

CREACION DE UN GRUPO COOPERATIVO NACIONAL PARA EL ESTUDIO DE LA HIPERTENSION PORTAL NO CIRROTICA (HTPNC)

La cirrosis hepática es la principal causa de hipertensión portal en el mundo occidental. El gran número de pacientes con esta patología ha permitido la realización de múltiples estudios, tanto a nivel unicéntrico como multicéntrico, que ha permitido el avance en el conocimiento de la fisiopatología, historia natural y tratamiento de la hipertensión asociada a la cirrosis hepática. Sin embargo, existen otras enfermedades hepáticas diferentes de la cirrosis que también pueden dar lugar al desarrollo de hipertensión portal. Este grupo de enfermedades se engloban dentro del concepto de hipertensión portal no cirrótica (HTPNC). La incidencia de HTPNC esta creciendo de forma logarítmica, probablemente favorecido porque actualmente se identifican un número de pacientes que años atrás eran erróneamente diagnosticados de cirrosis criptogenética.

Dentro de la HTPNC se encuentran los trastornos vasculares hepáticos que engloban una serie de condiciones, todas ellas raras (con una prevalencia inferior a 5/10.000 habitantes): el síndrome de Budd-Chiari, la trombosis portal no cirrótica y la hipertensión portal idiopática son las 3 principales. Otras entidades mucho menos prevalentes son la fibrosis hepática congénita (FHC), la esquistosomiasis o la telangiectasia hemorrágica familiar, entre otras.

Desde hace algunos años, varios centros de referencia en el manejo de pacientes con hipertensión portal de nuestro país han ido adquiriendo progresiva experiencia en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con HTPNC. No obstante, en estas enfermedades los avances en el conocimiento de su fisiopatología, de su historia natural, y la evaluación de nuevas alternativas diagnósticas y/o terapéuticas se ve dificultada por el escaso número de pacientes que se diagnostican y visitan en cada uno estos centros de forma individual. Además, por este mismo motivo, la experiencia en el manejo de estas enfermedades suele ser insuficiente y muchas veces la aproximación diagnóstica y terapéutica es completamente heterogénea, dependiendo del facultativo a cargo del paciente. Por todo ello proponemos la constitución de una "Grupo Cooperativo Nacional de Centros para el Estudio de la HTPNC".

A raíz de la fundación en el año 2001 del grupo Europeo para el estudio de las Enfermedades Vasculares Hepáticas, cuyo objetivo era profundizar en el conocimiento del síndrome de Budd-Chiari, nuestro grupo estableció el embrión de una red de centros hospitalarios a nivel estatal. Ello permitió identificar en España durante un periodo de 2 años (Octubre 2003 a Octubre 2005) 36 pacientes afectos de síndrome de Budd-Chiari. Con el proyecto actual pretendemos consolidar esta estructura. El proyecto y la invitación a participar al mismo se realizarán por contacto personal con los centros con los que ya colaboramos en el proyecto Europeo y en proyectos relacionados con la hipertensión portal en la cirrosis hepática y mediante reuniones en el seno del congreso de la Asociación Española para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. En aquellos centros que acepten participar se difundirán unos protocolos clínicos específicos que comprendan unos criterios diagnósticos homogéneos, recomendaciones de terapéuticas y de seguimiento, inicialmente de las 4 causas de HTPNC más prevalentes: Síndrome de Budd-Chiari; Trombosis portal no tumoral y no asociada a cirrosis, hipertensión portal idiopática y fibrosis hepática congénita (ver documentos anexos). Asimismo, esta documentación incluirá los correspondientes consentimientos informados para obtener el permiso de cada paciente para ser registrado en una base de datos y para utilizar remanentes de material biológico obtenido para el diagnóstico de su enfermedad para posibles estudios posteriores. Se creará además una aplicación informática que permita el registro de los pacientes de nuevo diagnóstico o en seguimiento por una HTPNC en cualquiera de los centros participantes de España.

Todo ello, permitirá un mejor conocimiento de la incidencia de estas enfermedades y la constitución de un grupo de centros con un número suficiente de estas enfermedades raras lo que permitirá un avance en el conocimiento de las mismas y la posibilidad de poner en marcha diferentes protocolos diagnósticos y terapéuticos.

OBJETIVOS

1. Constitución de un “Grupo Cooperativo Nacional para el Estudio de la HTPNC”.
2. Difusión entre los centros participantes de protocolos clínicos que definan criterios homogéneos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del síndrome de Budd-Chiari, trombosis portal no cirrótica, hipertensión portal idiopática y fibrosis hepática congénita.
3. Elaboración de un base de datos informática centralizada utilizando la página web del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) donde se registrarán los pacientes incluidos

MISIÓN

La consolidación de un grupo cooperativo estatal con interés en la HTPNC permitirá estimar la incidencia de estas patologías en España. Además, permitirá reconocer un número mayor de pacientes con estas patologías que hayan sido evaluados de forma homogénea. Todo ello permitirá avanzar en el conocimiento de estas enfermedades, su historia natural y tener la capacidad de realizar estudios multicéntricos aleatorizados o de cohortes.

METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

Objetivo 1: Constitución de un “Grupo Cooperativo Nacional para el Estudio de la HTPNC”.

Metodología:

Se intensificará la comunicación (e.mail y/o telefónica) con los diferentes hospitales y centros que ya colaboraron en el contexto del proyecto europeo anteriormente mencionado. Además se publicitará la iniciativa a través de la página web del CIBERehd y en las reuniones periódicas anuales del congreso de la Asociación Española para el estudio del Hígado (AEEH). Se invitará a

todos aquellos centros que lo deseen a formar parte del grupo cooperativo para el estudio de la HTPNC.

Objetivo 2: Difusión entre los centros participantes de criterios homogéneos para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con síndrome de Budd-Chiari, trombosis portal no tumoral no cirrótica, hipertensión portal idiopática y fibrosis hepática congénita.

Desde el centro coordinador del proyecto (Hospital Clinic: Dr. JC García Pagán y Dra S Seijo) se difundirán a todos los centros participantes un conjunto de recomendaciones para el manejo de las 4 causas de HTPNC más prevalentes: Síndrome de Budd-Chiari; Trombosis portal no tumoral y no asociada a cirrosis, hipertensión portal idiopática y fibrosis hepática congénita (ver documentos anexos 1 a 4). Estas recomendaciones incluirán los criterios diagnósticos que deberán cumplir los pacientes incluidos, consejos terapéuticos y de seguimiento con el objetivo de estandarizar el manejo de estos pacientes. Además, en este documento se recomendará la obtención, previo consentimiento informado (se adjunta en anexo 8 el modelo genérico que ya ha obtenido la aprobación del comité de ética de nuestro hospital), del permiso de cada paciente para ser registrado en una base de datos y de utilizar remanentes de material biológico (sangre, plasma, suero y tejido hepático) obtenido para el diagnóstico de su enfermedad para posibles estudios posteriores. Todo ello, permitirá un mejor conocimiento de la incidencia de estas enfermedades y formar las bases para la creación de protocolos para unificar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Objetivo 3: Elaboración de un base de datos informática centralizada utilizando la página Web del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd) donde se registrarán los pacientes incluidos

Población a estudio.

La población a estudio serán pacientes con cualquiera de las 4 entidades mencionadas diagnosticados o seguidos en cualquiera de los centros que hayan accedido a participar en el proyecto. En los centros donde se incluyan pacientes, el proyecto deberá ser aprobado por sus respectivos comités de ética.

Pacientes:

Serán incluidos en el registro tanto los pacientes prevalentes (durante su seguimiento) y los pacientes incidentes que cumplan los criterios diagnósticos establecidos en las guías clínicas. Los pacientes firmarán un consentimiento informado previo a su inclusión en el estudio. El protocolo del estudio incluye la recogida de datos epidemiológicos, clínicos y muestras biológicas (sangre y tejido hepático).

Muestras de sangre: Se recogerá una muestra de sangre una vez a lo largo del estudio. La cantidad total es de 15-17 ml que será procesada de acuerdo con la metodología descrita en anexo 6.

Muestras de tejido hepático: Este sólo se obtendrá si lo requiere el diagnóstico del paciente. No obstante, se solicitará consentimiento de los pacientes para utilizar los remanentes de tejido hepático obtenido con fines diagnósticos para la realización de estudios histológicos y genómicos. Para cada paciente se registrará el código, que se le haya dado en el hospital de referencia al bloque de parafina, de la biopsia hepática conservada.

Controles:

Siempre que sea posible, se obtendrá una muestra de 15-17 ml de sangre de un control sano que se procesará como la de los pacientes. Los controles sanos serán acompañantes o familiares no consanguíneos de los pacientes. Estos deberán firmar el correspondiente consentimiento informado (también se adjunta en anexo 8) y además de los previamente citados se recogerán datos de peso, talla, posible medicación concomitante, y de su hemograma, función hepática y renal. Con ello pretendemos recoger una población de unos 100 controles en toda España que luego permitan obtener grupos macheados por edad, sexo y raza con las diferentes poblaciones de pacientes en estudio

Consentimiento informado.

Se solicitará la firma del consentimiento informado a todos los pacientes y controles sanos participantes en el estudio, previamente a su inclusión en el mismo. El consentimiento informado solicitará permiso de forma específica para:

a) registrar la información clínica en una ficha de registro electrónico. Esta ficha electrónica estará disponible en la página Web del CIBERehd. Se requerirá una clave de acceso individualizada y los datos asociados a cada paciente serán codificados para mantener el anonimato de los mismos en todo momento. El código asignado para cada paciente será alfanumérico y se creará automáticamente al realizar el registro en la aplicación on-line. Dada la ausencia de financiación específica para este proyecto, el control de calidad de los pacientes incluidos se realizará mediante la revisión de los datos del registro “on-line” por parte de miembros del grupo cooperativo específicamente designados para esta función. En caso de futuros estudios financiados, los datos serán monitorizados “on site”.

b) obtener muestra de sangre para ser almacenada en el Biobanc (Barcelona) según la Ley vigente con la finalidad de realizar futuros estudios moleculares aprobados por el correspondiente comité de ética.

c) a aquellos participantes para los que sea necesario para su diagnóstico la obtención de una muestra de biopsia hepática se solicitará permiso de forma específica para el uso de una parte de su muestra obtenida con fines diagnósticos, para la realización de estudios histológicos y moleculares que igualmente hayan sido adecuadamente aprobados por el comité de ética.

Bases de datos y Archivo de muestras biológicas

La base de datos y el Archivo de muestras biológicas estarán constituidos con la conformidad de las autoridades locales y nacionales en base a las normas y reglamentos de la recogida y almacén de datos y sometidos a la autorización previa del proyecto del Comité de Ética del Centro.

Las muestras biológicas serán almacenadas en el Biobanc del Hospital Clinic-IDIBAPS, en Barcelona (http://www.clinicbiobanc.org/en_index.html). **Dada la**

ausencia de financiación de esta iniciativa, cada centro asumirá los gastos del material necesario para la obtención de muestras y su envío al Biobanc. Esta institución asegura garantiza el cumplimiento de la normativa sobre actividades con las muestras biológicas, con conformidad con la nueva Ley de Investigación Biomédica y la estricta legislación en vigor referente a la protección de datos. Las muestras serán almacenadas en el Biobanc a -80°C. Los tanques y congeladores son monitorizados las 24 horas del día, 365 días al año con el fin de garantizar la integridad de las muestras. Para disminuir gastos, los participantes pueden plantear conservar en sus centros en congelador de -80°C las muestras procesadas y realizar uno o dos envíos anuales.

Los pacientes y controles sanos serán informados del uso que se hará de las muestras y darán su consentimiento mediante la firma del consentimiento informado. Los pacientes y controles sanos pueden retirar su consentimiento para la utilización de muestras y datos cualquier momento. El personal y los datos clínicos son almacenados bajo codificación, y tan sólo el investigador principal tendrá acceso a la clave que correlaciona este código con los datos del paciente. Sólo los miembros participantes de este proyecto tendrán acceso a las muestras biológicas y datos clínicos almacenados.

VALOR AÑADIDO DE LA PROPUESTA

Debido a la rareza de las enfermedades que ocasionan hipertensión portal no cirrótica (HTPNC), es **muy difícil lograr avances significativos en el conocimiento de esta enfermedad** y por lo tanto **evaluar nuevas propuestas en el diagnóstico y manejo de estos pacientes**. Todos estos problemas se ven exacerbados por el hecho que estas enfermedades que ocasionan HTPNC pueden desarrollar complicaciones con riesgo vital. Desgraciadamente existe una escasa y en algunos aspectos, ausencia casi completa, de información en referencia a la etiología, las alteraciones genéticas, posibilidad de la existencia de diferentes estadios de la enfermedad, recomendaciones para el tratamiento o pronóstico. Por todo ello es de vital importancia la necesidad de mejorar el conocimiento de estas enfermedades.

Las bases de datos y colecciones de materiales locales con frecuencia son pequeñas y no son accesibles o normalizadas y, por tanto, es imprescindible la cooperación interdisciplinaria para llevar a cabo investigación en este tipo de enfermedades raras. La constitución **de un grupo cooperativo nacional para el estudio** de enfermedades hepáticas que ocasionan HTPNC favorecerá el **intercambio e integración de información**, conocer la incidencia real y crear un mapa de estas enfermedades. Así mismo permitirá aumentar el número de pacientes evaluados en el estudio y formar las bases para la creación de protocolos para unificar la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Anexo 1. GUIA CLINICA: TROMBOSIS PORTAL NO CIRRÓTICA NO TUMORAL

DEFINICIÓN

El término trombosis venosa portal (TVP) hace referencia a la trombosis que afecta únicamente al tronco portal extendiéndose o no a las ramas portales intrahepáticas y el término de trombosis del eje esplenoportal a cuando la trombosis se extiende a la vena esplénica, a la vena mesentérica superior o a la vena mesentérica inferior. La trombosis portal puede ser diagnosticada en el momento en el momento agudo (PVT aguda) o puede ocurrir que este evento inicial pase desapercibido y la trombosis portal sea diagnosticada en fase crónica (cavernomatosis portal). En ocasiones va a ser imposible diferenciar si nos hallamos ante una TVP aguda o ante una retrombosis en un paciente que ya tenía una cavernomatosis portal que no había sido detectada previamente. Hasta en un 60% de los casos es posible identificar un trastorno protrombótico sistémico subyacente, los factores locales son los responsables de un tercio de los casos, y no es infrecuente la coexistencia de varias entidades.

CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICOS DE PVT

El diagnóstico de certeza se establece mediante exploraciones complementarias de imagen que demuestran de forma inequívoca la existencia de una obstrucción al flujo venoso en el eje esplenoportal. La US-Doppler realizada por un facultativo experimentado es la técnica de elección por su alta sensibilidad y ausencia de efectos secundarios. El diagnóstico se establece en base a la presencia de material sólido en el interior de la vena porta y ausencia de registro Doppler.

Los datos ecográficos que nos orientan ante una TVP aguda son la existencia de ocupación de la luz de la vena porta por material hipo o isoecogénico (que puede ser difícil de visualizar en el estudio en modo B) o bien ecogénico unido a la ausencia de colaterales de gran tamaño portoportales o portosistémicas. En la exploración con Doppler se apreciará la ausencia de color y Doppler pulsado en el vaso trombosado, en tanto que en el estudio con contraste no se evidenciará llenado del mismo.

En casos dudosos se puede realizar una ecografía con contraste. El angioTAC y/o la angioRMN, son indispensables para establecer la extensión e identificar el momento evolutivo de la trombosis. Además estas técnicas permiten identificar la presencia de alteraciones asociadas a la TVP y permiten valorar la presencia de circulación colateral con mayor precisión que la ecografía.

En la fase crónica las técnicas de imagen muestran la presencia de un cavernoma. Con la ecografía y el TC es posible detectar calcificaciones en la pared de la vena (además de las colaterales).

Pruebas “imprescindibles” para establecer el diagnóstico, realizar el estadiaje de PVT y descartar otras posibles causas de enfermedad hepática.

1. **US-Doppler.** Para el diagnóstico de la trombosis del eje esplenoportal. Se deberían describir los vasos afectados, grado de trombosis (completa, parcial, vena no identificable), presencia de calcificaciones vasculares, velocidad y dirección del flujo portal, ecoestructura hepática y márgenes hepáticos (liso, nodular), presencia de lesiones hepáticas ocupantes de espacio, ascitis, tamaño del bazo, presencia de colaterales portosistémicas y su localización, descripción de la vesícula y vía biliar (diámetro de la vía, litiasis, barro...).
2. Confirmar la trombosis del eje esplenoportal y determinar la extensión de la misma con: **AngioTAC o angioRNM (una de las dos es suficiente).** Se prefiere no obstante el angio-TC por su mayor resolución y por permitir realizar un estudio de todo el abdomen hasta la pelvis, lo que facilita identificar colaterales de localización infraumbilical. **Registrar imágenes para futura revisión en un CD (deberá rotularse con el NHC, nombre del paciente y fecha de la exploración). (Anexo 7).**
3. **ColangioRM a los 12 meses del diagnóstico de la PVT aguda no recanalizada y en el momento del diagnóstico de la cavernomatosis portal. Registrar imágenes para futura revisión en un CD (deberá rotularse con el NHC, nombre del paciente y fecha de la exploración).**

Intentar gradar la colangiopatía según la siguiente clasificación (Llop et al. GUT 2011):

Grado 0: no colangiopatía.

Grado I. Irregularidades y angulaciones de la vía biliar.

Grado II: Indentaciones o estenosis de la vía biliar sin dilatación.

Grado III: dilatación de la vía biliar (se considera dilatación biliar cuando el conducto biliar intrahepático es ≥ 4 mm o cuando el conducto extrahepático sea ≥ 7 mm).

4. **Fibrogastroscopia:** Como ya hemos mencionado, la varices pueden aparecer muy precozmente tras el episodio agudo de trombosis portal. Por ello, debe realizarse una endoscopia precoz (a los 2-3 meses del episodio agudo de trombosis) y si esta es negativa repetirla a los 9-12 meses. Si en esta segunda endoscopia tampoco hay varices deben realizarse endoscopias seriadas siguiendo un esquema semejante al aplicado en la cirrosis hepática (cada 2-3 años). En la FGS se recogerá la presencia y tamaño varices esofágicas, varices gástricas o ectópicas, presencia de signos rojos, gastropatía hipertensión portal.
5. **Estudios analíticos/serológicos** para descartar una etiología específica o adicional de su hepatopatía.
 - a. Virus hepatotropos (VHC y VHB); VIH; autoinmunidad, Metabolismo Cu y Hierro. Descartar etiología enólica y/o NASH, celiacía (ac antitransglutaminasa)
 - b. Recoger las enfermedades asociadas.
6. **Estudio exhaustivo de enfermedad protrombótica subyacente** (Ver anexo 5).
7. **Biopsia hepática para descartar hepatopatía crónica o hipertensión portal idiopática subyacente.** En caso de que todas las evidencias (por las pruebas de imagen, analítica y fibroscan) sugieran ausencia de hepatopatía, la realización de biopsia hepática se reservará a criterio de su facultativo. **Registrar bloque parafinado detallando el NHC, fecha de realización y código asignado a la biopsia en el hospital.**
8. **Obtención de consentimiento informado** para utilización del remanente del tejido hepático utilizado para su diagnóstico para estudios moleculares posteriores.

9. **Obtención de una muestra de sangre** (tras obtener su consentimiento informado) para su almacenaje para estudios moleculares posteriores. En el caso de que nos encontremos ante una trombosis portal aguda, la muestra debería recogerse tan pronto se establezca el diagnóstico y precisar si en ese momento se encontraba con tratamiento anticoagulante. En el caso de que nos hallemos ante un paciente con cavernomatosis portal la muestra igualmente se obtendrá lo más próxima al momento de su inclusión en el registro.

Datos complementarios a obtener siempre que sea factible:

- Cateterismo de venas suprahepáticas: El gradiente de presión portal (GPP: la diferencia entre la presión suprahepática enclavada y libre) debe ser normal. En caso de que el GPP este elevado sospechar hepatopatía crónica subyacente.
- Cateterismo cardiopulmonar. Determinación flujo sanguíneo hepático con verde de indocianina.
- Elastografía de transición (Fibroscan). Los valores deberían ser normales. En ocasiones pueden estar discretamente elevados especialmente si el paciente ha desarrollado hiperplasia nodular regenerativa asociada a trastornos de perfusión

TRATAMIENTO

Trombosis venosa portal aguda

La anticoagulación debe iniciarse lo más precozmente posible y debe realizarse con heparina, debido a su rapidez de acción y debe ser mantenida durante al menos 2-4 semanas, tras lo que puede ser sustituida por anticoagulantes orales (con un objetivo de INR 2 -3). La anticoagulación debe mantenerse un mínimo de 6 meses, y actualmente, siguiendo las recomendaciones vigentes (comité de expertos), se aconseja un año, La anticoagulación permanente se recomienda en los casos en los que se identifica un trastorno protrombótico, existan antecedentes personales o familiares de trombosis venosa profunda o historia previa de dolor abdominal sospechoso de ser isquémico.

La administración de fármacos trombolíticos (por vía sistémica o local) debe ser reservada para pacientes que no hayan respondido a la anticoagulación dada la alta tasa de complicaciones graves. La trombectomía quirúrgica no se recomienda, ya que la recurrencia es la norma si no se administra tratamiento anticoagulante de forma simultánea.

Cavernomatosis portal

La anticoagulación se recomienda en casos en que exista la presencia de una enfermedad protrombótica subyacente para prevenir fenómenos de trombosis recurrente o cuando existan datos que sugieran la progresión de la trombosis a pesar de no existir enfermedad protrombótica reconocida. En los pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o con varices esofágicas es recomendable retrasar el inicio de la anticoagulación hasta haber instaurado tratamiento para prevenir la hemorragia. Los anticonceptivos orales deben de suspenderse o si son necesarios utilizar compuestos con bajas dosis de estrógenos. Para el tratamiento de las complicaciones de la hipertensión portal, no existen guías clínicas específicas de su manejo en pacientes con cavernomatosis portal. Es por ello que se aplican las mismas medias terapéuticas y preventivas que en pacientes con cirrosis. En las situaciones en las que existen varias opciones posibles aceptadas para la cirrosis, nuestras recomendaciones para los pacientes con cavernomatosis portal son:

Profilaxis primaria de hemorragia variceal: Beta-bloqueantes. En las varices esofágicas aplicar ligadura si efectos secundarios o contraindicaciones de los beta-bloqueantes. No otra alternativa en varices gástricas o ectópicas.

Prevención recidiva hemorrágica: Beta-bloqueantes más tratamiento endoscópico (ligadura en varices esofágicas, bucrilato en las varices gástricas fundamentalmente en las aisladas del fundus (IGV1) o en las que son prolongaciones por curvatura mayor (GOV2)).

La cirugía derivativa debe reservarse para los casos de fallo del tratamiento farmacológico y endoscópico, y en cada caso, el tipo de cirugía derivativa deberá individualizarse. Para ello se debería conocer si existen vasos permeables potencialmente derivables, y si la variz responsable de la hemorragia drenaría a este vaso. En niños y sujetos jóvenes, es frecuente que

las ramas portales intrahepáticas y la vena mesentérica o esplénica estén permeables. Ello permite la realización de una anastomosis mesentérico-portal intrahepática (Shunt de Rex) que es curativa. Otros procedimientos, como la transección esofágica son menos eficaces debido a la alta frecuencia de resangrado por la recidiva de varices. En caso de hipertensión portal segmentaria por trombosis de vena esplénica la esplenectomía sería curativa.

Colangiopatía portal

Se recomienda la administración de ácido ursodeoxicólico (a dosis de 10-15 mg/k/día) en todo paciente con colangiopatía portal sintomática. En aquellas ocasiones en las que exista coledocolitiasis como complicación de una estenosis biliar debe de realizarse una esfinterotomía y extracción del cálculo por CPRE. En caso de persistir la sintomatología se considerarán dos opciones principales: 1) Colocación de una prótesis biliar programando de forma periódica el recambio de la prótesis con el fin de evitar la previsible obstrucción de la misma y 2) Cuando existan vasos subsidiarios de descompresión, la derivación quirúrgica del eje-esplenoportal, al descomprimir el sistema venoso portal podría disminuir la compresión del cavernoma sobre la vía biliar. Para algunos autores esta sería la alternativa de elección.

Las derivaciones bilioentéricas se asocian a un elevado riesgo quirúrgico y por ello solo deben plantearse cuando no pueda realizarse ninguna de las otras alternativas.

SEGUIMIENTO:

Trombosis venosa portal aguda

Una propuesta de esquema de seguimiento, es realizar controles por US-Doppler para evaluar la repermeabilización al 3er, 6º mes y al año del diagnóstico. En caso de que la trombosis se hubiera extendido a vena mesenterica y/o esplénica, se realizará un AngioTAC o angioRNM a los 6 meses y al año para evaluar el grado de repermeabilización del eje esplenoportal. En estos controles se determinará la función hepática y renal, hemograma, coagulación determinación urinaria de sodio (24 horas o en muestra puntual) y US-Doppler.

En caso de aparecer retrombosis portal en el seguimiento se debe estudiar la extensión de la misma con Angio-TAC o Angio-RNM.

Screening de varices según lo anteriormente expuesto.

En los pacientes con Cavernomatosis portal el seguimiento será clínico/analítico semestral.

Si en el estudio inicial de extensión la cavernomatosis afecta a todo el territorio venoso (porta, mesentérica, esplénica), la práctica de US en el seguimiento será a juicio del facultativo a cargo el paciente. Puede ser útil una exploración US para valorar desarrollo de ascitis, nódulos de hiperplasia regenerativa,,,,)

Si en el estudio inicial existían segmentos del árbol portal no afectados por la trombosis, es conveniente la práctica de pruebas de imagen para descartar la progresión de la trombosis. La prueba de imagen a elegir dependerá si el fragmento que permanece permeable es accesible o no a la US-Doppler. En caso de no accesibilidad (por ejemplo no visualización vena esplénica o mesentérica por interposición de gas o por la anatomía del paciente es mejor la realización de AngioTAC o AngioRNM venosos. Una periodicidad bianual parece adecuada.

Screening de varices según lo anteriormente expuesto.

Colangiopatía portal

En los casos en los que la primera ColangioRMN no muestre colangiopatía severa se recomienda la realización de una segunda colangioRMN a los dos años del diagnóstico. Si el grado de colangiopatía portal permanece estable o es un grado III no es preciso realizar más controles de imagen.

Anexo 2. **GUÍA CLÍNICA: SÍNDROME DE BUDD-CHIARI (SBC)**

DEFINICIÓN

El Síndrome de Budd-Chiari (SBC) se define como el conjunto de manifestaciones derivadas de la obstrucción al flujo venoso hepático, independientemente del nivel de la obstrucción que puede localizarse desde las venulas hepáticas de pequeño tamaño hasta la entrada de la vena cava inferior en la aurícula derecha. Así por definición, se excluyen dos entidades que comparten muchas similitudes clínicas y fisiopatológicas con el SBC: enfermedades cardíacas que dificultan el drenaje venoso, y el denominado síndrome de obstrucción sinusoidal, previamente conocido como enfermedad veno-oclusiva. Asimismo, dadas las diferentes implicaciones pronósticas y terapéuticas las obstrucciones del flujo venoso hepático secundarias a procesos tumorales, éstas son consideradas como una entidad diferente.

CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE SBC

El diagnóstico de certeza se establece mediante exploraciones complementarias de **imagen que demuestran de forma inequívoca la existencia de una obstrucción al flujo venoso hepático.** La US-Doppler sigue siendo la técnica de elección, que realizada por un facultativo experimentado obtiene el diagnóstico en aproximadamente el 75 % de los casos. Cuando la US sea técnicamente difícil o cuando no sea diagnóstica, la técnica de segunda elección para llegar al diagnóstico es el angioTAC, o mejor aún la angioRNM. El cateterismo de venas suprahepáticas no se considera indispensable, sin embargo su realización puede ayudar al diagnóstico. Así, en manos experimentadas la imposibilidad de cateterizar las venas suprahepáticas es altamente sospechoso de SBC. En caso de lograr su cateterización la inyección de contraste y la flebografía ponen de manifiesto alteraciones características: como son el estrechamiento irregular de las venas hepáticas (con dilatación subestenótica en algunos casos) y aparición de un patrón de vasos anormales, de disposición aracniforme (denominados spiderwebs).

Durante el cateterismo de venas hepáticas debe efectuarse cavografía y medición de presiones. Aunque la trombosis no se extienda a la vena cava, la

hipertrofia del lóbulo caudado puede provocar su compresión, que se pone de manifiesto por un gradiente de presión a través de la zona estenótica que podría dificultar la descompresión efectiva del territorio portal si se realizara una anastomosis porto-cava o mesentérico-cava.

Una práctica razonable para la obtención de un diagnóstico inequívoco de SBC es disponer de dos pruebas de imágenes diagnósticas (US, TAC o RNM) o tan sólo una de las pruebas de imagen citadas y una flebografía compatible.

La biopsia hepática no es esencial para el diagnóstico, pero es útil en algunos casos para confirmar el diagnóstico y para descartar otros procesos, como el síndrome de obstrucción sinusoidal hepática o una enfermedad hepática crónica de otra causa.

En más del 90% de pacientes con SBC existe un estado protrombótico subyacente que requiere un estudio exhaustivo.

Pruebas imprescindibles para establecer el diagnóstico y realizar el estadiaje de SBC y descartar otras posibles causas de enfermedad hepática

1. **US-Doppler.** Para diagnosticar la trombosis de las venas suprahepáticas. Intentar determinar número de venas obstruidas y descartar la existencia de una estenosis corta susceptible de ser dilatada. Además recoger los siguientes parámetros: permeabilidad del eje esplenoportal, velocidad y dirección del flujo portal presencia de ascitis, presencia de colaterales intrahepáticas y de colaterales portosistémicas, determinar tamaño bazo..
2. **Confirmar estado venas suprahepáticas y eje esplenoportal con otra técnica de imagen: AngioTAC o angioRNM** (una de las dos es suficiente, siendo preferible la angioRM). En estas exploraciones debe de evaluarse/descartarse específicamente la existencia de una estenosis corta de venas suprahepáticas ya que estos pacientes tienen un tratamiento diferenciado. Registrar imágenes para futura revisión en un CD (deberá rotularse con el NHC, nombre del paciente y fecha de la exploración). (Anexo 7).

3. **Fibrogastroscoopia:** presencia y tamaño varices esofágicas y varices gástricas, presencia de signos rojos, gastropatía hipertensión portal.
4. Estudios analíticos/serológicos para descartar una etiología específica o adicional de su hepatopatía.
 - a. Virus hepatotropos (VHC y VHB); VIH; autoinmunidad, Metabolismo Cu y Hierro. Descartar etiología enólica y/o NASH, celiacía (ac antitransglutaminasa). Alfa-fetoproteína.
 - b. Recoger las enfermedades asociadas.
5. Estudio exhaustivo de enfermedad protrombótica subyacente (Ver anexo 5).
6. Obtención de consentimiento informado para utilización del remanente del tejido hepático utilizado para su diagnóstico para estudios moleculares posteriores. Registrar bloque parafinado detallando el NHC, fecha de realización y código asignado a la biopsia en el hospital.
7. Obtención de una muestra de sangre (tras obtener su consentimiento informado) para su almacenaje para estudios moleculares posteriores.

Datos complementarios a obtener siempre que sea factible:

- ***Cateterismo de venas suprahepáticas:*** Confirmando la imposibilidad de cateterizar ninguna vena suprahepática. En caso de lograr cateterizar alguna vena suprahepática que permanezca permeable determinar gradiente de presión venosa hepática. **Intentar cateterizar vena caudada (normalmente permeable e hipertrófica) y medir el gradiente de presión portal.**
- Cateterismo cardiopulmonar. Determinación flujo sanguíneo hepático con verde de indocianina.
- ***Elastografía de transición (Fibroscan).*** Si no es factible por la presencia de ascitis, realizarlo lo antes posible cuando la determinación sea factible.

TRATAMIENTO

El tratamiento del SBC debe contemplar el tratamiento de las manifestaciones clínicas, el control de la enfermedad trombofílica subyacente y corregir la obstrucción al flujo.

En un paciente con SBC la anticoagulación debe iniciarse lo más precozmente posible independientemente del factor etiológico responsable. Inicialmente con heparina de bajo peso molecular (2-4 semanas) y posteriormente pasar a anticoagulantes orales.

Algunos autores sugieren el empleo de agentes trombolíticos si se detecta el SBC en las primeras 72 horas de evolución de la trombosis. Se dispone de varios agentes trombolíticos. El activador tisular recombinante del plasminogeno (ATPr) es en la actualidad el más utilizado. Recomendamos su instilación local tras la cateterización de la vena/s suprahepática trombosada. Esta alternativa está contraindicada en pacientes que presenten una enfermedad potencialmente sangrante o en pacientes a los que se les ha realizado recientemente un procedimiento invasivo, incluso paracentesis en las 24 horas previas. Las complicaciones de la trombolisis pueden ser graves y ocasionalmente fatales. Por todo ello, la trombolisis sólo debería plantearse en centros experimentados.

Siempre evaluar la posibilidad de que exista una estenosis cortas de venas suprahepáticas o de vena cava inferior. En este caso está indicada la angioplastia percutánea. Se puede colocar una prótesis para evitar la reestenosis o reservar esta medida para estenosis recurrentes. Esta técnica siempre debe de considerarse porque restablecería el drenaje fisiológico de las venas suprahepáticas.

La ascitis debe ser tratada con diuréticos o paracentesis (con expansión de la volemia).

Si existen varices en la fibrogastroscofia debe realizarse profilaxis farmacológica.

En aquellos pacientes que no presentan mejoría o que desarrollan complicaciones graves, a pesar del tratamiento previo (hemorragia por varices, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis refractaria o signos de fallo hepático), deberán ser considerados enfermos subsidiarios de realizar un TIPS con

prótesis recubiertas. Con el fin de poder detectar precozmente la ausencia de mejoría o deterioro del cuadro, **los pacientes deben ser seguidos muy estrechamente** (ver posteriormente). La anastomosis portosistémica quirúrgica latero-lateral estará únicamente indicada en aquellos pocos pacientes en los que la realización de un TIPS no sea técnicamente posible. En esta situación, se recomienda el shunt mesocava, con prótesis interpuesta calibrada de PTFE de 10-12 mm de diámetro.

El trasplante estaría indicado en aquellos pacientes con enfermedad hepática terminal o en los que el TIPS haya fracasado.

SEGUIMIENTO:

El seguimiento inicial debe realizarse para valorar si el cuadro del paciente mejora, esta estable o existe un deterioro que recomiende realizar un TIPS y consiste en: **visita semanal durante el primer mes, cada mes durante los 3 primeros meses, cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses posteriormente.**

En estos seguimientos debe valorarse la realización de US-Doppler: Con especial atención al posible desarrollo de trombosis del eje esplenoportal (al mes y posteriormente a los 3 meses (estos tiempos variaran dependiendo de la evolución del cuadro)). Cuando el paciente este estable se pasara a controles semestrales.

En caso de aparecer trombosis portal en el seguimiento se debe estudiar la extensión de la misma con Angio-TAC o Angio-RNM y plantear de forma urgente la realización de un TIPS.

En los controles se incluirá también estudios analíticos que incluya: función hepática y renal, hemograma, coagulación, determinación urinaria de sodio (24 horas o en muestra puntual) y alfafetoproteína.

Screening de varices: en caso de no existir varices subsidiarias de profilaxis en la primera endoscopia, y con la finalidad de evaluar la posible evolución de la enfermedad se practicará una nueva endoscopia cada 6 meses durante el primer año, posteriormente anual hasta que se considere que el cuadro se ha

estabilizado (descompresión espontánea por formación colaterales, repermeabilización venas suprahepáticas....).

Anualmente se repetirá el FibroScan.

En aquellos centros que no tengan capacidad de realizar TIPS y ante un eventual empeoramiento del paciente será adecuado contactar ya de inicio con un centro de referencia.

En el seguimiento de los pacientes con SBC pueden aparecer nódulos hepáticos. Si la ecografía abdominal muestra la presencia de nódulos se recomienda la realización de una RMN hepática.

Anexo 3. **GUÍA CLÍNICA: HIPERTENSIÓN PORTAL IDIOPÁTICA**

DEFINICIÓN

La hipertensión portal idiopática (HTPI) es una enfermedad hepática rara, de etiología incierta que engloba un grupo de entidades con características clínicas semejantes, que engloban un amplio espectro de alteraciones histológicas y que por ello también ha recibido otras denominaciones como: esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica, cirrosis septal incompleta o hiperplasia nodular regenerativa. Probablemente este hecho refleje diferentes estadios de la enfermedad o a múltiples entidades nosológicas que converjan en un cuadro con características clínicas semejantes.

CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICOS DE HTPI

No existe ninguna prueba diagnóstica que permita el diagnóstico positivo de esta enfermedad. Se trata por tanto, de un proceso diagnóstico de exclusión.

1. **Presencia de signos clínicos inequívocos de HTP** (varices gastroesofágicas, varices ectópicas, esplenomegalia, ascitis, presencia de colaterales).
2. **Exclusión de cirrosis hepática y de otras causas específicas de enfermedad hepática** que pueden ocasionar hipertensión portal (e.g. hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, CBP, etc.) por los criterios diagnósticos habituales incluyendo la práctica de biopsia hepática
3. **Biopsia hepática representativa** con alteraciones arquitecturales hepáticas que van desde cambios mínimos hasta alteraciones histológicas más relevantes, como la esclerosis portal, con engrosamiento de la capa íntima e hipertrofia de la muscular, que ocasionan un estrechamiento y la obliteración del lumen de las vénulas portales, la dilatación sinusoidal, la presencia de vasos portal aberrantes, microtrombosis o la presencia de hiperplasia nodular regenerativa son hallazgos comunes en esta entidad. Si bien algunas de

estas lesiones son muy características, ninguna de ellas son patognomónicas.

4. **Permeabilidad de las venas suprahepáticas y del eje esplenoportal** (US-Doppler confirmada en AngioTAC o Angio-RNM). (Anexo 7).

Cuando se cumplan las 4 condiciones se considera como HTPI segura.

Si bien no se conoce el mecanismo, ya que puede suceder en pacientes sin riesgo trombofílico subyacente, es destacado el riesgo incrementado que tienen estos pacientes de desarrollar trombosis del eje esplenoportal en el seguimiento. Por ello, no es infrecuente que cuando el paciente es diagnosticado ya exista algún grado de trombosis del eje esplenoportal lo que, por definición, haría imposible el diagnóstico de HTPI al no cumplirse el criterio diagnóstico 4.

Por ello, cuando se cumplan los criterios 1, 2 y la biopsia presente datos característicamente asociados a HTPI (esclerosis hepatoportal, venopatía obliterativa (obliteración de pequeñas vénulas portales en tractos fibrosos...)) se considerara como HTPI probable.

Datos adicionales que pueden favorecer el diagnóstico y que debería intentar realizarse siempre que sea posible:

- ***Cateterismo de Venas Suprahepáticas:*** El gradiente de presión portal (GPP: la diferencia entre la presión suprahepática enclavada y libre) puede ser normal o, aunque pueda estar elevado, suele mostrar cifras por debajo de 12 mmHg (dintel previamente descrito en pacientes con cirrosis y descompensaciones de la hipertensión portal). Además es relativamente frecuente el hallar comunicantes entre diferentes venas suprahepáticas que pueden impedir la correcta oclusión de la vena suprahepática.
- ***Elastografía de transición (Fibroscan).*** Muestra valores usualmente elevados, pero inferiores al valor umbral descrito para predecir la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (18.4Kpa).

Ante un paciente con signos inequívocos de hipertensión portal, estos hallazgos en el GPVH y del fibroscan deberían hacer sospechar la presencia de una HTPI.

Pruebas “imprescindibles” para establecer el diagnóstico de la enfermedad

- **Estudios analíticos/serológicos para descartar una etiología específica** de su hepatopatía.
 - o Virus hepatotropos (VHC y VHB); VIH, autoinmunidad, Metabolismo Cu y Hierro. Descartar etiología enólica y/o NASH, celiaquía (ac antitransglutaminasa).
- **Fibrogastroscopia:** presencia y tamaño varices esofágicas y varices gástricas, presencia de signos rojos, gastropatía hipertensión portal.
- **Ultrasonografía Doppler** recogiendo los siguientes parámetros: Diámetro portal, velocidad flujo portal, dirección del flujo portal, presencia de ascitis, diámetro del bazo, presencia de colaterales intrahepáticas (especial interés en colaterales veno-venosas) y extrahepáticas y su localización.
- **AngioTAC o AngioRNM** para descartar trombosis de todo el eje esplenoportal. Señalando la permeabilidad/trombosis de ramas portales intrahepáticas, tronco portal, vena mesentérica superior y vena esplenica. Valoración de territorios con circulación colateral. **Registrar imágenes para futura revisión en un CD (deberá rotularse con el NHC, nombre del paciente y fecha de la exploración). (Anexo 7).**
- **Biopsia hepática.** Registrar bloque parafinado detallando el NHC, fecha de realización y código asignado a la biopsia en el hospital. En caso de dudas de interpretación existirá la posibilidad de remitir muestras para revisión centralizada.

Estudios diagnósticos complementarios para evaluación y/o estudios posteriores a realizar al diagnóstico.

- FibroScan

- Estudio trombofílico completo (proteína C, S y antitrombina III, anticuerpos anticardiolipina, anticuerpo lúpico, Factor V Leyden, mutación gen protrombina, mutación V167FJAK2). Ver anexo 5.
- Cateterismo de Venas suprahepáticas y cardiopulmonar. Determinación flujo sanguíneo hepático con verde de indocianina.
- Obtención de consentimiento informado para utilización del remanente del tejido hepático utilizado para su diagnóstico para estudios moleculares posteriores.
- Obtención de una muestra de sangre (tras obtener su consentimiento informado) para su almacenaje para estudios moleculares posteriores.

TRATAMIENTO

No existen guías clínicas de manejo de esta enfermedad ni un tratamiento específico de la misma. Por lo tanto, se aplican las mismas medias terapéuticas y preventivas que en pacientes cirróticos. Nuestras recomendaciones no obstante para aquellos casos en los que existan varias alternativas aceptadas son:

Profilaxis primaria de hemorragia variceal: Beta-bloqueantes. En las varices esofágicas aplicar ligadura si efectos secundarios o contraindicaciones de los beta-bloqueantes. No otra alternativa en varices gástricas o ectópicas.

Prevención recidiva hemorrágica: Beta-bloqueantes más tratamiento endoscópico (ligadura en varices esofágicas, bucrilato en las varices gástricas).

Desarrollo de Trombosis Portal: Siempre considerar la anticoagulación.

SEGUIMIENTO:

Semestral que incluya:

- US-Doppler: Con especial atención al posible desarrollo de trombosis del eje esplenoportal. En caso de aparecer estudiar la extensión de la misma con Angio-TAC o Angio-RNM.
- Analítica que incluya: Función hepática y renal, hemograma y coagulación.

Anual/bianual: FibroScan

Screening de varices: en caso de no existir varices, aplicar misma pauta de seguimiento que las recomendaciones de Baveno V para pacientes con cirrosis

hepática, con endoscopias cada 2/3 años. Si estas son pequeñas y sin signos de riesgo repetir anualmente.

Anexo 4. **GUÍA CLÍNICA: FIBROSIS HEPÁTICA CONGÉNITA**

DEFINICIÓN

La fibrosis hepática congénita (FHC) pertenece a las denominadas enfermedades fibropoliquísticas, que engloba la enfermedad de Caroli, los quistes de colédoco, la enfermedad poliquística hepática y los microhamartomas biliares. Se cree que todas ellas son debidas al desarrollo embriológico anormal de la placa ductal, y el tipo específico de enfermedad poliquística depende del tamaño del conducto hepatobiliar embriológico afecto. Por ello muchos autores consideran la FHC y la enfermedad de Caroli como estadios diferentes de la misma enfermedad. La asociación de esta entidad no se limita a enfermedades hepáticas ya que está bien establecida su presencia casi universal en pacientes con enfermedad poliquística renal autonómica recesiva.

Los factores etiológicos, métodos diagnósticos, su historia natural y factores pronósticos así como el tratamiento de la FHC no son bien conocidos. En la actualidad, el manejo terapéutico se limita al tratamiento de las complicaciones derivadas de la hipertensión portal utilizando las mismas técnicas y procedimientos que se utilizan en la cirrosis. Sin embargo, no existe un tratamiento específico de la FHC o que simplemente permita frenar su evolución y por lo tanto evitar el desarrollo de sus complicaciones.

CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICOS DE FHC

El diagnóstico de FHC se establece por biopsia hepática. La FHC se caracteriza histológicamente por una extensa fibrosis hepática de base portal asociada a incremento del número de estructuras biliares que muestran una distribución anómala en el seno de las bandas fibrosas y que pueden presentar dilataciones y secreción biliar o proteinácea en su interior. En los espacios porta se identifica la presencia de estructuras arteriolares hepáticas pero las ramas venosas portales son hipoplásicas o completamente ausentes, hallazgo al que se atribuye la hipertensión portal. Las ramas venosas portales principales suelen ser permeables, de tamaño normal. Raramente se identifican cambios inflamatorios importantes en la FHC pura. El parénquima hepático

presente entre las bandas fibrosas es estrictamente normal, con presencia de vénulas hepáticas, a diferencia de la cirrosis en la que existen nódulos regenerativos y una remodelación total de la arquitectura hepática normal. Cuando la FHC se asocia a dilatación macroscópica de los conductos biliares de gran tamaño (enfermedad de Caroli), se conoce como Síndrome de Caroli.

Pruebas imprescindibles para establecer el diagnóstico y realizar el estadiaje de FHC y descartar otras posibles causas de enfermedad hepática

- **Biopsia hepática.** Registrar bloque parafinado detallando el NHC, fecha de realización y código asignado a la biopsia en el hospital.
- **Fibrogastroscopia:** presencia y tamaño varices esofágicas y varices gástricas, presencia de signos rojos, gastropatía hipertensión portal
- **Ultrasonografía Doppler** recogiendo los siguientes parámetros: Diámetro portal, velocidad flujo portal, dirección del flujo portal, presencia de ascitis, diámetro del bazo, presencia de colaterales y su localización. Valoración de la vía biliar intra y extrahepática. En caso de existir dilatación de la misma especificar si es segmentaria / difusa; tubular /sacular y presencia de litiasis intrahepáticas. Estudio Renal (despistaje enfermedad poliquística renal). Registrar imágenes para futura revisión en un CD (deberá rotularse con el NHC, nombre del paciente y fecha de la exploración). (Anexo 7).
- **Colangiorm** (Despistaje de enfermedad de Caroli asociada). Registrar imágenes para futura revisión en un CD (deberá rotularse con el NHC, nombre del paciente y fecha de la exploración). (Anexo 7).
- Estudios analíticos/serológicos para descartar una etiología específica o adicional de su hepatopatía.
 - o Virus hepatotropos (VHC y VHB); VIH, autoinmunidad, Metabolismo Cu y Hierro. Descartar etiología enólica y/o NASH, celiaquía (ac antitransglutaminasa)

Estudios diagnósticos complementarios para evaluación y/o para utilizar en estudios posteriores.

- FibroScan
- Cateterismo de Venas suprahepáticas y cardiopulmonar. Determinación flujo sanguíneo hepático con verde de indocianina.
- Obtención de consentimiento informado para utilización del remanente del tejido hepático utilizado para su diagnóstico en estudios moleculares posteriores.
- Obtención de una muestra de sangre (tras obtener su consentimiento informado) para su almacenaje para estudios moleculares posteriores. Se solicitara también muestras de sangre de familiares de primer grado

A todos los pacientes bien caracterizados de FHC se les solicitará permiso verbal para ofrecer un programa de cribado a todos los familiares de primer grado (padres y hermanos). El cribado se realizará mediante la obtención de una muestra de sangre periférica para la realización de hemograma, bioquímica hepática y una ecografía abdominal. Los sujetos que presenten alguna alteración, se les ofrecerá continuar con el estudio habitual para determinar la etiología de las mismas. Los pacientes diagnosticados de FHC serán considerados los casos. Los sujetos mayores de 35 años sin alteraciones en los exámenes realizados (hemograma, bioquímica hepática y ecografía abdominal) serán considerados como no afectados. Los sujetos menores de 35 años sin alteraciones serán considerados como no fenotipados por completo.

TRATAMIENTO

No existen guías clínicas de manejo de esta enfermedad ni un tratamiento específico de la misma. Por lo tanto, se aplican las mismas medias terapéuticas y preventivas que en pacientes cirróticos. Nuestras recomendaciones no obstante para aquellos casos en los que existan varias alternativas aceptadas son:

Profilaxis primaria de hemorragia variceal: Beta-bloqueantes. En las varices esofágicas aplicar ligadura si efectos secundarios o contraindicaciones de los beta-bloqueantes. No otra alternativa en varices gástricas o ectópicas.

Prevención recidiva hemorrágica: Beta-bloqueantes más tratamiento endoscópico (ligadura en varices esofágicas, bucrilato en las varices gástricas).

Desarrollo de Trombosis Portal. Siempre considerar la anticoagulación.

En caso de Síndrome de Caroli deberá tratarse este.

SEGUIMIENTO:

Semestral que incluya:

- US-Doppler: Con especial atención al posible desarrollo de trombosis del eje esplenoportal y o HCC. En caso de aparecer estudiar la extensión de la misma con Angio-TAC o Angio-RNM.
- Analítica que incluya: Función hepática y renal, hemograma y coagulación.

Anualmente/bianualmente FibroScan

Screening de varices: en caso de no existir varices, aplicar misma pauta de seguimiento que las recomendaciones de Baveno V para pacientes con cirrosis hepática, con endoscopias cada 2-3 años. Si éstas son pequeñas y sin signos de riesgo repetir anualmente.

Anexo 5. DESPISTAJE DE ENFERMEDAD PROTROMBÓTICA A REALIZAR EN PACIENTES CON HTPNC

Trastornos trombofílicos:

Trastornos trombofílicos adquiridos

Hemoglobinuria paroxística nocturna	Citometría de flujo evaluando la ausencia de los antígenos CD55 y CD59 en eritrocitos y leucocitos
Síndromes mieloproliferativos	Biopsia de médula ósea, mutación V617F del gen JAK 2, volumen eritrocitario total y eritropoyetina sérica después de corregir una posible deficiencia de hierro
Síndrome antifosfolípido	Anticardiolipina por ELISA; anticoagulante lúpico
Enfermedad de Behçet	Diagnóstico clínico
Colitis ulcerosa	Diagnóstico clínico, colonoscopia y toma de biopsias
Enfermedad de Crohn	Diagnóstico clínico, ileocolonoscopia y toma de biopsias
Enfermedad celiaca	Anticuerpos antitransglutaminasa. Biopsias duodenales en casos de positividad

Trastornos trombofílicos hereditarios

Deficiencias de antitrombina, proteína C, y proteína S	Relación con niveles de factor II, V, VII o X tras corregir un posible déficit de vitamina K. Si existen dudas, realizar estudios familiares
Factor V Leiden	Resistencia a la proteína C activada. Si se encuentra presente realizar estudio molecular del polimorfismo G1691A
Mutación del gen de la protrombina	Estudio molecular del polimorfismo G20210A

Para la realización de los estudios de déficit de proteína C, S y antitrombina el paciente debe estar sin tratamiento con derivados cumarínicos en las 3-4 últimas semanas. En caso de que requiera anticoagulación el paciente deberá recibir tratamiento con heparina.

Factores locales (excluidas las neoplasias malignas): Historia previa o actual de: Onfalitis neonatal, Diverticulitis, Apendicitis, Pancreatitis, Úlcera duodenal, Colecistitis, Linfadenitis tuberculosa, Esplenectomía, Colectomía, Gastrectomía, etc.

Anexo 6. **EXTRACCIÓN Y ALMACENAJE DE MUESTRAS DE SANGRE.**

1.- Extracción de las muestras de sangre: Se extraerán 15-17 cc (según los tubos que se empleen) de sangre de una vena periférica. En caso de que al paciente se le realice un estudio hemodinámico hepático también se extraerá una muestra de sangre de vena suprahepática (de 6 a 8 cc).

2.- Procesamiento y centrifugación de la sangre:

- La sangre extraída de vena periférica se introduce en 2 tubos de 2.7 ml c/u (o 3 tubos de 1,8 ml c/u) con 3.2% de citrato trisódico (para obtención de plasma); 1 tubo de 5.0 ml (o 2 tubos de 3,5 ml c/u) con gel separador (para obtención de suero); y un tubo de hemograma para conseguir una 5-6 ml de sangre (ver posteriormente- para la extracción posterior de ADN).
- En caso de extracción adicional de sangre de vena suprahepática se introduce en 1 tubo de 2,7 ml con 3.2% de citrato trisódico (para obtención de plasma) y un tubo de 5 o de 3.5 ml con gel separador (para obtención de suero).
- Centrifugado: Los tubos con citrato trisódico de color azul claro se centrifugarán a 2500g a 4°C, durante 15 minutos para la obtención del plasma. Los tubos con gel separador se centrifugarán a 2500g a temperatura ambiente (22 °C) durante 15 minutos para la obtención del suero. Los tubos de hemograma para las muestras de sangre (ADN) no se centrifugarán.

3.- Almacén:

- El **plasma** se guardará en tubos “safe-lock” marca Eppendorf de 500 microlitros (un total de 12 tubos de vena periférica y 6 de vena suprahepática en caso de que se realizase cateterismo). Se llenará cada tubo con 200 microlitros. Conservar a -70°C.
- El **suero** se guardará en tubos “safe-lock” marca Eppendorf de 500 microlitros (un total de 8 tubos de vena periférica y 4 tubos de vena suprahepática). Se llenará cada tubo con 200 microlitros. Conservar a -70°C.
- La muestra de **sangre** se obtendrá directamente del tubo/s de hemograma sin centrifugar (antes de coger la alícuota mezclar

convenientemente el contenido del tubo) y se guardará en tubos “safe-lock” marca Eppendorf de 500 microlitros (un total de 10 tubos, así se guardará un total de 5 ml). Se llenará cada tubo con 500 microlitros (máxima capacidad). Conservar a -70°C.

4.- Etiquetado de los tubos:

Los tubos se identificaran con la siguiente información:

- Número de paciente (código alfanumérico asignado por la aplicación on-line al introducir los datos del enfermo o control), tipo HTP-0001
- Iniciales del paciente: nombre (si es compuesto, solo la 1ª letra), 1er apellido, 2º apellido. (p.e. AGP por Alejandro Garcia Puerta)
- Tipo de muestra: S (suero), P (plasma), la sangre no hace falta identificarla.
- Fecha de extracción de la muestra.
- Así un ejemplo de codificación sería: HTP-0001-AGP-01/01/2011. Los tubos de sangre deberán rotularse en el tapón.

Referencias del material a emplear:

Tubos de sangre para la extracción de las muestras de sangre, procesamiento y centrifugación: (www.bd.com)

BD Vacutainer. Becton Dickinson. Tubo azul claro para la extracción de sangre para la obtención de plasma. Ref: 363079 (2,7 ml) o Ref: 363097 (1,8 ml)

BD Vacutainer. Becton Dickinson. Tubo azul oscuro de 5 ml para la extracción de sangre para la obtención de suero Ref: 368969, o tubo marrón para extracción de sangre para la obtención de suero de 3,5 ml Ref: 367957.

BD Vacutainer. Becton Dickinson. Tubo lila de 4 ml Ref: 368861 o Tubo de 2 ml. Ref: 368841

Tubos para almacenaje de suero, plasma y sangre:

Tubos safe-lock de Eppendorf de 0.5 mL. Se venden 500 unidades.

(www.ependorf.es)

Ref. 0030.121.023

Cajas para el almacenaje de los microtubos

Cajas de cartón de dimensiones 135x135x34 mm para microtubos de 0.5 ml de 10 x 10

Casa comercial: Sarstedt (www.sarstedt.com)

Ref. 95.64.923

El nombre de las cajas será el siguiente: Grupo HTPNC seguido el nombre del hospital seguido del número de caja correlativo para cada hospital.

Ejemplo: "Grupo HTPNC H.Clinic CAJA 1"

5.- Envío de las muestras al Biobanc:

En cada caja se almacenará de forma prospectiva los pacientes incluidos, independientemente de la enfermedad (PVT, BCS, HTPI o FHC). Cada centro almacenará sus muestras en las cajas mencionadas en congeladores de -80°C hasta su envío al Biobanc. El envío al Biobanc se realizará a discreción de cada centro, pero se recomienda no demorar el envío más de dos meses. Antes de realizar el envío se recomienda contactar vía e.mail con la responsable del Biobanc, Anna Bosch (abosch1@clinic.ub.es).

Con el envío de muestras **es imprescindible (por ley)** enviar también la siguiente documentación:

- Una copia del **consentimiento informado** firmado por cada paciente.
- **Un documento excel con los datos asociados a cada muestra que requiere el Biobanc (existirá un modelo en la página web):**
 - Iniciales
 - Sexo
 - Fecha de nacimiento
 - Fecha de diagnóstico
 - Fecha de extracción de la muestra
 - Diagnóstico
 - Peso y talla
 - Antecedentes personales y familiares
 - Datos de los microtubos: iniciales, código, fecha de extracción.
 - Número de microtubos extraídos para sangre, plasma y suero.

- Nombre de la caja en la que se guardarán los microtubos.

Anexo 7. PROTOCOLO DE ESTUDIO RADIOLÓGICO EN EL PACIENTE CON ENFERMEDADES VASCULARES HEPATICAS.

I. ECOGRAFÍA DOPPLER COLOR

El estudio del paciente con hipertensión portal (HTP) comprende la exploración ecográfica abdominal, a la que se añade la evaluación del sistema vascular hepático. El estudio se realiza con transductores doppler color multifrecuencia convex/sectorial (2 - 4 MHz).

1. Parénquima hepático

- Ecoestructura
- Contorno: liso/ irregular/ nodular
- Tamaño Lóbulo caudado (A-P, L, T). calibre v. caudada

		L. DCHO	L. IZQDO	L. CAUDADO
Nódulos: Presentes/ ausentes				
	Número			
	Nódulo mayor tamaño (mm)			
	Características modo B			

2. Evaluación del eje esplenoportal y signos de hipertensión portal:

Vena Porta:

- calibre del tronco portal.
- permeabilidad : 1) ramas derecha e izquierda , 2) vena porta extrahepática
- dirección del flujo portal (hepatopetal vs hepatofugal).
- velocidad media portal obtenida a nivel del tronco portal en la zona donde cruza la arteria hepática. El ángulo de exploración será de <60° y el estudio se realizara con el paciente respirando de forma suave (o bien se le requerirá que realice una apnea).
- Presencia de calcificaciones parietales

V. suprahepáticas:

- permeabilidad
- morfología registro VSD.

V. esplénica /V. mesentérica superior:

- permeabilidad
- calibre. Sólo si es normal / filiforme/ no identificable
- Dirección del flujo

Colaterales portosistémicas. Se han de explorar los territorios de las colaterales portosistémicas:

- V. Paraumbilicales.
- V. Coronaria (medir su calibre).
- Colaterales en hilio esplénico. Presencia de shunt espleno-renal espontáneo si se detecta.

Bazo

- Tamaño (Longitudinal).

Ascitis: presencia o no, grado de la misma

3. SITUACIONES ESPECÍFICAS.

Este protocolo de estudio básico del paciente con cirrosis deberá ampliarse en las siguientes situación clínica: Trombosis portal / Cavernomatosis portal o Síndrome de Budd-Chiari, donde deberán evaluarse:

3.a. Trombosis /cavernomatosis portal:

- Valorar la extensión de la trombosis /cavernomatosis del eje esplenoportal: ramas portales intrahepáticas, v. porta extrahepática, confluente esplenoportal y venas esplénica y mesentérica superior.
- Presencia de dilatación de la vía biliar (descartar la colangiopatía asociada a la cavernomatosis). Ver además Colangio-RM.
- Estudio de la circulación colateral. Además de los territorios mencionados anteriormente en el estudio estándar de HTP se incluyen las colaterales perivesiculares, subhepáticas derechas, peripancreáticas.

3.b. Síndrome de Budd-Chiari:

	VSH derecha	VSH media	VSH izquierda
Modo B - Aspecto de la vena: normal /tortuosa/ cordón fibroso/ trombo agudo/no valorable			
Doppler- Flujo venoso: normal/invertido/ ausente/no valorable			
Grado de la oclusión venosa : completa/ incompleta (ej. estenosis)/ no valorable			
Naturaleza de la oclusión: trombosis /compresión extrínseca/ no valorable			
Localización de la oclusión: a menos de 1 cm de unión con VCI/ dentro del hígado/ no valorable			
Colaterales Intrahepáticas: subcapsulares, spider web, veno-venosas, portocava)			

	VENA CAVA INFERIOR
Oclusión de vena: presente/ausente/no valorable	
- Grado de la oclusión: completa/ incompleta (ej. estenosis)/no valorable	
- Localización de la oclusión: Entre ostium de venas de drenaje suprahepáticas y aurícula/ no valorable	

II. Otras técnicas de imagen:

Ila. Angio-TC

El TC abdominal se realizará preferiblemente con un TC helicoidal multicorte si se dispone, puesto que permitirá realizar reconstrucciones coronales más adecuadas. Se ha de realizar con contraste endovenoso, al menos en fase portal, aunque es recomendable también realizar una fase arterial para poder detectar fístulas arteriovenosas con repleción de la porta en fase arterial y para opacificar adecuadamente las arterias facilitando así su diferenciación de las venas (hecho importante en la cavernomatosis en que hay muchos vasos hiliares).

De forma opcional se puede realizar también una adquisición en condiciones basales previo a la administración de contraste. El TC basal puede ser de ayuda para identificar calcificaciones parietales venosas que hagan sospechar que se trata de un proceso crónico.

Es importante realizar una adquisición de todo el abdomen hasta la sínfisis del pubis y no solamente del hígado, para poder explorar los vasos mesentéricos y la presencia de circulación colateral infraumbilical.

En el estudio TC hay que valorar

- Permeabilidad de los vasos del eje espleno-porto-mesentérico. Si no son permeables hay que determinar si están trombosados o si no son identificables (trombosis crónica).
- Extensión del trombo si lo hay.
- Presencia de calcificaciones parietales en los vasos del eje espleno-porto-mesentérico.
- Presencia de cavernomatosis.
- Presencia y localización de circulación colateral.
- Presencia de fístulas arterio-venosas intrahepáticas.

IIb. Angio-RM

Al igual que el TC, el estudio angio-RM ha de realizarse con contraste endovenoso y debe efectuarse un estudio dinámico en fases arterial, venosa y tardía. Es preferible el plano coronal puesto que de esta forma se puede obtener información también de los vasos y colaterales de situación más caudal.

Hay que valorar los mismos puntos que en la TC, excepto la presencia de calcio en la pared de los vasos.

IIIc. Colangio-RM

No es necesario administrar contraste endovenoso (a no ser que en el mismo estudio se quiera estudiar el eje espleno-portal, que es la situación más frecuente). Se realiza mediante secuencias muy potenciadas en T2, como cualquier estudio de colangio-RM. Debe incluir secuencias con grosor de corte fino (thin) y secuencias con mayor grosor de corte (thick). Éstas últimas son de mayor utilidad para detectar grados incipientes de colangiopatía que las secuencias de cortes finos. También deben incluirse secuencias en 3D, en que la adquisición se realiza de todo un volumen, que también son de gran utilidad para poder ver angulaciones e indentaciones en la vía biliar en la colangiopatía portal de bajo grado.

Hay que valorar si existe colangiopatía portal y en qué grado. Se propone como clasificación para su gradación la siguiente:

- Colangiopatía grado I: presencia de irregularidades y angulaciones de la vía biliar
- Colangiopatía grado II: Indentaciones o estenosis de la vía biliar pero sin dilatación
- Colangiopatía grado III: Dilatación de la vía biliar.

Anexo 8. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS (documentos adjuntos)

Anexo 8. a Hoja de consentimiento informado para registro de datos médicos en un registro informático nacional de enfermedades vasculares hepáticas

Estimado Sr. /Sra.:

Como Ud. sabe, en la mayoría de hospitales, y en particular en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB), además de la labor asistencial se realiza investigación biomédica. Esta investigación requiere recoger datos de los pacientes para analizarlos y obtener conclusiones que nos permitan progresar y puedan ser útiles para futuros pacientes.

De acuerdo con las normas bioéticas y la legislación vigente, solicitamos su autorización para utilizar su información clínica.

A continuación, y de acuerdo con lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, le rogamos que lea detenidamente esta hoja de consentimiento.

Finalidad de la investigación

Realizar un registro nacional de enfermos afectados de enfermedades vasculares hepáticas. Dado que se trata de enfermedades raras, el registro lo que pretende es poder unir los esfuerzos de diferentes centros nacionales para el estudio de estas enfermedades. Ello permitirá progresar en el conocimiento de la prevención, diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de estas enfermedades, cuyo investigador principal es el Dr. García-Pagán.

Información asociada

En ningún caso se le van a practicar más pruebas de las habituales ni ninguna prueba experimental. En caso de ser necesaria alguna prueba o muestra adicional, el HCB podría ponerse en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración. Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos deberá disponer siempre preceptivamente de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del HCB. Este Comité vela para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales.

Protección de datos y confidencialidad

Los datos personales que se recojan son confidenciales y serán procesados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal. La identificación de sus datos es sometida a un proceso de codificación. Al entrar sus datos se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el investigador responsable puede relacionar su identidad con los citados códigos disociados. Mediante este proceso los investigadores no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Dichos datos serán tratados y cedidos con la única y exclusiva finalidad de llevar a cabo la investigación biomédica descrita en este documento. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras podrán ser publicados en revistas científicas, su identidad nunca será facilitada. Queda garantizada así la confidencialidad de sus datos personales.

Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación, así como obtener información sobre el uso de sus muestras dirigiéndose a:

Unitat d'Atenció al Client
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
C/Villarroel, nº 170
08036 Barcelona
uaclient@clinic.ub.es / Tel. 932275400

Carácter altruista de la donación

La cesión de datos clínicos que realiza es gratuita. Ello supone que usted no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan derivarse del resultado de la investigación biomédica. Tampoco obtendrá ningún beneficio económico directo por su participación en los estudios de investigación. Tenga en cuenta que todos nos beneficiamos de los resultados de la investigación facilitada por la colaboración de pacientes anteriores.

Información sobre los resultados de la investigación

En caso de que usted lo solicite, el HCB podrá proporcionarle información acerca de en qué estudios de investigación han sido utilizados sus datos y los resultados globales de dichas investigaciones. El HCB elaborará un resumen de la información general obtenida de cada proyecto que estará disponible para quien expresamente lo solicite.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de su familia, el CEI del HCB habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información, así como para aconsejarle sobre la conveniencia de transmitir esta información a sus familiares en caso necesario. A efectos de un eventual contacto se utilizarán los datos que figuren en su historial clínico. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación en los que hayan sido utilizadas sus muestras.

Revocación del consentimiento

Si usted decide firmar este consentimiento, podrá también revocarlo libremente. Si en un futuro quisiera hacerlo, sus datos clínicos serán retirados del registro. Los efectos de esta revocación no se extenderán a la investigación anterior que ya se haya llevado a cabo. Para la revocación de su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito a l'Unitat d'Atenció al Client.

Por favor, pregunte al personal sanitario responsable que le ha comunicado esta información cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico o con el Departamento de Atención al Cliente, que le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Muchas gracias por su colaboración.

Unidad de Hemodinámica Hepática. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic de Barcelona.
Comité de Ética de la Investigación. Hospital Clínic de Barcelona.

LUGAR PARA PEGAR LA ETIQUETA CON LA FILIACIÓN DEL PACIENTE

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con el HCB en los términos antes explicados, por favor firme a continuación el denominado **consentimiento informado en sentido afirmativo:**

El que suscribe, una vez leída la información adjunta, en relación con el consentimiento informado para extraer, guardar y utilizar sus datos clínicos para investigación biomédica, y tras haberlo comentado con el profesional sanitario responsable, autoriza al HCB guardar y utilizar científicamente dichos datos clínicos, con la finalidad de llevar a cabo los proyectos de investigación biomédica definidos en este documento, siempre que éstos cuenten con la aprobación preceptiva del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínic.

Autorizo la utilización de mis datos clínicos para investigación biomédica SI
NO

Autorizo recibir la información relevante derivada de la investigación SI
NO

Barcelona, a de de 20.....

Firma del paciente

Firma del profesional autorizado por el HCB

Sr./Sra

Sr./Sra

DNI:

DNI:

Anexo 8. b. Hoja de consentimiento informado para guardar y utilizar para investigación biomédica material biológico (muestras de sangre).

Estimado Sr. /Sra.:

Como Ud. sabe, en la mayoría de hospitales, y en particular en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB), además de la labor asistencial se realiza investigación biomédica. Esta investigación requiere recoger datos de los pacientes para analizarlos y obtener conclusiones que nos permitan progresar y puedan ser útiles para futuros pacientes.

En este sentido las muestras de sangre resultan muy útiles y necesarias para la investigación. Muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

De acuerdo con las normas bioéticas y la legislación vigente, solicitamos su autorización para utilizar la información clínica y de la muestra de sangre que se le extraerá con este fin en el HCB.

A continuación, y de acuerdo con lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, le rogamos que lea detenidamente esta hoja de consentimiento.

Finalidad de la investigación

El material biológico se utilizará para el estudio de las alteraciones moleculares de las enfermedades hepáticas. Ello permitirá progresar en el conocimiento de la prevención, diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de estas enfermedades, cuyo investigador principal es el Dr. García-Pagán.

Muestras biológicas e información asociada

Se guardará y dispondrá de las muestras de sangre para realizar estudios de investigación biomédica, sin que este hecho le cause molestias adicionales a las propias del proceso asistencial.

En ningún caso se le van a practicar más pruebas de las habituales ni ninguna prueba experimental. En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, el HCB podría ponerse en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

Este material biológico pasará a formar parte de las colecciones de muestras biológicas del Biobanc del Hospital Clínic-IDIBAPS. Éste es un establecimiento autorizado que acoge colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad, de acuerdo con la legislación vigente.

La investigación se realizará en las instalaciones del HCB debidamente acondicionadas para ello y en aquellas otras instituciones de investigación colaboradoras. Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos datos o muestras deberá disponer siempre preceptivamente de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) del HCB. Este Comité vela para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales.

Protección de datos y confidencialidad

Los datos personales que se recojan son confidenciales y serán procesados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal. La identificación de las muestras biológicas es sometida a un proceso de codificación. Al entrar una muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por el investigador responsable puede relacionar su identidad con los citados códigos disociados. Mediante este proceso los investigadores no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras podrán ser publicados en revistas científicas, su identidad nunca será facilitada. Queda garantizada así la confidencialidad de sus datos personales.

La información clínica y de las muestras biológicas pasará a formar parte del fichero Biobanco, del que es responsable el HCB. Dichos datos serán tratados y cedidos con la única y exclusiva finalidad de llevar a

cabo la investigación biomédica descrita en este documento. Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación, así como obtener información sobre el uso de sus muestras dirigiéndose a:

Unitat d'Atenció al Client
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
C/Villarroel, nº 170
08036 Barcelona
uaclient@clinic.ub.es / Tel. 932275400

Carácter altruista de la donación

La cesión de muestras biológicas que realiza al Biobanc es gratuita. Ello supone que usted no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan derivarse del resultado de la investigación biomédica. Tampoco obtendrá ningún beneficio económico directo por su participación en los estudios de investigación. Tenga en cuenta que todos nos beneficiamos de los resultados de la investigación facilitada por la colaboración de pacientes anteriores.

Información sobre los resultados de la investigación

En caso de que usted lo solicite, el Biobanc podrá proporcionarle información acerca de en qué estudios de investigación han sido utilizadas sus muestras y los resultados globales de dichas investigaciones. El Biobanc elaborará un resumen de la información general obtenida de cada proyecto que estará disponible para quien expresamente lo solicite.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de su familia, el CEI del HCB habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información, así como para aconsejarle sobre la conveniencia de transmitir esta información a sus familiares en caso necesario. A efectos de un eventual contacto se utilizarán los datos que figuren en su historial clínico. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación en los que hayan sido utilizadas sus muestras.

Revocación del consentimiento

Si usted decide firmar este consentimiento, podrá también revocarlo libremente. Si en un futuro quisiera hacerlo, sus muestras biológicas y datos asociados serán retirados del Biobanc. Los efectos de esta revocación no se extenderán a la investigación anterior que ya se haya llevado a cabo. Para la revocación de su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito a l'Unitat d'Atenció al Client.

Si no desea que sus muestras biológicas sean utilizadas para la investigación biomédica en los términos señalados, ello en ningún caso supondrá perjuicio alguno para usted ni repercutirá negativamente en el cuidado asistencial que usted recibirá.

Por favor, pregunte al personal sanitario responsable que le ha comunicado esta información cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico o con el Departamento de Atención al Cliente, que le pondrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Muchas gracias por su colaboración.

Comité de Ética de la Investigación. Hospital Clínic de Barcelona.

LUGAR PARA PEGAR LA ETIQUETA CON LA FILIACIÓN DEL PACIENTE

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y decide colaborar con el HCB en los términos antes explicados, por favor firme a continuación el denominado **consentimiento informado en sentido afirmativo:**

El que suscribe, una vez leída la información adjunta, en relación con el consentimiento informado para extraer, guardar y utilizar una muestra de sangre para investigación biomédica, y tras haberlo comentado con el profesional sanitario responsable, autoriza al HCB y al Biobanc a guardar y utilizar científicamente las muestras de sangre extraídas o que se le van a extraer, con la finalidad de llevar a cabo los proyectos de investigación biomédica definidos en este documento, siempre que éstos cuenten con la aprobación preceptiva del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Clínic.

Autorizo la utilización de una muestra de sangre para investigación biomédica	SI	NO
Autorizo recibir la información relevante derivada de la investigación		SI
NO		
Autorizo ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras adicionales		SI
NO		

Barcelona, a de de 20.....

Firma del paciente

Firma del profesional autorizado por el HCB

Sr./Sra

Sr./Sra

DNI:

DNI:

Anexo 8. c. Hoja de consentimiento informado para guardar y utilizar para investigación biomédica el material biológico sobrante (biopsia hepática) del proceso asistencial.

Estimado Sr. /Sra.:

Como Ud. sabe, en la mayoría de hospitales, y en particular en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB), además de la labor asistencial se realiza investigación biomédica. Esta investigación requiere recoger datos de los pacientes para analizarlos y obtener conclusiones que nos permitan progresar y puedan ser útiles para futuros pacientes.

En este sentido las muestras obtenidas para el diagnóstico o control de las enfermedades, una vez utilizadas con esta finalidad, resultan también útiles y necesarias para la investigación. Muchos de los avances científicos obtenidos en los últimos años en medicina son fruto de este tipo de estudios.

De acuerdo con las normas bioéticas y la legislación vigente, solicitamos su autorización para utilizar la información clínica y el material biológico sobrante de las pruebas que, como parte del proceso asistencial normal, se le han realizado o se le van a realizar en el HCB.

A continuación, y de acuerdo con lo establecido por la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica y la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos Personales, le rogamos que lea detenidamente esta hoja de consentimiento.

Finalidad de la investigación

El material biológico sobrante se utilizará para el estudio de las alteraciones moleculares de las enfermedades hepáticas. Ello permitirá progresar en el conocimiento de la prevención, diagnóstico, pronóstico y/o tratamiento de estas enfermedades, cuyo investigador principal es el Dr. García-Pagán.

Muestras biológicas e información asociada

Se guardará y dispondrá del material biológico sobrante que se le extraiga durante el proceso asistencial (tejido hepático) para realizar estudios de investigación biomédica, sin que este hecho le cause molestias adicionales a las propias del proceso asistencial.

En ningún caso se le van a practicar más pruebas de las habituales ni ninguna prueba experimental. En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, el HCB podría ponerse en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

Este material biológico pasará a formar parte de las colecciones de muestras biológicas del Centre de Diagnòstic Biomèdic del HCB (CMB-CDB). Éstos son establecimientos autorizados que acogen colecciones organizadas de muestras biológicas e información asociada en las condiciones y garantías de calidad y seguridad, de acuerdo con la legislación vigente.

El responsable de la investigación será el Dr. García-Pagán y el responsable del almacenamiento de las muestras de tejido hepático será el del Servicio de Anatomía Patológica del Centre de Diagnòstic Biomèdic (CDB) del Hospital Clínic de Barcelona (HCB).

La investigación se realizará en las instalaciones del HCB debidamente acondicionadas para ello y en aquellas otras instituciones de investigación colaboradoras. Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estos datos o muestras deberá disponer siempre preceptivamente de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) del HCB. Este Comité vela para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales.

Protección de datos y confidencialidad

Los datos personales que se recojan son confidenciales y serán procesados de acuerdo con la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal. La identificación de las muestras biológicas de las CMB-CDB es sometida a un proceso de codificación. Al entrar una muestra se le asigna un código de identificación, que será el utilizado por los investigadores. Únicamente el personal autorizado por las CMB-CDB puede

relacionar su identidad con los citados códigos disociados. Mediante este proceso los investigadores no podrán conocer ningún dato que revele su identidad. Asimismo, aunque los resultados obtenidos de la investigación realizada con sus muestras podrán ser publicados en revistas científicas, su identidad nunca será facilitada. Queda garantizada así la confidencialidad de sus datos personales.

La información clínica y de las muestras biológicas pasará a formar parte del fichero Biobanco, del que es responsable el HCPB. Dichos datos serán tratados y cedidos con la única y exclusiva finalidad de llevar a cabo la investigación biomédica descrita en este documento. Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación, así como obtener información sobre el uso de sus muestras dirigiéndose a:

Unitat d'Atenció al Client
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona
C/Villarroel, nº 170
08036 Barcelona
uaclient@clinic.ub.es / Tel. 932275400

Carácter altruista de la donación

La cesión de muestras biológicas que realiza a las CMB-CDB es gratuita. Ello supone que usted no tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales de los descubrimientos que puedan derivarse del resultado de la investigación biomédica. Tampoco obtendrá ningún beneficio económico directo por su participación en los estudios de investigación. Tenga en cuenta que todos nos beneficiamos de los resultados de la investigación facilitada por la colaboración de pacientes anteriores.

Información sobre los resultados de la investigación

En caso de que usted lo solicite, las CMB-CDB podrán proporcionarle información acerca de en qué estudios de investigación han sido utilizadas sus muestras y los resultados globales de dichas investigaciones. Las CMB-CDB elaborarán un resumen de la información general obtenida de cada proyecto que estará disponible para quien expresamente lo solicite.

Si se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de su familia, el CEI del HCB habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información, así como para aconsejarle sobre la conveniencia de transmitir esta información a sus familiares en caso necesario. A efectos de un eventual contacto se utilizarán los datos que figuren en su historial clínico. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación en los que hayan sido utilizadas sus muestras.

Revocación del consentimiento

Si usted decide firmar este consentimiento, podrá también revocarlo libremente. Si en un futuro quisiera hacerlo, sus muestras biológicas y datos asociados serán retirados de las CMB-CDB. Los efectos de esta revocación no se extenderán a la investigación anterior que ya se haya llevado a cabo. Para la revocación de su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito a l'Unitat d'Atenció al Client.

Si no desea que sus muestras biológicas sobrantes sean utilizadas para la investigación biomédica en los términos señalados, ello en ningún caso supondrá perjuicio alguno para usted ni repercutirá negativamente en el cuidado asistencial que usted recibirá.

Por favor, pregunte al personal sanitario responsable que le ha comunicado esta información cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación con este consentimiento. Asimismo, puede comentar sus dudas con su médico o con el Departamento de Atención al Cliente, que le podrá en contacto con el personal sanitario autorizado.

Muchas gracias por su colaboración.

Comité de Ética de la Investigación. Hospital Clínic de Barcelona.

Anexo 8. d Hoja de consentimiento informado para guardar y utilizar para investigación biomédica material biológico (muestras de sangre) de controles.

LUGAR PARA PEGAR LA ETIQUETA CON LA FILIACIÓN DEL PACIENTE

Las enfermedades hepáticas comprenden un amplio y heterogéneo grupo de enfermedades que resultan ser un reto para el clínico tanto en su diagnóstico como en su manejo terapéutico. Se trata de enfermedades potencialmente graves y con una alta mortalidad. Para poder realizar estudios de investigación en medicina que permitan desarrollar avances médicos en el tratamiento de estas enfermedades es necesaria la colaboración de personas sanas.

Las muestras son útiles para realizar investigación biomédica, sin que este hecho le cause molestia adicional alguna. De acuerdo con lo establecido en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica solicitamos su consentimiento para extraer, guardar y disponer de una muestra de sangre para realizar investigación biomédica. Su participación en el estudio sería como control sano. Las investigaciones irán dirigidas al estudio de las bases moleculares de las enfermedades hepáticas con la finalidad de contribuir a la mejora de su conocimiento, diagnóstico, prevención y/o tratamiento, cuyo investigador principal es el Dr. García-Pagán.

Este material biológico pasará a formar parte del Biobanco del Hospital Clínic de Barcelona (HCPB). Este establecimiento funciona de acuerdo con lo establecido en la mencionada Ley. La investigación se realizará en las instalaciones debidamente acondicionadas para ello del Hospital Clínic y en aquellas otras instituciones de investigación colaboradoras. Cualquier estudio de investigación para el que se solicite la utilización de estas muestras deberá disponer de la aprobación del Comité de Ética de la Investigación (CEI) del HCB. Este Comité vela para que los investigadores desarrollen sus estudios siguiendo siempre las más estrictas normas éticas y legales.

La identificación de las muestras biológicas en el Biobanco será codificada. Los datos personales que se recojan serán siempre confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Los datos que nos proporcione pasaran a formar parte del fichero Biobanco del HCB, y serán tratados y cedidos con las finalidades indicadas en este documento. Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación y cancelación del fichero, obtener información sobre el uso de sus muestras, así como revocar este consentimiento en cualquier momento y sin necesidad de indicar motivo alguno, dirigiéndose a la:

Unitat d'Atenció al Client. uaclient@clinic.ub.es / Tel. 932275400.
Hospital Clínic de Barcelona. C/Villarroel, nº 170. 08036 Barcelona.

La cesión de muestras biológicas que usted realiza es gratuita y altruista, por ello no obtendrá retribución económica alguna ni tendrá derechos sobre posibles beneficios comerciales como resultado de las investigaciones.

Si de la investigación se obtuviera información relevante que pudiera afectar a su salud o a la de su familia, el CEI habilitará los medios oportunos para contactar con usted y ofrecerle la posibilidad de conocer dicha información, así como para aconsejarle sobre la conveniencia de transmitir esta información a sus familiares. No obstante, se respetará su derecho a decidir que no se le comuniquen los resultados de la investigación en los que hayan sido utilizadas sus muestras.

En caso de ser necesaria alguna muestra adicional, el HCPB podría ponerse en contacto con usted para solicitarle nuevamente su colaboración.

Si ha comprendido la información que se le ha proporcionado, ha resuelto cualquier duda que pudiese tener y otorga su consentimiento para guardar las muestras sobrantes en el Biobanco en los términos antes explicados, por favor firme a continuación este **consentimiento informado en sentido afirmativo**:

El que suscribe, una vez leída la información adjunta, en relación con el consentimiento informado para la utilización de la muestra de sangre para investigación biomédica, y tras haberlo comentado con el profesional sanitario responsable, autoriza al Hospital Clínic y al Biobanc a almacenar y utilizar científicamente las muestras de sangre que se le han extraído, con la finalidad de llevar a cabo los proyectos de investigación biomédica definidos en este documento, siempre que éstos cuenten con la aprobación preceptiva del Comité de Ética de la Investigación (CEI) del Hospital Clínic.

Autorizo la utilización de la muestra de sangre para investigación biomédica

SI NO

Autorizo recibir la información relevante derivada de la investigación

SI NO

Autorizo ser contactado en el caso de necesitar más información o muestras adicionales

SI NO

Barcelona, a de de 20.....

Firma del paciente

Sr./Sra.

DNI num:

Firma del profesional autorizado

Sr./Sra.

DNI num:

Muchas gracias por su colaboración. Hospital Clínic de Barcelona.