya un primer formato a este efecto. En fechas próximas se procederá a un segundo anuncio. Además se dispondrá de un modelo electrónico para envío de comunicaciones que se encontrará disponible en breve plazo, junto con información del Congreso, en la página web de la SEPD.

Dr. Antonio García Plaza
Presidente Congreso Nacional 2001

COMITÉ ORGANIZADOR

Presidente: Antonio García Plaza.
Vicepresidentes: Pedro Escartín Marín.
José M.ª Milicua Salamero.
José M.ª Pajares García.
José A. Solís Herruzo.

SECRETARÍA CIENTÍFICA

Dr. Antonio López San Román. Servicio de Gastroenterología. Hospital Ramón y Cajal, Ctra. Colmenar Viejo, km. 9,100, 28034 Madrid. Teléfono 91 336 85 92. Fax: 91 336 85 92. E-mail: alopez@hrc.insalud.es

Vicesecretario: Miguel García González.
Tesorero: Félix Hernández Ranz.
Vicetesorero: Víctor Defarges Pons.
Focales: Agustín Albillos Martínez.
Ángela Arpa Gutiérrez.
Mercedes Barba Bermejo.
Rafael Bárcena Marugán.
Daniel Boixeda de Miquel.
Ana Cano Ruiz.
Vicenta Faro Leal.
Fernando García-Hoz Rosales.
Luis Gil Grande.
M.ª Jesús de Higes Ruiz.
José L. Laguna Freire.
Carlos Martín de Argila.
Ángeles Martín Scapa.
Ernesto Meroño García.
Víctor Moreira Vicente.
Nieves Rincón José.
Luis Ruiz del Árbol Olmos.

SECRETARÍA DE ORGANIZACIÓN

Oasis Medical Top Meetings. Persona de contacto: Luis Micieces (director). Sor Ángela de la Cruz, 8. 28020 Madrid. Teléfono 91 555 11 19. Fax: 91 555 35 81. E-mail: congresos@oasismedicaltopmeetings.com

CONGRESOS, CURSOS Y REUNIONES NACIONALES

+ 5-7 octubre 2000

**II JORNADAS DE ACTUALIZACIÓN
EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.
PRIMER FORO DE RESIDENTES.**

**Director: Dr. J. L. Fernández Blanco-Hernaiz.
Coordinador científico: Dr. L. García Sancho.**

Secretaría Científica:

Hospital «La Paz»
Servicio de Digestivo
Unidad de Hemorragias Digestivas
P.º de la Castellana, 261
28046 Madrid
Tel.: 91 727 70 00

Secretaría Técnica:

Grupo Arán
Castelló, 128. 1.º
28006 Madrid
Tel.: 91 782 00 33
Fax: 91 561 57 57
e-mail: congreso@grupoaran.com

15405 Ferrol (La Coruña)
Tel.: 981 32 52 11/32 53 00
Fax: 981 33 63 08
e-mail: eperezcuadradom@medites.es

+ 12-14 octubre 2000

**VII CONGRESO NACIONAL DE LAS REALES
ACADEMIAS DE MEDICINA.**

**Presidente ejecutivo: Dres. Antonio Alarcó Hernández.
Hotel Mencey. Santa Cruz de Tenerife.**

Secretaría Técnica:

Departamento de Congresos
Institución Ferial de Tenerife, S. A.
Avda. de la Constitución, 12
38005 Santa Cruz de Tenerife
Tel.: 922 23 84 02/922 23 94 00
Fax: 922 23 84 26/922 20 47 40
e-mail: laledo.iftsa@cabte.es
Dirección: Loles González de Aledo y Buergo

+ 6-7 octubre 2000

**I REUNIÓN NACIONAL MULTIDISCIPLINAR
PATOLOGÍA DEL SUELO PÉLVICO.**

**Lugar: Palacio de Congresos Kursaal.
Donostia (San Sebastián).**

Secretaría Técnica:

Marian Vázquez
Unidad Comunicación
Complejo Hospitalario Donostia
Alto de Amara, s/n
20014 Donostia (San Sebastián)
Tel.: 943 00 71 05 / Fax: 943 00 79 98
e-mail: mvazquez@chdo.osakidetza.net

Secretaría Turística:

Viajes Eroski
Señorita Karmele Camino
Paseo Colón, 27
20300 Irún
Tel.: 943 63 34 02
Fax: 943 63 27 29

+ 14 octubre 2000

**IV JORNADA DE ULTRASONOGRAFÍA
ENDOSCÓPICA.**

**Dirección y organización: Dres. J. A. Ramírez Armengol
y A. Gutiérrez del Olmo.
Madrid.**

Secretaría Científica:

Dres. A. Gutiérrez del Olmo y M. Asteinza
Servicio Central de Endoscopia
Hospital Clínico «San Carlos»
Martin Lagos, s/n
28040 Madrid
Tel.: 91 330 32 88
Fax: 91 330 32 86
e-mail: jramirez@hesc.insalud.es

Secretaría Técnica:

Editores Médicos (Edimsa)
Gabriela Mistral, 2
28035 Madrid
Tels.: 91 386 00 33/386 93 66.386 96 55
Fax: 91 373 99 07
e-mail: edimsa@edimsa.es

+ 7 octubre 2000

**VII REUNIÓN DE APARATO DIGESTIVO
DEL HOSPITAL NAVAL DE FERROL.**

**Lugar: Hospital Naval de Ferrol.
Ferrol (La Coruña).**

Secretaría Científica:

Dr. Enrique Pérez-Cuadrado Martínez
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Naval Ferrol
San Pedro de Leixa, s/n

+ 19-20 octubre 2000

**FIRST INTERNATIONAL SYMPOSIUM
OF TREATMENT OF DIGESTIVE DISEASES.**

**Organizador: Dr. Luis Rodrigo Sáez.
Lugar: Salón de Actos del Colegio Oficial
de Médicos de Oviedo.
Oviedo.**

Secretaría Técnica:

Acción Médica, S. A.
Fernández de la Hoz, 61, entreplanta
28003 Madrid

Señoritas Maika Romero o Carolina Ortega
 Tel.: 34 91 536 08 14
 Fax: 34 91 536 06 07
 e-mail: congresosmadrid@accionmedica.es

Tel.: +34 91 555 11 19
 Fax: +34 91 555 35 81
 e-mail: OASISMAD@ santandersupernet.com

+ 19-21 octubre 2000

XXXI REUNIÓN DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA.

Presidente Comité Organizador: Dr. Agustín Domínguez Macías.

Lugar: Palacio de Congresos de Huelva «Casa Colón», Huelva.

Secretaría Científica:
 Servicio de Digestivo
 Hospital «Juan Ramón Jiménez»
 Ronda Norte, s/n. 21005 Huelva

Secretaría Técnica:
 Grupo Arán
 Castelló, 128, 1.º 28006 Madrid
 Tel.: 91 782 00 33
 Fax: 91 561 57 87
 e-mail: congreso@grupoaran.com
 http://grupoaran.com

+ 20-21 octubre 2000

VI REUNIÓN DE LA AGRUPACIÓN NACIONAL PARA EL ESTUDIO DEL PÁNCREAS. Salamanca.

Información:
 José Julián Calvo Andrés
 Departamento de Fisiología y Farmacología
 Universidad de Salamanca
 Edificio Departamental. 37007 Salamanca
 Tel.: +34 923 29 44 00 (ext. 1941)
 Fax: +34 923 29 46 69
 e-mail: jjcalvo@gugu.usal.es

+ 20-21 octubre 2000

XXIII REUNIÓN DE LA SOCIEDAD CASTELLANA DE APARATO DIGESTIVO (ACAD).

Presidente Reunión: Dr. Rafael García Grávalos. Madrid.

Secretaría Científica:
 Dr. Rafael García Grávalos
 Hospital de «La Princesa»
 Servicio de Digestivo
 Diego de León, 62. 28006 Madrid
 Tel.: 91 520 22 54

Secretaría Técnica:
 OASIS Eventos Médicos
 Sor Ángela de la Cruz, 8
 28020 Madrid

+ 28 octubre 2000

II SYMPOSIUM INTERNACIONAL SOBRE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON EL ÁCIDO: ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO.

Lugar: Hostal de los Reyes Católicos. Santiago de Compostela.

Organización:
 Dr. J. Enrique Domínguez Muñoz
 Jefe del Servicio de Aparato Digestivo
 Hospital Clínico Universitario
 Choupana, s/n
 15706 Santiago de Compostela
 Tel.: 981 950 070
 Fax: 981 951 692
 e-mail: jdominguezm@medynet.com

Secretaría Científica:
 Dr. Miguel Sobrino Faya
 Servicio de Aparato Digestivo
 Hospital Clínico Universitario
 Choupana, s/n
 15706 Santiago de Compostela
 Tel.: 981 950 070

Secretaría Técnica:
 CYEX Congresos
 Hórreo, 19, bajo
 15702 Santiago de Compostela
 Tel.: 981 555 720
 Fax: 981 555 723
 e-mail: congresos@cyex.es

+ 3-4 noviembre 2000

XIV CONGRESO DE LA SOCIEDAD VALENCIANA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA (SVPD).

Presidente Comité Organizador: Dr. Joaquín Hinojosa del Val

Secretario: Dr. José Ramón Molés Marco
Tesorero: Dr. Joaquín Primo Vera
Lugar: Real Monasterio de Santa María. El Puig (Valencia).

Secretaría Científica:
 Dr. José Ramón Molés
 Unidad de Digestivo
 Hospital de Sagunto
 Av. Ramón y Cajal, s/n
 46520 Sagunto (Valencia)
 Tel.: 96 265 94 06
 Fax: 96 265 94 20

Secretaría Técnica:
 Viajes Orange
 Puerta del Sol, 2
 12001 Castellón

Tel.: 96 422 37 00
 Fax: 96 422 34 93
 Web congreso: www.a3.san.gva.es/svpd/2000.htm
 Web: www.svpd.org
 e-mail: svpd@svpd.org

28035 Madrid
 Tel.: 91 376 81 40
 Fax: 91 373 99 07

+ 6-10 noviembre 2000

XXIII CONGRESO NACIONAL DE CIRUGÍA. ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE CIRUJANOS.

Lugar: Hotel Meliá Castilla.

Presidente Comité Organizador: Dr. M. Moreno Azcoita. Madrid.

Información e Inscripciones:

Asociación Española de Cirujanos
 Villanueva, 11, 3.º
 28001 Madrid
 Tel.: 91 575 51 10
 Fax: 91 577 78 24
 e-mail: aec@aecirujanos.es
 web: www.aecirujanos.es

+ 9-11 noviembre 2000

XXV REUNIÓN DE AA. AA. DE LA ESCUELA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS Dr. ARIAS VALLEJO.

Organizador: Dr. A. Sánchez Cantos.

Temas: «Avances en gastroenterología y pancreatitis» Marbella (Málaga).

Información:

Escuela de Enfermedades Digestivas
 Hospital «Virgen de la Torre»
 Puerto Lumbreras, 5
 28031 Madrid

+ 10-11 noviembre 2000

XXII JORNADA NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA.

Presidente: Dr. Pedro L. Menchén Fernández Pacheco. Madrid.

Sede:

Hotel Meliá Avenida América.
 Juan Ignacio Luca de Tena, 36.
 28027 Madrid

Secretaría Científica:

H. G. U. «Gregorio Marañón»
 Servicio de Aparato Digestivo
 Sección de Endoscopia
 Dr. Esquerdo, 46
 28077 Madrid
 Tels.: 91 586 83 03/91 586 83 07
 Fax: 91 586 89 96

Secretaría Técnica:

Editores Médicos (EDIMSA)
 Gabriela Mistral, 2

+ 17-18 noviembre 2000

XI JORNADAS NACIONALES DE LA ASOCIACIÓN DE ECOGRAFÍA DIGESTIVA.

Presidente Comité Organizador: Dr. Jesús García Álvarez. Madrid.

Sede:

Meliá Avenida de América
 Juan Ignacio Luca de Tena, 36
 28027 Madrid

Secretaría Científica:

Servicio de Aparato Digestivo
 Hospital Universitario de Getafe
 Ctra. de Toledo, km. 12,500
 28903 Getafe (Madrid)
 Tel. Fax: 91 683 45 01

Secretaría Técnica:

Grupo ARAN
 Castelló, 128, 1.º
 28006 Madrid
 Tel.: 81 782 00 33
 Fax: 91 561 57 87
 e-mail: edita@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

+ 22-24 noviembre 2000

IV CONGRESO IBEROLATINOAMERICANO DE COLOPROCTOLOGÍA. IV REUNIÓN NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE COLOPROCTOLOGÍA.

Presidente Comité Organizador: Dr. Vicente Pallarés Delgado de Molina. Marbella (Málaga).

Secretaría Técnica:

SAVITUR
 P.º de Sancha, 60 - 29016 Málaga
 Tel.: +34 952 229 220
 Fax: +34 952 215 082
 e-mail: agvalle@savitur.com
<http://www.ta.savitur.com>

+ 1-2 febrero 2001

VI SIMPOSIO INTERNACIONAL DE HEPATITIS VIRALES. Barcelona.

Secretaría Técnica:

Acción Médica, S. A.
 Travesear de Gracia, 56, ático 2.º
 08006 Barcelona
 Tels.: 93 414 46 25/63 81
 Fax: 93 414 47 11
 e-mail: accmed@chi.es

+ 1-3 febrero 2001

VI JORNADAS INTERNACIONALES DE ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA EN HEPATOGASTROENTEROLOGÍA.**Organizadores:** Dres. J. Berenguer y J. M. Herreras.
Palacio de Congresos. Valencia.*Secretaría Técnica:*

Acción Médica, S.A.

Travesear de Gracia, 56, ático 2.ª

08006 Barcelona

Tels.: 93 414 46 25 63 81

Fax: 93 414 47 11

e-mail: acemed@chi.es

Martin Lagos, s n

28040 Madrid

Tel.: 91 330 30 53

Fax: 91 330 35 05

e-mail: apadig@hesc.insalud.es

Secretaría Técnica:

Grupo Arán de Comunicación

Castelló, 128, 1.º

28006 Madrid

Tel.: 91 782 00 33

Fax: 91 561 57 87

e-mail: congreso@grupoaran.com

http://www.grupoaran.com

+ 16-17 febrero 2001

VII SYMPOSIUM DEL CLUB DE HOLTER DIGESTIVO.**Presidente Comité Organizador:** Dr. Emilio Ros i Rahola.
Barcelona.*Secretaría Científica:*

Servicio de Gastroenterología y Hepatología

Institut Universitari Dexeus

Paseo Bonanova, 69 ss

08017 Barcelona

Tel.: 93 212 12 12

Fax: 93 417 75 89

Secretaría Técnica:

Grupo ARAN

Muntaner, 270

08021 Barcelona

Tel.: 93 201 69 00

Fax: 93 201 70 28

e-mail: edita@grupoaran.com

http://www.grupoaran.com

+ 16-20 junio 2001

XXVIII CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA.**Madrid.***Secretaría Científica:*

Dr. A. López San Román

Servicio de Gastroenterología

Hospital «Ramón y Cajal»

Ctra. Colmenar Viejo, km. 9.100

28034 Madrid

Tel.: 91 336 85 92

Fax: 91 336 85 92

e-mail: alopez@hrc.insalud.es

Secretaría de Organización:

Oasis, Medical Top Meeting

Sor Ángela de la Cruz, 8

28020 Madrid

Tel.: 91 555 11 19

Fax: 91 555 35 81

e-mail: congresos@oasismedicaltopmeeting.com

+ 22-24 febrero 2001

XXVI CONGRESO DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA PARA EL ESTUDIO DEL HÍGADO.*Secretaría Técnica:*

OASIS, Viajes y Congresos

Sor Ángela de la Cruz, 8

28020 Madrid

Tel.: 91 555 11 19

Fax: 91 555 35 81

+ 16-17 noviembre 2001

XII JORNADAS NACIONALES DE LA ASOCIACIÓN DE ECOGRAFÍA DIGESTIVA.**Lugar:** Auditorio Winterthur. **Barcelona.****Presidente:** Dr. J. M. Varas Lorenzo.**Secretario:** Dr. J. Just Timoneda.*Secretaría Técnica:*

Señorita Marta Nicolau

Meeting & Congress, S. L.

Hipólito Lázaro, 34, entlo. 4.ª

08025 Barcelona

Tel.: 93 210 05 06

Fax: 93 213 06 37

e-mail: meeting@meetingcongress.com

http://www.meetingcongress.com

+ 8-9 marzo 2001

VIII SYMPOSIUM SOBRE TRATAMIENTO ACTUAL DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS.**Lugar:** Hotel Eurobuilding. **Madrid.****Director:** Prof. Manuel Díaz-Rubio*Secretaría Científica:*

Hospital Clínico San Carlos

Servicio de Aparato Digestivo

CONGRESOS, CURSOS Y REUNIONES INTERNACIONALES

+ 28-30 septiembre 2000

**ADVANCED COURSE COLONOSCOPY:
THE PRESENT AND THE FUTURE.**

Turín (Italia).

Secretaría Científica:

M. Pennazio, M. Spandre
Servizio di Gastroenterologi et Endoscopia Digestiva
Hospédale S. Giovanni A. S.
Via Cavour, 31 - 10123 Torino
Tel.: +39-011-5664094
Fax: +39-011-8173869
e-mail: fp_rossini@yahoo.com

Secretaría Organización:

SC Studio Congressi
Via F. Ferrara, 40
00191 Roma
Tel.: +39-06-3290250
Fax: +39-06-36306897
e-mail: sc.congressi@agora.stm.it

+ 9-13 octubre 2000

**AUSTRALIAN GASTROENTEROLOGY WEEK.
Melburne (Australia).**

Información:

Dr. P. Scally
Meter Hospital
South Brisbane
Australia 4101
Tel.: +61 7 38408 755
Fax: +61 3840 1850
e-mail: P.Scally@mailbox.uq.edu.au

+ 11-14 octubre 2000

**EUROPEAN *HELICOBACTER PYLORI*
STUDY GROUP.**

**13th INTERNATIONAL WORKSHOP
GASTRODUODENAL PATHOLOGY
AND *HELICOBACTER PYLORI*.**

**Hotel Cavalieri Hilton.
Roma.**

Información:

SC Studio Congressi
Via Francesco Ferrara, 40
00191 Roma, Italy
Tels.: 0039 06 3290250 / 0039 06 3290239
Fax: 0039 06 36306897
e-mail: sc.congressi@agora.stm.it

+ 18-22 noviembre 2000

**CONGRESSO DELLA FEDERAZIONE NAZIONALE
DELLE SOCIETA DELLE MALATTIE DIGESTIVE.
Perugia.**

Secretaría Organizativa:

Studio Ega con SC Studio Congressi

Studio Ega

Viale Tiziano, 19

00196 Roma

Tel.: 06-328121

Fax: 06-3240143

e-mail: ega@ega.it

SC Studio Congressi

Via F. Ferrara, 40

00191 Roma

Tel.: 06-3290250

Fax: 06-36306897

e-mail: sc.congressi@agora.stm.it

+ 25-30 noviembre 2000

**8th UNITED EUROPEAN GASTROENTEROLOGY
WEEK.**

**Venue: Brussels International
Conference Centre.**

**Chairman: M. Cremer, M.D.
Brussels (Belgium).**

Local Organising:

Nancy Beauprez
Department of Gastroenterology
Erasme Hospital
Route de Lennik 808 Lenniksebaan
B-1070 Brussels - Belgium
Tel.: +32 2 555 49 00
Fax: +32 2 555 49 01
e-mail: beauprez@ulb.ac.be

Congress Secretariat:

BS & ECCO
Rue de l'Abbaye, 27a Abdijstraat
B-1050 Brussels, Belgium
Tel.: +32-2 647 8780
Fax: +32-2 640 6697
e-mail: uegw@ecco-congress.be

+ 1-2 febrero 2001

**19th INTERNATIONAL WORKSHOP
ON INTERVENTIONAL ENDOSCOPY,
RADIOLOGY AND LAPAROSCOPY.**

Palais des Congres Paris (France).

Presidente: Claude Liguory.

Chairman: Claude Huguot.

Información:

Progress Image
45, avenue Victor Hugo, Studio 226 A
93534 Aubervilliers Cedex
France
Tels.: 33 (0) 1 49 17 41 58/59
Fax: 33 (0) 1 49 17 57
e-mail: mail@progress-tv.com

+ 24 febrero-1 marzo 2001

WORLD CONGRESSES OF GASTROENTEROLOGY:

**President: Prof. Dr. Termchai Chainuvati.
Bangkok (Tailandia).**

Información:

Wcog 2002 Secretariat

Vichaiyut Hospital, 19th floor

114-4 Setsiri Road, Phayathai

Bangkok (Tailandia)

Tel.: 662 618 62 44

Fax: 662 618 62 50

e-mail: office@wcog2002.org

«MIEMBROS PROTECTORES» DE LA FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

Abbott Laboratories, S. A.
Almirall Prodesfarma, S. A.
Laboratorios Andrómaco, S. A.
Laboratorios FAES, S. A.
Antibióticos Farma, S. A.
AstraZéneca
Bial, Industria Farmacéutica, S. A.
Byk Elm, S. A.
Duphar Nezel
GlaxoWellcome, S. A.
Janssen-Cilag, S. A.
Lacer, S. A.

Laboratorios Madaus Cerafarm, S. A.
Laboratorios Menarini, S. A.
MERCK Farma y Química, S. A.
Novartis Farmacéutica, S. A.
Novo-Nordisk Pharma, S. A.
Laboratorios PEN, S. A.
Farmacia Upjohn, S. A.
Pharmazam, S. A.
Recordati España, S. L.
Laboratorios Robert, S. A.
Schering Plough, S. A.
Laboratorios Vita, S. A.