

01 ORIGINALES

- Utilidad de la cápsula endoscópica de intestino delgado en la enfermedad de injerto contra huésped (EICH).

R. Gómez-Espín, A. López-Higueras, P. Gallego, C. Castilla-Llorente, H. Hallal, E. Pérez-Cuadrado Martínez **87**

- Adecuación de la derivación de portadores de VHB a la consulta especializada.

F.M. Fernández-Cano, V.M. Aguilar-Urbano, N. Montiel-Quezel, J.M. Rosales-Zábal, A.M. Sánchez Cantos, A. Pérez-Aisa, M.A. Romero-Ordóñez, J. Gonzalo-Marín, F. Rivas-Ruiz, A. Jiménez-Puente, P. Moreno-Mejías, J.M. Navarro-Jarabo **98**

- Evolución en los últimos 10 años en la eficacia del tratamiento erradicador de la infección por Helicobacter con pautas OCA de primera línea.

M.C. López-Vega, M.A. Romero-Ordóñez, M. González-Bárcenas, R. Rivera-Irigoín, N. Fernández-Moreno, A. Moreno-García, A. Pérez-Aisa, J.M. Navarro-Jarabo **105**

02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Diagnóstico ecográfico de la hepatopatía difusa crónica.

E. Marín-Serrano, J.M. Segura-Cabral **109**

- Aplicaciones de los contrastes ecográficos en el estudio de lesiones focales hepáticas.

P. Rendón-Unceta Paloma, M.T. Ramos-Clemente Romero, D. Serrano León, M.A. Macías-Rodríguez **122**

- Técnica y resultados de la punción diagnóstica guiada por ecografía en patología digestiva.

A. Reyes-López **128**

03 CASOS CLÍNICOS

- Apendicitis aguda secundaria a tumor carcinoide.

J.M. Vázquez-Morón, B. Benítez-Rodríguez, D. Molina-García, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora **132**

- Colecistitis xantogranulomatosa. ¿Condición premaligna?

G.J. Santamaría-Rodríguez, V. Manzano-Román, S. Otero-López-Cubero, M. Puertas-Montenegro, A. Calvo-Durán **134**

- Mesotelioma peritoneal maligno en paciente sin exposiciones de riesgo.

G. Romo-Rodríguez, T. Jordán-Madrid, M. Estévez-Escobar, A. Pérez-González, C. Viñolo-Ubiña, E. Martínez-Amate, F. Gallardo-Sánchez, L. Miras-Lucas, C. Molina Maldonado, C. Heredia-Carrasco, F.J. Gallego-Rojo **139**

- Colangitis de evolución tórpida.

A. Martín-Lagos Maldonado, M.E. Cervilla-Sáez de Tejada, R.P. López-Segura, L.M. Alcázar-Jaén, F.J. Salmerón-Escobar **143**

04 IMAGEN DEL MES

- Adenocarcinoma apendicular diagnosticado mediante colonoscopia.

J.M. Pérez-Pozo, F. Martínez-Alcalá, F. Martínez-Alcalá García **146**

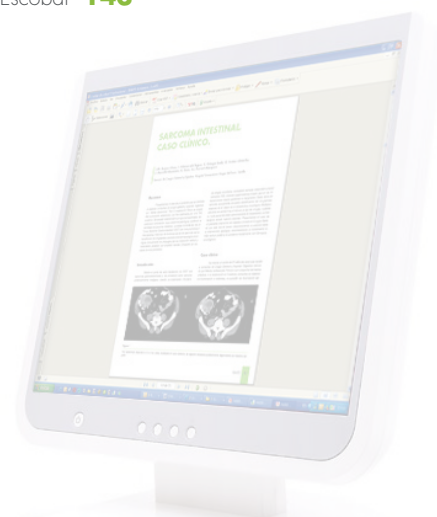
- Lesiones hepáticas en paciente con antecedentes de melanoma de coroides.

C. Duarte Chang, J. Romero-Vázquez, J. Valladolid León, L. de la Cruz Merino, Á. Caunedo-Álvarez **148**

05 CARTA AL DIRECTOR

- Pancreatitis y peritonitis tuberculosa como diagnóstico final en un dolor abdominal agudo.

R.P. López-Segura, M.E. Cervilla-Sáez de Tejada, P. Martínez-Tirado, A. Selfa-Muñoz **151**





DIRECTOR
J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO
J.M. Navarro Jarabo

SUBDIRECTORES
M. Macías Rodríguez
J.F. Suárez Crespo

COMITÉ DE DIRECCIÓN

G. Alcaín Martínez
Á. González Galilea
H. Pallarés Manrique

J.M. Pérez Pozo
J.J. Puente Gutiérrez
D. Quintero Fuentes

COMITÉ ASESOR

E. Baeyens Cabrera
M. Casado Martín
E. Cervilla Sáez de Tejada
M. Estévez Escobar
B. Ferreiro Argüelles
V. García Martín
I. Grilo Bensusan
M. Jiménez Pérez
J. López-Cepero Andrada

P. Martínez Tirado
A. Naranjo Rodríguez
C. Ortiz Moyano
Á. Pérez Aisa
J.M. Pérez Moreno
A. Poyato González
M. Ramos Lora
P. Rendón Unceta
M.J. Soria de la Cruz

COMITÉ EDITORIAL

J. Aguilar Reina (Sevilla)
A. Bonetti Munnigh (Almería)
A. Caballero Plasencia (Granada)
I. Carmona Soria (Sevilla)
F. J. Casado Caballero (Granada)
M. Castro Fernández (Sevilla)
A. Caunedo Álvarez (Sevilla)
A. Domínguez Macías (Huelva)
A. Domínguez Muñoz (Málaga)
J. Esteban Carretero (Almería)
J. M.º Esteban Carretero (Cádiz)
F. J. Fernández Pérez (Málaga)
A. Galindo Galindo (Sevilla)
F. Gallego Rojo (Almería)
J. M.º García Gil (Granada)

M. García Montero (Granada)
J. M.º Garijo Forcada (Jaén)
F. Gómez Camacho (Córdoba)
P. Guerrero Jiménez (Sevilla)
J. Guilarte López-Mañas (Granada)
A. López Cano (Cádiz)
M. López-Cantarero Ballesteros (Granada)
M. de la Mata García (Córdoba)
A. Maté Hurtado (Málaga)
F. Nogueiras López (Granada)
J. M. Rodríguez Láiz (Almería)
R. Romero Castro (Sevilla)
M. Romero Gómez (Sevilla)
J. Rosell Prados (Granada)
H. Sánchez Martínez (Almería)

COMITÉ INTERNACIONAL

COORDINADOR COMITÉ INTERNACIONAL
J. M. Herrerías Gutiérrez

F. Bernal Sahagún (Méjico)
A. D. Jorge (Córdoba. Argentina)
M. Mascarenhas (Oporto. Portugal)
E. Monteiro (Lisboa. Portugal)
J. R. Nogueira de Rojas (Irapuato. Méjico)
S. Peña (Amsterdam. Holanda)

A. Pulpeiro (Buenos Aires. Argentina)
F. Ramalho (Lisboa. Portugal)
F. Roesch (Veracruz. Méjico)
G. Rojas de Matamoros (San Pedro de Sula. Honduras)
J. Valenzuela (Santiago de Chile. Chile)

>> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE
A. Galindo Galindo (Sevilla)

VICESECRETARIO
B. Benítez Rodríguez (Sevilla)

VICEPRESIDENTE
M. Romero Gómez (Sevilla)

TESORERO
F. Argüelles Arias (Sevilla)

Vicepresidente Andalucía Oriental
A. Sánchez Yagüe (Málaga)

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD
J. Romero Vázquez (Sevilla)

Andalucía Occidental
F. Pellicer Bautista (Sevilla)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
P. Hergueta Delgado (Sevilla)

SECRETARIO
J. Romero Vázquez (Sevilla)

VOCALES A LA PRESIDENCIA
R. Andrade Bellido (Málaga)
J.M. Rodríguez Laiz (Almería)

Vol. 35

Número 2

Marzo - Abril 2012

Depósito Legal: **M-26347-1978**

Registro de comunicación
de soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.
Edificio Centris
Glorieta Fernando Quiñones s/n
Planta Baja Semisótano
Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)
Tlf. 954 15 75 56
Fax. 954 15 00 42
Email: sulime@sulime.net
Web: www.sulime.net

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Originales
Revisiones Temáticas y Puestas al día
Sesiones clínicas y Anatomoclínicas
Casos Clínicos
Imágenes del mes
Artículos comentados
Cartas al Director

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

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

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

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

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

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

3. Envío de manuscritos: La vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (<http://www.sapd.es>), ingresando en la página de la RAPDOnline y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A través de él se accederá a las direcciones electrónicas que se pueden utilizar para enviar los archivos, o eventualmente a una Página Web Central de manuscritos construida para este fin. En cualquier caso, la dirección RAPDOnline@sapd.es y las contenidas en el botón "Contacto", situado en la página de acceso de la propia RAPDOnline, se

pueden utilizar para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

El envío del manuscrito debe incluir:

- Carta de Presentación, según un formato establecido (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Archivos Específicos del propio trabajo científico.
- Si el manuscrito es admitido para publicación debe remitirse el Formulario de Transferencia de Derechos de Autor (http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderedoshosdeautor.doc) y si procediera la Declaración de Conflictos de Interés (http://www.sapd.es/public/modelo_declaracionconflictodeinteresesrapdonline.doc).

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:
 - 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
 - 2º Tipo de colaboración: Original.
 - 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
 - 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
 - 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
 - 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras y debería estar estructurado en a) Introducción y Objetivos; b) Material y Métodos; c) Resultados, y d) Conclusiones.
- 2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.
- 3º Texto: Incluirá los siguientes apartados: a) Introducción, b) Material y Métodos, c) Resultados, d) Discusión, e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Agradecimientos.
- 6º Pies de figuras.
- 7º Tablas y Figuras de texto.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Revisión Temática o Puesta al día.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

Sesiones clínicas y Anatomoclínicas: Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos:

- **Formato A.** Sesiones Clínicas: Formato convencional, en el trabajo asistencial diario actual, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final del diagnóstico bien fundada en una exploración complementaria de la naturaleza que sea.

- **Formato B.** Sesiones Anatomoclínicas: Formato clásico, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los

textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: sesión Clínica o sesión Anatomoclínica.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.
- 5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Texto A: Con la Exposición del clínico ponente del caso clínico, en la que se podrá intercalar la intervención de otros especialistas participantes.
- 3º Texto B: Con la Exposición del clínico ponente del diagnóstico diferencial y su juicio clínico final.
- 4º Texto C: Con la Exposición por parte del clínico o del especialista correspondiente del dato diagnóstico fundamental (modelo Sesión Clínica), o del Patólogo de los resultados morfológicos definitivos (Modelo Sesión Anatomoclínica).
- 5º Imágenes: Las imágenes irán intercaladas en el texto de cada uno de los participantes.
- 6º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 7º Pies de figuras.
- 8º Tablas y Figuras de texto.
- 9º Opcional un resumen de la discusión suscitada después del diagnóstico definitivo final.

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).
- Página del Título, conteniendo:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Tipo de colaboración: Caso Clínico.
- 3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.

3º Descripción del caso clínico.

4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.

5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

6º Agradecimientos.

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

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

- **Formato A.** Imágenes con valor formativo: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, que contribuyan a la formación de postgrado y que por tanto merezcan mostrarse por su peculiaridad, o por representar un ejemplo característico.

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

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Imagen del mes.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

6º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

2º Descripción del caso clínico.

3º Comentarios a la imagen.

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

5º Pies de figuras.

Artículos comentados: Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología. En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad, a cargo de grupos de uno o más autores designados entre los miembros de la SAPD. El comentario sobre un trabajo novedoso publicado, por parte de cualquier otro miembro de la SAPD, será favorablemente considerado por el Comité editorial, como una contribución valiosa.

La extensión de los textos en la sección de Artículos Comentados no debe ser superior a 10 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y, salvo excepciones, sólo se considera la inserción de tablas que ayuden a entender los contenidos. El número de autores dependerá de los que hayan participado en la elaboración de la sección.

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).

- Página del Título, conteniendo:

1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.

2º Tipo de colaboración: Artículos comentados.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

2º Descripción del material bibliográfico analizado.

3º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.

4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

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

Los documentos a enviar incluyen:

- Carta de Presentación (http://www.sapd.es/public/modelo_cartapresentacionrapdonline.doc).

- Página del Título, conteniendo:

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

2º Tipo de colaboración: Cartas al Director.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido. A lado de cada autor se añadirá un número, que se corresponderá con la filiación del autor.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país). Si los autores tuvieran distinta filiación, a cada una de ellas se le asignaría un número, que debería figurar en la lista de autores, al lado de cada uno de los firmantes del trabajo.

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

6º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Texto del manuscrito.

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

Se refiere al conjunto de normas obligatorias, tanto para la uniformidad en la presentación de manuscritos, como para el cumplimiento de las normas legales vigentes. En general el estilo de los manuscritos debe seguir las pautas establecidas en el acuerdo de Vancouver recogido en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.ICMJE.org>).

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

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

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

Kandulsky A, Selgras M, Malfertheiner P. Helicobacter Pylori infection: A Clinical Overview. Dig Liver Dis 2008; 40:619-626.

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

- Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

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

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

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero ordenada de modo convencional: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

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

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

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero no está ordenada de modo convencional: Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y el DOI.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.

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

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

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

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

Las fotografías de los pacientes deben evitar que estos sean identificables. En el caso de no poderse conseguir, la publicación de la fotografía debe ir acompañada de un permiso escrito (http://www.sapd.es/public/modelo_formulariopermisosfotosrapdonline.doc).

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

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

Derechos de autor: Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán enviar por escrito una carta de cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPDOnline (http://www.sapd.es/public/modelo_transferenciaderechosdeautor.doc). No obstante, para evitar el retraso en el envío del original a producción, esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPDOnline. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centros. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

Conflicto de intereses: Existe conflicto de intereses cuando un autor

(o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influir indebidamente su actividad.

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

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

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

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

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

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

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

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

Otros documentos y normas éticas:

- Investigación en seres humanos: Las publicaciones sobre investigación en humanos, deben manifestar en un sitio destacado del original que: a) se ha obtenido un consentimiento informado escrito de cada paciente, b) El protocolo de estudio esta conforme con las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) y ha sido aprobado por el comité ético de la institución donde se ha realizado el estudio.

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

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

- Los datos obtenidos mediante microarray deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

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

Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento
de la ERGE EFICACES



EN GASTROPROTECCIÓN

- **Opiren®** es EFICAZ EN LA CICATRIZACIÓN de la úlcera gástrica.¹
- **Opiren®** REDUCE LA RECAÍDA de los síntomas y úlceras inducidas por AINE.^{2,3}

EN ERGE

- **Opiren®** es eficaz en la supresión de la ACIDEZ DIURNA Y ÁCIDO INTRAESOFÁGICO.^{4,5}
- **Opiren®** es eficaz en el TRATAMIENTO SINTOMÁTICO de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.⁴⁻⁶
- **Opiren®** es el IBP con INICIO de la actividad antisecretora MÁS RÁPIDO.⁷

* Todas las presentaciones de Opiren Flas y Opiren cápsulas están a precio menor.

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 15 mg contiene 15 mg de lactosa y 4,5 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 30 mg contiene 30 mg de lactosa y 9,0 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "15" en una de las caras. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "30" en una de las caras. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1 Indicaciones terapéuticas** • Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica • Tratamiento de la esofagitis por reflujo • Profilaxis de la esofagitis por reflujo • Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en combinación con los antibióticos apropiados para el tratamiento de úlceras asociadas a *H. pylori* Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs • Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (ver sección 4.2) que requieran tratamiento continuo • Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico • Síndrome de Zollinger-Ellison **4.2. Posología y forma de administración** Para alcanzar un efecto óptimo, OPIREN debe administrarse una vez al día por la mañana, excepto cuando se utiliza para la erradicación de *H. pylori*, que debe administrarse dos veces al día: una por la mañana y otra por la noche. OPIREN debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas (ver sección 5.2). OPIREN tiene sabor a fresa; debe colocarse sobre la lengua y chuparse despacio. El comprimido se dispersa rápidamente en la boca, liberando los microgránulos gastroresistentes que se tragan con la saliva del paciente. De forma alternativa, el comprimido también puede tragarse entero acompañado de agua. Los comprimidos bucodispersables pueden dispersarse en una pequeña cantidad de agua y administrarse mediante sonda nasogástrica o jeringa oral. **Tratamiento de la úlcera duodenal:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 2 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 2 semanas más. **Tratamiento de la úlcera gástrica:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. Habitualmente, la úlcera remite en 4 semanas; sin embargo, en los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 4 semanas más. **Esofagitis por reflujo:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, el tratamiento puede continuarse a la misma dosis durante 4 semanas más. **Profilaxis de la esofagitis por reflujo:** 15 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta 30 mg una vez al día, según se considere necesario. **Erradicación de *Helicobacter pylori*:** Al seleccionar un tratamiento combinado apropiado deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales locales relativas a resistencia bacteriana, duración del tratamiento (suele ser de 7 días, pero en ocasiones se prolonga hasta 14 días) y uso correcto de los agentes antibacterianos. La dosis recomendada es de 30 mg de OPIREN dos veces al día durante 7 días, con una de las siguientes combinaciones: 250–500 mg de claritromicina dos veces al día + 1 g de amoxicilina dos veces al día 250 mg de claritromicina dos veces al día + 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Los resultados de erradicación de *H. pylori* obtenidos al asociar la claritromicina a amoxicilina o metronidazol dan lugar a tasas de hasta un 90%, cuando se utiliza en combinación con OPIREN. Seis meses después de finalizar con éxito el tratamiento de erradicación, el riesgo de reinfección es bajo y, en consecuencia, las recidivas son poco probables. También se ha estudiado una pauta posológica de 30 mg de lansoprazol dos veces al día, 1 g de amoxicilina dos veces al día y 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Con esta combinación se observaron tasas de erradicación más bajas que en las pautas que incluyen claritromicina. Puede ser adecuada para aquellos pacientes que no pueden tomar claritromicina como parte de un tratamiento de erradicación, cuando las tasas de resistencia local a metronidazol son bajas. **Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a AINEs** en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs: 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados, el tratamiento puede continuarse durante 4 semanas más. En los pacientes de riesgo o con úlceras que son difíciles de curar, deberá plantearse un tratamiento más prolongado y/o una dosis más alta. **Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (mayores de 65 años de edad o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal) que requieran tratamiento prolongado con AINEs:** 15 mg una vez al día. Si el tratamiento fracasa, debe emplearse la dosis de 30 mg una vez al día. **Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico:** La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg al día. El alivio de los síntomas se obtiene rápidamente. Debe considerarse el ajuste individual de la dosis. Si los síntomas no se alivian en un plazo de 4 semanas con una dosis diaria de 30 mg, se recomiendan exámenes adicionales. **Síndrome de Zollinger-Ellison:** La dosis inicial recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse durante el tiempo que sea necesario. Se han empleado dosis diarias de hasta 180 mg. Si la dosis diaria requerida es superior a 120 mg, debe administrarse en dos dosis fraccionadas. **Trastorno de la función hepática o renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.2 y 5.2). La disminución de la acidez gástrica debida a lansoprazol puede aumentar los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con lansoprazol puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*. En los pacientes que padecen una úlcera gastroduodenal, la posibilidad de una infección por *H. pylori* como un factor etiológico que debe tenerse en cuenta. Si se emplea lansoprazol asociado a antibióticos como tratamiento de erradicación de *H. pylori*, deben seguirse también las instrucciones sobre el empleo de estos antibióticos. Debido a que los datos de seguridad en pacientes que siguen un tratamiento de mantenimiento con una duración superior a un año son limitados, se deberá realizar una revisión periódica del tratamiento y una evaluación exhaustiva de la relación beneficio-riesgo. En muy raras ocasiones se han notificado casos de colitis en pacientes que toman lansoprazol. Por consiguiente, en el caso de diarrea grave y/o persistente, debe considerarse la interrupción del tratamiento. El tratamiento para la prevención de la úlcera péptica en pacientes que requieren un tratamiento continuo con AINEs debe restringirse a aquellos pacientes de alto riesgo (p. ej. antecedentes de sangrado gastrointestinal, perforación o úlcera, ancianos, uso concomitante de medicamentos que aumentan la probabilidad de acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior [como corticosteroides o anticoagulantes], la presencia de un factor de comorbilidad grave o el uso prolongado de las dosis máximas recomendadas de AINEs). Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala-bsoición de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción. Efectos de lansoprazol sobre otros fármacos. Fármacos con absorción dependiente del pH.** Lansoprazol puede interferir en la absorción de otros fármacos en los casos en que el pH gástrico es crítico para la biodisponibilidad. **Atazanavir:** Un estudio ha demostrado que la administración concomitante de lansoprazol (60 mg una vez al día) y atazanavir (400 mg) en voluntarios sanos produce una reducción sustancial de la exposición de atazanavir (una disminución aproximada del 90% en los valores de AUC y C_{max}). Lansoprazol no debe administrarse en combinación con atazanavir (ver sección 4.3). **Ketoconazol e itraconazol:** La absorción de ketoconazol e itraconazol por el tracto gastrointestinal se incrementa por la presencia de ácidos gástricos. La administración de lansoprazol puede dar lugar a concentraciones sub-terapéuticas de ketoconazol y de itraconazol, por lo que debe evitarse su asociación. **Digoxina:** La administración concomitante de lansoprazol y digoxina puede aumentar la concentración plasmática de digoxina. Por lo tanto, se debe vigilar la concentración plasmática de digoxina y, si es necesario, ajustar la dosis de este fármaco al inicio y al final del tratamiento con lansoprazol. **Fármacos metabolizados por enzimas P450.** Lansoprazol puede causar un aumento de la concentración plasmática de los fármacos metabolizados por CYP3A4. Se recomienda precaución al asociar lansoprazol a otros fármacos que son metabolizados por esta enzima y que presentan un estrecho margen terapéutico. **Teofilina:** Lansoprazol reduce la concentración plasmática de teofilina, lo que puede dar lugar a una reducción del efecto clínico previsto a una determinada dosis. Se recomienda precaución al asociar estos dos fármacos. Tacrolimus: La administración concomitante de lansoprazol aumenta la concentración plasmática de tacrolimus (sustrato de CYP3A y P-gp). La exposición a lansoprazol aumentó la exposición media de tacrolimus en hasta un 81%. Cuando se inicia o finaliza un tratamiento concomitante con lansoprazol, se recomienda controlar la concentración plasmática de tacrolimus. Fármacos transportados por la glucoproteína P Se ha observado que, in vitro, lansoprazol inhibe la proteína transportadora glucoproteína P (P-gp). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. **Efectos de otros fármacos sobre lansoprazol** **Fármacos que inhiben CYP2C19** **Fluvoxamina:** Debe considerarse una reducción de la dosis al asociar lansoprazol al inhibidor de CYP2C19 fluvoxamina. Un estudio demuestra que la concentración plasmática de lansoprazol aumenta hasta cuatro veces. **Fármacos que inducen CYP2C19 y CYP3A4** Los inductores enzimáticos que afectan a CYP2C19 y CYP3A4, como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), pueden reducir notablemente la concentración plasmática de lansoprazol. **Otros Sucralfato y antiácidos:** El sucralfato y los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de lansoprazol. Por lo tanto, la dosis de lansoprazol debe tomarse por lo menos una hora después de la toma de estos fármacos. No se ha demostrado ninguna interacción clinicamente significativa entre lansoprazol y los antiinflamatorios no esteroideos, aunque no se han realizado estudios formales de interacciones. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo:** No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de lansoprazol durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o desarrollo posnatal. Por lo tanto, no se recomiendan el empleo de lansoprazol durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si lansoprazol se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado la excreción de lansoprazol en la leche. La decisión sobre si continuar o suspender la lactancia materna o el tratamiento con lansoprazol debe tomarse sopesando el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con lansoprazol para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Pueden producirse reacciones adversas al fármaco como mareo, vértigo, trastornos visuales y somnolencia (ver sección 4.8). En estas condiciones, la capacidad de reacción puede verse disminuida. **4.8 Reacciones adversas** Las reacciones adversas se han clasificado en frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (1/1.000, < 1/100), raras (1/10.000, < 1/1.000) o muy raras (< 1/10.000). **4.9 Sobredosis** Se desconocen los efectos de la sobredosis de lansoprazol en humanos (aunque es probable que la toxicidad aguda sea baja) y, en consecuencia, no pueden darse instrucciones para el tratamiento. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos se han administrado dosis diarias de hasta 180 mg de lansoprazol por vía oral y hasta 90 mg de lansoprazol por vía intravenosa sin producirse reacciones adversas significativas. Consulte la lista de posibles síntomas de la sobredosis de lansoprazol en la sección 4.8. En caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe monitorizarse. Lansoprazol no se elimina de manera significativa mediante hemodiálisis. Si es necesario, se recomienda el lavado gástrico y el tratamiento sintomático y con carbón activado. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes** **Microgránulos con cubierta gastroresistente:** Lactosa monohidratada Celulosa microcristalina Carbonato de magnesio pesado Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Hidroxipropilcelulosa Hipromelosa Dióxido de titanio (E-171) Talco Manitol Copolímero de ác. metacrílico y acrilato de etilo (1:1) al 30% Dispersión de poliacrilato al 30% Macrogol 8000 Ácido cítrico anhídrido Monoestearato de glicerilo Polisorbato 80 Citrato de trietilo Óxido de hierro amarillo (E-172) Óxido de hierro rojo (E-172) **Otros excipientes:** Manitol Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Ácido cítrico anhídrido Puede comprobar la autenticidad de este documento en: https://sinaem.agedm.es/documentos/RAEFAR/2002000298/2010029512/PH_FT_000.000.pdf Crospovidona Estearato de magnesio Aroma de fresa Aspartamo (E-951) **5.2 Incompatibilidades** No aplicable. **5.3 Período de validez** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. **5.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Almiral, S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 65.474 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 65.475 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero de 2008 **10. PRECIO:** OpiREN FLAS 30 mg 28 caps PVP IVA 16.63€. OpiREN FLAS 15 mg 28 caps PVP IVA 8.32€ **11: FECHA DE LA REVISIÓN DEL MATERIAL PROMOCIONAL:** Enero 2012. **Bibliografía:** 1. Bixquert M. Lansoprazol 30mg: un fármaco eficaz en la cicatrización de la úlcera gástrica, incluso durante el tratamiento continuo con AINE. *Rheuma* 2002 (1):27-31. 2. Lai KC et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2033-8. 3. Chan FK. Management of high-risk patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *Drugs* 2006; 66 Suppl. 1: 23-28. 4. Richter, J et al. Comparing Lansoprazol and Omeprazol in Onset of heartburn Relief: Results of a Randomized, Controlled Trial in Erosive Esophagitis Patients. *Am J Gastroenterol.* 96. (11):2001. 3089-98. 5. Frazzoni M et al. Supresión eficaz del ácido intraesofágico en pacientes con enfermedad por reflujo esofágico: lansoprazol frente a pantoprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:235-241. 6. Castelli et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* vol.91, N°9, 1996. 7. Pantoflickova D et al. Acid inhibition on the first day dosing: comparison of four proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-1514. Estudios hechos con lansoprazol, OpiREN FLAS es bioequivalente a OpiREN. Freston JW, Chiu YL, Mulford DJ, Ballard ED 2nd. Comparative pharmacokinetics and safety of lansoprazole oral capsules and orally disintegrating tablets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb; 17(3):361-7.

| | Frecuentes | Poco frecuentes | Raras | Muy raras |
|--|--|--|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia | Anemia | Agranulocitosis, pancitopenia |
| Trastornos psiquiátricos | | Depresión | Insomnio, alucinaciones, confusión | |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza, mareo | | Inquietud, vértigo, parestias, somnolencia, temblores | |
| Trastornos oculares | | | Trastornos visuales | |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, diarrea, dolor de estómago, estreñimiento, vómitos, flatulencia, sequedad de boca o de garganta | | Glositis, candidiasis del esófago, pancreatitis, trastornos del gusto | Colitis, estomatitis |
| Trastornos hepato biliares | Aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas | | Hepatitis, ictericia | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Urticaria, prurito, erupción | | Petequias, púrpura, pérdida de pelo, eritema multiforme, fotosensibilidad | Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Artralgia, mialgia | | |
| Trastornos renales y del tracto urinario | | | Neftritis intersticial | |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | | | Ginecomastia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Fatiga | Edema | Fiebre, hiperhidrosis, angioedema, anorexia, impotencia | Shock anafiláctico |
| Exploraciones complementarias | | | | Aumento de las concentraciones de colesterol y de triglicéridos, hiponatremia |

UTILIDAD DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO EN LA ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED (EICH)

R. Gómez-Espín¹, A. López-Higueras¹, P. Gallego², C. Castilla-Llorente¹, H. Hallal¹, E. Pérez-Cuadrado Martínez¹

¹Sección de Aparato Digestivo. ²Servicio de Hematología y Oncología Médica. HGU. Morales Meseguer. Murcia.

Resumen

La Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH) es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Estos pacientes presentan un estado de inmunosupresión que les hace más susceptibles a enfermedades infecciosas, por ello es imprescindible realizar el diagnóstico precoz de EICH porque el manejo terapéutico de ambas entidades es radicalmente distinto.

En su afectación digestiva (EICH-D) el diagnóstico está basado en el estudio endoscópico e histológico de antro y duodeno mediante gastroscopia y de colon mediante colonoscopia, sin embargo, es el intestino delgado (ID) la localización más frecuente, siendo este tramo del tubo digestivo de acceso difícil mediante técnicas endoscópicas.

Por ello, la cápsula endoscópica de intestino delgado (CE) es la técnica de primera línea en el diagnóstico de EICH-D siendo, además, no invasiva y ofreciendo una evaluación completa del tracto gastrointestinal.

Presentamos en nuestro estudio un análisis retrospectivo de 548 cápsulas endoscópicas de ID realizadas en nuestro hospital desde Noviembre 2008 a Julio 2011, con el objetivo de analizar la utilidad diagnóstica de ésta técnica en la EICH-D y valorar el impacto terapéutico que ello supone para estos pacientes.

Introducción

El trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH) es un tratamiento ampliamente utilizado en los últimos años para el manejo de diversas enfermedades hematológicas. Cuando existe disparidad entre los antígenos del donante y el huésped, se puede producir una reacción mediada por los linfocitos T del donante contra ciertos tejidos del huésped y que se conoce como Enfermedad de Injerto Contra Huésped (EICH), constituyendo la principal causa de morbimortalidad en estos pacientes. La afectación principal de la forma aguda (en los primeros 3 meses del TPH) suele ser en piel, sistema hepatobiliar y tracto gastrointestinal¹. La forma crónica (aparece después de los 3 primeros meses) tiene una afectación de carácter multiorgánico².

La EICH tiene una incidencia que varía entre el 10 y el 90% según la fuente de progenitores, el tipo de donante y el tipo de TPH. La afectación del tracto gastrointestinal (EICH-D) supone entre el 30 y el 80% de los casos y entre un 15 y un 20% en su forma grave.

CORRESPONDENCIA

Rosa Gómez Espín
Avda. Marqués de los Vélez s/nº
Secretaría de Digestivo. 7ª planta.
HGU. Morales Meseguer
30007 Murcia
rgomezespín@hotmail.com

Dado que la localización más frecuente de la EICH-D es el intestino delgado (ID)³ y que éste no es accesible por la técnicas endoscópicas convencionales (gastroscopia y colonoscopia), se ha planteado que la cápsula endoscópica de intestino delgado (CE) podría tener un papel relevante en el diagnóstico precoz de la EICH-D y en el manejo posterior de estos pacientes.

Material y método

Material: se ha utilizado un equipo de cápsula endoscópica de la firma Given Imaging con una versión software Rapid 6, además del aparataje habitual para colocación de la cápsula endoscópica y cápsulas Pillcam SB2 de intestino delgado⁴.

Método: se ha realizado un análisis retrospectivo de una serie de 548 CE de ID realizadas en nuestra Unidad de manera consecutiva desde Noviembre de 2008 a Julio de 2011.

Como criterio de inclusión se estableció la solicitud de CE por el Servicio de hematología y oncología médica de nuestro centro por sospecha de EICH-D aguda o crónica, según el protocolo de solicitud de CE a nuestra Unidad de ID. Se investigaron los resultados de las gastroscopias y colonoscopias realizadas previamente a estos pacientes, en caso de haber sido solicitadas por el S. de hematología y oncología médica, así como los informes de Anatomía Patológica de las muestras obtenidas, según protocolo de nuestra Unidad para EICH (4 biopsias en antro y duodeno en gastroscopias y 4 biopsias en recto en colonoscopias).

Como criterio de exclusión se estableció el diagnóstico de EICH-D previo a la realización de la CE y confirmado mediante gastroscopia y/o colonoscopia.

Las variables analizadas fueron: lesiones identificadas en ID, tramo de afectación de las mismas (yeyuno proximal, medio y distal e ileon proximal, medio y distal), tiempo de tránsito intestinal, tiempo de paso gástrico, lesiones identificadas fuera de ID e impacto terapéutico del diagnóstico de CE.

Metodología estadística: estudio descriptivo de las variables analizadas.

Resultados

Hemos hallado 19 pacientes que cumplían el criterio de inclusión, lo que constituye un 3.46% del total de la serie analizada. De ellos, 9 eran mujeres y 10 hombres. La edad mediana fue de 43.6 años (rango 15 - 67). De las exploraciones realizadas, en 2 casos (10.5%) no resultaron válidas por retención gástrica de la CE sin paso a ID. De las exploraciones válidas en 4 casos (23.5%) la CE no consiguió atravesar la válvula ileocecal, aunque si demostró lesiones significativas para realizar un diagnóstico positivo o negativo. En 16 pacientes (84.2%) se consiguieron identificar lesiones que, en diferentes grados de probabilidad, podían ser compatibles con una EICH-D, no existiendo una distribución preferencial en cuanto a los segmentos afectados.

Las lesiones encontradas han sido muy polimorfas: erosiones, edema congestivo, úlceras, estenosis, atrofia vellositaria, petequias, red vascular visible, etc. Algunas de ellas pueden apreciarse en las **figuras 1 - 9**. En 9 pacientes (47.4%) se realizó confirmación histológica mediante biopsias tomadas en 3 casos mediante gastroscopia y en 6 casos mediante colonoscopia. En 6 casos (31.6%) las biopsias fueron inespecíficas o no concluyentes, en 1 caso (5.2%) la biopsia no confirmó la EICH-D y en 3 casos (15.8%) no se realizó la toma de biopsias. Se pueden apreciar algunos hallazgos histológicos en las **figuras 10 - 13**.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4



Figura 5



Figura 6



Figura 7



Figura 8



Figura 9

La variable tiempo de paso gástrico se pudo analizar en 17 exploraciones, mientras que en 2 existió retención gástrica de la CE. La mediana de tiempo de paso gástrico fue de 1 h. 6' (rango entre 2' y 5 h. 22') y, aunque no existen publicaciones que determinen cuáles son los criterios de normalidad con respecto a ésta variable, en nuestra experiencia, pensamos que el tiempo medio de paso gástrico en estos pacientes se halla ligeramente aumentado con respecto a las exploraciones realizadas por otras indicaciones. Así mismo, la mediana del tiempo de tránsito por ID en los 13 pacientes en que la CE consiguió atravesar la válvula ileocecal, fue de 2 h. 85' (rango 1 h. 58' - 6 h. 45'), entrando dentro de los valores medios hallados en otras patologías según nuestra experiencia.

En 11 (57.9%) de las 19 exploraciones realizadas, se encontraron lesiones gástricas, fundamentalmente de tipo erosivo, que podrían incluirse en el contexto de una EICH-D. En 4 (36.3%) las biopsias gástricas confirmaron la enfermedad.

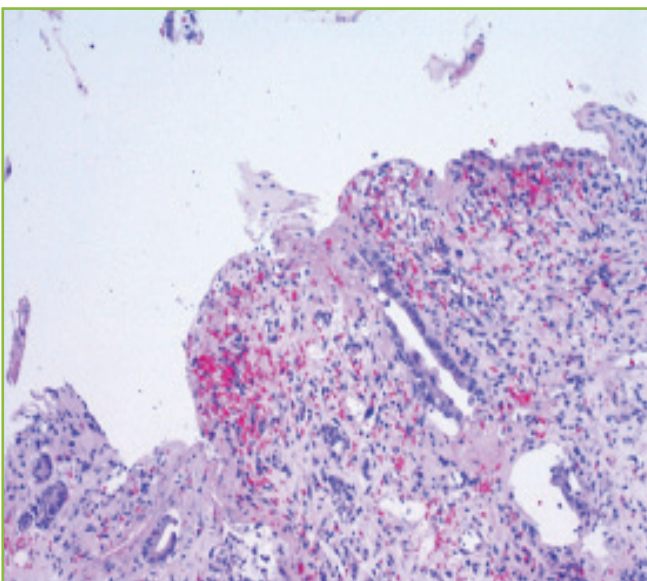


Figura 10

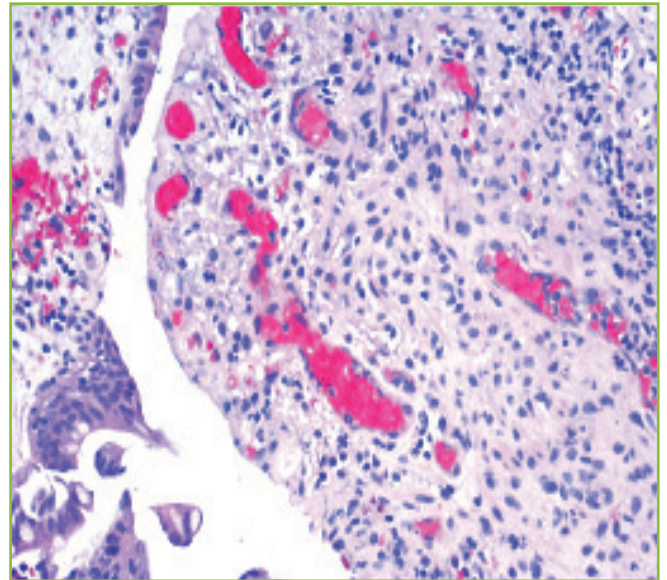


Figura 11

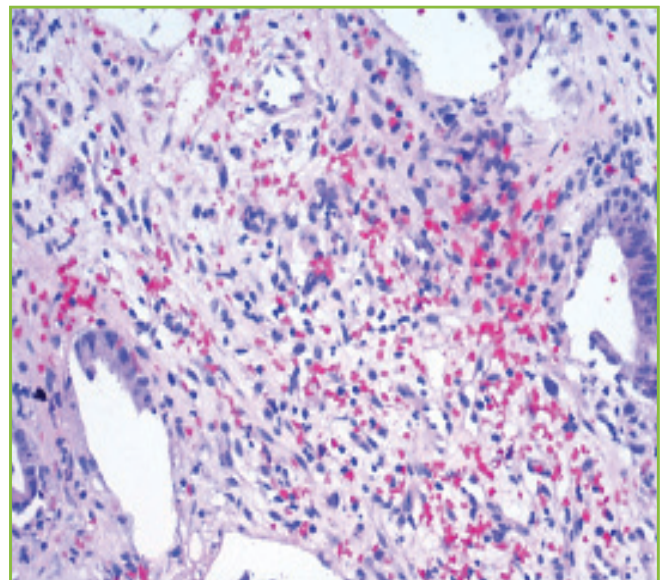


Figura 12

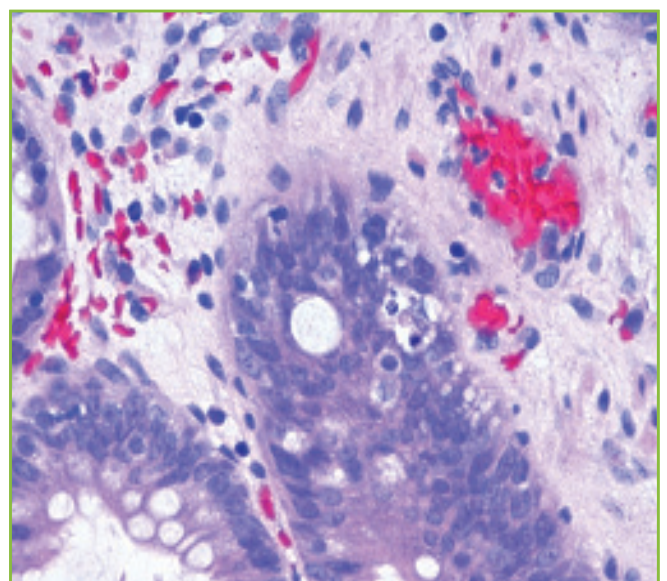


Figura 13

En 15 de las 17 exploraciones consideradas válidas, los hallazgos de la CE influyeron en el manejo posterior de estos pacientes (impacto terapéutico del 88.2%), iniciando o variando el tratamiento con corticoides en 13 (86.6%) y utilizando otros inmunosupresores en 2 casos (13.7%) por toxicidad previa.

Todos los resultados anteriores pueden verse en la **tabla 1**.

Discusión

El diagnóstico histológico es fundamental para el manejo clínico de los pacientes con sospecha de EICH

tras TPH. Los órganos diana son la piel, el hígado y el tubo digestivo y, dentro de éste último, la rentabilidad de la endoscopia digestiva alta con toma de biopsias seriadas en antro y duodeno y de la colonoscopia con biopsias en recto, es aceptable. El ID es el órgano inmune de mayor extensión y, por tanto, puede verse afectado por ésta patología, si bien, su repercusión es desconocida por la difícil accesibilidad del mismo a la endoscopia. La CE, aunque es la primera línea de estudio en el ID, no tiene hasta la fecha como indicación la EICH-D.

Para otras indicaciones como la hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO), la CE es la principal indicación⁵ y ha obtenido una rentabilidad suplementaria en tramo digestivo superior y en colon a las exploraciones previas realizadas (gastroscopia y colonoscopia). Además, la CE ha demostrado

Tabla 1

| Paciente | Edad | Sexo | EDA | Colono | A. Pat. | CE | T° gástrico | T° Intest. | Lesiones extra int. | IT |
|----------|------|------|-----------------------|------------------|----------------------|-------------------------|-------------|------------|---------------------|----|
| 1 | 65 | M | No | Colitis | EICH | Erosiones, edema | 55' | 3h.37' | Si | S |
| 2 | 67 | M | Eritemas | Normal | EICH | Lesiones Polimorfas | 6' | 4h.38' | Si | S |
| 3 | 26 | H | No | No | No | Edema, congestión | 7' | - | Si | S |
| 4 | 37 | M | Linfangiectasias | Normal | EICH | Edema, congestión | 5h. 22' | 2h.47' | Si | S |
| 5 | 20 | H | Eritema, Atrofia | Eritema, atrofia | EICH | Retención gástrica | - | - | No | - |
| 6 | 63 | M | No | Atrofia, Aftas | EICH | Erosiones, atrofia | 4h.23' | - | No | S |
| 7 | 59 | H | Eritema, Erosiones | Normal | EICH | Erosiones, úlceras | 36' | Retención | No | S |
| 8 | 15 | M | Eritema | No | No | Denudación vellositaria | 23' | 3h.15' | No | S |
| 9 | 57 | M | No | No | No | Lesiones polimorfas | 2h.49' | Retención | Si | S |
| 10 | 25 | H | Antritis inespecífica | Normal | Infiltrado inflamát. | Retención gástrica | Retención | - | Si | N |
| 11 | 47 | H | Candidiasis | Normal | No concluyente | Erosiones, fisuras | 1h.50' | 4h.10' | No | S |
| 12 | 42 | H | Eritema bulbar | Normal | EICH | Úlceras, atrofia | 11' | 2h.57' | No | S |
| 13 | 34 | H | Gastritis | Normal | Inespecíf. | Erosiones | 1h.29' | 1h.58' | Si | S |
| 14 | 30 | H | Eritemas | No | Inespecíf. | Erosiones, úlceras | 2' | 2h.54' | Si | S |
| 15 | 62 | H | Erosiones | Rectitis | Inespecíf. | Erosiones, úlceras | 12' | 3h.58' | Si | S |
| 16 | 28 | M | Normal | No | Normal | Erosiones | 18' | 5h.26' | No | N |
| 17 | 52 | H | Normal | No | EICH | Erosiones | 1h.20' | 2h.53' | No | S |
| 18 | 38 | M | Eritemas | No | EICH | Petequias | 3h.43' | 2h.51' | Si | S |
| 19 | 63 | M | No | No | Inespecíf. | Erosiones | 11' | 6h.45' | Si | N |

ser una técnica muy sensible para la detección de lesiones mucosas en ID⁶ (grado de evidencia 3A y recomendación B), por ello, tras la sospecha clínica de EICH-D y la no confirmación de la endoscopia digestiva alta y/o la colonoscopia, la CE puede explorar el ID y rescatar a los pacientes con afectación no detectada en las exploraciones endoscópicas clásicas.

Aunque es preferible el diagnóstico histológico, el hallazgo de lesiones expresivas mediante CE en ID y que pudieran sugerir una EICH-D, puede cambiar el manejo clínico (su ausencia prácticamente lo descartaría) o bien sentar indicación en casos dudosos u oligosintomáticos hacia una técnica endoscópica que biopsie las lesiones: gastroscopia que puede acceder a las primeras asas de yeyuno, colonoscopia con acceso a ileon distal y enteroscopia de doble balón (EDB) que accede a todo el ID.

Clásicamente se ha propuesto el protocolo de gastroscopia/colonoscopia con toma sistemática de muestras en antro, duodeno y recto, pero la rentabilidad de éstas exploraciones es limitada y, por tanto, se piensa que los falsos negativos pueden ser elevados lo que conllevaría al clínico a instaurar un tratamiento empírico para la EICH-D ante la sospecha de la misma.

La CE de ID presenta unas mínimas complicaciones, sólo la retención es reseñable y va ligada a estenosis por enfermedad inflamatoria hasta en un 13%⁷, tumoral, etc. Además, constituye la guía para la vía de entrada en la EDB (oral o anal) si se indicara ésta ya que, aunque en todas las series es posible acceder al ciego por vía oral, esto consume mucho tiempo y resulta imposible en muchas ocasiones por dificultades anatómicas o técnicas, prefiriéndose por la mayoría de los autores el acceso combinado (oral más anal) para la exploración total del ID.

Por tanto, parece razonable que, tras las exploraciones endoscópicas habituales y si no se confirma una sospecha de EICH-D, la CE de ID pase a ser la primera línea de estudio en ID para ésta enfermedad.

Conclusiones

Han sido publicadas diversas series cortas realizadas con la intención de analizar la utilidad de la CE en pacientes sometidos a TPH que presenten sintomatología compatible con EICH-D. La más extensa reúne 14 pacientes³, entre los cuales se produjo una retención de CE. De estos pacientes 7 ya habían sido diagnosticados previamente por endoscopia digestiva alta y 3 de ellos habían pasado desapercibidos al no tener hallazgos en la endoscopia alta y, sin embargo, presentar lesiones compatibles con EICH-D en la CE. Ibrahim Yakoub-Agha y col. publicaron una serie de 11 pacientes sin desarrollar ninguno de ellos reacciones adversas en relación con la CE, aunque tuvieron 2 retenciones con expulsión de la CE en los siguientes 14 días. En este artículo plantean que, a diferencia de la hipermotilidad que se creía asociada a la EICH, probablemente exista una hipomotilidad gástrica que

sería la causa de las retenciones comunicadas previamente y que en su serie alcanza el 18%⁸. En nuestro caso, se han presentado un 10.5% de retenciones gástricas que han impedido el diagnóstico adecuado.

A nuestro parecer la CE de ID representa un método no invasivo eficaz para el diagnóstico y seguimiento de la EICH-D. Tiene una alta sensibilidad, elevado valor predictivo negativo e importante impacto terapéutico en los pacientes, siendo útil en el diagnóstico, diagnóstico diferencial y exclusión de otras entidades. Su uso sistemático ante la sospecha de EICH-D, podría ser útil para evitar exploraciones endoscópicas invasivas repetidas y una posible demora en el diagnóstico de la entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease (Review). *Lancet* 373: 1550-1561, 2009.
2. Martin PJ, McDonald GB, Sanders JE, Anasetti C, Appelbaum FR, Deeg HJ, Nash RA, Petersdorf EW, Hansen JA, Storb R. Increasingly frequent diagnosis of acute gastrointestinal graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 10: 320-327, 2004.
3. Susanne Neumann, MD et al. Wireless capsule endoscopy for diagnosis of acute intestinal graft-versus-host disease. *Gastrointest Endosc* 2007; 65 (3).
4. Sharma VK. The future is wireless: advances in wireless diagnostic and therapeutic technologies in gastroenterology. *Gastroenterol.* 2009;137:434-9.
5. Almeida N et al. Urgent capsule endoscopy is useful in severe obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Digestive Endosc.* 2009;21:87-92.
6. Ersoy O et al. Capability of capsule endoscopy in detecting small bowel ulcers. *Dig Dis Sci.* 2009;54:136-41.
7. Cave D et al. ICCE Consensus for capsule retention. *Endoscopy.* 2005;37:1065.
8. Ibrahim Yakoub-Agha et al. Impact of Small Bowel Exploration Using Video-Capsule Endoscopy in the Management of Acute Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Transplantation* 2004; 78: 1697-1701. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 403-9.

NUEVO

VICTRELIS
(boceprevir)

TRIUNFE CON VICTRELIS

más peginterferón alfa y ribavirina (PR)
en el tratamiento de la infección crónica por
el Virus de la Hepatitis C G1* en comparación
con PR en monoterapia^{1,2}



Bibliografía:

1. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al; for HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13): 1207–1217.
2. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al; for SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364(13): 1195–1206.

Por favor, antes de prescribir VICTRELIS, consulte la Ficha Técnica del producto.

G1* = genotipo 1

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

VICTRELIS® (boceprevir) está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1 (G1), en combinación con peginterferón alfa y ribavirina (PR), en pacientes adultos (mayores de 18 años) con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo.

CONTRAINDICACIONES

VICTRELIS en combinación con PR, está contraindicado en:
• Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. • Pacientes con hepatitis autoinmune. • Administración simultánea con medicamentos cuya eliminación dependa íntegramente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que planteen un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrados por vía oral, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina). • Embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

ANEMIA

Se ha notificado la aparición de anemia asociada al tratamiento con PR en la ST 4. La adición de VICTRELIS a PR está asociada a una disminución adicional de las concentraciones de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl en la ST 8 comparado con el tratamiento de referencia. Deben obtenerse hemogramas antes del tratamiento, en las ST 4 y ST 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia. Consultar en la ficha técnica de ribavirina las instrucciones relativas a la reducción de la dosis y/o la interrupción o suspensión de ribavirina.

NEUTROPENIA

La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa 2b y ribavirina tuvo como resultado una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia de Grado 3 - 4 comparado con peginterferón alfa 2b y ribavirina solo. La frecuencia de infecciones graves o que plantean un riesgo vital tiende a ser más alta en el grupo de VICTRELIS que en el grupo control. Por tanto, el recuento de neutrófilos debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma regular. Se recomienda una rápida evaluación y tratamiento de las infecciones.

USO COMBINADO CON PEGINTERFERÓN ALFA 2A EN COMPARACIÓN EL USO COMBINADO CON PEGINTERFERÓN ALFA 2B:

En comparación con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa 2b y ribavirina, la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa 2a y ribavirina se asoció a una mayor tasa de neutropenia (incluyendo neutropenia de grado 4) y a una mayor tasa de infecciones.

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

Se debe tener precaución en pacientes que toman medicamentos que contienen drospirenona y con procesos que les predisponen a la hipercaliemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio. Se debe considerar el uso de otros anticonceptivos.

USO EN PACIENTES CON AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA PREVIA

Basándose en un análisis retrospectivo realizado recalificando a los pacientes en función de su respuesta virológica al tratamiento en ST 4 (usando el período de preinclusión de peginterferón alfa/ribavirina) comparado con el basal, los pacientes con ausencia total de respuesta podrían obtener algún beneficio al añadir VICTRELIS al tratamiento doble. Sin embargo, esto no puede ser cuantificado de forma fiable a partir del análisis retrospectivo. Además, todavía está por

Continúa en el reverso

establecerse el tratamiento óptimo de los pacientes con ausencia total de respuesta y en el futuro podría requerirse una combinación antiviral.

MONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC

Según los resultados de los ensayos clínicos, VICTRELIS no se debe utilizar en monoterapia debido a la elevada probabilidad de que aumente la resistencia si no se usa en combinación con otros tratamientos contra el VHC.

USO EN PACIENTES CON INFECCIÓN SIMULTÁNEA POR EL VIH O AQUELLOS CON GENOTIPOS DEL VHC DISTINTOS AL GENOTIPO 1

No se ha establecido la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con PR, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC o para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipos distintos al genotipo 1.

USO EN PACIENTES CON INFECCIÓN SIMULTÁNEA POR EL VHB, RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS O QUE HAN FRACASADO PREVIAMENTE EL TRATAMIENTO CON UN INHIBIDOR DE LA PROTEASA DEL VHC

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con PR, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la hepatitis B (VHB) y el VHC, en receptores de trasplante de hígado o de otros órganos, o que ha fracasado previamente el tratamiento con VICTRELIS o con otros inhibidores de la proteasa del VHC.

INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4

No se recomienda el uso simultáneo de VICTRELIS con inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína).

USO EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEREDITARIOS RAROS

VICTRELIS contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

EFFECTOS PROARRÍTMICOS

Los datos disponibles justifican la precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (QT prolongado congénito, hipocaliemia).

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

VICTRELIS es un potente inhibidor del CYP3A4/5. La exposición a los medicamentos metabolizados fundamentalmente por el CYP3A4/5 puede aumentar cuando se administra con VICTRELIS, lo que

podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas. VICTRELIS no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450.

Se ha observado que boceprevir es un sustrato in vitro de la P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Existe la posibilidad de que los inhibidores de estos transportadores aumenten las concentraciones de boceprevir; se desconocen las implicaciones clínicas de estas interacciones.

VICTRELIS es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración simultánea de VICTRELIS con medicamentos que inducen o inhiben la actividad del CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a VICTRELIS.

Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos neurolépticos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia, náuseas, cefalea y disgeusia.

Las reacciones adversas muy frecuentes (ocurrieron en $\geq 10\%$ de pacientes) en el tratamiento con VICTRELIS en combinación con PR notificadas durante los ensayos clínicos fueron anemia, neutropenia, disminución del apetito, ansiedad, depresión, insomnio, irritabilidad, mareos, cefalea, tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, sequedad de boca, disgeusia, alopecia, sequedad de piel, prurito, exantema, astralgia, mialgia, astenia, escalofríos, fatiga, pirexia, enfermedad pseudogripal y pérdida de peso.

Los motivos más frecuentes para disminuir la dosis fueron anemia, que ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa 2b y ribavirina que en los que recibieron peginterferón alfa 2b y ribavirina solo.

PLAQUETAS

El recuento de plaquetas era menor en los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS (3%) en comparación con los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa 2b y ribavirina (1%). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia de grado 3 - 4 en comparación con los pacientes no cirróticos.

OTROS HALLAZGOS DE LABORATORIO

La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa 2b y ribavirina se asoció con una mayor incidencia del aumento de ácido úrico, triglicéridos y colesterol total en comparación con peginterferón alfa 2b y ribavirina solo.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO ▲ VICTRELIS 200 mg cápsulas duras **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula dura contiene 200 mg de boceprevir. Excipiente: cada cápsula contiene 56 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA** Cápsula dura. Cada cápsula tiene una cubierta opaca de color amarillo parduzco, con un logotipo de "MSD" impreso en tinta roja, y un cuerpo opaco de color crema con el código "314" impreso en tinta roja. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** VICTRELIS está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que han fracasado al tratamiento previo con interferón y ribavirina

Tabla 1: Directrices sobre la duración del tratamiento empleando un Tratamiento Guiado por la Respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o en los que han fracasado al tratamiento previo con interferón y ribavirina

| | EVALUACIÓN* (Resultados de ARN-VHC [†]) | | ACCIÓN |
|--|---|--------------------------------|--|
| | En la semana de tratamiento 8 | En la semana de tratamiento 24 | |
| Pacientes que no han recibido tratamiento previamente | Indetectable | Indetectable | <i>Duración del tratamiento = 28 semanas</i> Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación Continuar con los tres medicamentos (peginterferón alfa y ribavirina [PR] + VICTRELIS) hasta la finalización del tratamiento en la semana de tratamiento 28 (ST 28) |
| Pacientes que no han recibido tratamiento previamente | Detectable | Indetectable | <i>Duración del tratamiento = 48 semanas</i> Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación Continuar con los tres medicamentos (PR + VICTRELIS) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48. |
| Pacientes que han fracasado al tratamiento previo | Indetectable | Indetectable | <i>Duración del tratamiento = 48 semanas</i> Administrar peginterferón alfa y ribavirina durante 4 semanas, y a continuación Continuar con los tres medicamentos (PR + VICTRELIS) hasta la finalización del tratamiento en la ST 36; y a continuación Administrar peginterferón alfa y ribavirina hasta la finalización del tratamiento en la ST 48 |
| | Detectable | Indetectable | |

*Pautas para la interrupción del tratamiento Si el paciente tiene un ARN del VHC mayor o igual a 100 UI/ml en la ST 12, suspender la pauta de los tres medicamentos. Si el paciente tiene un ARN del VHC detectable confirmado en la ST 24, suspender la pauta de los tres medicamentos. [†]En los ensayos clínicos, el ARN-VHC en plasma se midió con el test COBAS Taqman 2.0 de Roche, con un límite de detección de 9,3 UI/ml y un límite de cuantificación de 25 UI/ml. * Esta pauta ha sido solo experimentada en los pacientes que habían fracasado al tratamiento previo y eran respondedores tardíos (ver sección 5.1).

peginterferón alfa+ ribavirina, seguido de 44 semanas de tratamiento triple con peginterferón alfa + ribavirina + VICTRELIS. (Consultar en la Tabla 1 las pautas para la interrupción del tratamiento para todos los pacientes)

Tabla 2: Datos de interacciones farmacocinéticas 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo

| Medicamentos por área terapéutica | Interacción* (mecanismo de acción teórico, si se conoce) | Recomendaciones relativas a la administración simultánea |
|--|---|--|
| ANTIINFECIOSOS | | |
| Antifúngicos | | |
| Ketoconazol (ketoconazol 400 mg dos veces al día + VICTRELIS 400 mg en dosis única) Itraconazol, posaconazol, voriconazol | boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A No estudiada | Se debe tener precaución cuando boceprevir se combina con ketoconazol o antifúngicos azólicos (itraconazol, posaconazol, voriconazol). |
| Antirretrovirales | | |
| <i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i> | | |
| Tenofovir (tenofovir 300 mg al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día) | boceprevir AUC ↔ 8%** boceprevir C _{max} ↔ 5% boceprevir C _{min} ↔ 8% tenofovir AUC ↔ 5% tenofovir C _{max} ↑ 32% | No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS ni de tenofovir. |
| <i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i> | | |
| Efavirenz (efavirenz 600 mg al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día) | boceprevir AUC ↔ 19%** boceprevir C _{max} ↔ 8% boceprevir C _{min} ↓ 44% efavirenz AUC ↔ 20% efavirenz C _{max} ↔ 11% | Las concentraciones mínimas de VICTRELIS disminuyeron cuando se administró con efavirenz. No se ha estudiado directamente cuáles son las consecuencias clínicas de esta disminución de las concentraciones mínimas de VICTRELIS observada. |
| <i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IP)</i> | | |
| Ritonavir (ritonavir 100 mg al día + VICTRELIS 400 mg tres veces al día) | boceprevir AUC ↔ 19% boceprevir C _{max} ↓ 27% boceprevir C _{min} ↔ 4% | Actualmente no se dispone de datos con ritonavir como refuerzo en combinación con inhibidores de la proteasa. En teoría, no se espera que la combinación de boceprevir con IP/ritonavir produzca interacciones clínicamente significativas. Sin embargo, a la espera de datos adicionales, se prestará especial atención si boceprevir se administra simultáneamente con inhibidores de la proteasa del VIH/ritonavir. |
| <i>Inhibidor de la integrasa</i> | | |
| Raltegravir | No estudiada | Basándose en datos teóricos, no se espera que la combinación de boceprevir y raltegravir produzca interacciones clínicamente significativas. Sin embargo, a la espera de datos adicionales, se prestará especial atención al uso de la combinación. |
| ANTICONCEPTIVOS ORALES | | |
| Drospirenona/Etinilestradiol: (drospirenona 3 mg al día + etinilestradiol 0,02 mg al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día) | drospirenona AUC ↑ 99% drospirenona C _{max} ↑ 57% etinilestradiol AUC ↓ 24% etinilestradiol C _{max} ↔ (drospirenona - inhibición de CYP3A4/5) | Se debe tener precaución en pacientes con condiciones que les predisponen a la hipercaliemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio (ver sección 4.4). En estos pacientes se debe considerar el uso de otros anticonceptivos. |
| SEDANTES | | |
| Midazolam (administración oral) (4 mg en dosis oral única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día) Triazolam (administración oral) | midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (inhibición de CYP3A4/5) Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A4/5) | Está contraindicada la administración simultánea de midazolam y triazolam oral con VICTRELIS (ver sección 4.3). |
| Alprazolam, midazolam, triazolam (administración intravenosa) | Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A4/5) | Se vigilará estrechamente la posible depresión respiratoria y/o sedación prolongada durante la administración simultánea de VICTRELIS con benzodiazepinas por vía intravenosa (alprazolam, midazolam, triazolam). Se considerará el ajuste de la dosis de la benzodiazepina. |
| Inmunosupresores | | |
| Estatinas (por ej., simvastatina y atorvastatina) | No estudiada | Se recomienda vigilancia terapéutica cuando se administre VICTRELIS con simvastatina o atorvastatina, sustratos del CYP3A4/5 con un margen terapéutico estrecho. Algunos pacientes pueden requerir un ajuste adicional de su dosis de estatina cuando se inicia o se suspende VICTRELIS para garantizar unos niveles en sangre clínicamente eficaces. |
| Metadona | No estudiada | Se recomienda vigilancia terapéutica cuando se administre VICTRELIS con sustratos del CYP3A4/5 con un margen terapéutico estrecho. Algunos pacientes pueden requerir un ajuste adicional de su dosis de metadona cuando se inicia o se suspende VICTRELIS para garantizar unos niveles en sangre clínicamente eficaces. |

* Interacción de VICTRELIS con otros medicamentos (variación en el cálculo de la proporción media de VICTRELIS en combinación con el medicamento concomitante/VICTRELIS en monoterapia): ↓ es igual a una disminución en el cálculo de la proporción media >20%; ↑ es igual a un aumento en el cálculo de la proporción media >25%; sin efecto (↔) igual a una disminución en el cálculo de la proporción media del ≤ 20% o un aumento en el cálculo de la proporción media ≤ 25%. ** 0-8 horas

VICTRELIS está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento previo. Ver secciones 4.4 y 5.1 de la ficha técnica extensa. **4.2 Posología y forma de administración** El tratamiento con VICTRELIS debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hepatitis C crónica. **Posología** VICTRELIS debe ser administrado en combinación con peginterferón alfa y ribavirina. Antes de iniciar el tratamiento con VICTRELIS se debe consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y de ribavirina (PR). La dosis recomendada de VICTRELIS es 800 mg administrados por vía oral tres veces al día (TID) con alimentos (una comida o un tentempié). La dosis máxima diaria de VICTRELIS es 2.400 mg. La administración sin alimento podría estar asociada a una pérdida neta de eficacia debido a una exposición subóptima. **Pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o aquellos que han fracasado al tratamiento previo.** Las siguientes recomendaciones de dosificación difieren para algunos subgrupos de la dosificación estudiada en los ensayos clínicos de fase 3 (ver sección 5.1 de la ficha técnica extensa). Todos los pacientes cirróticos y aquellos con ausencia total de respuesta: La duración recomendada del tratamiento es 48 semanas: 4 semanas de tratamiento doble con

Tabla 3: Reacciones adversas de la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina notificadas durante los ensayos clínicos¹ y ²

| Clasificación por órganos o sistemas | REACCIONES ADVERSAS |
|---|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| Frecuentes | Bronquitis*, celulitis*, herpes simple, gripe, infecciones fúngicas orales, sinusitis |
| Poco frecuentes: | Gastroenteritis*, neumonía*, infección estafilocócica*, candidiasis, infección de oído, infección cutánea por hongos, nasofaringitis, onicomicosis, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección cutánea, infección del tracto urinario |
| Raras: | Epiglotitis*, otitis media, septicemia |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) | |
| Raras: | Neoplasia de tiroides (nódulos) |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Muy frecuentes | Anemia*, neutropenia* |
| Frecuentes | Leucopenia*, trombocitopenia* |
| Poco frecuentes: | Diátesis hemorrágica, linfadenopatía, linfopenia |
| Raras: | Hemólisis |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Raras: | Sarcoidosis*, porfiria no aguda |
| Trastornos endocrinos | |
| Frecuentes: | Bocio, hipotiroidismo |
| Poco frecuentes: | Hipertiroidismo |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Muy frecuentes | Disminución del apetito* |
| Frecuentes: | Deshidratación*, hiperglucemia*, hipertrigliceridemia, hiperuricemia |
| Poco frecuentes: | Hipocaliemia*, trastornos del apetito, diabetes mellitus, gota, hipercalcemia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Muy frecuentes: | Ansiedad*, depresión*, insomnio, irritabilidad |
| Frecuentes: | Inestabilidad emocional, agitación, trastornos de la libido, cambios de humor, trastornos del sueño |
| Poco frecuentes: | Agresión*, ideación homicida*, ataque de pánico*, paranoia*, abuso de sustancias*, ideación suicida*, comportamiento anómalo, ira, apatía, estado de confusión, alteraciones del estado mental, inquietud |
| Raras: | Trastorno bipolar*, suicidio consumado*, intento de suicidio*, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, descompensación psiquiátrica |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuentes: | Mareos*, cefalea* |
| Frecuentes: | Hipoestesia*, parestesia*, síncope*, amnesia, alteraciones de la atención, pérdida de memoria, migraña, parosmia, temblores, vértigo |
| Poco frecuentes: | Neuropatía periférica*, trastornos cognitivos, hiperestesia, letargo, pérdida de conciencia, deterioro mental, neuralgia, presíncope |
| Raras: | Isquemia cerebral*, encefalopatía |
| Trastornos oculares | |
| Frecuentes: | Sequedad ocular, exudados retinianos, visión borrosa, deficiencia visual |
| Poco frecuentes: | Isquemia retiniana*, retinopatía*, sensación anómala en el ojo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, dolor ocular, prurito ocular, inflamación ocular, edema palpebral, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular, fotofobia |
| Raras: | Papiledema |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| Frecuentes: | Acúfenos |
| Poco frecuentes: | Sordera*, molestias en el oído, audición alterada |
| Trastornos cardiacos | |
| Frecuentes: | Palpitaciones |
| Poco frecuentes: | Taquicardia*, arritmia, trastornos cardiovasculares |
| Raras: | Infarto agudo de miocardio*, fibrilación auricular*, arteriopatía coronaria*, pericarditis*, derrame pericárdico |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | Hipotensión*, hipertensión |
| Poco frecuentes: | Trombosis venosa profunda*, rubor, palidez, frialdad periférica |
| Raras: | Trombosis venosa |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Muy frecuentes: | Tos*, disnea* |
| Frecuentes: | Epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, congestión del tracto respiratorio, congestión sinusal, sibilancias |
| Poco frecuentes: | Dolor pleurítico*, embolismo pulmonar*, sequedad de garganta, disfonía, aumento de secreciones de las vías respiratorias altas, ampollas orofaríngeas |
| Raras: | Fibrosis pleural*, ortopnea, insuficiencia respiratoria |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Muy frecuentes: | Diarrea*, náuseas*, vómitos*, sequedad de boca, disgeusia, |
| Frecuentes: | Dolor abdominal*, dolor abdominal superior*, estreñimiento*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hemorroides*, molestias abdominales, distensión abdominal, molestias anorrectales, estomatitis aftosa, queilitis, dispesia, flatulencia, glosodinia, úlceras bucales, dolor oral, estomatitis, trastornos dentales |
| Poco frecuentes: | Dolor abdominal inferior*, gastritis*, pancreatitis*, prurito anal, colitis, disfagia, decoloración de las heces, deposiciones frecuentes, hemorragia gingival, dolor gingival, gingivitis, glositis, sequedad labial, odinofagia, proctalgia, hemorragia rectal, hipersecreción salival, sensibilidad dental, decoloración de la lengua, úlceras linguales |
| Raras: | Insuficiencia pancreática |

| | |
|--|--|
| Trastornos hepatobiliares | |
| Poco frecuentes: | Hiperbilirubinemia |
| Raras: | Colecistitis* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Muy frecuentes: | Alopecia, sequedad de la piel, prurito, exantema |
| Frecuentes: | Dermatitis, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, edema periférico, psoriasis, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, lesión cutánea |
| Poco frecuentes: | Reacción de fotosensibilidad, úlcera cutánea, urticaria |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | |
| Muy frecuentes: | Artralgia, mialgia |
| Frecuentes: | Dolor de espalda*, dolor en las extremidades*, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor cervical |
| Poco frecuentes: | Dolor torácico musculoesquelético*, artritis, dolor óseo, inflamación articular, dolor musculoesquelético |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Frecuentes: | Polaquiuria |
| Poco frecuentes: | Disuria, nicturia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | |
| Frecuentes: | Disfunción eréctil |
| Poco frecuentes: | Amenorrea, menorragia, metrorragia |
| Raras: | Aspermia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes: | Astenia*, escalofríos, cansancio*, fiebre*, enfermedad pseudogripal |
| Frecuentes: | Molestias torácicas*, dolor torácico*, malestar*, sensación de cambios de la temperatura corporal, sequedad de mucosas, dolor |
| Poco frecuentes: | Sensación anormal, retraso en la cicatrización, dolor torácico no cardíaco |
| Exploraciones complementarias | |
| Muy frecuentes: | Pérdida de peso |
| Poco frecuentes: | Soplo cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca |

* Incluye reacciones adversas que pueden ser graves según la evaluación del investigador en pacientes de ensayos clínicos ¹ Dado que VICTRELIS se receta con peginterferón alfa y ribavirina, consultar las fichas técnicas respectivas de peginterferón alfa y ribavirina ² No se incluyen reacciones en el lugar de administración ya que VICTRELIS se administra por vía oral.

La duración del tratamiento triple después de las 4 semanas de tratamiento doble no debe ser inferior a 32 semanas. Habida cuenta del riesgo incremental de acontecimientos adversos con VICTRELIS (especialmente anemia); en caso de que el paciente no puede tolerar el tratamiento, se deberá considerar proseguir con 12 semanas de tratamiento doble durante las 12 semanas finales en lugar del tratamiento triple (ver secciones 4.8 y 5.1 de la ficha técnica extensa). **Dosis olvidadas** Si un paciente olvida una dosis y faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, se saltará la dosis olvidada. Si un paciente olvida una dosis y faltan 2 ó más horas para la dosis siguiente, tomará la dosis olvidada con alimentos y reanudará la pauta posológica normal. **Reducción de la dosis** No se recomienda reducir la dosis de VICTRELIS. Si un paciente sufre una reacción adversa grave potencialmente relacionada con peginterferón alfa y/o ribavirina, se debe reducir la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y ribavirina acerca de cómo reducir la dosis y/o suspender la administración de peginterferón alfa y/o ribavirina. VICTRELIS no se debe administrar en ausencia de peginterferón alfa y ribavirina. **Poblaciones especiales Insuficiencia renal** No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Insuficiencia hepática** No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. VICTRELIS no se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VICTRELIS en niños de menos de 18 años. No hay datos disponibles. **Pacientes de edad avanzada** Los ensayos clínicos de VICTRELIS no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años en adelante como para determinar si responden de forma distinta a los más jóvenes. Otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Forma de administración** Se debe despegar la lámina del blíster para sacar las cápsulas duras. VICTRELIS se debe tomar por vía oral con alimentos (una comida o un tentempié). **4.3 Contraindicaciones** VICTRELIS, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado en: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes con hepatitis autoinmune. Administración simultánea con medicamentos cuya eliminación dependa altamente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que planteen un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrados por vía oral, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.5). Embarazo (ver sección 4.6). Para más información, consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y de ribavirina. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Anemia** Se ha notificado la aparición de anemia asociada al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en la Semana de Tratamiento 4. La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa y ribavirina está asociada a una disminución adicional de las concentraciones de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl en la Semana de Tratamiento 8 comparado con el tratamiento de referencia (ver sección 4.8). Deben obtenerse hemogramas antes del tratamiento, en las Semanas de Tratamiento 4 y 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia (ver sección 4.8). Consultar en la ficha técnica de ribavirina las instrucciones relativas a la reducción de la dosis y/o la interrupción o suspensión de ribavirina. **Neutropenia** La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvo como resultado una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia de Grado 3-4 comparado con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo (ver sección 4.8). La frecuencia de infecciones graves o que plantean un riesgo vital tiende a ser más alta en el grupo de VICTRELIS que en el grupo control. Por tanto, el recuento de neutrófilos debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma regular. Se recomienda una rápida evaluación y tratamiento de las infecciones. **Uso combinado con peginterferón alfa-2a en comparación el uso combinado con peginterferón alfa-2b:** En comparación con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2a y ribavirina se asoció a una mayor tasa de neutropenia (incluyendo neutropenia de grado 4) y a una mayor tasa de infecciones. Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa. **Medicamentos que contienen drosipirenona** Se debe tener precaución en pacientes que toman medicamentos que contienen drosipirenona y con procesos que les predisponen a la hipercalcemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio. Se debe considerar el uso de otros anticonceptivos (ver sección 4.5). **Uso en pacientes con ausencia total de respuesta previa** Basándose en un análisis retrospectivo realizado recalificando a los pacientes en función de su respuesta virológica al tratamiento en la semana de tratamiento 4 (usando el período de preinclusión de peginterferón alfa/ribavirina) comparado con el basal, los pacientes con ausencia total de respuesta podrían obtener algún beneficio al añadir VICTRELIS al tratamiento doble. Sin embargo, esto no puede ser cuantificado de forma fiable a partir del análisis retrospectivo. Además, todavía está por establecerse el

tratamiento óptimo de los pacientes con ausencia total de respuesta y en el futuro podría requerirse una combinación antiviral. **Monoterapia con inhibidores de la proteasa del VHC** Según los resultados de los ensayos clínicos, VICTRELIS no se debe utilizar en monoterapia debido a la elevada probabilidad de que aumente la resistencia si no se usa en combinación con otros tratamientos contra el VHC (ver sección 5.1 de la ficha técnica extensa). Se desconoce qué efecto tendrá el tratamiento con VICTRELIS sobre la actividad de los inhibidores de proteasa del VHC administrados con posterioridad, incluido el retratamiento con VICTRELIS. **Uso en pacientes con infección simultánea por el VIH** No se ha establecido la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico. **Uso en pacientes con infección simultánea por el VHB** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la hepatitis B (VHB) y el VHC. **Uso en pacientes receptores de trasplante de órganos** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en receptores de trasplante de hígado o de otros órganos. **Uso en pacientes con genotipos del VHC distintos al genotipo 1** No se ha establecido la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipos distintos al genotipo 1. **Uso en pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VHC** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con VICTRELIS o con otros inhibidores de la proteasa del VHC. **Inductores potentes de CYP3A4** No se recomienda el uso simultáneo de VICTRELIS con inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) (ver sección 4.5). **Uso en pacientes con trastornos hereditarios raros** VICTRELIS contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **Efectos proarrítmicos:** Los datos disponibles (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa) justifican la precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (QT prolongado congénito, hipocalcemia). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** VICTRELIS es un potente inhibidor del CYP3A4/5. La exposición a los medicamentos metabolizados fundamentalmente por el CYP3A4/5 puede aumentar cuando se administra con VICTRELIS, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas (ver Tabla 2). VICTRELIS no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450. Se ha observado que boceprevir es un sustrato *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Existe la posibilidad de que los inhibidores de estos transportadores aumenten las concentraciones de boceprevir; se desconocen las implicaciones clínicas de estas interacciones. VICTRELIS es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración simultánea de VICTRELIS con medicamentos que inducen o inhiben la actividad del CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a VICTRELIS (ver sección 4.4). VICTRELIS, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado cuando se administra simultáneamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que plantean un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrado por vía oral, bepridilo, pimozida, lufefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.3). Boceprevir se metaboliza principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR). En los ensayos de interacción farmacológica realizados con inhibidores de la AKR como diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó hasta niveles clínicamente significativos. VICTRELIS se puede administrar simultáneamente con inhibidores de la AKR. El uso simultáneo de VICTRELIS con rifampicina o anticonvulsivantes (como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina) puede reducir significativamente la exposición plasmática de VICTRELIS. No hay datos disponibles, por tanto, no se recomienda la combinación de boceprevir con estos medicamentos (ver sección 4.4). Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamida y algunos neurolepticos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** VICTRELIS en combinación con ribavirina y peginterferón alfa está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección 4.3). No se han observado efectos en el desarrollo fetal en ratas y conejos (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). No se dispone de datos relativos al uso de VICTRELIS en mujeres embarazadas. Cuando se usa boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los pacientes tratados y sus parejas deben utilizar dos formas efectivas de métodos anticonceptivos. Para más información, consultar la ficha técnica de ribavirina y peginterferón alfa. **Lactancia** Boceprevir o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). Se desconoce si boceprevir se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con VICTRELIS tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad** No hay datos disponibles del efecto de VICTRELIS en la fertilidad humana. Se han observado efectos sobre la fertilidad y en las células de Sertoli en ratas, pero no en ratones y monos. Los datos clínicos (análisis del semen y concentraciones de la inhibina B, [una glicoproteína producida por las células de Sertoli, utilizada como marcador indirecto de la función testicular]) no mostraron evidencia de alteración de la función testicular. Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado efectos de boceprevir o sus metabolitos en la fertilidad, que en el caso de las mujeres, han mostrado ser reversibles (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La combinación terapéutica de VICTRELIS, peginterferón alfa y ribavirina puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y usar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga, mareos, síncope, fluctuaciones de la presión arterial y visión borrosa (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** El perfil de seguridad de la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, representado por 1.500 pacientes aproximadamente, se basó en los datos de seguridad agrupados procedentes de dos ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y de un ensayo clínico en pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo (ver sección 5.1 de la ficha técnica extensa). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia (ver sección 4.4), náuseas, cefalea y disgeusia. Los motivos más frecuentes para disminuir la dosis fueron anemia, que ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina que en los que recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación por Órganos y Sistemas (ver Tabla 3). En cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran por intervalos de frecuencia mediante las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). **Descripción de reacciones adversas específicas Anemia (ver sección 4.4)** Se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina comparado con el 29% de los tratados con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. VICTRELIS se asoció con una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl (ver sección 4.4). Los descensos medios de los valores en la hemoglobina con respecto a los valores basales fueron mayores en los pacientes tratados previamente que en los que nunca habían recibido tratamiento. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron el doble en los pacientes tratados con VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina (26%) que en los pacientes tratados sólo con peginterferón alfa-2b y ribavirina (13%). En ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes que recibieron eritropoyetina para el control de la anemia fue del 43% (667/1.548) de los pacientes en los grupos que contenían VICTRELIS comparado con el 24% (131/547) de los pacientes que sólo recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina. La mayoría de los pacientes con anemia recibieron eritropoyetina cuando los niveles de hemoglobina fueron ≤ 10 g/dl (o 6,2 mmol/l). El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión para el control de la anemia fue del 3% de los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS y $< 1\%$ de los que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. **Neutrófilos (ver sección 4.4)** El porcentaje de pacientes con disminuciones del número de neutrófilos fue mayor en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS que en los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. El porcentaje de pacientes con grados de neutropenia 3-4 (recuento de neutrófilos $< 0,75 \times 10^9/l$) fue mayor en los pacientes tratados con boceprevir (29%) que en los pacientes tratados con placebo (17%), en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina. El 7% por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina presentaron recuentos de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ (neutropenia de grado 4) en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. Ver las especificaciones de la sección 4.4 para el uso combinado con peginterferón alfa-2b. **Plaquetas** El recuento de plaquetas era menor en los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS (3%) en comparación con los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina (1%). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia de grado 3-4 en comparación con los pacientes no cirróticos. **Otros hallazgos de laboratorio** La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa-2b y ribavirina se asoció con una mayor incidencia del aumento de ácido úrico, triglicéridos y colesterol total en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. **4.9 Sobre dosis** Voluntarios sanos han tomado dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos sintomáticos adversos. No existe un antídoto específico para la sobre dosis de VICTRELIS. El tratamiento de la sobre dosis de VICTRELIS consistirá en medidas complementarias generales, como la observación de las constantes vitales y la vigilancia del estado clínico del paciente. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Composición de la cápsula: Lauril sulfato de sodio Celulosa microcristalina Lactosa monohidrato Croscarmelosa de sodio Almidón pregelatinizado Estearato de magnesio Cubierta de la cápsula: Gelatina Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro amarillo (E172) Óxido de hierro rojo (E172) La tinta de impresión roja contiene: Goma laca Óxido de hierro rojo (E172) **5.2 Incompatibilidades** No procede. **5.3 Período de validez** 2 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservación por el fármaco Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservación por el paciente Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) hasta la fecha de caducidad. ó Conservar fuera de la nevera a 30°C o menos durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de caducidad. Después de este período el medicamento debe ser desechado. Conservar en el blister original para protegerlo de la humedad. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Blisteres de policlorotrifluoroetileno transparente/PVC/aluminio que contienen 4 cápsulas duras por cavidad del blister. Cada cavidad del blister está termosellada con una cubierta despegable en una configuración de 3 cavidades de blísteres por tira de blister y envasado. Multienvase que contiene 336 cápsulas duras (4 cajas plegables de 84). **5.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/11/704/001 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 18 julio 2011 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 18 de julio 2011 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **PRECIOS AUTORIZADOS:** VICTRELIS 200 mg cápsulas duras - P.V.L.: 3.024,00 €; P.V.P.: 3.079,91 €; P.V.P.+I.V.A.: 3.203,11 €. **CON RECETA. DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO. EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD SE DISPENSA A TRAVÉS DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA Y SIN CUPÓN PRECINTO.**

ADECUACIÓN DE LA DERIVACIÓN DE PORTADORES DE VHB A LA CONSULTA ESPECIALIZADA

F.M. Fernández-Cano¹, V.M. Aguilar-Urbano¹, N. Montiel-Quezel², J.M. Rosales-Zábal¹, A.M. Sánchez Cantos¹, A. Pérez-Aisa¹, M.A. Romero-Ordóñez¹, J. Gonzalo-Marín¹, F. Rivas-Ruiz³, A. Jiménez-Puente⁴, P. Moreno-Mejías¹, J.M. Navarro-Jarabo¹

¹Unidad de Aparato Digestivo. ²Área Integrada de Laboratorios Clínicos. Unidad de Microbiología. ³Unidad de Apoyo a la Investigación. ⁴Unidad de Evaluación. Hospital Costa del Sol. Marbella.

Resumen

Introducción: La infección por virus B está incrementándose en nuestro entorno debido al incremento de la transmisión por vía sexual y al fenómeno inmigratorio. En nuestra área sanitaria la determinación de la carga viral no está en la cartera de servicios que se ofrece a atención primaria, por tanto puede haber una parte de pacientes infectados que no acceden a consulta especializada por una orientación inadecuada. Nos proponemos como objetivo de este estudio analizar la adecuación de las derivaciones pacientes portadores de VHB y describir las características demográficas estos enfermos.

Material y método: Se analizan los pacientes con serología en la que se detecta HBsAg + solicitadas a servicio de microbiología de Hospital Costa del Sol, centro de referencia de toda el área sanitaria, y los datos demográficos del registro procedente de área de evaluación del mismo centro. El periodo de estudio fue el año 2009. Se analiza perfil serológico, ALT y carga viral (si disponible). Se analiza área de procedencia de los pacientes y derivación a consulta especializada.

Resultados: Se seleccionan 475 pacientes (Hombres 58%, Mujeres 42%), con la siguiente distribución geográfica: 209 españoles (44%), 71 subsaharianos (15%), 67 asiáticos (14%), 52 norteafricanos (11%), 33 procedentes de Europa del este (7%) y 24 sudamericanos (5%). El 17% del total eran HBeAg +. Se excluyen para el análisis 103 que fueron solicitadas en consulta especializada, quedando para el análisis 372 pacientes. De ellos, 292 (78.5%) se diagnosticaron en primaria, 24 (6.5%) en ginecología y 23 (6%) en MI. El resto se remiten entre 10 servicios más. De los 372, se remitieron a consulta especializada sólo 198 (53%), el 37% de ellos con ALT elevada y 63% ALT normal. La carga viral fue detectable en el 58% de pacientes con ALT elevada y en 53% con ALT normal. De los 174 no remitidos, la ALT estaba elevada en el 21%, normal en el resto. De este grupo no se disponía de carga viral para el análisis. Se analizó la influencia de la procedencia geográfica en la derivación a consulta especializada: Se remitieron el 67.1% de españoles diagnosticados, frente al 42% de derivaciones de pacientes inmigrantes (p 0.001).

Conclusiones: Del total de nuestros pacientes portadores de HBsAg, más del 50% lo forma población inmigrante. La determinación de ALT no selecciona pacientes con mayor probabilidad de detectar viremia, por tanto, todos los pacientes portadores de HBsAg deberían ser remitidos a consulta especializada. Considerando que casi la mitad de pacientes no se remiten a consulta, se deberían desarrollar programas más activos de derivación, sobre todo en el colectivo de población inmigrante

CORRESPONDENCIA

F.M. Fernández Cano
fernandezcano@me.com

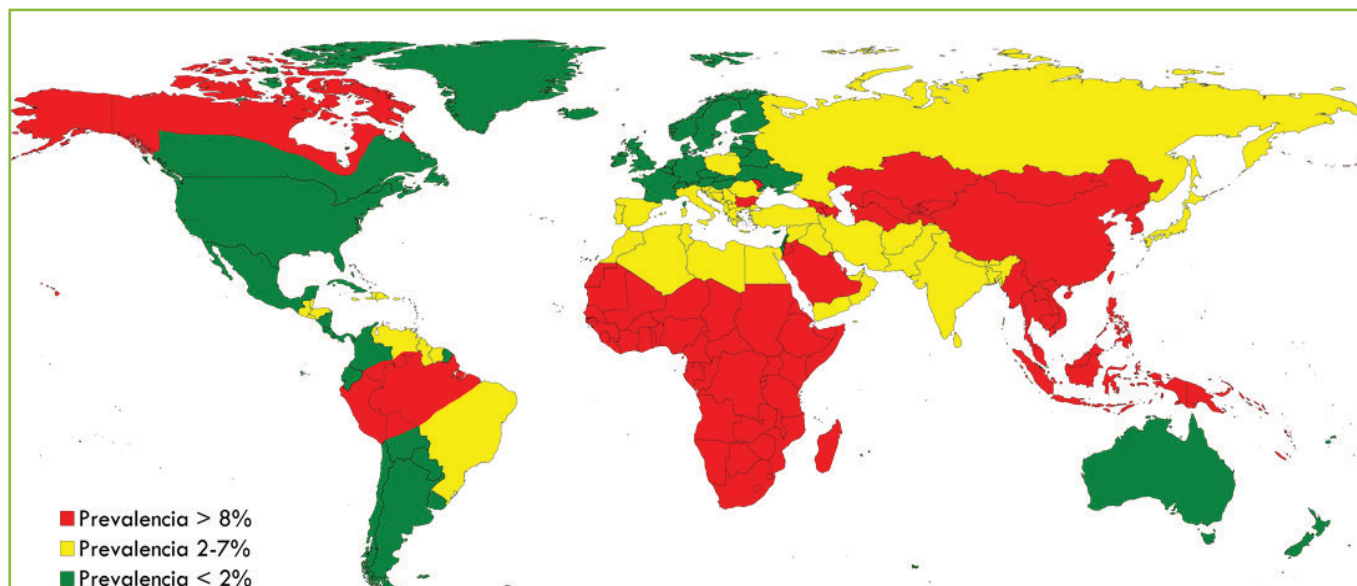


Figura 1

Introducción

La infección por el Virus de la Hepatitis B (VHB) es un problema sanitario de primer orden, ya que se estima que afecta a dos mil millones de personas en todo el mundo¹, de los cuales, aproximadamente 360 millones son portadores crónicos¹, y de éstos, unos 50 millones se encuentran en África². Esta situación se encuentra acentuada al ser una causa frecuente de cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular (CHC). Clásicamente se ha dividido la prevalencia de portadores del antígeno de superficie de la Hepatitis B (HBsAg) en zonas de alta, media y baja prevalencia³ (Figura 1). España está incluida dentro de una zona intermedia². Desde hace algunos años se ha observado en nuestro país un aumento en la prevalencia de portadores de VHB⁴, motivado tanto por un cambio en el perfil inmigratorio, con un notable aumento de la población subsahariana y de la procedente del sudeste asiático, como por un considerable aumento de la vía sexual como puerta de entrada del virus^{5,6}. En nuestra comunidad autónoma la prevalencia de VHB no es bien conocida, y desconocemos el efecto que la inmigración y el incremento de la transmisión sexual están teniendo en el perfil epidemiológico de la infección por VHB.

Otro problema adicional es que hoy en día se considera que hay una población oculta de portadores de VHB que no son suficientemente diagnosticados porque no se derivan desde el ámbito de atención primaria a la consulta especializada. Esto puede ocurrir bien por desconocimiento de la historia natural de la enfermedad, o bien porque no se hace screening a poblaciones de riesgo, entre los que se encuentran los inmigrantes procedentes de zonas endémicas para el virus como el África Subsahariana o el Sudeste Asiático. Una situación que explica este problema es que siendo Atención Primaria el ámbito donde se realizan más diagnósticos de portadores de VHB, no está disponible en su cartera de servicios la cuantificación de la Carga Viral, siendo esta prestación, en nuestra área de influencia, exclusiva de los servicios hospitalarios.

En el Servicio de Microbiología de nuestro hospital se centralizan todas las determinaciones de serología del distrito sanitario Costa del Sol Occidental, y por tanto, disponemos de toda la información sobre las solicitudes de serología de VHB que se realizan en la red pública sanitaria de nuestro distrito. En nuestra zona de influencia, desconocemos el grado de idoneidad con la que son remitidos los portadores de VHB a nuestra consulta especializada, y para ello nos hemos propuesto como objetivo analizar si los pacientes portadores de VHB son derivados de forma adecuada a nuestra consulta, así como las características serológicas y demográficas de estos portadores.

Material y métodos

El objetivo principal ha sido analizar la adecuación de las derivaciones de portadores de VHB, considerando adecuada la remisión de pacientes portadores de HBsAg que presentaban una carga viral detectable y/o elevación de transaminasas. Como objetivos secundarios se consideraron determinar los perfiles serológicos de nuestra población de portadores, las características demográficas y la presencia de portadores activos definidos por presentar DNA positivo (Figura 2).

Para ello se analizaron todas las serologías de VHB remitidas durante el año 2009 al Servicio de Microbiología del hospital Costa del Sol procedentes además del propio hospital, de 10 Centros de Salud del distrito, que incluyen Benalmádena, Fuengirola, Mijas, Marbella, San Pedro de Alcántara y Estepona. El criterio de selección fue la presencia de antígeno de superficie del VHB (HBsAg +), contando las peticiones por número de historia y de registro para evitar duplicidades. Se completó el perfil bioquímico con los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT) determinada en UI/dl, con

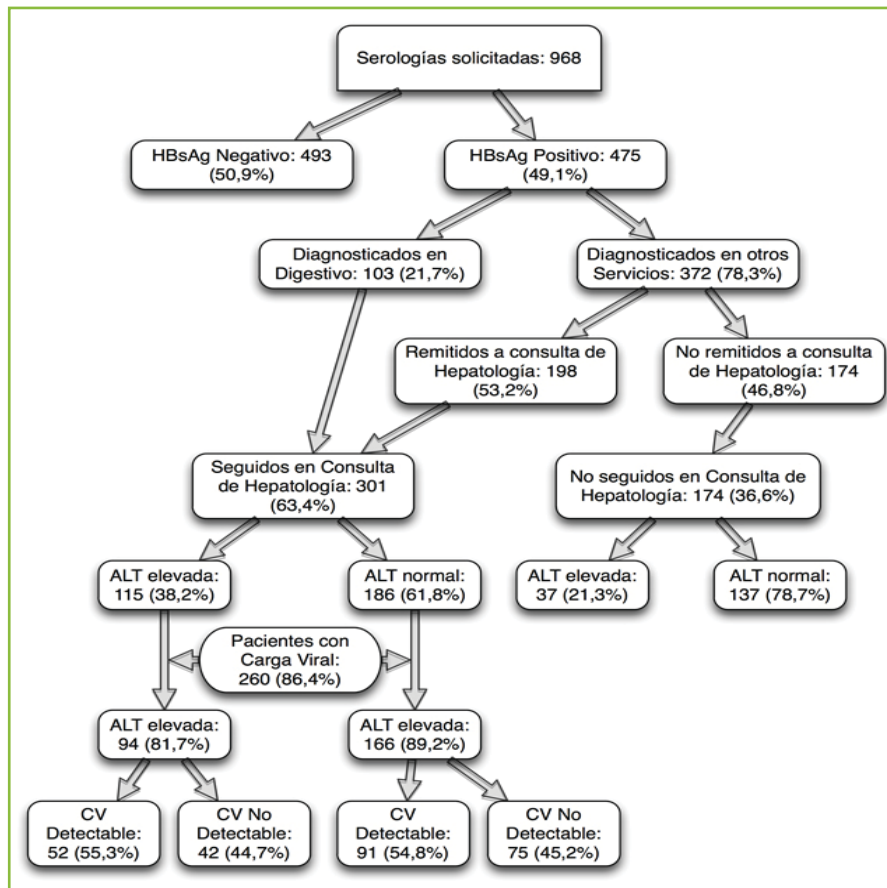


Figura 2

rango normal entre 10-40 UI/dl, y la carga viral determinada por DNA de VHB mediante técnicas de PCR (COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan®) si ésta se encontraba disponible. Los datos demográficos como edad, sexo, nacionalidad y área geográfica de procedencia se obtuvieron a través del registro de datos de la unidad de control de calidad del Hospital Costa del Sol. Se analizó la derivación a nuestra consulta especializada a través del sistema informático de consultas externas y del programa operativo de gestión central de informes, de forma que se pudo identificar qué pacientes fueron derivados y cuáles no lo fueron.

Resultados

De un total de 968 serologías, se seleccionaron para análisis las correspondientes a un total de 475 pacientes, con una edad media de 40.61 años (DE=13.00). 227 hombres (58%) y 198 mujeres (42%). La distribución geográfica se recoge en la **tabla 1**.

La **figura 3** refleja la distribución por servicios de los diagnósticos. Fue Atención Primaria quien con mayor frecuencia realizó el diagnóstico, concretamente en nuestra serie, de las 475 serologías positivas, 292 (61,2%) lo fueron desde los Centros de Salud. Le siguen la Unidad de Aparato Digestivo con 103 solicitudes (21,6%), Ginecología con 24 (5%) y Medicina Interna 23(4,8%). Las 35 restantes se

distribuyen de forma muy dispersa (Servicio de Urgencias, Hematología, Dermatología, Pediatría, Traumatología, Neumología, Unidad de Medicina Intensiva, Análisis Clínicos, Cirugía General y Urología) con un porcentaje inferior al 2% en todos ellos. Por tanto, de los 475 pacientes, 372 (78,3%) fueron diagnosticados en Servicios diferentes del nuestro. De manera global, nos remitieron para estudio a nuestras consultas 198 de estos 372 pacientes (53,2%), mientras que 174 (46,8%) no fueron enviados.

De los 475 pacientes analizados, pudimos rescatar el perfil serológico completo en 466 de ellos (98,1%). De éstos, 81 (17.4%) eran HBeAg + y 410 (88%) eran HBeAc+. Es destacable que de los 81 pacientes que tuvieron el HBeAg positivos, 60 de ellos (74.1%) fueron pacientes que se diagnosticaron en Servicios diferentes al nuestro, y de estos 60, sólo 32 (53.3%) fueron remitidos a nuestro Servicio, quedando casi la mitad de estos pacientes (28 de los 60) sin seguimiento en nuestras consultas.

Si definimos como pacientes con Hepatitis Crónica por VHB a los que tienen hipertransaminasemia, tenemos un total de 152 pacientes (32% del total) que cumplen este criterio, de los cuales el 25% (38 pacientes) no tienen seguimiento en un Servicio de Atención Especializada. Si desglosamos estos datos por zona geográfica de procedencia, vemos que los pacientes del África Subsahariana tienen una prevalencia del 12,5% de Hepatitis Crónica por VHB (9 de 63 pacientes), los del Sudeste Asiático una prevalencia del 23,1%, en el Norte

Tabla 1. Distribución geográfica

| Sur de Europa* | 211 (44.4%) |
|---------------------------------|-------------|
| África Subsahariana | 72 (15.2%) |
| Sudeste Asiático | 65 (13.7%) |
| Norte de África | 54 (11.4%) |
| Europa del Este | 35 (7.4%) |
| Centro y Sur de América | 26 (5.5%) |
| Centro y Norte de Europa | 11 (2.3%) |
| Oriente Medio | 1 (0.2%) |

* Sur de Europa incluye a los pacientes de nacionalidad española.

de África este dato alcanza el 16%, siendo del 38,4% en el Sur de Europa. La prevalencia de Hepatitis B Crónica en las distintas zonas geográficas analizadas en nuestro estudio se encuentra reflejada en la **tabla 2**.

De los 301 pacientes que están en seguimiento por Digestivo (los 198 remitidos desde otros servicios y los 103 diagnosticados en nuestra unidad), 115 (38,2%) han tenido unos niveles de ALT elevados. Si analizamos por separado a los pacientes remitidos a la Consulta de Atención Especializada, de los 198, un 37,4% (74 pacientes) presentaban niveles elevados de transaminasas. De los 174 que no se derivaron, fueron 37 (21,3%) los que tuvieron cifras elevadas de ALT. Estos datos están reflejados en la **tabla 3**.

Disponemos de la carga viral de 260 pacientes (86,4%) de los 301 pacientes seguidos en nuestras Consultas Externas. La **tabla 4** es una tabla de contingencias en la que se analiza la carga viral en relación con los niveles de ALT. En ella podemos ver cómo la ALT ni predice ni descarta a los

Tabla 2. Niveles de ALT en función del lugar de procedencia

| | GPT Normal | GPT Elevada | Total de Ptes. | % de Pacientes con GPT elevada |
|---------------------------------|------------|-------------|----------------|--------------------------------|
| Sur de Europa* | 125 | 81 | 211 | 38,4% |
| África Subsahariana | 63 | 9 | 72 | 12,5% |
| Sudeste Asiático | 50 | 15 | 65 | 23,1% |
| Norte de África | 45 | 9 | 54 | 16% |
| Europa del Este | 22 | 13 | 35 | 37,1% |
| Centro y Sur de América | 15 | 11 | 26 | 42,3% |
| Centro y Norte de Europa | 3 | 8 | 11 | 72,7% |
| Oriente Medio | 0 | 1 | 1 | 100% |

pacientes con DNA detectable. Por tanto, asumimos que de los 174 pacientes no remitidos a nuestra consulta, un 54% aproximadamente, con ALT normales, tendrán DNA detectable.

También analizamos la carga viral en relación a la edad, el sexo, la serología (HBeAg y HBeAc) y la zona geográfica de procedencia sin poder encontrar ninguna asociación entre la carga viral y estas variables.

Por último, en la **tabla 5** hemos analizado la derivación y seguimiento de pacientes a nuestras consultas diferenciando dos grupos: españoles y extranjeros. De los pacientes diagnosticados fuera de nuestra unidad, llegan a nuestras consultas el 67% de los pacientes de nacionalidad española, mientras que sólo lo hacen el 41,9% de los extranjeros, siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$)

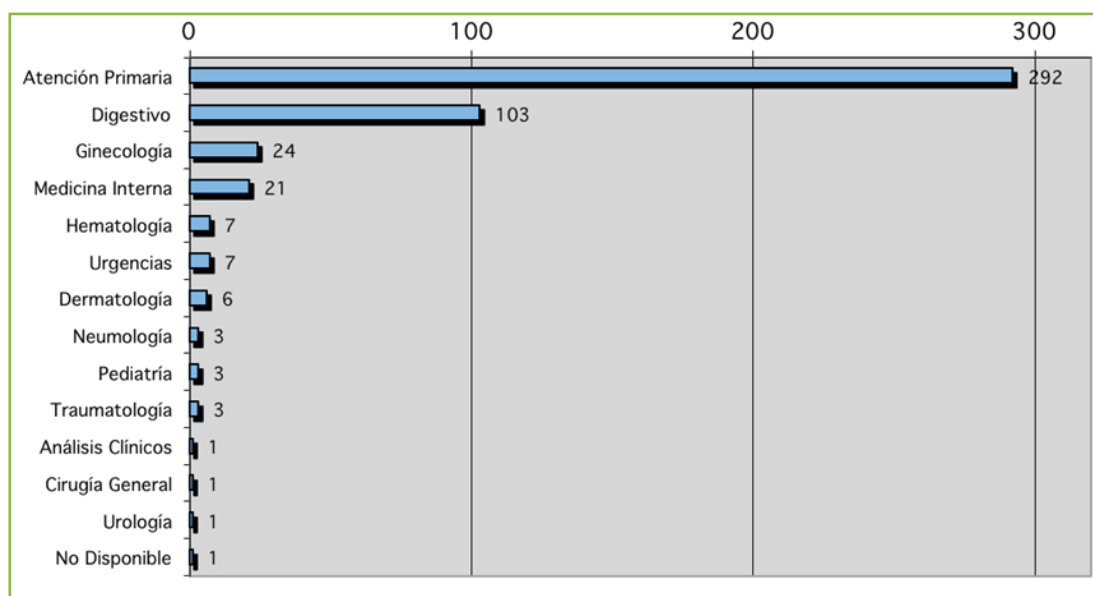


Figura 3

Tabla 3. Comparativa Remitidos y niveles de ALT

| | Remitidos | No Remitidos | Total |
|-------------|-------------|--------------|-------|
| ALT Normal | 124 (62,6%) | 137 (78,7%) | 261 |
| ALT Elevada | 74 (37,4%) | 37 (21,3%) | 111 |
| Total | 198 | 174 | 372 |

Tabla 4. Comparativa Carga Viral y niveles de ALT

| | CV No detectable | CV detectable | Total |
|-------------|------------------|---------------|-------|
| ALT Normal | 75 (64,1%) | 91 (63,6%) | 166 |
| ALT Elevada | 42 (35,9%) | 52 (36,4%) | 94 |
| Total | 117 | 143 | 260 |

Tabla 5. Comparativa entre nacionalidad y remisión a nuestras consultas.

| | No Remitido a Digestivo | Remitidos a Digestivo | Total |
|-------------|-------------------------|-----------------------|-------|
| Españoles | 55 | 112 | 167 |
| Extranjeros | 119 | 86 | 205 |
| Total | 174 | 198 | 372 |

Discusión

Los datos de nuestro estudio muestran una prevalencia global, en la población portadora del HBsAg, de Hepatitis Crónica por VHB, definido por elevación de transaminasas, del 32%, lo que resulta algo superior a la publicada en otros estudios epidemiológicos realizados en Cataluña, Almería y Madrid, que oscila entre el 6 y el 27%^{5, 9, 10}. Esto está probablemente en relación a que en nuestro estudio, a diferencia de éstos, se analizan a todos los pacientes y se incluyen de diferentes zonas geográficas, incluyendo España y otros países europeos donde, al producirse la infección a edades más tardías, la inmunotolerancia de los individuos es menor. De hecho, si estratificamos los datos por zona geográfica de procedencia (**Tabla 2**) los resultados son similares a los publicados en estudios previos.

Del análisis de nuestros datos podemos concluir que la derivación de portadores del VHB es insuficiente ya que casi la mitad (46,8%) no fueron remitidos a pesar de que el 22% presentaban una ALT elevada.

Por otro lado este es el primer estudio en el que se intentan definir criterios de idoneidad de remisión de pacientes portadores de HBsAg. A pesar de que hay estudios que apuntan a una relación directa entre los niveles de ALT y la carga viral del VHB¹¹⁻¹², en los pacientes de nuestro ámbito, tal como hemos presentado en los resultados, no hemos podido encontrar ninguna relación entre los niveles de ALT y la carga viral. Por este motivo creemos necesario la remisión de todos los pacientes a una consulta de Atención Especializada. En este sentido, puesto que son los Médicos de Atención Primaria quienes más diagnostican a los portadores crónicos del VHB,

sería interesante implantar programas formativos en Centros de Salud para concienciar a estos profesionales del problema que suponen los pacientes portadores crónicos del VHB y de la necesidad de un seguimiento en una consulta especializada.

Está descrito que los genotipos A y D son los más frecuentes en los países occidentales, así como en la cuenca mediterránea, mientras que el genotipo predominante en el África Subsahariana es el E. Por este motivo sería interesante realizar un estudio incluyendo la prevalencia de los distintos genotipos en diferentes poblaciones para confirmar el hecho de un aumento de la transmisión horizontal del virus, probablemente por contactos sexuales interracial¹³.

Por otro lado, atendiendo a los resultados obtenidos, hay un 36,6% de pacientes portadores de VHB que, al no ser vistos en la consulta de atención especializada, no se les ha podido determinar la carga viral y por tanto no es posible conocer si precisan o no tratamiento. Si extrapolamos los datos de las 260 cargas virales solicitadas durante 2009 en nuestra unidad, aproximadamente el 55% de estos pacientes presentarán una carga viral detectable, es decir, de los 174 pacientes portadores del VHB que no están seguidos en nuestras consultas, aproximadamente 96 necesitarían seguimiento de la enfermedad.

Respecto de los pacientes remitidos a nuestra consulta, constatamos que, de manera significativa, llegan más los pacientes nacionales que los extranjeros. En el estudio realizado no nos hemos centrado en analizar este problema, y desconocemos si realmente son enviados a nuestra consulta con mayor frecuencia los pacientes españoles o si, por el contrario, desde Atención Primaria se derivan el mismo porcentaje y por otros motivos (movilidad geográfica, recursos económicos, conciencia de enfermedad, etc.) los pacientes extranjeros acuden en menor proporción a nuestras consultas. Desconocemos, en este sentido, si en el resto de patologías e incluso en el resto de Servicios, esto es un dato común o si se restringe sólo a nuestro ámbito de estudio

Conclusiones

La tercera parte de los pacientes portadores de VHB no se encuentran en seguimiento en la consulta habilitada específicamente en nuestra unidad para el seguimiento de la patología hepática. Según nuestros datos, los pacientes de nacionalidad española se remiten a nuestras consultas con mayor frecuencia que la población extranjera, sin haber entrado a valorar las razones que motivan este hecho. En el estudio actual no hemos encontrado ninguna variable capaz de predecir con algún grado de fiabilidad qué pacientes van a tener una carga viral elevada y cuáles la tienen indetectable. En este sentido el único método que disponemos para evaluar qué pacientes precisan un seguimiento más estrecho es la determinación de la Carga Viral. Por este motivo, creemos que todos los pacientes portadores del virus B, independientemente de su serología o de la movilización o no de las enzimas de citólisis, deberían de ser remitidos a la consulta de hepatología disponible en nuestra Unidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO - World Health Organization 2004. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 79: 255-263.
2. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;2:97-107
3. Kurbanov, F., Tanaka, Y., & Mizokami, M. (2010). Geographical and genetic diversity of the human hepatitis B virus *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 40(1), 14–30. doi:10.1111/j.1872-034X.2009.00601.
4. Liaw et al. The natural history of chronic HBV infection and geographical differences. *Antivir Ther (Lond)* (2010) vol. 15 Suppl 3 pp. 25-33
5. Valerio et al. Seroprevalencia de marcadores de hepatitis crónica vírica en 791 inmigrantes recientes en Cataluña, España. Recomendaciones de cribado y de vacunación contra la hepatitis B. *Revista clínica española* (2008) vol. 208 (9) pp. 426-431
6. Belza, M., Clavo, P., Ballesteros, J., Menéndez, B., Castilla, J., Sanz, S., Jerez, N., et al. (2004). Condiciones sociolaborales, conductas de riesgo y prevalencia de infecciones de transmisión sexual en mujeres inmigrantes que ejercen la prostitución en Madrid. *Gac Sanit*, 18(3), 177–183.
7. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Procesos. Hepatitis víricas. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/procesos/docs/Hepatitis%2520v%25C3%25ADricas%2520%5B1%5D.pdf>
8. Junta de Andalucía. Instituto de Estadística de Andalucía. Consejería de Economía, Innovación y Ciencia. Estadística de Variaciones Residenciales en Andalucía 2009. Movimientos migratorios EXTERNOS con el extranjero por sexo, lugar de procedencia/destino, según nacionalidad y lugar de nacimiento. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es:9002/vares/ampliadas/2009/tab/EVR09_ME_EP04.xls
9. Salas, J., Vázquez, J., Cabezas, T., Lozano, A. B., & Cabeza, I. (2011). [Hepatitis B virus (HBV) infection in Sub-Saharan immigrants in Almería (Spain)] *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 29(2), 121–123. doi:10.1016/j.eimc.2010.07.013
10. Hadziyannis, S. J. (2011). Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries. *Journal of Hepatology*, 55(1), 183–191. doi:10.1016/j.jhep.2010.12.030
11. Nita, M. E., Gaburo, N., Cheinquer, H., L'Italien, G., Affonso de Araujo, E. S., Mantilla, P., Cure-Bolt, N., et al. (2009). Patterns of viral load in chronic hepatitis B patients in Brazil and their association with ALT levels and HBeAg status *Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology*, 8(4), 339–345. (Artículo en Coreano, sólo Abstract)
12. Nita, M. E., Gaburo, N., Cheinquer, H., L'Italien, G., Affonso de Araujo, E. S., Mantilla, P., Cure-Bolt, N., et al. (2009). Patterns of viral load in chronic hepatitis B patients in Brazil and their association with ALT levels and HBeAg status *Annals of hepatology : official journal of the Mexican Association of Hepatology*, 8(4), 339–345.
13. Custer, B., Sullivan, S. D., Hazlet, T. K., Iloeje, U., Veenstra, D. L., & Kowdley, K. V. (2004). Global epidemiology of hepatitis B virus. *Journal of clinical gastroenterology*, 38(10 Suppl 3), S158–68.
14. Echevarría JM, León P. Hepatitis B virus genotypes identified by a Line Probe Assay (LiPA) among chronic carriers from Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:452–4.

De día y de noche

Almax[®] Forte + IBP's, ACIDEZ BAJO CONTROL LAS 24 HORAS^(1,2,3)



Soluciones pensando en ti

EVOLUCIÓN EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCIÓN POR HELICOBACTER CON PAUTAS OCA DE PRIMERA LÍNEA

M.C. López-Vega, M.A. Romero-Ordoñez, M. González-Bárceñas, R. Rivera-Irigoín, N. Fernández-Moreno, A. Moreno-García, A. Pérez-Aisa, J.M. Navarro-Jarabo

Servicio de aparato Digestivo. Empresa pública Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Resumen

Introducción y objetivos: La erradicación de la infección por helicobacter pylori (Hp) sigue siendo un problema sanitario. El éxito del tratamiento depende de dos factores fundamentales: adherencia al mismo, y resistencias de la bacteria a los antibióticos. En los últimos años se está describiendo un aumento de la resistencia de Hp a claritromicina, que es el antibiótico de referencia en las pautas de primera línea. Las guías clínicas consideran que un régimen de primera línea es eficaz cuando la erradicación está en torno al 80%.

Nos proponemos analizar si ha habido diferencias en nuestras tasas de erradicación con pautas omeprazol, amoxicilina y claritromicina (OCA) de primera línea en un periodo de 10 años.

Material y método: Se analizan tratamientos de primera línea (pacientes naïve) con pauta OCA. Información de los resultados de nuestro registro histórico del período 2000-2002 y los registros obtenidos en los primeros meses de 2011, todos ellos analizados mediante test de aliento.

Resultados: En el período 2000-2002 se recogieron 386 pacientes, de los que 373 fueron tratados con pauta OCA, con una eficacia global erradicadora de 77.2%. En el período actual se recogieron 365, de los que 351 fueron tratados con OCA, con una eficacia global erradicadora de 79.7%.

Conclusión: En los últimos 10 años no hemos tenido un cambio significativo en la tasa de erradicación de la infección por Hp con los regímenes de tratamiento con OCA de primera línea.

Palabras claves: helicobacter pylori, tasa de resistencia a antibióticos, tratamiento con OCA.

Introducción

La infección por helicobacter pylori constituye un problema sanitario¹, con una alta prevalencia a nivel mundial, estimándose que más del 50% de la población en todo el mundo presenta la infección². La alta prevalencia de la infección ha permitido desarrollar distintas guías clínicas de salud pública³. Desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas enfermedades digestivas como la gastritis crónica, la enfermedad ulcerosa péptica, el linfoma Malt y el adenocarcinoma gástrico, por lo que definir claramente cuál es el mejor tratamiento farmacológico presenta gran relevancia clínica⁴.

CORRESPONDENCIA

María del Carmen López Vega
C/ Los Aguacates 16, nº 9
29014 Málaga
Teléfono 620764137

malove29@hotmail.es

El cumplimiento terapéutico y la aparición de resistencias antibióticas son los dos determinantes principales de la eficacia del tratamiento de la infección por Hp, por ello, las pautas de tratamiento pueden verse modificadas en un futuro próximo por el aumento de las resistencias a macrólidos y quinolonas secundarias al amplio uso de estos fármacos en la población general¹, en nuestro medio datos preliminares apuntan una tasa de resistencia de más de 25%⁵. No se han detectado por el momento resistencias significativas a otros antibióticos como amoxicilina o tetraciclinas. Por otro lado, aunque el Hp es a menudo resistente in vitro a los nitroimidazoles, el tratamiento prolongado y a dosis altas con estos fármacos consigue la curación de la infección in vivo incluso en pacientes infectados por cepas resistentes⁶. Además, tras el fracaso de un tratamiento erradicador que incluye un macrólido, habitualmente claritromicina, prácticamente el 100% de las cepas supervivientes son resistentes a dicho antibiótico, por tanto, repetir un segundo tratamiento utilizando el mismo antibiótico resulta habitualmente ineficaz al igual con el uso de las quinolonas (levofloxacino). Por el contrario, es razonable utilizar repetidamente la amoxicilina, las tetraciclinas o incluso el metronidazol, dado que continúan siendo eficaces^{7,8}.

En el consenso de Maastricht III, se reconoce a la terapia triple con OCA como la terapia de primera línea para la erradicación del Hp⁶. Cuando se inició la terapia triple en los años 90, los primeros estudios mostraron una tasa de erradicación por encima del 90%. Sin embargo, estas cifras han disminuido con el tiempo, es así que estudios recientes muestran tasas de erradicación entre 75-80%^{9,10}. Las tasas de erradicación son variables según la región, esta variabilidad en algunas poblaciones se debe a la tasa de resistencia a los macrólidos. Por tanto, si las tasas locales de resistencia de Hp a claritromicina son altas (>15-20%) o bien la triple terapia obtiene tasas de curación inaceptablemente bajas (<80% "por intención de tratar"), deben evaluarse otras opciones de primera línea. Las alternativas al tratamiento triple con claritromicina son las siguientes: a) terapia cuádruple clásica incluyendo bismuto, b) terapia cuádruple "secuencial" y c) terapia cuádruple "concomitante".

La terapia cuádruple "secuencial" consiste en una fase de inducción de 5 días con un tratamiento dual (un inhibidor de la bomba de protones (IBP) y amoxicilina), seguido inmediatamente por una terapia triple durante 5 días (IBP, claritromicina y metronidazol).

La terapia cuádruple "concomitante" consiste en la administración concomitante del IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol^{1,8,11,12}.

Dado esto surge el objetivo principal de nuestro estudio: si ha habido diferencias en las tasas de erradicación en un período de 10 años, y por tanto, si nos tenemos que plantear modificar nuestra primera línea de tratamiento, considerando que un régimen de primera línea es eficaz cuando ofrece una erradicación en torno al 80%.

Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo de pacientes naïve tratados con pauta OCA de primera línea. La información se obtiene de nuestro registro histórico del período 2000-2002 y los registros obtenidos en los primeros meses de 2011, donde se analizó la eficacia de todos los regímenes de tratamiento que se controlaron por test de aliento. Se analizan variables como edad, sexo, tipo de lesión, y duración de tratamiento, que puedan influir en el resultado final. La información se extrae revisando la historia clínica en el sistema de gestión informatizada de historias de nuestro hospital.

Análisis estadístico: se realizó un análisis descriptivo de las variables contempladas en el estudio, calculándose para las variables cuantitativas la media y la desviación estándar, y para las variables cualitativas se incluyeron las frecuencias absolutas y porcentajes de cada categoría. El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SPSS/PC versión¹⁹.

Resultados

En el primer periodo 2000-2002 se recogieron 386 pacientes, de los que 373 fueron tratados con OCA, con una eficacia global de respuesta al tratamiento de 77.2%. Fueron tratados con OCA 7 (7 días de tratamiento) el 29.5% de los pacientes con una tasa de respuesta del 75.5% y con OCA 10 (10 días de tratamiento) el 70.5% de los pacientes con una tasa de respuesta del 78.7%.

En el periodo 2011, de un total de 365 pacientes recogidos, 351 fueron tratados con OCA, con una eficacia global de respuesta al tratamiento de 79.7%. Fueron tratados con OCA 7 el 9% de los pacientes con una tasa de respuesta del 71.4% y con OCA 10 el 91% de los pacientes con una tasa de respuesta del 80.7%. Ninguna de las variables (edad, sexo, lesión, ni duración de tratamiento con OCA) se relacionaron con mayor erradicación (**Tablas 1 y 2**). Las tasas de erradicación comparativas entre los dos periodos se exponen en la **figura 1**. (Datos no publicados).

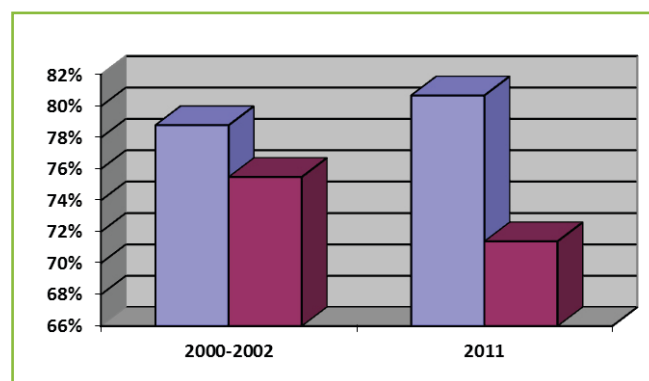


Figura 1

Tasas de erradicación de Hp con OCA en los dos periodos.

Tabla 1. Tasas de erradicación en 2011 en relación a duración de tratamiento.

| | Erradicación% | Global* | Relación OCA7/OCA10 |
|-------------|----------------------|------------------------|---------------------|
| 2011 | Oca 7: 71,4% | N:351 79.7% | N:35/316 |
| | Oca 10: 80,7% | | 9%/96% |

Discusión

La combinación de un IBP junto con claritromicina y amoxicilina ha sido la terapia más ampliamente utilizada en nuestro país. Desde la I Conferencia de Consenso Española sobre la infección por Hp¹³, se han publicado múltiples datos que la reafirman como pauta de primera elección¹. Pueden utilizarse indistintamente cualquiera de los IBP dentro de las terapias triples con dos antibióticos, pues en varios estudios se demuestran la similar eficacia¹⁴⁻¹⁶.

En relación a la duración del tratamiento, 7 días es la duración más coste efectiva de las terapias triples para realizar tratamiento erradicador en pacientes ulcerosos. Sin embargo, las pautas de 10 días han demostrado ser más coste efectiva en nuestro medio en pacientes con dispepsia funcional; por lo tanto, la duración de 10 días tendría también una mejor relación coste-beneficio en la estrategia test and treat, ya que la mayoría de los pacientes incluidos en dicha estrategia serán dispépticos funcionales¹⁷. En nuestro estudio se aprecia que en los últimos 10 años hemos incrementado nuestra tendencia a usar regímenes prolongados de 10 días sin significación estadística en una mayor tasa de erradicación (datos no publicados).

La eficacia de la mencionada terapia triple con claritromicina parece ir en descenso y, recientemente, se han publicado diversos estudios, en los que la tasa de erradicación se encuentra por debajo del 80% (que es la cifra que, por consenso, se considera como mínimo a alcanzar por un tratamiento erradicador para poder considerarse eficaz). Un estudio español (Calvet) en que se incluyen 237 pacientes tratados con la terapia triple clásica muestra una tasa de erradicación del 76%, esta cifra es similar en varios estudios en los que los porcentajes de éxitos habituales en los Estados Unidos, Europa y algunas partes de Asia son inaceptablemente bajos. Este descenso en la eficacia de las terapias basadas en claritromicina puede ser debido, al menos en parte, al incremento en la tasa de resistencia de Hp frente a dicho antibiótico. Sin embargo, la triple terapia clásica muestran una tasa de erradicación en torno al 86% en Taiwan, Hong Kong y Japón¹⁸.

Por ello, y con el fin de mejorar la eficacia del tratamiento erradicador, se está evaluando otras opciones de tratamiento como primera línea¹⁹.

La terapia cuádruple clásica ha obtenido como tratamiento de primera línea resultados similares a los de la triple terapia, tanto en eficacia como en seguridad²⁰. Un reciente estudio clínico aleatorizado realizado en 39 centros

Tabla 2. Variables en relación a la tasa de erradicación (no estadísticamente significativa).

| | Test NEGATIVO postterapia | Test POSITIVO postterapia |
|---------------------|---------------------------|---------------------------|
| EDAD Mediana | 50 (36,5-61) | 49 (40,2-57) |
| Sexo | | |
| Hombre | 128 (82,1%) | 28 (17,9%) |
| Mujer | 163 (78%) | 46 (22%) |
| Causa | | |
| Gastritis crónica | 191 (78,9%) | 51 (21,1%) |
| Úlcera péptica | 97 (80,8%) | 23 (19,2%) |
| Otros | 2 (100%) | 0 (0%) |

Europeos ha comparado la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 10 días con una cápsula con omeprazol más tres componentes (subcitrato de bismuto, metronidazol y tetraciclina) conformando la terapia cuádruple, frente a 7 días de omeprazol, amoxicilina y claritromicina (tratamiento estándar) y sus resultados indican que la terapia cuádruple puede ser considerada de primera línea en vista de la creciente prevalencia de resistencia a la claritromicina²¹.

La terapia cuádruple "secuencial", introducido en Italia hace unos 8 años, no puede considerarse una terapia nueva ya que utiliza fármacos ampliamente conocidos y con indicación aprobada para la erradicación de Hp. Sin embargo, la estrategia de administración si es innovadora. Los resultados iniciales como los estudios de Zullo, Moayyedi y Gatta fueron satisfactorios, con tasas de erradicación significativamente superiores a las de la terapia triple¹⁹. Una reciente revisión sistemática y metaanálisis en la que se incluyeron los estudios que comparaban la terapia cuádruple "secuencial" frente a la triple terapia clásica identificó 23 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 4.584 pacientes tratados. El análisis global demostró que la terapia cuádruple "secuencial" era significativamente más eficaz que la triple terapia clásica (89% vs. 75% en el análisis "por intención de tratar"). No obstante, los resultados fueron heterogéneos y 8 estudios no demostraron diferencias significativas entre ambas terapias. En un estudio inicial realizado en nuestro medio mostró una eficacia inferior al 90%^{22, 23}. Recientemente, un segundo estudio español, ha confirmado estos datos: aunque la terapia cuádruple "secuencial" fue más eficaz que la triple clásica, los resultados fueron subóptimos, con cifras de erradicación de tan sólo el 77%²⁴.

Por otra parte, una revisión sistemática de la literatura incluyendo los estudios que habían administrado IBP, amoxicilina, claritromicina y nitroimidazol concomitantemente en lugar de secuencialmente ha demostrado que con tan sólo 5 días de tratamiento (la mitad de los que precisa la terapia cuádruple "secuencial") se puede lograr una tasa de erradicación del 90%^{25, 26}. El estudio prospectivo español de Molina Infante ha evaluado la eficacia del tratamiento cuádruple "concomitante" en un área geográfica donde previamente había sido ineficaz la terapia cuádruple "secuencial" (tasa de erradicación del 77%) y ha logrado una tasa de curación de aproximadamente el 90% ("por intención de tratar"), pero

actualmente se dispone de muy pocos datos para apoyar esta terapia frente a cepas de Hp resistentes a la claritromicina²⁷.

Por tanto, la ventaja del tratamiento secuencial sobre el estándar debería confirmarse en distintos países antes de recomendar un cambio generalizado en la terapia de primera elección¹⁹ y no se debe olvidar la regla de oro: utilizar la terapia que funcione localmente⁵, más teniendo en cuenta los resultados subóptimos de la terapia secuencial en nuestra región (datos no publicados).

Conclusiones

En nuestro estudio se demuestra que en los últimos 10 años no hemos tenido un cambio significativo en la tasa de erradicación de la infección por Hp con los regímenes de tratamiento OCA de primera línea. Las cifras de erradicación obtenidas son consideradas como aceptables según las guías clínicas de consenso, y por tanto, no debemos plantearnos un cambio en nuestra práctica clínica, aunque se podría plantear dicho cambio, tanto en cuanto se demuestre una mayor tasa de erradicación con otras líneas de tratamiento (datos no publicados).

BIBLIOGRAFÍA

1. Monés J, Gisbert JP, Borda F, Domínguez Muñoz E. Indicaciones, métodos diagnósticos y tratamiento erradicador de H. Pylori. Recomendaciones de la II Conferencia Española de Consenso. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 348-74.
2. Cave Dr. Transmission and epidemiology of helicobacter pylori. *Am J Med* 1996; 20: 12-17.
3. Frenck RW Jr, Clemens J. Helicobacter in the developing world. *Microb Infect* 2003; 5: 705-13.
4. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 1175-86.
5. Molina Infante J, Gisbert JP. Levofloxacin in first time eradication regimens for Helicobacter pylori: better test antibiotic susceptibility before treating. *Gut* 2011; 60: 1605.
6. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56:772-81.
7. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con H. pylori: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (3): 189.
8. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2010; 363:595-6; author reply 6.
9. O Connor A, Gisbert J, O Morain C. Treatment of helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 2009; 14 (Suppl 1): 46-51.
10. Jassen MJ, Van Oijen AH, Verbeek AI, et al. A systematic comparison of triple therapies for treatment of helicobacter pylori infection with proton pump inhibitor/ ranitidine bismuth citrate plus clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 613-624.
11. Graham DY, Fischbach L. Helicobacter pylori treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143-53.
12. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut* 2004; 53:1374-84.
13. Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Tratamiento erradicador de H. pylori. Recomendaciones de la Conferencia Española de Consenso. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 185-95.
14. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Pantoprazole based therapies in H.pylori eradication: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 89-99.
15. Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Pajares JM. Systematic review: rabeprazole-based therapies in H. pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:751-64.
16. Gisbert JP, Pajares JM. Esomeprazole-based therapy in H. pylori eradication: a metanalysis. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 253-9.
17. Calvet X, Ducons J, Bujanda L, Bory F, Montserrat A, Gisbert JP. Seven vs ten days of rabeprazole triple therapy for H. pylori eradication: a multicenter randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1696-701.
18. Corti R, Doweck J, Schenome L, Améndola R, Giordano R. Terapéutica de la infección por Helicobacter pylori en el 2008. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73: 93-105.
19. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44:313-25.
20. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating Helicobacter pylori infection: an updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:543-4.
21. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 2011 Mar 12; 377(9769):905-13.
22. Gisbert JP, Nyssen OP, McNicholl AG, Mégraud M, Savarino V, Oderda G, et al. Metaanálisis de la terapia secuencial frente a la triple terapia clásica para la erradicación de Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (Supl.1): 16-27.
23. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Tito L, Castro M. Ten-day sequential treatment for Helicobacter pylori eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:2220-3.
24. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Duenas C, et al. Clinical trial: clarithromycin vs levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31:1077-84.
25. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Helicobacter* 2009; 14:109-18.
26. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Kuo CH, Wu IC, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of H pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8:36-41 e1.
27. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Perez-Gallardo B, Vinagre-Rodríguez G, Hernandez-Alonso M, Dueñas-Sadornil C, et al. Eficacia del tratamiento empírico cuádruple "concomitante" para la infección por H. pylori en un área con una tasa elevada de resistencia a claritromicina. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34 (3): 179

DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE LA HEPATOPATÍA DIFUSA CRÓNICA

E. Marín-Serrano, J.M. Segura-Cabral

Servicio de Aparato Digestivo. H.U. La Paz. Madrid.

Resumen

El diagnóstico de cirrosis hepática es un elemento clave en el curso evolutivo de las enfermedades hepáticas difusas crónicas ya que implica un cambio en el manejo y el pronóstico de la enfermedad. La biopsia hepática y la medición del gradiente venoso hepático mediante cateterismo de las venas suprahepáticas son las técnicas consideradas de elección en el diagnóstico de fibrosis hepática e hipertensión portal, respectivamente. No obstante, son procedimientos invasivos no exentos de limitaciones. Por esta razón en la actualidad hay un interés creciente por el desarrollo de técnicas no invasivas útiles para determinar el estadio evolutivo de la hepatopatía crónica y sus complicaciones. La ecografía convencional (modo B y doppler) junto a las nuevas tecnologías aplicadas al ultrasonido (elastografía transicional, elastografía en tiempo real y medios de contraste) lideran este campo de conocimiento, pero a día de hoy es necesario seguir investigando para mejorar la precisión de sus estimaciones.

Palabras claves: cirrosis hepática, hipertensión portal, diagnóstico, ecografía abdominal, elastografía, medio de contraste.

Abreviaturas: - CH: cirrosis hepática

- ET: elastografía de transición
- GPVH: gradiente de presión venoso hepático
- HC: hepatopatía cónica
- HTP: hipertensión portal
- HTPCS: hipertensión portal clínicamente significativa
- IR: índice de resistencia
- IP: índice de pulsatilidad
- Vp: velocidad portal
- VE: vena esplénica
- VMS: vena mesentérica superior
- VSH: venas suprahepáticas

CORRESPONDENCIA

Eva Marín-Serrano
evamarins@hotmail.com

Introducción

La CH (CH) representa el estadio final de las hepatopatías crónicas y supone un grave problema de salud pública con alrededor de 800.000 muertes al año en todo el mundo¹. Se define histológicamente por la presencia de una alteración difusa de la arquitectura hepática por fibrosis

y nódulos de regeneración, que acompañada de distorsión vascular intrahepática y una reducción de la masa funcional, genera hipertensión portal (HTP) e insuficiencia hepatocelular. El término de CH silente o compensada se aplica cuando la enfermedad no ha desarrollado ninguna de sus complicaciones mayores: ascitis, hemorragia digestiva, ictericia y encefalopatía hepática. Por consiguiente, el diagnóstico de una hepatopatía crónica (HC) en estadio cirrótico implica un cambio en el manejo y pronóstico de la enfermedad, ya que estos pacientes deben ser sometidos a una vigilancia más estrecha, que incluye el cribado de varices esofágicas y hepatocarcinoma, y a medidas terapéuticas específicas que prevengan la progresión de la enfermedad^{2,3}.

La biopsia hepática es el procedimiento diagnóstico de elección para determinar la severidad de la fibrosis y el estadio evolutivo de la HC⁴. No obstante, se trata de una técnica poco aceptada por el paciente, requiere ingreso hospitalario, no está exenta de complicaciones (morbilidad del 3% y mortalidad del 0,03%) y no es útil en el seguimiento de la enfermedad. Además, la interpretación de la biopsia se ve limitada por la variabilidad intra e interpersonal, en función del adiestramiento, la dedicación y sobre todo del tamaño de la biopsia, así como por el error muestral, que infraestima la CH en un tercio de los casos⁵⁻⁷.

El procedimiento de elección para evaluar la presencia y severidad de la HTP es la determinación del GPVH (gradiente de presión venoso hepático) mediante cateterismo de las VSH (venas suprahepáticas). No obstante, al igual que ocurre con la biopsia hepática se trata de un método invasivo, que además requiere material y personal especializado. El desarrollo de HTP clínicamente significativa (HTPCS) es un evento clave en la evolución de la HC ya que el desarrollo de ascitis y de varices esofágicas se produce cuando el GPVH supera los 10 mm Hg⁸.

Todos estos datos han motivado el interés por el desarrollo de procedimientos no invasivos para la detección de CH e HTPCS.

La ultrasonografía convencional (modo B y doppler) se considera por su inocuidad, bajo coste, accesibilidad y rendimiento diagnóstico, la técnica de imagen de primera línea en la valoración inicial de los pacientes con sospecha o evidencia de enfermedad hepática y/o en el seguimiento de las enfermedades hepáticas difusas y sus complicaciones. La aplicación de nuevas tecnologías a la ultrasonografía nos ha permitido estimar la fibrosis hepática a través de la medición de la rigidez hepática y estudiar la perfusión hepática mediante la inyección de contrastes ecográficos.

A continuación repasaremos el papel de la ecografía abdominal como técnica de imagen no invasiva en el diagnóstico de la hepatopatía difusa crónica y sus complicaciones.

ECOGRAFÍA ABDOMINAL EN MODO B Y DOPPLER

1.1. SIGNOS DIRECTOS DE HC

1.1.1. Cambios en la morfología hepática

Los cambios acontecidos en la microcirculación hepática como consecuencia del desarrollo de fibrosis y nódulos de regeneración provocan disfunción hepatocitaria y atrofia. A medida que la HC avanza se produce una atrofia de los segmentos posteriores del lóbulo hepático derecho (segmentos VI y VII) y una hipertrofia del segmento lateral del lóbulo hepático izquierdo (segmentos II y III) y del caudado⁹ (**Figura 1**). Un diámetro anteroposterior del lóbulo caudado >3,5 cm tiene una sensibilidad del 52% y una especificidad del 91% en el diagnóstico de CH silente^{56,78-80}.

1.1.2. Nodularidad de los bordes

La superficie hepática nodular refleja la presencia de septos fibróticos y nódulos de regeneración. Se hace más evidente en la interfase del hígado con la vesícula biliar y en

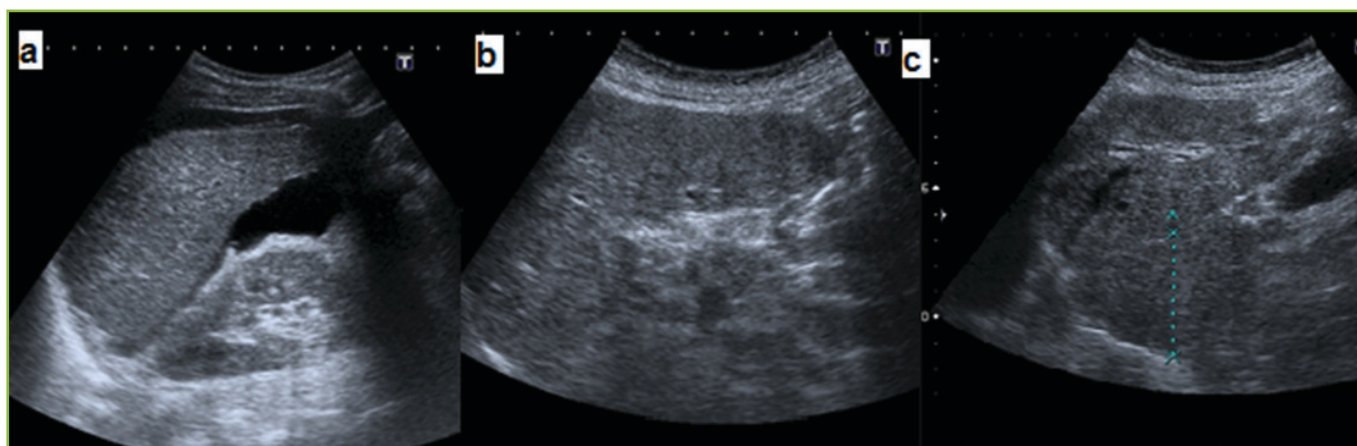


Figura 1

Alteraciones morfológicas en la cirrosis hepática. a) atrofia del lóbulo hepático derecho b) hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo c) hipertrofia del caudado.

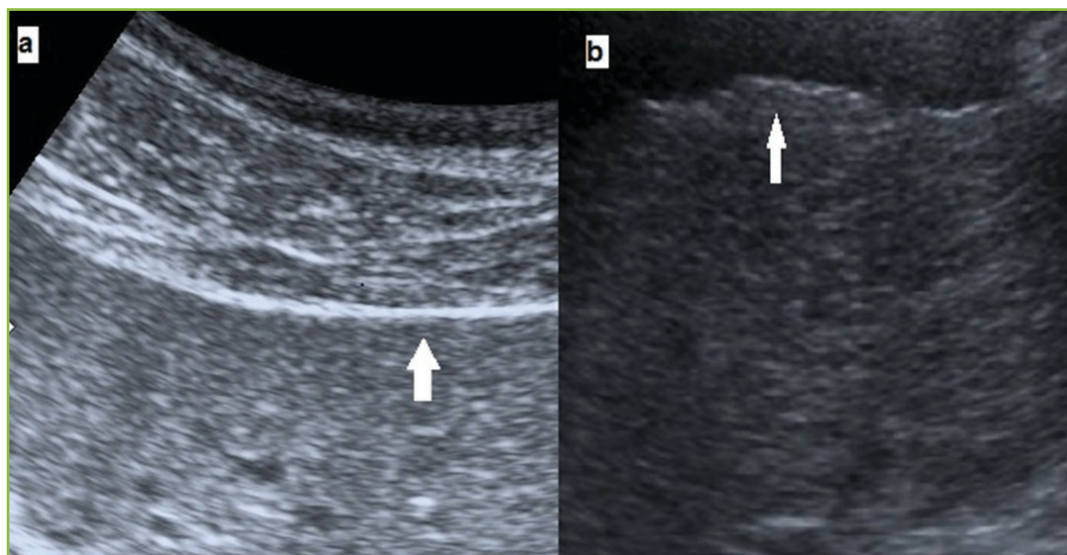


Figura 2

a) bordes lisos en un hígado sano b) bordes irregulares y discontinuos en un paciente con cirrosis hepática.

la zona adyacente al riñón derecho, en el borde posterior del lóbulo izquierdo y en la posición más cercana al transductor. Este signo se considera positivo cuando en vez de una línea hiperecogénica continua y recta encontramos una superficie hepática irregular y discontinua (**Figura 2**). Es el signo ecográfico aislado más preciso en el diagnóstico de CH y puede estar presente incluso en fases muy precoces de la enfermedad. Este hallazgo tiene una sensibilidad variable en los estudios existentes, siendo las causas de los falsos negativos la cirrosis micronodular (nódulos < 3 mm), el uso de transductores de baja frecuencia y la subjetividad del explorador. La especificidad media es del 88% (82-95%), siendo el hígado tumoral y la hiperplasia nodular las causas más frecuentes de los falsos positivos. Con el uso de sondas lineales de alta frecuencia para la valoración de los bordes hepáticos Simonovský diagnosticó CH con una sensibilidad y especificidad de 91% y 93%, respectivamente^{10, 73-75}.

1.1.3. Cambios en la ecogenicidad del parénquima

A medida que la enfermedad avanza la ecoestructura hepática se torna hiperecoica y el grano se engruesa hasta adoptar en fases avanzadas un aspecto heterogéneo de nodularidad grosera. Este signo ecográfico está sujeto a una gran dependencia del operador y del ecógrafo, especialmente en sus estadios intermedios^{76, 77}. No obstante, en el modelo de Cádiz, la alteración de la ecoestructura hepática fue el mejor predictor de la presencia de CH⁵⁵. Es importante que diferenciamos la fibrosis de la esteatosis hepática, si bien en ocasiones pueden coexistir. En ambos casos el parénquima hepático es hiperecoico, pero mientras la esteatosis atenúa el sonido en los campos posteriores y da lugar a un grano fino y homogéneo, la fibrosis engruesa el grano de forma progresiva y anárquica, sin atenuar el sonido (**Figura 3**).

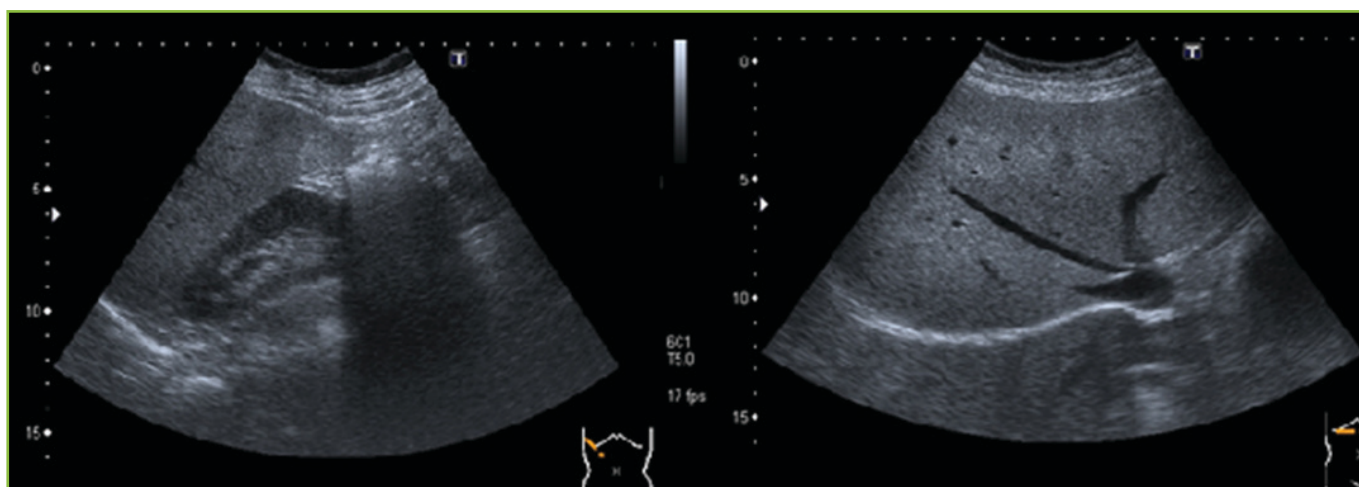


Figura 3

Hígado hiperecogénico, de grano medio y sin atenuación del sonido (fibrosis) en un paciente con hepatitis crónica por virus C.

1.1.4. Cambios en la morfología y el patrón de flujo de las VSH

En general, las VSH se distorsionan paulatinamente por el desarrollo de fibrosis y nódulos de regeneración, tornándose irregulares y afiladas. Recientemente Vessal y col. han demostrado que la valoración de los bordes de la pared de las VSH en un plano perpendicular al vaso (rectos, irregulares, muy irregulares) muestra una sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de CH del 97% y del 91%, respectivamente¹¹.

El flujo de las VSH en individuos sanos muestra un patrón Doppler trifásico que traduce las variaciones del ciclo cardíaco (periodicidad): fase anterógrada (hepatófuga) con dos ondas negativas que coinciden con la diástole atrioventricular y otra más corta, positiva y retrógrada, durante la sístole atrial. En los pacientes con HC se produce un aplanamiento progresivo de la onda de flujo de las VSH. La fibrosis hepática provoca una disminución de la distensibilidad de la pared de las VSH (componente mecánico) y el posterior desarrollo de HTP contribuye a aplanar la onda, al amortiguar los cambios hemodinámicos derivados de la presión venosa central (componente dinámico).

La clasificación morfológica del patrón de flujo de las VSH es una técnica más fácil de realizar, reproducible

y probablemente más precisa que el cálculo de índices cuantitativos del flujo hepatófugo de cada fase respiratoria. Bolondi y col. clasificaron el patrón doppler de las VSH en tres tipos: HV0, para el patrón trifásico normal; HV1 cuando hay una alteración de las oscilaciones normales, no observándose la fase de flujo retrógrado; HV2 si se pierden las oscilaciones normales y el flujo es totalmente plano¹². El flujo aplanado de las VSH se correlaciona con una función hepática más deteriorada y con HTP severa¹³.

1.2. SIGNOS DE HTP O INDIRECTOS DE HC

1.2.1. Signos directos

1.2.1.1. Dilatación y pérdida de la fascicidad de la vena esplénica (VE) y/o mesentérica superior (VMS).

La determinación del calibre de la VE y/o de la VMS puede ser de utilidad cuando la porta es de calibre normal o no se visualiza, pero en realidad hay pocos datos acerca de los valores de corte útiles y de su precisión. Más rentable resulta la ausencia de modificación del calibre de estas venas con los movimientos respiratorios, ya que un cambio menor del 50% supondría en el adecuado contexto clínico un signo de HTP incipiente^{84, 85}.

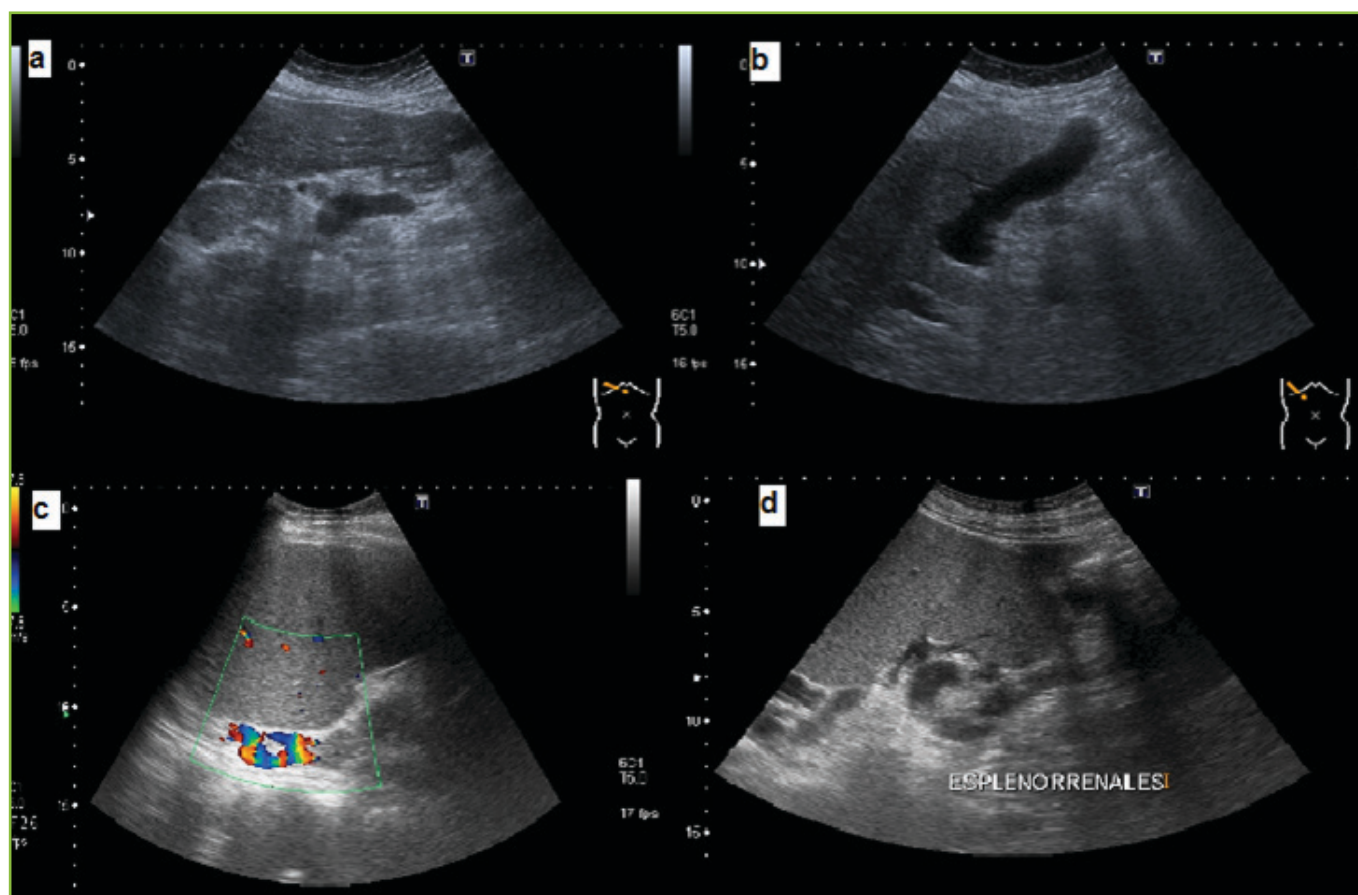


Figura 4

Circulación colateral. a) gástrica izquierda b) paraumbilical c) gástricos cortos d) esplenorrenal

1.2.1.2. Dilatación portal.

El eje esplenoportomesentérico se encuentra dilatado en la CH como consecuencia de la resistencia al flujo hepático. El grupo de Cádiz ha demostrado en un estudio prospectivo que una porta mayor de 12 mm tiene una sensibilidad del 53% y una especificidad del 97% en el diagnóstico de CH silente⁵⁵. La medida se debe realizar antes de la entrada del vaso en el parénquima hepático y a distancia de la confluencia esplenomesentérica, generalmente donde se cruza la arteria hepática^{81, 82}.

1.2.1.3. Circulación colateral

La circulación colateral es un signo ecográfico específico (100%) de HTPCS, pero su prevalencia en los pacientes con CH es muy variable (15-80%) y es poco frecuente en la enfermedad silente⁸⁷. Debe ser buscada sistemáticamente, siendo las vías más frecuentes la paraumbilical y gástrica izquierda. Otras colaterales a explorar son las esplenorrenales y gástricas cortas en el hilio esplénico y varices císticas en la pared vesicular (Figura 4).

- La gástrica izquierda se visualiza por detrás del lóbulo hepático izquierdo saliendo del eje en dirección al esófago. En sujetos sanos y delgados no es infrecuente demostrar una gástrica izquierda menor de 5 mm de flujo hepatópeto, mientras en la HTP muestra un flujo hepatófugo, significativo cuando su velocidad media (Vm) supera los 12 cm/seg y con elevado riesgo de sangrado por rotura de varices esofágicas si excede los 15 cm/seg^{14, 15}.

- La vena paraumbilical discurre desde la porta izquierda, alrededor del ligamento redondo hasta el falciforme con dirección al ombligo. Aparece en el 15-42% de los pacientes con CH. Se considera signo de HTP cuando su calibre excede de 3 mm y su flujo es hepatófugo, ya que una vena paraumbilical permeable de 2 mm con velocidad inferior a 5 cm/seg se puede observar en sujetos sanos^{16, 17}. Cuando el calibre es mayor de 6 mm y la velocidad mayor que la portal es rara la coexistencia de varices esofágicas y frecuente la encefalopatía hepática¹⁸.

- En el hilio esplénico podemos encontrar vasos de circulación colateral dependientes de la VE. La demostración de gástricos cortos en el polo superior esplénico nos obliga a descartar mediante endoscopia la presencia de varices fúndicas. Los vasos esplenorrenales son los más prevalentes en pacientes con encefalopatía hepática y en aquellos con inversión del flujo portal, situándose en el polo inferior esplénico junto al riñón izquierdo.

1.2.1.4. Inversión portal

Salvo excepciones, la inversión del flujo portal en el tronco principal y/o en sus tributarias esplácnicas es un signo específico de HTP que acontece en el 3-23% de los pacientes con CH. La presencia de shunts arterio-portales intrahepáticos provoca que el flujo en las ramas y el tronco principal de la porta se invierta y drene a la circulación sistémica a través

de vasos colaterales (podrían ser esplenorrenales). Cuando la inversión del flujo se produce exclusivamente a nivel del eje esplenoportomesentérico (sin afectar al tronco principal portal) suele deberse a la presencia de vasos colaterales esplenorrenales¹⁹. La existencia de un flujo portal alternante (hepatópeto en inspiración y hepatófugo en espiración) es también un signo de HTP (Figura 5).

1.2.2. Signos indirectos de HTP

1.2.2.1. Esplenomegalia

Es el signo que más frecuentemente se asocia a la presencia de HTP, pero su especificidad oscila entre el 50-80%⁸⁶. Es un factor predictor de varices esofágicas y se asocia a HTPCS en pacientes compensados.

1.2.2.2. Ascitis

El desarrollo de ascitis constituye la complicación más frecuente de la CH e implica profundos trastornos hemodinámicos y de la función renal relacionados con la HTP²⁰. La presencia de ascitis puede facilitar la demostración de una superficie hepática nodular haciendo extremadamente fiable el diagnóstico de CH, si se excluye la existencia de una infiltración metastásica hepática multinodular.

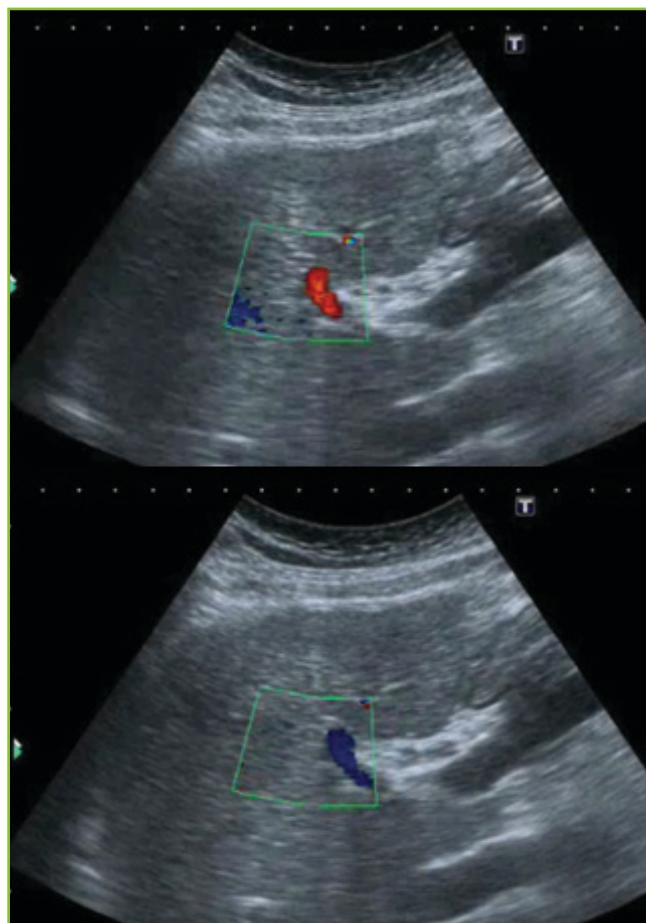


Figura 5

Flujo alternante (doppler color) en la porta izquierda a) Inspiración: flujo hepatópeto b) Espiración: flujo hepatófugo.

1.2.2.3. Engrosamiento de la pared vesicular

En casos de ascitis de origen no evidente, además de la superficie hepática, se debe valorar la pared vesicular, pues su engrosamiento es muy sugestivo de que la misma sea debida a HTP.

1.3. ESTUDIO DE LA DISFUNCIÓN CIRCULATORIA DE LA HTP

La HTP genera una disfunción circulatoria progresiva que se manifiesta mediante cambios hemodinámicos en la circulación portal, esplénica y sistémica. Estos cambios pueden ser estudiados mediante ecografía doppler a través de la obtención de información cuantitativa (velocidad y flujo portal) y semicuantitativa [índices de resistencia (IR: $V_{\text{máx.}} - V_{\text{mín.}} / V_{\text{máx.}}$) y pulsatilidad (IP: $V_{\text{máx.}} - V_{\text{mín.}} / V_{\text{media}}$)], pero su utilidad ha sido poco evaluada en la práctica clínica²¹.

1.3.1. Velocidad y flujo portal

En general, la velocidad portal (V_p) se encuentra disminuida en los pacientes con HTP, habiéndose encontrado en algunos estudios una correlación significativa entre la tendencia a la disminución de la V_p y el incremento del estadio Child-Pugh^{22, 23}. Sin embargo, la aportación de este parámetro al diagnóstico de HTP es poco precisa debido a la heterogeneidad del síndrome de HTP, la dependencia del operador y la variabilidad entre equipos de diferentes casas comerciales. Una vena paraumbilical permeable de suficiente calibre aumenta la V_p , mientras que colaterales esplenorreñales pueden disminuir e incluso invertir el flujo portal. Para limitar la variabilidad del operador el resultado debe ser la media de al menos 3 determinaciones de la V_p en la vena porta extrahepática, realizadas en ayunas, en decúbito supino, con una adecuada visualización de la misma, a distancia de la confluencia esplenomesentérica, tomadas con un ángulo de insonación entre 30° y 60° y un volumen muestra de 2/3 del diámetro del vaso²⁴. Todos estos factores hacen que la V_p sea difícil de reproducir y que disminuya su aplicabilidad en la práctica clínica; no obstante, hay consenso para considerar patológicas y altamente sugestivas de HTP a valores de $V_p < 12$ cm/seg^{25, 26} (Figura 6).

La cuantificación del volumen de flujo portal se puede calcular conociendo la V_p y el área de la porta en un corte transversal ($Q = V_m \times A$; Q = Volumen de flujo portal, V = velocidad media portal, A = área del círculo portal en un corte transversal). La variabilidad en el caso del flujo portal es superior a la V_p , ya que se suma la posibilidad de errores en el cálculo del área portal.

En un intento de solucionar los problemas de reproducibilidad de la V_p y el flujo, Moriyasu describió el "índice de congestión portal" (IC) que relaciona los dos parámetros que más se alteran en la HTP: el calibre portal que tiende a aumentar y la velocidad de flujo portal que tiende a disminuir. Este índice se calcula dividiendo el área de la porta en un corte transversal por la V_p . Se encuentra elevado en pacientes con CH e HTP, de manera que un IC $> 0,12$ cm/seg



Figura 6

Tronco portal a) en paciente sin hepatopatía b) porta de flujo lento (< 10 cm/seg) en paciente con hepatopatía avanzada.

tiene una sensibilidad del 67%²⁷, si bien este parámetro sólo se ha analizado en pacientes con HTPCS.

1.3.2. Valoración de la circulación arterial esplénica

La resistencia intrahepática al flujo portal y la vasodilatación esplénica generan un incremento de la impedancia en las arterias hepáticas y esplénicas^{28, 29} y una disminución de la resistencia en las esplénicas³⁰, respectivamente.

El parámetro que mejor refleja la elevación de la impedancia en la arteria hepática es el IR, el cual muestra correlación positiva con el GPVP y el tamaño de las varices esofágicas, y negativa con la V_p . Es decir, el agravamiento progresivo de la HTP se acompaña de un incremento de la impedancia en la arteria hepática y de una disminución de la V_p ³¹ (Figura 7).

El "índice vascular hepático" relaciona la V_p (que está disminuida) con las resistencias arteriales hepáticas (que están aumentadas) a través del IV ($IV = V_m \times 0,57 / IP$, donde IV es el índice vascular, V_m es la velocidad media de las máximas portales e IP es el índice de pulsatilidad). Cuando su valor es inferior a 12 cm/seg, puede establecerse el diagnóstico de CH

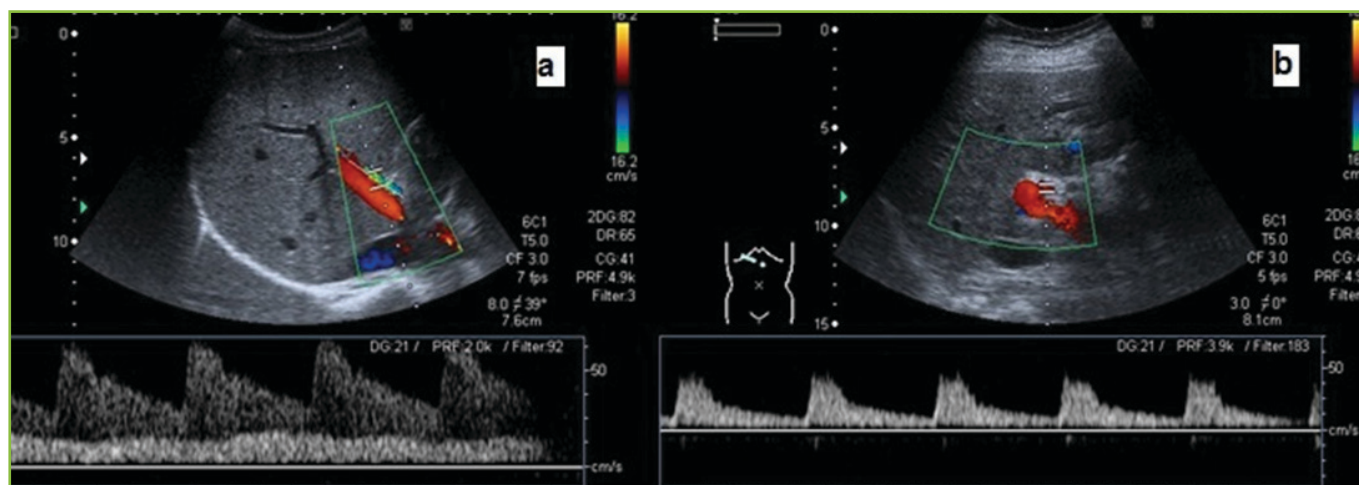


Figura 7

Dúplex (color y pulsado) de la arteria hepática derecha a) Espectro conjunto de la vena porta y la arteria hepática derecha en paciente sin hepatopatía b) paciente con cirrosis hepática e HTP (IR:0,76).

e HTP con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97%³².

La CH también incrementa los IR-IP en las ramas intraparenquimatosas de la arteria esplénica, independientemente del tamaño esplénico, aumento que se correlaciona con la resistencia vascular esplenoportal³³.

A diferencia de las arterias intrahepáticas e intraesplénicas, los IR e IP están disminuidos en la arteria mesentérica superior (AMS) como consecuencia del aumento de la presión sinusoidal y del establecimiento de una circulación esplácnica hiperdinámica. El mejor parámetro para estudiar la resistencia al flujo en esta arteria es el IP, ya que el ayuno en sujetos normales ocasiona una elevada impedancia distal. La disminución del IP en la AMS se ha asociado al empeoramiento de la función hepática y al tamaño de las varices esofágicas^{34, 35}.

En los pacientes con CH, la activación de los sistemas vasoactivos endógenos provoca una vasoconstricción arterial renal progresiva que puede estudiarse de forma no invasiva a través del cálculo del IR en las arteriolas renales arcuatas o interlobares. La elevación del IR en estas arteriolas renales en pacientes con CH, HTP y ascitis, precede a la elevación de la creatinina, predice la respuesta a tratamiento diurético así como el riesgo de desarrollo de un síndrome hepatorenal, se asocia con el GPVH y con mayor morbilidad postrasplante³⁶⁻⁴⁰.

1.3.3. Valoración de la respuesta al tratamiento de la HTP

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos que han analizado los cambios hemodinámicos como resultado del tratamiento farmacológico de la HTP, pero los datos aportados son limitados y en ocasiones carentes de reproducibilidad.

En general, el tratamiento crónico con betabloqueantes no cardioselectivos reduce el flujo portal e incrementa la impedancia esplácnica⁴¹⁻⁴⁵. Sin embargo estos datos no nos permiten realizar un control de la eficacia del tratamiento.

Se considera que la profilaxis primaria de la hemorragia digestiva alta secundaria a HTP es eficaz cuando el tratamiento con betabloqueantes no cardioselectivos ocasiona un descenso del GPVH por debajo de 12 mmHg y/o mayor del 20% del valor basal, alcanzándose en no más del 30% de las ocasiones⁴⁶. Berzigotti y col. han constatado que los pacientes no respondedores a nadolol presentan una vasodilatación esplácnica basal significativamente mayor que los respondedores; una velocidad media de la arteria hepática basal superior a 36 cm/seg predice una mala respuesta con una precisión diagnóstica del 86%. Es decir, mediante doppler podríamos seleccionar a un grupo de pacientes con un grado severo de HTP y reducida probabilidad de respuesta a beta bloqueantes.

La administración de drogas vasoactivas mejoraría la distensibilidad de las VSH al modificar el componente hemodinámico atribuido a la HTP^{47, 48}. Por tanto, el patrón espectral de la onda de flujo de las VSH podría considerarse como un método no invasivo útil para valorar la respuesta a drogas vasoactivas, pero se precisan más estudios que lo confirmen.

Tampoco se ha podido establecer la utilidad del estudio doppler en la evaluación de la respuesta al tratamiento médico combinado como prevención de la recidiva hemorrágica, ya que aunque se pueda probar con ecografía una mayor reducción del flujo portal, es imposible demostrar la disminución de las resistencias intrahepáticas, hecho en el que se basa el tratamiento farmacológico combinado^{49, 50}.

1.4. UTILIDAD DE LA ECOGRAFÍA CONVENCIONAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El diagnóstico ecográfico de una CH descompensada es relativamente fácil de realizar, al contar con una amplia y bien definida semiología ecográfica que incluye alteraciones de la morfología hepática y signos de HTP (**Tabla 1**). Estos signos ecográficos de CH e HTP son altamente específicos y pueden ser considerados suficientes para confirmar el diagnóstico, pero un resultado negativo no puede descartar CH. El GPVH se correlaciona con algunos parámetros, como la Vp o el IR de las arterias hepática, esplénica y renal, pero la correlación no es fuerte y por tanto no pueden usarse como marcadores indirectos del GPVH⁵¹.

Ha habido diversos intentos en la literatura por buscar combinaciones de varios de los parámetros ecográficos mencionados para mejorar la eficacia de la ultrasonografía en el diagnóstico de la CH, incluyendo signos de HTP, pero a día de hoy no existe acuerdo. En la mesa Interactiva de

Consenso de la Asociación Española de Ecografía de 2001 se propuso que se deberían exigir dos de los tres signos directos para emitir el diagnóstico ecográfico "sugestivo de cirrosis", reservando el término de "patrón de CH" para cuando estén presentes los tres signos directos y/o además coexistan signos inequívocos de HTP⁵².

Por el contrario, en pacientes con HC silente las alteraciones de la ecoestructura hepática suelen ser poco expresivas y los signos de HTP pueden estar ausentes. Esta es la razón por la que hasta un 25% de los pacientes que se someten a una biopsia hepática presentan una CH hasta ese momento no sospechada. Tan sólo tres estudios han abordado de forma prospectiva la utilidad de la ecografía en el diagnóstico de la cirrosis silente⁵³⁻⁵⁵. La escala de Cádiz establece el diagnóstico de CH silente con una precisión del 92%, mediante un modelo constituido por la valoración de la ecoestructura hepática, el calibre portal y el área esplénica (**Tabla 2**). Por su parte, la escala de Bolonia obtiene una precisión diagnóstica del 86%, al combinar la disminución de la velocidad de flujo portal y la

Tabla 1. Signos ecográficos de cirrosis hepática e HTP.

| | | s | e | Ref. |
|--------------------------|--------------------------------|--------|---------|-----------|
| HÍGADO | Bordes | 55-91% | 82-95% | 10, 73-75 |
| | Patrón ecogénico | 20% | 90% | 76, 77 |
| | LHI/LHD>1,30 | 74% | 100% | 78 |
| | Caudado/LHD≥0,65 | 43-84% | 100% | 79 |
| | Atrofia del LHD | 74% | 100% | 80 |
| VSH | Estenosis/doppler | 97% | 91/86% | 12, 13 |
| | Pared no uniforme | 88% | | 11 |
| VP | Calibre>13 mm | <50% | 90-100% | 81, 82 |
| | Vmax<16 cm/seg; Vmed<13 cm/seg | 80-88% | 80-96% | 83 |
| | Inversion portal | | 100% | 19 |
| | IC≥0,08 | 67-95% | 100% | 27 |
| | Dilatación VE/VMS>11 mm | 79,7% | 100% | 84 |
| | Variación resp VE/VMS<40% | 74% | 100% | 85 |
| Bazo | >12 cm/>45 cm ² | 93% | 36% | 86 |
| Arteria esplénica | IR | 84,6% | 70,4% | 33, 87 |
| Arteria hepática | IR | 50% | 100% | 88 |
| Arteria renal | IR | 79,5% | 59,3% | 36-40 |
| AMS | IP | 85,7% | 65,2% | 34, 35 |
| Colaterales | | 83% | 100% | 89 |

Tabla 2. Modelo de Cádiz.

| variable | puntuación | | |
|---------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| | 0 | 1 | 2 |
| Ecogenicidad hepática | homogénea | granular | nodular |
| Diámetro de la vena porta | <12 mm | ≥12 mm | |
| Área esplénica | <50 cm ² | ≥50 cm ² | |

n: puntuación ecogenicidad hepática + puntuación diámetro vena porta + puntuación área esplénica; n≥2=cirrosis

irregularidad de la superficie hepática (**Tabla 3**). Macías y col. han demostrado recientemente la utilidad y aplicabilidad de estos dos modelos, cuya combinación no mejora la precisión diagnóstica pero eleva la especificidad al 97%⁵⁶.

1.5. SIGNOS ECOGRÁFICOS PREDICTORES DE MUERTE

Se han descrito cinco signos ecográficos que predicen el riesgo de muerte durante el seguimiento de la HC⁵⁷: a) atrofia hepática⁵⁸; b) aplanamiento de las VSH⁵⁹; c) Vp < 10 cm/seg.⁶⁰; d) elevación del IR en las arteriolas interlobares del riñón⁶¹; e) diámetro esplénico bipolar por encima de los 14,5 cm⁶².

ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA

2.1. ELASTOGRAFÍA TRANSITORIA (ET) (FIBROSCAN®, ECHOSENS, PARÍS, FRANCIA)

Se basa en la utilización de ultrasonidos (5 MHz) y ondas elásticas de baja frecuencia (50 Hz) y amplitud cuya velocidad de propagación se relaciona directamente con la elasticidad tisular⁶³: a mayor velocidad de propagación, menor elasticidad del tejido. FibroScan® mide un cilindro hepático de 1cm. de diámetro por 2 cm. de longitud (lo que supone una muestra de estudio 100 veces mayor que la obtenida mediante biopsia), es fácil de aplicar, reproducible y cómodo para el paciente. Sin embargo, tiene limitaciones: a) en pacientes obesos el tejido adiposo atenúa de forma marcada tanto la onda de rozamiento como los ultrasonidos, b) es una exploración operador-dependiente, y c) la velocidad detectada no es uniforme en todo el parénquima y puede poner de manifiesto una heterogeneidad en la distribución de la fibrosis o un defecto del procedimiento.

La ET se ha mostrado útil en el diagnóstico de CH de cualquier etiología y sus complicaciones, ya que la rigidez hepática se correlaciona con el estadio de fibrosis y con el

Tabla 3. Modelo de Cádiz.

| variable | puntuación | | |
|------------------------------------|------------|----------|---------|
| | 0 | 1 | 2 |
| superficie hepática | normal | ondulada | nodular |
| Velocidad de flujo portal (cm/seg) | >15 | 15-12 | <12 |

n: puntuación superficie hepática + puntuación velocidad de flujo portal) x100/n° variables* (1 ó 2) n≥66 puntos = cirrosis; (*) en algunos pacientes no se consigue evaluar la velocidad de flujo portal.

grado de presión portal, respectivamente. Sin embargo, los valores óptimos para clasificar la severidad de la enfermedad pueden variar según la etiología de la enfermedad. Los dos estudios clásicos realizados en pacientes con hepatitis crónica C – Ziol y col. y Castera y col.- han demostrado una excelente fiabilidad para identificar CH con un valor óptimo de rigidez hepática muy similar en ambos: 14.5 kPa (VPN: 97%) y 12.5 kPa (VPN: 95%), respectivamente^{64, 65}. Sin embargo, los valores útiles para estimar F4 en una HC de cualquier causa no están claramente establecidos. Foucher y col. estudiaron a 711 pacientes con HC de diversas etiologías y encontraron que un valor de corte de 17,6 KPa podía detectar el 90% de los pacientes con CH⁶⁶. Por su parte, Ganne-Carrie y col. identificaron una tasa similar de pacientes con CH con un valor ≥ 14.6 kPa⁶⁷. Se ha descrito una excelente correlación entre la rigidez hepática (kPa) medida con ET y el GPVH. Sin embargo, la técnica no es lo suficiente precisa como para evaluar la severidad de la HTP. Vizzutti y cols. demostraron una buena correlación entre la ET y el GPVH (r= 0.81) en pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4). El 97% de los pacientes con HTPCS (GPVH ≥ 10 mm Hg) presentaban un valor de ET > 13,6 kPa. La correlación entre el ET y el GPVH fue excelente para pacientes con GPVH < 10 mm Hg (r= 0.81), peor en pacientes con valores superiores (GPVH > 10 mm Hg) (r= 59), pobre para identificar la presencia de varices esofágicas y ausente para determinar su tamaño⁶⁸.

2.2. Elasticidad hepática en tiempo real

La elasticidad hepática en tiempo real es una nueva técnica para estimar la fibrosis que tiene la ventaja de que va integrada a un ecógrafo convencional. En la actualidad contamos con dos sistemas: a) radiación acústica de la fuerza de impulso de imagen (ARFI) integrada a un ecógrafo Acuson 2000®, Virtual Touch Quantification mode, Siemens Medical Solutions, Mountain View, Ca, EE. UU.) b) La elasticidad en tiempo real (HI-RTE) acoplada al ecógrafo Hitachi EUB-8500 y EUB-900. Los datos publicados por Colombo y col. atribuyen mayor precisión a la ET que a estos dos sistemas de elastografía en tiempo real en el diagnóstico de fibrosis hepática, si bien se necesitan más estudios⁶⁹.

ECOGRAFÍA CONTRASTADA

Mediante la administración de contrastes ecográficos de segunda generación (Sonovue®) podemos calcular el tiempo de la circulación intrahepática y estimar la perfusión hepática regional.

El tiempo de tránsito a la vena hepática es una técnica muy sensible para predecir la severidad de la HC y podría ser un complemento a la ecografía convencional y doppler en el seguimiento de la enfermedad. Se ha observado que a medida que la enfermedad avanza el tiempo de tránsito disminuye, debido a los shunts arterio-venosos y a la arterialización de los lechos capilares del hígado.

Staub y col. han demostrado que el tiempo de tránsito venoso portohepático se correlaciona con la fibrosis de manera inversa en pacientes con HC silente; un valor de corte de 13 seg puede diferenciar la fibrosis severa (F3-4) de una leve (F1-2) con una precisión cercana al 80%⁷⁰.

Por otra parte, Zhang y col. encuentran que el tiempo de circulación intrahepática se correlaciona con la severidad de la HTP; de forma que el tiempo de llenado de las VSH y el tránsito arteriohepático disminuye, mientras que el tiempo de llenado portal y el tránsito arterioportal aumenta, en pacientes con HTP⁷¹.

En la CH se produce una alteración mecánica de la microcirculación como consecuencia del desarrollo de fibrosis y nódulos de regeneración. Se ha demostrado mediante ecografía contrastada que la perfusión hepática portal está incrementada en pacientes cirróticos y que esta alteración de la microcirculación se correlaciona con parámetros de función hepática (Child, MELD), reserva funcional e HTP (calibre y flujo portal)⁷².

En conclusión, es probable que en el futuro próximo los avances en las técnicas de imagen ecográfica sean capaces de acercarnos al concepto de CH e HTP interpretada por la biopsia hepática y el GPVH. A día de hoy, parece razonable evaluar la utilidad conjunta de los métodos no invasivos en el diagnóstico de CH y sus complicaciones: marcadores bioquímicos, ecografía convencional, elastografía y contrastes. No obstante, hay que seguir investigando ya que todos ellos requieren una mayor exactitud en la predicción.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Mortality database 2006. <http://www.who.int/healthinfo/mortables/en/index.html> (accessed March 31, 2011).
2. Schuppan D and Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008; 371(9615): 838-851.
3. Marín Serrano E, Segura-Cabral JM. Usefulness of ultrasonography for the diagnosis of diffuse liver diseases. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011; 103(5):227-31.
4. Bruguera M, Borda J, Mass P, Rodes J. A comparison of the accuracy of peritoneoscopy and liver biopsy in the diagnosis of cirrhosis. *Gut* 1974; 15: 799-800.
5. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G and Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165-173.
6. Soloway R, Baggenstoss A, Schonenfeld L, Summerskill W. Observer error and sampling variability tested in evaluation of hepatitis and cirrhosis by liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1971; 16: 1082-6.
7. Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR, Jeffers LJ, Coelho-Little ME, Civantos F, et al. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. *Gastrointest Endosc.* 1996; 43(6): 568-71.
8. Ripoll C and Bañares R. Medida de la hipertensión portal: información pronóstica e implicaciones terapéuticas. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32(Espec Congr 1): 24-31.
9. Afdhal NH and Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1160-74.
10. Simonovský V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. *Br J Radiol.* 1999 Jan; 72(853): 29-34.
11. Vessal S, Naidoo S, Hodson J, Stella DL, Gibson RN. Hepatic vein morphology: a new sonographic diagnostic parameter in the investigation of cirrhosis? *J Ultrasound Med.* 2009; 28(9):1219-27.
12. Bolondi L, Li Bassi S, Gaiani S, Zironi G, Benzi G, Santi V, et al. Liver cirrhosis: changes of Doppler waveform of hepatic veins. *Radiology.* 1991; 178(2):513-6.
13. Baik SK, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim YJ, Park JW, et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. *Radiology.* 2006; 240(2): 574-80.
14. Wachsberg RH and Simmons MZ. Coronary vein diameter and flow direction in patients with portal hypertension: evaluation with duplex sonography and correlation with variceal bleeding. *AJR Am J Roentgenol.* 1994; 162(3):637-41.
15. Matsutani S, Furuse J, Ishii H, Mizumoto H, Kimura K and Ohto M. Hemodynamics of the left gastric vein in portal hypertension. *Gastroenterology.* 1993; 105(2):513-8.
16. Morin C, Lafortune M, Pomier G, Robin M and Breton G. Patent paraumbilical vein: anatomic and hemodynamic variants and their clinical importance. *Radiology.* 1992; 185(1): 253-6.
17. Gibson RN, Gibson PR, Donlan JD and Clunie DA. Identification of a patent paraumbilical vein by using Doppler sonography: importance in the diagnosis of portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol.* 1989; 153(3):513-6.
18. Mostbeck GH, Wittich GR, Herold C, Vergesslich KA, Walter RM, Frotz S, et al. Hemodynamic significance of the paraumbilical vein in portal hypertension: assessment with duplex US. *Radiology.* 1989; 170(2):339-42.
19. Wachsberg RH, Bahramipour P, Sofocleous CT, Barone A. Hepatofugal Flow in the Portal Venous System: Pathophysiology, Imaging, Findings, and Diagnostic Pitfalls. *RadioGraphics* 2002; 22: 123-140.
20. Cárdenas A and Sánchez-Fueyo A. Disfunción circulatoria en la cirrosis. Fisiopatología y consecuencias clínicas. *Gastroenterol Hepatol.* 2003; 26(7): 447-55.
21. Macías Rodríguez MA, Rendón Unceta P and Marín Serrano E. Ecografía doppler en la hipertensión portal. In: Beatriz Cuenca Morón, Miguel García González, M^o Carmen Garre Sánchez, Luis Alberto Gil Grande, Rafael ángel Gómez Rodríguez, Antonio López Cano, José Souto Ruzo. *Tratado de Ultrasonografía abdominal.* 1^o ed. Díaz Santos; Madrid 2011.pag 341-370.
22. Zironi G, Gaiani S, Fenyves D, Rigamonti A, Bolondi L and Barbara L. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. *J Hepatol.* 1992; 16(3):298-303.

23. Killi RM. Doppler sonography of the native liver. *Eur J Radiol.* 1999; 32(1): 21-35.
24. Sabbà C, Merkel C, Zoli M, Ferraioli G, Gaiani S, Sacerdoti D, et al. Interobserver and interequipment variability of echo-Doppler examination of the portal vein: effect of a cooperative training program. *Hepatology.* 1995; 21(2):428-33.
25. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol.* 1997; 27(6): 979-85.
26. Cioni G, Tincani E, D'Alimonte P, Cristani A, Ventura P, Abbati G, et al. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med.* 1993; 2(7): 408-10.
27. Moriyasu F, Nishida O, Ban N, Nakamura T, Sakai M, Miyake T, et al. "Congestion index" of the portal vein. *AJR Am J Roentgenol.* 1986; 146(4):735-9.
28. Joynt LK, Platt JF, Rubin JM, Ellis JH and Bude RO. Hepatic artery resistance before and after standard meal in subjects with diseased and healthy livers. *Radiology.* 1995; 196(2):489-92.
29. Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P and Gatta A. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology.* 1995; 108(4):1152-8.
30. Sato S, Ohnishi K, Sugita S and Okuda K. Splenic artery and superior mesenteric artery blood flow: nonsurgical Doppler US measurement in healthy subjects and patients with chronic liver disease. *Radiology.* 1987; 164(2):347-52.
31. Schneider AW, Kalk JF and Klein CP. Hepatic arterial pulsatility index in cirrhosis: correlation with portal pressure. *J Hepatol.* 1999; 30(5):876-81.
32. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, Tayama C, Masumoto H, Sakai T, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(6):1012-7.
33. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Gerunda G, Maffei-Faccioli A, Angeli P, et al. Splenic Doppler impedance indices: influence of different portal hemodynamic conditions. *Hepatology.* 1996; 23(5):1035-40.
34. Piscaglia F, Gaiani S, Gramantieri L, Zironi G, Siringo S and Bolondi L. Superior mesenteric artery impedance in chronic liver diseases: relationship with disease severity and portal circulation. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93(10):1925-30.
35. Nakano R, Iwao T, Oho K, Toyonaga A and Tanikawa K. Splanchnic hemodynamic pattern and liver function in patients with cirrhosis and esophageal or gastric varices. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(11): 2085-9.
36. Paloma Rendón Unceta, Manuel Alberto Macías Rodríguez, Pablo Guillén Mariscal, María Tejada, Carmen Martínez Sierra y Leopoldo Martín Herrera. Ecografía Doppler renal y su relación con la función renal en pacientes con CH. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 561-564.
37. Rendón Unceta P, Rojas Mangas A, Macías Rodríguez MA, Martínez Sierra MC, Tejada Cabrera M and Martín Herrera L. Doppler ultrasonography in the assessment of renal hemodynamics in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2000; 92(12):799-805.
38. Wang Y, Liu LP, Bai WY, Wen SB, Dan HJ, Luan YY, et al. Renal haemodynamics in patients with liver cirrhosis assessed by colour ultrasonography. *J Int Med Res.* 2011; 39(1):249-55.
39. Berzigotti A, Casadei A, Magalotti D, Castaldini N, Losinno F, Rossi C, et al. Renovascular impedance correlates with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Radiology.* 2006;240(2):581-6.
40. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, Ellis JH, Rubin JM and Merion RM. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex Doppler US in patients who undergo liver transplantation. *Radiology.* 1992; 183(3):801-6.
41. Zoli M, Marchesini G, Brunori A, Cordiani MR and Pisi E. Portal venous flow in response to acute beta-blocker and vasodilatory treatment in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 1986; 6(6):1248-51.
42. Bolognesi M, Sacerdoti D, Merkel C, Bombonato G, Enzo E and Gatta A. Effects of chronic therapy with nadolol on portal hemodynamics and on splanchnic impedance indices using Doppler sonography: comparison between acute and chronic effects. *JHepatol.* 1997;26(2):305-11.
43. Saigal S, Chawla Y, Dilawari JB. Assessment of effects of propranolol on portal hemodynamics in cirrhosis by duplex ultrasonography. *Indian J Gastroenterol.* 1998; 17(2):51-2.
44. Piscaglia F, Gaiani S, Donati G, Masi L and Bolondi L. Doppler evaluation of the effects of pharmacological treatment of portal hypertension. *Ultrasound Med Biol.* 1999; 25(6): 923-32.
45. Berzigotti A, Rinaldi MF, Magalotti D, Morelli MC, Zappoli P, Andreone P, et al. Primary prophylaxis with nadolol in cirrhotic patients: Doppler patterns of splanchnic hemodynamics in good and poor responders. *J Hepatol.* 2006; 44(2): 310-6.
46. Bosch J, Abraldes JG, Bañares R, Calleja JL, García Pagán JC, et al. Hipertensión portal. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 1-26.
47. Kim MY, Baik SK, Park DH, Lim DW, Kim JW, Kim HS, et al. Damping index of Doppler hepatic vein waveform to assess the severity of portal hypertension and response to propranolol in liver cirrhosis: a prospective nonrandomized study. *Liver Int.* 2007; 27(8):1103-10.
48. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(3):631-5.
49. Piscaglia F, Gaiani S, Siringo S, Gramantieri L, Serra C and Bolondi L. Duplex-Doppler evaluation of the effects of propranolol and isosorbide-5-mononitrate on portal flow and splanchnic arterial circulation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; 12(5): 475-81.
50. Merkel C, Sacerdoti D, Bolognesi M, Enzo E, Marin R, Bombonato G, et al. Hemodynamic evaluation of the addition of isosorbide-5-mononitrate to nadolol in cirrhotic patients with insufficient response to the beta-blocker alone. *Hepatology.* 1997; 26(1): 34-9.
51. Berzigotti A, Ashkenazi E, Reverter E, Abraldes JG, Bosch J. Non-invasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension. *Dis Markers.* 2011; 31(3):129-38.
52. Castellano Tortajada G and Martín Aljibes A. Criterios diagnósticos en hepatopatía crónica. *Rev Esp Ecogr Dig* 2002; 4: 171-75.
53. Cioni et al. Relevance of reduced portal flow velocity, low platelet count and enlarged spleen diameter in the non-invasive diagnosis of compensated liver cirrhosis. *Eur J Med* 1993; 2:408-10.
54. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol.* 1997; 27(6): 979-85.
55. Macías Rodríguez MA, Rendón Unceta P, Navas Relinque C, Tejada Cabrera M, Infantes Hernández JM and Martín Herrera L. Ultrasonography in patients with chronic liver disease: its usefulness in the diagnosis of cirrhosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2003; 95(4): 258-64, 251-7.

56. Macías Rodríguez MA, Rendón Unceta P, Ramos-Clemente Romero MT, Troiteiro Carrasco LM and Serrano León MD. Validación prospectiva de dos modelos de diagnóstico de CH mediante ultrasonografía. *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103(5): 232-7
57. Berzigotti, F. Schepis and J.C. Garcia-Pagan, Monitoring treatment of cirrhosis and portal hypertension: non-invasive means, in: *Advances in the Therapy of Liver Diseases*, (1st ed.), V. Arroyo, A. Sanchez-Fueyo, J. Fernandez-Gomez, X. Forns, P. Gines and J. Rodes, editors, Barcelona, Spain: Ars Medica, 2007, pp. 39–52.
58. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99(6):1160-74.
59. Ohta M, Hashizume M, Kawanaka H, Akazawa K, Tomikawa M, Higashi H, et al. Prognostic significance of hepatic vein waveform by Doppler ultrasonography in cirrhotic patients with portal hypertension. *Am J Gastroenterol*. 1995; 90(10):1853-7.
60. Zoli M, Iervese T, Merkel C, Bianchi G, Magalotti D, Marchesini G, et al. Prognostic significance of portal hemodynamics in patients with compensated cirrhosis. *J Hepatol*. 1993; 17(1):56-61.
61. Baik SK, Jee MG, Jeong PH, Kim JW, Ji SW, Kim HS, et al. Relationship of hemodynamic indices and prognosis in patients with liver cirrhosis. *Korean J Intern Med*. 2004; 19(3):165-70.
62. Macías-Rodríguez MA, Rendón-Unceta P, Martínez-Sierra MC, Teyssiere-Blas I, Díaz-García F and Martín-Herrera L. Prognostic usefulness of ultrasonographic signs of portal hypertension in patients with child-pugh stage A liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94(12):3595-600.
63. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-1713.
64. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41(1): 48-54.
65. Castéra L, Le Bail B, Roudot-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice of cirrhosis and oesophageal varices in chronic hepatitis C: comparison of transient elastography (FibroScan with standard laboratory tests and non-invasive scores. *J Hepatol*. 2009; 50(1): 59-68.
66. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J, Castera L, Le Bail B, Adhoute X, et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403–408.
67. Ganne-Carrié N, Ziol M, de Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Castera L, et al. Accuracy of liver stiffness measurement for the diagnosis of cirrhosis in patients with chronic liver diseases. *Hepatology*. 2006; 44(6):1511-7.
68. Vizzutti F, Arena U, Romanelli RG, Rega L, Foschi M, Colagrande S, et al. Liver Stiffness Measurement Predicts Severe Portal Hypertension in Patients with HCV-Related Cirrhosis. *Hepatology* 2007; 45:1290-1297.
69. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, et al. Head-to-head comparison of transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis. *J Gastroenterol*. 2012 Jan 6. [Epub ahead of print]
70. Staub F, Tournoux-Facon C, Roumy J, Chaigneau C, Morichaut-Beauchant M, Levillain P, et al. Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. *Eur Radiol*. 2009 Aug;19(8):1991-7. Erratum in: *Eur Radiol*. 2009 Aug; 19(8):1998-9.
71. Zhang CX, Hu J, Hu KW, Zhang C, Wang L and Xu JM. Noninvasive analysis of portal pressure by contrast-enhanced sonography in patients with cirrhosis. *J Ultrasound Med*. 2011; 30(2): 205-11.
72. Berzigotti A, Nicolau C, Bellot P, Abalades JG, Gilabert R, Garcia-Pagan JC, et al. Evaluation of regional hepatic perfusion (RHP) by contrast-enhanced ultrasound in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2011; 55(2): 307-14.
73. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zucchi E and Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection – analysis of 300 cases, *Radiology* 2003; 227(1): 89–94.
74. Berzigotti A, Abalades JG, Tandon P, Erice E, Gilabert R, Garcia-Pagan JC, et al. Ultrasonographic evaluation of liver surface and transient elastography in clinically doubtful cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 52: 846–853.
75. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A and Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989; 172(2): 389–392.
76. Caturelli E, Castellano L, Fusilli S, Palmentieri B, Niro GA, del Vecchio-Blanco C, et al. Coarse nodular US pattern in hepatic cirrhosis: risk for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2003; 226(3): 691–697.
77. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG and Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease, *Clin Radiol* 1991; 43(1): 26–31.
78. Goyal AK, Pokharna DS and Sharma SK. Ultrasonic diagnosis of cirrhosis: reference to quantitative measurements of hepatic dimensions, *Gastrointest Radiol* 1990; 15(1): 32–34.
79. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, Fico P, de Stefano G, Finelli L, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology*. 1986; 161(2):443-5.
80. Lafortune M, Matricardi L, Denys A, Favret M, Dery R and Pomier-Layrargues G. Segment 4 (the quadrate lobe): a barometer of cirrhotic liver disease at US, *Radiology* 1998; 206(1): 157–160.
81. Schepis F, Camma C, Niceforo D, Magnano A, Pallio S, Cinquegrani M, et al. Which patients with cirrhosis should undergo endoscopic screening for esophageal varices detection? *Hepatology* 2001; 33(2): 333–338.
82. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology* 1982; 142(1): 167–172.
83. Haag K, Rossle M, Ochs A, Huber M, Siegerstetter V, Olschewski M, et al. Correlation of duplex sonography findings and portal pressure in 375 patients with portal hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 172(3): 631–635.
84. Zoli M, Dondi C, Marchesini G, Cordiani MR, Melli A and Pisi E. Splanchnic vein measurements in patients with liver cirrhosis: a case-control study. *J Ultrasound Med*. 1985; 4(12):641-6.
85. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology*. 1982; 142(1):167-72.
86. Berzigotti A, Gilabert R, Abalades JG, Nicolau C, Bru C, Bosch J, et al. Noninvasive prediction of clinically significant portal hypertension and esophageal varices in patients with compensated liver cirrhosis, *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5): 1159–1167.
87. Vizzutti F, Arena U, Rega L, Romanelli RG, Colagrande S, Cuofano S, et al. Performance of Doppler ultrasound in the prediction of severe portal hypertension in hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Liver Int* 2007; 27(10): 1379–1388.

88. Alpern MB, Rubin JM, Williams DM and Capek P. Porta hepatis: duplex Doppler US with angiographic correlation. *Radiology* 1987; 162(1 Pt 1): 53–56.

89. Vilgrain V, Lebrec D, Menu Y, Scherrer A and Nahum H. Comparison between ultrasonographic signs and the degree of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15(3): 218–222.

APLICACIONES DE LOS CONTRASTES ECOGRÁFICOS EN EL ESTUDIO DE LESIONES FOCALES HEPÁTICAS

P. Rendón-Unceta Paloma, M.T. Ramos-Clemente Romero, D. Serrano León, M.A. Macías-Rodríguez

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

La identificación de lesiones focales hepática es un hallazgo frecuente en la ecografía, tanto en estudios en que son sospechadas como en pacientes con síntomas inespecíficos. Sin embargo, la precisión de esta técnica en la caracterización de estas lesiones es baja, debido a la variabilidad de los patrones ecográficos. El Doppler añade información acerca de la vascularización del tumor pero su utilidad está limitada en lesiones profundas, de bajo flujo o con vasos pequeños, y además sujeta a artefactos como la respiración y/o el latido cardiaco. Detectada una lesión focal, en la mayoría de los casos, son necesarias otras técnicas de imagen para definir su naturaleza.

El patrón oro para la caracterización es la histología. En el hígado la punción con aguja fina bajo control ultrasonográfico (US) tiene una precisión diagnóstica global que oscila entre 81% y 94%. Aunque el papel de la punción ha sido cuestionado¹, su sensibilidad en la detección de lesiones malignas puede ser similar a la obtenida con técnicas de imagen, que puede superar al 90%. Además las biopsias de lesiones como adenoma, hiperplasia nodular focal y angiomas aumenta el riesgo de sangrado. En los últimos años es tema de debate el riesgo de diseminación tumoral en el trayecto de la aguja de punción.

La tipificación definitiva del tumor requiere de la demostración del comportamiento vascular de la lesión y para ello es preciso recurrir a otras técnicas de imagen, como la TAC helicoidal y la Resonancia Magnética, con contraste. La mayoría de las lesiones, benignas y malignas, tienen un patrón de flujo característico, y combinando técnicas de imagen e información clínica, aumentan las opciones de un diagnóstico preciso.

Una aportación reciente en este campo es la utilización en los estudios ecográficos de los potenciadores de señal o contrastes ecográficos, microburbujas inyectadas por vía intravenosa que aumentan la capacidad resolutive en el estudio de las características vasculares de una lesión. Respecto a otros métodos diagnósticos nos ofrecen la ventaja de la ausencia de radiaciones ionizantes, su amplia disponibilidad, la ausencia de nefrotoxicidad y un menor coste. Existe una gran variedad de potenciadores, los considerados de primera generación, como Levovist® y Levograf®, de corta duración que ha limitado su empleo en la práctica y los desarrollados en los últimos años (como SonoVue®) que contienen burbujas más estables y duraderas, y que presenta un mayor efecto armónico, lo que unido al uso de equipos con software especiales con bajo índice mecánico, que no rompen las microburbujas, permiten estudiar la vascularización durante un tiempo más prolongado. Este tipo de potenciador permite ver, en tiempo real, la llegada de microburbujas al hígado en la fase arterial precoz, y observar la captación por las lesiones focales en las distintas fases vasculares².

CORRESPONDENCIA

Paloma Rendón Unceta
C/ Huerta del Obispo 1, 1º E
11008 Cádiz
Tel. 956264910

prendonu@gmail.com

CONTRASTES ECOGRÁFICOS. TÉCNICA DE EXPLORACIÓN. CONTRAINDICACIONES.

El contraste ecográfico es una sustancia que incrementa la señal ecográfica de la sangre (en 500-1000 veces) y permite valorar el flujo sanguíneo. Inicialmente se emplearon microburbujas de aire estabilizadas por una matriz azucarada como la galactosa. Los agentes de segunda generación ya no tienen aire dentro de las partículas, sino un gas hidrofóbico. Actualmente el más utilizado en el estudio abdominal contiene microburbujas de hexafluoruro de azufre (HFA) estabilizadas por una fina y flexible capa de fosfolípidos (SonoVue®, Bracco, Italia), de un diámetro medio de 2.5 µm (entre 1 y 10 µm). Tras su administración intravenosa, se distribuyen dentro del torrente sanguíneo alcanzando los capilares, pero no difunde dentro del espacio líquido extracelular. Después de dejar las partículas, el HFA es exhalado por los pulmones y no interviene en las vías de excreción renal ni hepática.

La European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB) en su guía recoge las recomendaciones para una exploración adecuada³. La dosis habitual utilizada para el estudio hepático es de 2.4 ml, administrado en bolo, seguido de 10 ml de suero salino, por una vía con un calibre de al menos 20G. En primer lugar hay que hacer una ecografía convencional y exploración Doppler, seleccionar el corte más adecuado e instruir al paciente para su colaboración con los movimientos respiratorios y entonces activar el programa específico de contraste, con un índice mecánico menor de 0.2 y habitualmente con imagen simultánea ecográfica básica y de contraste. Debemos ajustar el equipo para cancelar la señal del tejido (desaparición de la señal del parénquima hepático, pudiendo ser visible marcas anatómicas como el diafragma y estructuras vasculares mayores). La exploración debe grabarse para su posterior revisión, ya que hay imágenes de interés que aparecen escasos segundos. Tras la administración del contraste, se realizará un estudio ecográfico continuo durante 60-90 segundos, para registrar la fase arterial y portal, y luego un estudio discontinuo hasta finalizar la fase de equilibrio.

Se describen tres fases (**Tabla 1**). La primera, fase arterial, se corresponde con la llegada de las microburbujas por la arteria hepática a los pocos segundos de la administración y hasta los 25-35 segundos, en que comienza la fase portal que se prolonga hasta los 120 segundos. Finalmente, la fase tardía hasta la desaparición de las microburbujas, generalmente a los 240-360 segundos³.

La exploración presenta las limitaciones inherentes a la ecografía de un posible acceso inadecuado a todo el hígado, la necesidad de un programa específico de contraste o la imposibilidad de explorar todo el hígado en las tres fases con una sola inyección. Por otra parte, las lesiones muy pequeñas o muy grandes pueden tener un comportamiento atípico.

Representan contraindicaciones para su uso, la hipersensibilidad conocida al hexafluoruro de azufre, el

Tabla 1. Fases vasculares en contrastes ecográficos. Inicio y duración de las mismas.

| | Inicio | Finalización |
|---------------|---------------|----------------------------|
| Fase arterial | 10-20 seg | 25-35 seg |
| Fase portal | 30-45 seg | 120 seg |
| Fase tardía | > 120 seg | Desaparición (240-360 seg) |

síndrome coronario agudo reciente o una cardiopatía isquémica inestable (IAM, angina típica o agravamiento significativo de síntomas cardiacos en los últimos 7 días, reciente intervención sobre arterias coronarias), la insuficiencia cardiaca grado III/IV, arritmia severa, el shunt derecha-izquierda, la hipertensión pulmonar severa, HTA no controlada y/o el síndrome de distress respiratorio del adulto. No se ha probado su seguridad durante el embarazo y la lactancia, por lo que se desaconseja su uso en estas situaciones. No es nefrotóxico ni interacciona con la función tiroidea.

En exploraciones abdominales no hay descrito ningún caso de mortalidad en relación con la técnica y son excepcionales las complicaciones graves (2 en más de 23000 exploraciones), principalmente reacciones de hipersensibilidad⁴.

INDICACIONES DEL ESTUDIO CON CONTRASTES ECOGRÁFICOS EN EL HIGADO

En la patología hepática, la aplicación más importante de los contrastes ecográficos es el estudio de las lesiones focales, aceptándose las siguientes indicaciones³.

1.- Caracterización de lesiones focales hepáticas.

El estudio con contraste debe ser realizado e interpretado con conocimiento de la clínica y datos de laboratorio. Un patrón típico del contraste, según comentaremos más adelante (**Tabla 2**), en un contexto clínico adecuado, permite diagnosticar los angiomas, hiperplasia nodular focal, metástasis y carcinoma hepatocelular con una alta fiabilidad.

Las principales situaciones serán:

- Hallazgo incidental de lesión focal hepática
- Lesión focal o sospecha de lesión focal en paciente con tumor maligno conocido.
- Lesión focal sobre hígado cirrótico o con hepatitis crónica.
- Paciente con estudio de imagen (TAC/RM) o anatomopatológico no concluyente.

Tabla 2. Patrones característico con contraste ecográfico de segunda generación en las distintas lesiones focales hepáticas más frecuentes.

| Lesión | Comportamiento US con contraste |
|---------------------------|--|
| BENIGNA | |
| Angioma | Realce periférico nodular durante la fase arterial, con progresión centrípeta durante la fase portal y tardía. |
| Hiperplasia Nodular Focal | Realce central en rueda de carro en la fase arterial precoz haciéndose homogéneo en la fase tardía arterial, realce similar al parénquima hepático durante la fase portal y tardía, región central hipoeoica correspondiente a la escara central en fase tardía. |
| Adenoma | Realce homogéneo o heterogéneo durante la fase arterial, realce similar al resto del parénquima durante la fase portal y tardía. |
| MALIGNA | |
| Carcinoma hepatocelular | Realce difuso durante la fase arterial que disminuye durante la fase portal y tardía |
| Metástasis | Realce periférico en anillo, realce variable intralesión en fase arterial que disminuye durante la fase portal y tardía, hasta hacerse hipoeoico |

2.- Detección de lesiones focales hepáticas.

La utilización del contraste ecográfico mejora la detección de lesiones focales en comparación con la US convencional en paciente con metástasis hepáticas, con una precisión similar a la TAC. Puede estar indicado en:

- Seguimiento de pacientes oncológicos. Se recomienda un estudio con contraste en todos los pacientes referidos para ecografía hepática salvo que el estudio basal ya detecte enfermedad metastásica.

- En casos seleccionados, en los que sea clínicamente relevante, para planificar el tratamiento, asegurar el número y localización de las metástasis hepáticas.

- Sospecha de colangiocarcinoma cuando otras técnicas son inconclusas.

- Sospecha de trauma hepático.

No está aceptada su indicación en la detección del carcinoma hepatocelular en el programa de vigilancia de pacientes cirróticos pues no es posible la evaluación completa del hígado durante la fase arterial.

3- Monitorización de tratamiento local ablativo de lesiones malignas hepáticas, especialmente carcinoma hepatocelular.

- Como complemento a la TAC o RM.

- Para facilitar la posición de la aguja en caso de necrosis incompleta o lesiones mal visualizadas en ecografía convencional.

- En la evaluación inmediata postratamiento y guía inmediata de retratamiento

- Para valorar la recurrencia en el seguimiento

4.- Valoración de la permeabilidad porta y caracterización de trombosis portal.

Cuando la ecografía convencional muestra un estudio subóptimo del sistema portal, la utilización del contraste puede ser de gran utilidad, especialmente en pacientes con cirrosis hepática evolucionada en evaluación de trasplante⁵ o con carcinoma hepatocelular⁶. En el estudio con contraste ecográfico, la demostración en el trombo de un realce en la fase arterial permite definir el carácter maligno con una alta sensibilidad (88%) y sin falsos positivos⁷.

PATRONES ECOGRAFICO DE LAS LESIONES FOCALES HEPATICAS

La US es una técnica ampliamente extendida en el estudio del hígado. La alta prevalencia de lesiones hepáticas benignas, tanto en la población general, -por encima del 52% en estudios de autopsia-, como en pacientes con neoplasias conocidas justifican la necesidad de una caracterización precisa. La vascularización de estas lesiones es la llave para lograr dicha caracterización, por eso, con sus limitaciones, la TAC y la RM con empleo de contraste, son técnicas más precisas que la ecografía convencional para alcanzar una mayor especificidad diagnóstica. La asociación del contraste al estudio ecográfico va a permitir valorar este comportamiento vascular diferenciador de la lesión.

Se definen distintos patrones característicos de las distintas lesiones hepáticas (**Tabla 2**)⁸⁻¹⁰.

BENIGNIDAD-MALIGNIDAD

La fase tardía es fundamental para la distinción de lesiones benignas y malignas. En esta fase las lesiones angiomasas (hemangioma capilar y cavernoso) y las lesiones liver-like (hiperplasia nodular focal y adenomas) aparecen iso o hiperecoicas, mientras que las lesiones malignas aparecen como claros defectos hipoeoicos. En base a estos criterios la US con contraste permite la diferenciación entre lesión benigna y maligna con una sensibilidad del 78 al 98% y una precisión diagnóstica del 80 al 95%¹¹⁻¹³. Es excepcional que una metástasis no sea hipoeoica en esta fase¹⁴, las lesiones malignas mal clasificadas como benignas se muestran en esta fase tardía como isoecoicas y se corresponden principalmente con carcinomas hepatocelular (CHC). La evaluación conjunta de la fase arterial mejora el rendimiento, del 81 al 93%¹¹, al clasificar correctamente los CHC isoecoicos en fase tardía por su comportamiento en fase arterial.

ANGIOMA

Es el tumor hepático benigno más frecuente, con un rango de prevalencia en la población general entre 1 y 20%. Lo característico es que se presente como una lesión hiperecoica de márgenes bien definidos, pero en ocasiones su patrón es atípico.

El modelo característico del estudio ecográfico con contraste es el de realce periférico, nodular con protrusiones o en anillo, en la fase arterial y, un relleno centrípeto, parcial o completo, en fases posteriores, siendo sólo de varios segundos en los angiomas pequeños y que puede precisar de minutos en los de mayor tamaño¹⁵. Un llenado centrípeto tiene una sensibilidad del 93-96% y una especificidad del 97-100% en el diagnóstico de angioma^{16, 17}. La ecogenicidad en la fase tardía depende de la velocidad de llenado y de la presencia de trombosis y fibrosis intratumoral¹⁶. Las lesiones de pequeño tamaño (< 2 cm) presentan, con frecuencia, un realce homogéneo durante la fase arterial, a semejanza de lesiones malignas como el CHC o metástasis, siendo en estos casos fundamental el análisis de las fases tardías.

HIPERPLASIA NODULAR FOCAL (HNF)

Es el segundo tumor hepático benigno más frecuente, con una incidencia del 1-3%. En ecografía suele presentarse como una lesión similar al hígado normal y solo se identifica cuando por su tamaño distorsiona los vasos o el contorno. En el estudio Doppler, en el centro no se detecta flujo venoso y sí flujo arterial de bajo índice de resistencia.

Es un tumor hipervascular y después de la inyección de contraste aparece hiperecoico en comparación con el parénquima circundante. En la fase portal y tardía la lesión tiende a ser ligeramente hiperecoica o isoecoica. El realce arterial, en el 50-70% de los casos, se precede de una típica imagen de "radios de rueda" con llenado centrífugo de la lesión en pocos segundos. La presencia de la imagen estrellada depende del tamaño de la lesión, apreciándose en casi todas las lesiones mayores de 3 cm, pero tan solo en el 17% de las menores de 2 cm^{16, 19}.

Un realce homogéneo en la fase arterial con un realce persistente o lavado tardío leve tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 98% en el diagnóstico de esta lesión¹⁶. Se diferencia de la metástasis, en que ésta presenta un lavado rápido (hipoecoica en fase portal) o lavado lento marcado (muy hipoecoica en fase tardía).

ADENOMA HEPATOCELULAR

Es una neoplasia benigna poco frecuente, con imagen US no específica, mientras que el Doppler puede demostrar un flujo venoso periférico o central.

En el estudio US con contraste las lesiones pequeñas y más homogéneas muestran un claro realce en la fase arterial, mientras que las lesiones mayores, heteroecoicas o con hemorragias, muestran un realce, sobre todo periférico, no

homogéneo. El realce en la fase arterial del adenoma no es tan intenso y homogéneo como la HNF²⁰. En la fase portal hay un lento lavado del contraste, en esta fase y en la tardía la lesión tiende a aparecer ligeramente hipoecoica respecto al resto del parénquima. En todas las fases puede identificarse un fino anillo ligeramente hiperecogénico expresión de la cápsula.

OTRAS LESIONES BENIGNAS

Las áreas de menor esteatosis, áreas hipoecoicas en hígados ecogénicos, y las esteatosis focales, áreas hiperecoicas, son pseudolesiones que no se realzan con el contraste y se mantienen isoecoicas respecto al parénquima circundante. En ocasiones pueden identificarse estructuras vasculares cruzando estas áreas.

El absceso, el quiste simple y el hematoma no realzan en ninguna fase vascular. En la fase portal y parenquimatosa aparecen como hipoecoicos aunque los abscesos pueden mostrar un anillo periférico de realce.

CARCINOMA HEPATOCELULAR

La ecografía es la técnica empleada en el screening del carcinoma hepatocelular (CHC), pero su utilidad es limitada en la caracterización de las lesiones.

El CHC es un tumor con una hipervascularización arterial y desarrollo de fistulas arteriovenosas, características que son aprovechadas por las técnicas de imagen para su diagnóstico. Con el empleo de contrastes ecográficos se describe como patrón vascular típico, un rápido e intenso realce en la fase arterial con un relativo rápido fenómeno de lavado en la fase portal. Una pequeña arteria aferente es con frecuencia identificada pocos segundos después de inyectar el contraste y antes de la opacificación del nódulo. Los nódulos de regeneración y nódulos displásicos generalmente no muestran realce y se mantienen con una ecogenicidad similar al parénquima circundante. La presentación como lesión hiperecoica en la fase arterial es descrita en el 90 al 96% de los CHC en distintas series^{21, 22} y depende del tamaño, de forma que se describe en el 97% de los mayores de 3 cm, descendiendo al 87% en los nódulos entre 1 y 2 cm, y tan solo se describe en el 67% de los menores de 1 cm²³. La ausencia de realce en fase arterial se ha relacionado con una buena diferenciación en el estudio histológico²² o con la naturaleza hipovascular del tumor (8% de los CHC)²⁴.

Se describe como característico de las lesiones malignas su hipoecogenicidad en la fase tardía con respecto al parénquima circundante. Una limitación es que aproximadamente un 30% de los CHC permanecen isoecoicos en fase tardía (en ningún caso hiperecoicos), especialmente cuando son bien diferenciados o de pequeño tamaño²⁰, en estas lesiones adquiere mayor relevancia la evaluación conjunta de todas las fases del estudio con contraste¹¹.

Otra limitación es la diferenciación del colangiocarcinoma intrahepático, la mayoría de estos tumores muestran un realce periférico en anillo irregular o hiporealce

heterogéneo durante la fase arterial seguido del característico lavado de las lesiones malignas durante la fase portal y tardía, pero pueden presentarse con un realce homogéneo en fase arterial y posterior lavado, imitando al CHC²⁵.

METÁSTASIS

La sensibilidad de la ecografía convencional es relativamente baja en la detección de metástasis²⁶ y, por otro lado, no toda lesión focal detectada en un paciente oncológico es una metástasis²⁷. La aplicación de los contraste al estudio ecográfico van a permitir mejorar el rendimiento diagnóstico de esta técnica.

El comportamiento de las metástasis en la fase arterial del contraste es variable. Así, las lesiones hipovasculares, más frecuentes, no muestran realce y las hipervasculares (como las de origen neuroendocrino, hipernefoma y mama) presentan realce más o menos homogéneo o como anillo periférico de grosor variable. Lo más característico es que, en ambos casos, en fase tardía se muestren hipoeoicas²⁸⁻³⁰. Tienen la limitación de las metástasis muy pequeñas (menores de 5 mm), de localización subcapsular, especialmente en el segmento 8 y la mala interpretación de pequeños quistes no vistos con la ecografía convencional.

Con el empleo de contraste la sensibilidad en la detección de lesiones metastásicas está en torno al 90%, incrementando un 10-20% el rendimiento de la ecografía basal y con una sensibilidad similar a la TAC con contraste^{31, 32}.

MONITORIZACION DE TRATAMIENTOS ABLATIVOS

Una opción terapéutica frecuente para tumores hepáticos, especialmente el CHC, es la ablación percutánea. Tras su aplicación, el hallazgo más importante que indica una completa necrosis es la desaparición de cualquier realce arterial en las técnicas de imagen con contraste, por el contrario, la persistencia de áreas de tumor viable se corresponden con la persistencia de hipervascularización arterial manifestadas como áreas de realce. En los últimos años se ha planteado la utilización de los contrastes ecográficos en la evaluación de la respuesta al tratamiento ablativo, siendo la concordancia con la TAC alta (94-97%)³³⁻³⁵. Hay que destacar que en los casos que la ecografía con contraste muestra realce, el estudio con TAC/RM demuestra tumor viable, y debe ser suficiente para plantearse un tratamiento adicional.

La realización de un estudio con contraste al finalizar un tratamiento ablativo permite identificar áreas residuales vascularizadas sobre las que aplicar nueva ablación, lo que conlleva mejorar los resultados³⁶. Hay que tener presente, que inicialmente puede existir una halo inflamatorio hiperémico de unos 4-8 mm rodeando la zona tratada, que no debe ser interpretado como tumor residual.

En el retratamiento de pequeños focos viables de tumor tras una terapia ablativa, la realización de una ecografía con contraste puede permitir dirigir selectivamente la aguja a la zona vascularizada, es decir, con realce en la fase arterial.

CONCLUSIONES

La utilización de los contrastes ecográficos permiten de forma segura y eficaz el estudio del comportamiento microvascular de las lesiones focales hepáticas, en muchas situaciones comparable al que se obtiene en el estudio con TAC o RM. Ofrece especial utilidad en la caracterización de las lesiones hepáticas incidentales y en el estudio de extensión de la afectación hepática metastásica en pacientes oncológicos. En pacientes cirróticos, su aplicación en el diagnóstico de lesiones focales tiene una interpretación más difícil, siendo mayor su utilidad en la monitorización del tratamiento local ablativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Mortality database 2006. <http://www.who.int/healthinfo/1>. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T Inoue K, Hui AM, Kubota K et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999; 30 (4):889-893.
2. Albrecht T, Blomley M, Bolondi L, Caludon M Correas JM, Cosgrove D et al. Guidelines for the use of contrast agent in ultrasound. *Ultraschall Med* 2004; 25: 249-256.
3. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliada F et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS) – Update 2008. *Ultraschall Med* 2008; 29:28-44.
4. Piscaglia F, Bolondi L, Italian Society for Ultrasound in Medicine and Biology (SIUMB) Study Group on Ultrasound Contrast Agents. The safety of SonoVue in abdominal applications: retrospective analysis of 23188 investigations. *Ultrasound Med Biol* 2006; 32 (9): 1369-1375.
5. Marshall MM, Beese RC, Muiesan P, Sarma DI, O'Grady J, Sidhu PS. Assessment of portal venous system patency in the liver transplant candidate: A prospective study comparing ultrasound, microbubble-enhanced colour Doppler ultrasound, with arteriography and surgery. *Clin Radiol* 2002;57:377-383.
6. Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A et al. Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems. *AJR* 2006; 186: 763-773.
7. Tarantino L, Francica G, Sordelli I, Esposito F, Giorgio A, Sorrentino P et al. Diagnosis of benign and malignant portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma: color DopplerUS, contrast-enhanced US and fine needle biopsy. *Abdominal Imaging* 2006;31:537-544
8. Nicolau C, Brú C. Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdominal Imaging* 2004; 29: 348-359.
9. Bartolotta TV, Midiri M, Quaiia E, Bertolotto M, Galia M, Cademartini F et al. Benign focal liver lesions: spectrum of findings on SonoVue enhanced pulse-inversion ultrasonography. *Eur Radiol* 2005; 15(8):1643-9.

10. Gomez Rodriguez R, Garre Sanchez C, Gonzalez Frutos MC. Contrastes en ecografía digestiva. En: Cuenca B de, Garcia Gonzalez M, Garre C, Gil L, Gómez A, Lopez A, Souto J (eds). Tratado de Ultrasonografía Abdominal. Ediciones Díaz de Santos. Madrid 2011, pp275-316.
11. Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, Garcia A et al. Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions. *AJR* 2006; 186: 158-167.
12. D'Onofrio M, Rozzanigo U, Masinielli BM, Caffari S, Zogno A, Malago R et al. Hypoechoic focal liver lesions: characterization with contrast enhanced ultrasonography. *J Clin Ultrasound* 2005; 33: 164-172.
13. Bryant TH, Blomley MJ, Albrecht T, Sidhu PS, Leen E, Basilico R et al. Improved characterization of liver lesions with liver-phase uptake of liver-specific microbubbles: prospective multicenter study. *Radiology* 2004; 232: 799-809.
14. Chami L, Lassau N, Malka D, Ducreaux M, Bidault S, Roche A et al. Benefits of contrast-enhanced sonography for the detection of liver lesions: comparison with histologic findings. *AJR* 2008; 190:683-690.
15. Bartolotta TV, Midiri M, Quaia E, Bertolotto M, Galia M, Cademartini F, Lagala R. Liver haemangiomas undetermined at grey-scale ultrasound: contrast-enhancement patterns with SonoVue and pulse-inversion US. *Eur Radiol* 2005; 15: 685-693.
16. Celli N, Gaiani S, Piscalia F, Zironi G, Camaggi V, Leoni S et al. Characterization of liver lesions by real-time contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19:3-14.
17. Ding H; Wang W, Huang B, Wei RX, He NA, Qi Q, Li ChL. Imaging of focal liver lesions. Low-mechanical-index realtime ultrasonography with Sonovue. *J Ultrasound Med* 2005; 24:285-297.
18. Sirlí R, Sporea I, Popescu A, Danila M, Martie A, Bota S et al. Contrast enhanced ultrasound for the diagnosis of liver hemangiomas in clinical practice. *Med Ultrason* 2011; 13:95-101.
19. Ungermann L, Elias P, Zizka J, Ryska P, Klzo L. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: differentiation on dynamic contrast-enhanced ultrasonography. *Eur J Radiol* 2007; 63:290-294.
20. Borghi C, Sopransi M, Belloni G, Martegani A. Current state of the use of sonographic contrast agent with low acoustic pressure techniques in the study of focal liver lesion. *Radiol Med* 2004;107:174-188.
21. Stronbel D, Kleinecke C, Hansler J, Frierer M, Handl T, Hahn EG et al. Contrast-enhanced sonography for the characterisation of hepatocellular carcinomas – correlations with histological differentiation. *Ultraschall in Med* 2005; 26: 270-276.
22. Nicolau C, Catála V, Vilana R, Gilabert R, Bianchi L, Solé M et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma using SonoVue, a second generation ultrasound contrast agent: correlation with cellular differentiation. *Eur Radiol* 2004;14(6):1092-9.
23. Gaiani S, Celli N, Piscaglia F, Cecilioni L, Lossino F, Giangregorio F et al. Usefulness of contrast-enhanced perfusional sonography in the assessment of hepatocellular carcinoma hypervascular at spiral computed tomography. *J Hepatol* 2004;14:1092-1099.
24. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, Golfieri R, Grigioni W, Leoni S et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:27-34.
25. Vilana R, Forner A, Bianchi L, Garcia-Criado A, Rimola J, Rodríguez de López C et al. Intrahepatic peripheral colangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010;51:2020-2029.
26. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancer of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US,CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224:748-756
27. Schwartz LH, Grandas EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology* 1999; 210: 71-74
28. Hohmann J, Albrecht T, Oldenburr J, Skrok J, Wolf KJ. Liver metastases in cancer: detection with contrast-enhanced ultrasonography. *Abdom Imaging* 2004; 29: 669-681.
29. Borghi C, Aiani L, Sopransi M, Vellón G, Martegoni A. Current state of the use of sonographic contrast agent with low acoustic pressure techniques in the study of focal liver lesions. *Radiol Med (Torino)* 2004; 107(3): 174-86.
30. Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L et al. Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US model and a Sulfur Hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence. *Radiology* 2004; 232: 420-430.
31. Dietrich CF, Kratzer W, Strobel D, Danse E, Fessl R, Bunk A et al. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (11): 1699-1705.
32. Albrecht T, Blommley MJ, Burns PN, Wilson S, Harvey CJ, Leen E et al. Improved detection of hepatic metastases with pulse-inversion US during the liver-specific phase of SHU 508A: multicenter study. *Radiology* 2003; 227: 361-370.
33. Vilana R, Bianchi L, Varela M, Nicolau C, Sanchez M, Ayuso C et al. Is microbubble-enhanced ultrasonography sufficient for assessment of response to percutaneous treatment in patients with early hepatocellular carcinoma?. *Eur Radiol* 2006; 16:2454-2462.
34. Pompili M, Riccardi L, Covino M, Barbaro B, Di Stasi C, Orefice R et al. Contrast-enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. *Liver Intern* 2005;25:954-961
35. Salvaggio G, Campisi A, Greco VL, Cannella I, Meloni MF, Caruso G. Evaluation of posttreatment response of hepatocellular carcinoma: comparison of ultrasound contrast agent and multidetector CT. *Abdominal Imag* 2010;35:447-453.
36. Solbiati L, Ierace T, Tonolini M, Cova L. Guidance and monitoring of radiofrequency liver tumor ablation with contrast-enhanced ultrasound. *Eur J Rad* 2004;51S:S19-S23.

TÉCNICA Y RESULTADOS DE LA PUNCIÓN DIAGNÓSTICA GUIADA POR ECOGRAFÍA EN PATOLOGÍA DIGESTIVA

A. Reyes-López

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. H.R.U. Reina Sofía. Córdoba.

Introducción

La ecografía es una técnica de gran accesibilidad, eficacia e inocuidad que permite dirigir y controlar la introducción de una aguja hasta un órgano o una lesión focal y una vez en su interior y en función del tamaño y tipo de aguja utilizada se puede tomar un cilindro como muestra para su estudio histológico o aspirar el contenido de la misma con el fin de obtener material cito-histológico para su estudio^{1, 2}.

Por la misma técnica y con una finalidad terapéutica podemos proceder a su drenaje (aspiración simple o colocación de un catéter) o a la introducción de diferentes sustancias terapéuticas³.

En la presente exposición nos vamos a limitar a la Opción diagnóstica de la Punción aspirativa con aguja fina (PAAF) y la Biopsia con aguja fina (BAF) en patología digestiva, analizando en primer lugar aspectos generales del intervencionismo diagnóstico, y posteriormente los aspectos más específicos de cada uno de ellos.

Palabras Clave: Punción aspirativa con aguja fina (PAAF); Biopsia con aguja fina (BAF). Punción percutánea ecodirigida.

CORRESPONDENCIA

Antonio Reyes López
Secretaría de UGC de AP. Digestivo. H.R.U. Reina Sofía
Avda. Menéndez Pidal s/n.
14004 Córdoba
Teléfono: 957010450
areyesl49@yahoo.es

Aspectos generales del intervencionismo diagnóstico ecodirigido

Antes de realizar cualquier tipo de maniobra intervencionista el paciente debe de ser informado adecuadamente. Se le debe explicar su indicación, la técnica, las posibles complicaciones, las alternativas existentes y debe de firmar su consentimiento.

Es necesario contar con un estudio ecográfico previo al procedimiento con la finalidad de evaluar la anatomía hepática, la relativa posición de la vesícula, pulmón, riñón, detectar LOES (Tumorales, Quísticas o vasculares) distintas a las que nos interesan que eventualmente se interpongan en el trayecto de la aguja, así como posibles alteraciones morfológicas (interposición de vasos, asas intestinales) y en el caso de las lesiones a puncionar conocer su naturaleza, localización y relación con otras estructuras con la finalidad de elegir la vía de acceso más segura.

Debe procurarse que el punto de entrada este lo más cerca posible a la lesión, se debe evitar el paso a través de pleura por riesgo de neumotórax, empiema, fistula. Se recomienda dejar una lengüeta de tejido sano entre el borde del órgano y la lesión para evitar hemorragias. No hay contraindicación de atravesar órganos sólidos peritoneo o vejiga si no hay otra posibilidad.

Es conveniente contar con un estudio de coagulación reciente, que incluya recuento de plaquetas y tiempo de protrombina. Existe en la actualidad una gran controversia en relación a las cifras de plaquetas y el tiempo de protrombina necesarios para llevar a cabo la técnica con suficiente seguridad. En líneas generales, se considera necesario un recuento de plaquetas superior a 60.000/mm³, un tiempo de

protrombina inferior a 4 segundos sobre el control o un INR < 1.44^{4,6}; sin embargo es necesario tener en cuenta que los parámetros de la coagulación no predicen con seguridad la posibilidad de hemorragia post-punción. En este sentido se sabe que el recuento plaquetario no evalúa la función de las mismas, por otra parte enfermedades renales o sistémicas parecen afectar la función de las plaquetas aunque si ello supone un incremento del riesgo de sangrado en la PAAF/BAF es aún un tema de debate. En caso de alteraciones la contraindicación de la punción es relativa ya que dichas anomalías se pueden corregir mediante la infusión de los elementos deficitarios. En cuanto a los antiagregantes se deben suspender una semana antes de llevar a cabo la técnica. Si el paciente está en tratamiento con anticoagulantes orales se deberán suspender 4 días antes sustituyéndolos por Heparina en caso de pacientes con alto riesgo de tromboembolismo.

Otros aspectos, no han sido sometidos a estudios y su práctica varía ampliamente de unos grupos a otros, así unos aconsejan ayuno desde 6-8 horas antes⁶; otros consideran que el paciente no debe ayunar, ya que el alimento favorece el vaciamiento vesicular con lo que se minimiza el riesgo de lesionar la misma⁷.

Una vez elegido el punto de entrada cualquier maniobra de intervencionismo precisa de las máximas condiciones de asepsia, se debe limpiar la superficie con povidona yodada. En cuanto al transductor se puede limpiar también con la misma solución o colocar un protector estéril.

Lo siguiente es proceder a aplicar anestesia local en la zona de punción así como en el teórico trayecto a seguir por la misma, habitualmente se utiliza Lidocaína consiguiéndose una buena anestesia de la zona sin efectos generales. Si bien esto está muy sistematizado en otros procedimientos como en la biopsia hepática no es así en el caso de la PAAF donde muchos autores no lo consideran necesario dado el escaso calibre de la aguja^{6,8}.

También se aconseja canalizar vía venosa periférica para administrar analgésicos o sedantes si fuera necesario.

En cuanto a la sedación consciente, en general no suele ser necesaria su administración, salvo en pacientes con gran componente de ansiedad^{9,10} que pueden beneficiarse de su uso. En cuanto a la anestesia general, solo en casos complejos de pacientes nada colaboradores o con enfermedades asociadas graves puede requerirse su aplicación¹¹.

Tras la realización de la punción el paciente debe de quedar hospitalizado permaneciendo en cama con controles periódicos de constantes según protocolo habitual.

Dado que las complicaciones mayores se suelen aparecer en las primeras horas (61% las 2 primeras el 81% en las 10 primeras horas y el 96% de ellas en las 24 primeras horas) se aconseja prolongar la vigilancia 24 horas¹². Si tras una observación de 6-8 horas no han aparecido complicaciones podemos completar hasta las 24 horas tras punción bien manteniendo la observación hospitalaria o bien

mediante observación domiciliaria si se cumplen los criterios de seguridad^{5,13}.

En cuanto a las contraindicaciones las que mantienen un carácter más absoluto en la actualidad son la sospecha de feocromocitoma por la posibilidad de desencadenar una crisis hipertensiva, la mala visualización ecográfica de la lesión, la inexperiencia del explorador y la incapacidad del centro sanitario para resolver las complicaciones que puedan producirse.

Aplicaciones

Las principales aplicaciones son diferenciar entre benignidad y malignidad de una lesión, es también útil en la diferenciación de si la lesión es primitiva del órgano puncionado o es una infiltración secundaria, así como para el estudio de extensión tumoral. Es fundamental para la tipificación de lesiones quísticas así como en el caso de sospecha de absceso ya que permite obtener material para estudio microbiológico además de poder aspirarlo y contribuir a su tratamiento.

Técnica

Vamos a utilizar como guía de elección del punto de punción y del recorrido de la aguja la imagen aportada por el transductor sin accesorio o con adaptador lateral. Debe procurarse que el punto de entrada este lo más cerca posible a la lesión.

Aunque la denominación de aguja fina se refiere a aquellas cuyo calibre es inferior a 1 mm, es decir de 20 G (0,9 mm)¹, se utilizan agujas de calibre desde 18 G (1,2 mm) hasta 25 G (0,5 mm) y de diferente longitud (9-20 cm). La longitud viene dada por la distancia desde el punto de entrada hasta la lesión y en general con la de 9 cm suele ser suficiente y además es más fácil de dirigir. En cuanto al calibre de la aguja la elección de uno u otro depende de las características de la lesión. En general la más usada es la de 22 G (0,7mm) con la que se extrae suficiente material citológico e incluso histológico (coagulo que se procesa como biopsia). En caso de lesiones muy vascularizadas (detectadas mediante estudio Doppler) se pueden usar agujas más finas de 25 G para evitar la contaminación hemática. En caso de lesiones líquidas se puede usar otras más gruesas de 20 G (0,9mm) incluso de 18 G (1,2 mm) si se sospecha un absceso.

Una vez elegido punto de entrada y trayecto de la aguja se procede a atravesar la piel, y con técnica de manos libres se dirige la aguja con una mano mientras con la otra vamos basculando el traductor y localizamos la punta de la aguja (se identifica como una imagen puntiforme hiperecogénica aunque en ocasiones se ve la aguja entera), haciendo progresar esta con control ecográfico continuo hasta alcanzar la lesión. Una vez alcanzada, retiramos el fiador y

con jeringa de 10-20cc se realiza aspiración suave, (manual o con pistola) realizándose movimientos de vaivén dentro de la lesión. Hay que dejar de aspirar antes de retirar la aguja para evitar contaminación y diseminación en el trayecto. En lesiones muy vascularizadas no se realiza aspiración, solo movimientos de vaivén penetrando el material por capilaridad

Complicaciones

Estas suelen ser escasas, representando las graves menos del 1%^{14, 15}. Siendo la más frecuente la hemorragia, bien como hemoperitoneo o hematoma parenquimatoso o subcapsular, se suelen producir al realizar PAAF sobre lesiones tumorales muy vascularizadas o en pacientes cirróticos con alteración de la coagulación¹⁶. Con menos frecuencia se pueden producir otras complicaciones como pancreatitis aguda, peritonitis biliar, infecciones, diseminación tumoral en el trayecto de la aguja (0,006% al 003%)¹⁷.

Resultados

Los resultados globales de la PAAF ecodirigida en la patología abdominal son muy similar en las diferentes series. En la mayoría de las publicaciones la sensibilidad es de 91,9%, la especificidad del 100%. el VPP del 100% y negativo del 80,6%, con una precisión diagnóstica global del 94%^{19,21}.

La elevada especificidad con una tasa de falsos positivos prácticamente nula hace que en caso de una citología positiva no es necesario la realización de otras pruebas más agresivas y costosas (Laparoscopia, laparotomía)²².

Los falsos negativos pueden obtenerse entre un 5 y un 15% según las series y se deben principalmente a dos causas: por un lado ausencia de seguridad de haber pinchado la lesión (loes pequeñas y distales), y de otro en caso de tumores (hepatocarcinomas) muy bien diferenciados que hacen difícil incluso a patólogos expertos establecer el diagnóstico de malignidad²³. Por lo que una citología negativa no excluye el diagnóstico de neoplasia si existe alta sospecha de la misma; proponiéndose por parte de algunos autores la realización de una BAAF en estos casos^{24, 25}.

Con la presencia del patólogo en la sala de punción se obtiene material citológico suficiente para diagnóstico en más casos, así como una orientación diagnóstica más rápida, lo que contribuye a disminuir la tasa de falsos negativos a la vez que reduce el riesgo derivado de nuevas punciones^{22, 26}.

En cuanto a la BAF generalmente se usan agujas de 18G-20G montadas sobre un sistema semi o automático de disparo con el que obtenemos como muestra un cilindro de tejido para su procesamiento histológico.

Tabla 1. Revisión de la literatura de punciones abdominales.

| | Tipo de Punción | S (%) | E(%) | P. D. (5%) |
|--|-----------------|-------|------|------------|
| Mallikarjuna et al JC 2011 ²⁰ | PAAF | 96,87 | 100 | 97,82 |
| Garre C et al REED 2007 ²⁷ | PAAF | 89 | 98 | 91 |
| Matsubara et al JG 2008 ²⁸ | PAAF | 93 | 100 | 93 |
| Pupulim LP et al 2008 ²² | PAAF | 84,1 | 100 | |
| Paulsen et al AJR 2006 ²⁹ | BAF | 92,5 | 100 | 93 |
| Matsubara J et al JG 2008 ²⁸ | BAF | 86 | 100 | 86 |
| Pupulim LP et al AJR 1008 ²² | BAF | 85 | 100 | |

(S)Sensibilidad; (E) Especificidad; (PD) Precisión Diagnóstica

Aunque ambos métodos son útiles cada uno ofrece diferentes ventajas y limitaciones. Así los partidarios de la PAAF apelan a su bajo costo, menor morbilidad del proceso, diagnóstico más rápido (primera impresión provisional en la cabecera del paciente) y por el contrario es más citólogo dependiente. En cuanto a la BAF entre sus ventajas está la mayor familiaridad con los procesamientos histológicos entre la mayoría de los patólogos, la conservación de la arquitectura del tejido lo que facilita el subtipaje, así como la relativa facilidad con que las técnicas de histoquímica e inmunohistoquímica se aplican a las muestras de parafina.

A pesar de estas controversias cuando se revisa la literatura ambas obtienen resultados similares (**Tabla 1**)^{20, 22, 27-29}, aumentando aun más su ya elevada sensibilidad diagnóstica con la combinación de ambas técnicas^{25, 30-32} por lo que deben de ser consideradas complementarias.

Conclusiones

La Punción con aguja fina guiada por ecografía es una técnica sencilla de realizar, barata, bien tolerada por el paciente y de alta rentabilidad diagnóstica que evita la realización de otras pruebas más agresivas y costosas. La PAAF debe ser la primera prueba a realizar para el diagnóstico citohistológico de las Lesiones Focales Abdominales. La PAAF y la BAF deben ser consideradas como técnicas complementarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Michielsen PP, Duysburgh IK, Francque SM, et al., Ultrasonically guided fine needle puncture of focal liver lesions. Review and personal experience. *Acta Gastroenterol Belg.* 1998;61:158-63.
2. Gil L. A., Miquel J., García-Hoz F, Cuesta C., et al., Rentabilidad de la punción-aspiración con aguja fina con control ecográfico en el diagnóstico de patología ocupacional intraabdominal. *Ecodigest* 2000; 2: 125-131.
3. Garre C, Tratamiento del hepatocarcinoma con inyección percutánea de alcohol. *Rev Esp Ecografía digestiva* 2001; 3 (2):103-9
4. Bravo AA, Sheth SG and Chopra S. Liver biopsy. *N England Med J* 2001; 344: 495-500.
5. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical Practice. *Gut* 1999;45(Suppl IV):IV1-IV11
6. Aguilar J. Consideraciones actuales acerca de la Biopsia Hepática. *Rev And Pat Digest.* 2003;4:211-214
7. McGill DB Liver biopsy: when, how, by whom, and where? *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3(1):19-23.
8. Mayoral W, Lewis JH.. Percutaneous liver biopsy: what is the current approach? Results of a questionnaire survey. *Dig Dis Sci.* 2001 Jan;46(1):118-27.
9. Alexander JA, Smith BJ. Midazolam sedation for percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1993;38:2209-2211.
10. Brouillette DE, Yoo YK, Chien MC, Rabinovitz M, Tarter RE, Van Thiel DH. Use of Midazolam for percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1989; 34:1553-1558.
11. Cadranet JF, Rufat P, Degos F. Practices of Liver Biopsy in France: Results of a Prospective Nationwide Survey *Hepatology* 2000;320: 477-81
12. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68276 biopsies. *J Hepatol.* 1986;2:165-173.
13. Jacobs WH, Goldberg SB. Statement on out-patient percutaneous liver biopsy. *Dig Dis Sci* 1989;34:322-3.
14. Livraghi T, Damascelli B, Lobardi C, Spangoli I. Risk in fine-needle abdominal biopsy. *J Clin Ultrasound* 1983; 11: 77-81
15. Nolsøe C, Nielsen L, Torp-Pedersen S, Holm HH. Major complications and deaths due to interventional ultrasonography: a review of 8000 cases. *J Clin Ultrasound.* 1990 Mar-Apr;18(3):179-84.
16. Frieser M, Lindner A, Meyer S, Westerteicher M, Häsler J, Haendl T, et al. [Spectrum and bleeding complications of sonographically guided interventions of the liver and pancreas]. *Ultraschall Med.* 2009 Apr;30(2):168-74. Epub 2009 Mar 23.
17. Smith EH . Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Radiology* 1991; 178: 253-8
18. Hernandez LV, Bhutani MS, Eisner M, Guda NM, Lu N, Geenen JE, Catalano MF Non-surgical tissue biopsy among patients with advanced pancreatic cancer: effect on survival. *Pancreas.* 2009 Apr;38(3):289-92.
19. Silverman JF, Finley JL, O'Brien KF, Dabbs DJ, Park HK, Larkin EW, Norris HT. Diagnostic accuracy and role of immediate interpretation of fine needle aspiration biopsy specimens from various sites. 1989 Nov-Dec;33(6):791-6.
20. Mallikarjuna CM Swamy, CA Arathi,1 and CR Kodandaswamy1 Value of ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology in the investigative sequence of hepatic lesions with an emphasis on hepatocellular carcinoma *J Cytol.* 2011; 28(4): 178-184
21. Di Stasi M, Lencioni R, Solmi L, et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol* 1988; 93:1329-1333
22. Pulum LP Felce-Dachez M Paradis et al Algorithm for Immediate Cytologic Diagnosis of Hepatic Tumors *AJR* 2008; 190:W208-W212
23. Vera F. J.; Camaño A.; Prieto M, et al., Valor diagnóstico de la punción aspiración hepática con control ecográfico. *Rev. Esp. Enf. Digest.*, 85, 6 (440-444), 1994
24. Buscarini L, Fornari F, Bolondi L, et al., Ultrasound-guided fine-needle biopsy of focal liver lesions: techniques, diagnostic accuracy and complications. A retrospective study on 2091 biopsies. *J Hepatol.* 1990;11:344-8.
25. Stewart CJR, Coldewey J, Stewart, IS. Comparison of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of radiologically detected abdominal lesions *J Clin Pathol* 2002;55:93-97
26. Zamboni GA, D'Onofrio M, Idili A, et al., Ultrasound-guided percutaneous fine-needle aspiration of 545 focal pancreatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(6):1691-5.
27. Garre MC, Rendon P, Lopez, et al. Ultrasound-guided biopsy of the pancreas: a multicenter study. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:520-524.
28. Matsubara J, Okusaka T, Morizane C, et al. Ultrasound guided percutaneous pancreatic tumor biopsy in pancreatic cancer: a comparison with metastatic liver tumor biopsy, including sensitivity, specificity, and complications. *J Gastroenterol* 2008; 43:225-232
29. Paulsen SD, Nghiem HV, Negussie E, et al. Evaluation of imaging-guided core biopsy of pancreatic masses. *AJR* 2006; 187:769-772
30. Jacobsen GK, Gammelgaard J, Fuglo M. Coarse needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of focal lesions of the liver. Ultrasonically guided needle biopsy in suspected hepatic malignancy. *Acta Cytol* 1983;27:152-6.
31. Bedenne L, Mottot C, Courtois B, et al. L'aiguille tru-cut est-elle plus efficace que l'aiguille fine dans le diagnostic des lésions hépatiques? *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:62-6
32. Livraghi T, Sangalli G, Giordano, et al. Fine needle aspiration versus fine cutting needle, and comparison between smear cytology, inclusion cytology and microhistology in abdominal lesions. *Tumori* 1988;74:361-4.

APENDICITIS AGUDA SECUNDARIA A TUMOR CARCINOIDE

J.M. Vázquez-Morón¹, B. Benítez-Rodríguez¹, D. Molina-García², H. Pallarés-Manrique¹, M. Ramos-Lora¹

¹Sección de Aparato Digestivo. ²Servicio de Cirugía General. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Los tumores carcinoides apendiculares son entidades poco frecuentes, aparecen con más frecuencia en el sexo femenino entre la cuarta y quinta década de la vida. Se diagnostican mediante el estudio histológico de la pieza quirúrgica siendo en ocasiones un hallazgo incidental. La extensión de la resección quirúrgica a nivel del apéndice cecal depende del tamaño tumoral. Presentamos el caso de una paciente de 31 años de edad que acudió a urgencias por presentar dolor en región epigástrica irradiado a fosa iliaca derecha y resto del abdomen sin signos de peritonismo, presentaba neutrofilia, aumento de reactantes de fase aguda y ligera elevación de enzimas hepáticas. Las técnicas de imagen diagnosticaron apendicitis aguda y tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica se evidenció la existencia de un tumor carcinoide a nivel del apéndice cecal.

Palabras claves: Tumor carcinoide, apendicitis aguda.

Caso clínico

Mujer de 31 años de edad con antecedentes personales de tiroidectomía de lóbulo derecho por nódulo tiroideo benigno que acude a urgencias por presentar dolor epigástrico de 48 horas de evolución irradiado de forma difusa al resto del abdomen sin presentar otra clínica acompañante. A la exploración se presentaba afebril y normotensa; auscultación cardiopulmonar sin hallazgos; abdomen blando, depresible con molestias difusas a la palpación y dolor sin signos de peritonismo en fosa iliaca derecha, no se palparon masas ni visceromegalias. En las pruebas de laboratorio destacaba un aumento de los neutrófilos (90%) sin leucocitosis, amilasa 209 U/l, lipasa 461 U/l, PCR 34 mg/dl, VSG 52 mm/h y proteínas totales 4.9 g/dl. En ecografía y TAC abdominal se observó líquido libre a nivel subhepático, en ambas gotieras paracólicas y en saco de Douglas; se apreció engrosamiento de las paredes del apéndice cecal con apendicolitos en su interior sin signos de perforación (**Figura 1**). La paciente presentaba cuadro de apendicitis aguda con pelviperitonitis secundaria por lo que se instauró tratamiento antibiótico y se realizó apendicectomía por vía laparoscópica sin complicaciones observándose un apéndice gangrenoso. El informe anatomopatológico constató la presencia de un tumor carcinoide (**Figura 2**) de unos 3 cm en los 2/3 distales del apéndice cecal que alcanzaba la capa serosa, por lo que se realiza reintervención quirúrgica consistente en hemicolectomía derecha laparoscópica. Actualmente está en seguimiento en consultas de cirugía general y oncología médica en estado de remisión de la enfermedad.

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
Sección Aparato Digestivo
Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Exterior Norte, S/N. 21005 Huelva.
Teléfono: 648 016 938
juanma_cartaya@hotmail.com

Discusión

Las neoplasias apendiculares son muy raras, se observan aproximadamente en el 1% de las apendicectomías y representan el 0.5% de los tumores intestinales. El tumor carcinóide supone el 20% de las neoplasias apendiculares suponiendo esta localización el 16% de los tumores carcinoides gastrointestinales¹. Surgen a partir de células neuroendocrinas (enterocromoafines) en la lámina propia y submucosa, y pueden secretar sustancias vasoactivas (serotonina). Suelen situarse en el 1/3 distal del apéndice. La mayoría de los tumores carcinoides apendiculares son asintomáticos, aunque en ocasiones pueden provocar obstrucción de la luz y originar un cuadro de apendicitis aguda. El síndrome carcinóide consistente en dolor abdominal intermitente, enrojecimiento facial, palpitaciones y diarrea no suele manifestarse en ausencia de metástasis hepáticas². La determinación del ácido-5-hidroxi-indolacético

en orina de 24 horas y la determinación de cromogranina A en sangre son los principales datos de laboratorio cuando aparece el síndrome carcinóide. Las técnicas de imagen como la TAC o RMN abdominal no son útiles para el diagnóstico preoperatorio³ y tienen un papel complementario cuando el tumor mide más de 2 cm o se sospecha síndrome carcinóide por metástasis hepáticas. El diagnóstico se obtiene tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica. Histológicamente se observa un tumor neuroendocrino por lo general bien diferenciado, La identificación del origen neuroendocrino se obtiene mediante pruebas inmunohistoquímicas para determinados antígenos como son las cromograninas (A y B), la sinaptofisina, la enolasa, las secretograninas y el CD56; en nuestro caso las tres primeras fueron positivas. Existen también marcadores inmunohistoquímicos para evaluar el índice proliferativo del tumor como Ki67; que en nuestro caso indicó bajo grado de proliferación⁴. El tamaño del tumor es el mejor predictor para determinar el comportamiento clínico y establecer el pronóstico. Los tumores menores de 2 cm se observan en el 95% de los casos y en rara ocasión presentan metástasis, mientras que hasta un tercio de los mayores de 2 cm presentan metástasis en los ganglios regionales. La actitud terapéutica depende principalmente del tamaño del tumor; los menores de 1 cm se tratan con apendicectomía simple, mientras que en los tumores mayores de 2 cm se debe practicar una hemicolectomía derecha con linfadenectomía. En los tumores entre 1 y 2 cm el tratamiento debe ser individualizado. En los casos que presentan tumores próximos a la base del apéndice, invasión vascular o de los vasos linfáticos de la submucosa y/o infiltración del meso apéndice, y si los márgenes son positivos o dudosos, se aconseja practicar hemicolectomía derecha⁵.



Figura 1

Inflamación del apéndice cecal con apendicolito en su interior.

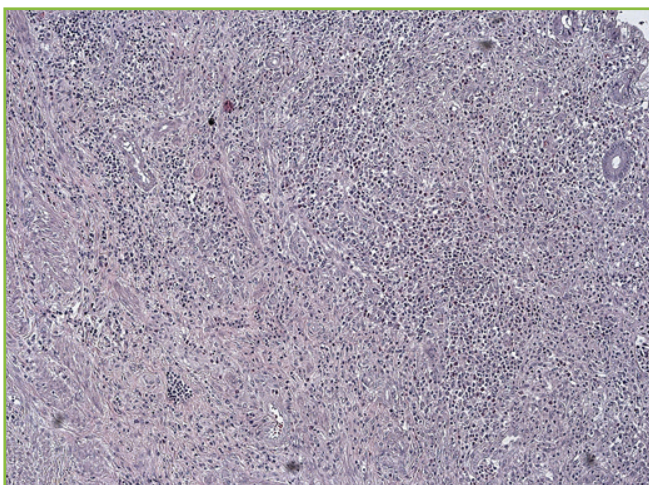


Figura 2

Corte histológico en el que se parecía aumento del índice núcleo-citoplasmático acompañado de desestructuración histológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumor. *Cancer* 2003; 97:934-959.
2. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol* 2005; 89:151-160.
3. Coursey CA, Nelson RC, Moreno RD, et al. Carcinoid tumors of the appendix: are these tumors identifiable prospectively on preoperative CT? *Am Surg.* 2010; 76(3):273-275.
4. Erickson LA, Lloyd RV. Practical markers used in the diagnosis of endocrine tumors. *Adv Anat Pathol.* 2004; 11: 175-189.
5. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology.* 2004; 80(6):394-424.

COLECISTITIS XANTOGRANULOMATOSA ¿CONDICIÓN PREMALIGNA?

G.J. Santamaría-Rodríguez¹, V. Manzano-Román², S. Otero-López-Cubero¹, M. Puertas-Montenegro¹, A. Calvo-Durán³

¹UGC Patologías Digestivas. ²UGC Medicina Interna. ³UGC Cirugía General. H.U. Puerto Real.

Introducción

La colecistitis xantogranulomatosa (CX) es una rara entidad inflamatoria de la vesícula biliar caracterizada por un proceso inflamatorio destructivo de carácter focal o difuso, con acúmulo de capas de macrófagos lipídicos, tejido fibroso, y células inflamatorias agudas y crónicas. Conocida desde 1970 con el término descriptivo de colecistitis fibroxantogranulomatosa, pero descrita por vez primera en 1981 por Goodman e Ishak¹. Aunque se trata de una entidad benigna, con frecuencia las técnicas de imagen no son definitivas para descartar un cáncer vesicular, de reconocido pronóstico ominoso.

Se presenta el caso de una mujer con diagnóstico preoperatorio de sospecha de proceso neoplásico vesicular con infiltración del marco duodenal, no confirmado histológicamente. La dificultad de un diagnóstico diferencial evidente tras las técnicas de imagen, otorga relevancia clínica al cuadro.

Palabras claves: Colecistitis Xantogranulomatosa; Carcinoma Vesicular; Colecistectomía laparoscópica.

Observación clínica

Mujer de 59 años, sin A.F. de interés ni hábitos tóxicos y con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, hipotiroidismo posthemitiroidectomía, insuficiencia renal crónica leve en seguimiento por Nefrología y colelitiasis no complicada, diagnosticada casualmente en un control ecográfico. Ingresó de Urgencias en Septiembre 2010 por cuadro de dolor cólico en hipocondrio derecho de presentación aguda, con náuseas, vómitos biliosos e ictericia. En la exploración física se confirma la ictericia cutáneo-mucosa y dolor a la palpación profunda en hipocondrio derecho con maniobra de Murphy positiva, estando disminuida la peristalsis intestinal. La analítica mostró la presencia de reactantes de fase aguda y un patrón mixto de lesión hepática con una bilirrubina de 5.8mg/dl de la fracción directa (5.10 mg/dl) el estudio ecográfico objetivó una litiasis biliar múltiple con barro biliar y discreta dilatación de la vía extrahepática, por lo que se indicó una CPRE en la que tras esfinterotomía endoscópica se extrajo una litiasis pigmentada de 5 mm, disminuyendo la bilirrubina total a 1.85 mg/dl. En 48-72 horas es dada de alta con el diagnóstico de litiasis biliar complicada con ictericia obstructiva y remitida para valoración quirúrgica de forma ambulatoria.

A los dos meses, acude de nuevo a urgencias por clínica similar con cólico biliar de 48 horas de evolución con sensación distérmica y astenia intensa. Ingresó a cargo de Cirugía y la ecografía informa de área vesicular estudiada con dificultad con una imagen mal definida, en la pared vesicular engrosada de ecogenicidad heterogénea y colelitiasis múltiple junto a aerobilia y VBP normal. El TAC abdominal informa de vesícula muy distendida, de bordes mal definidos, con cambios

CORRESPONDENCIA

Germán J. Santamaría
Paseo marítimo, nº 30, 7ºA
Cádiz 11011
Teléfono: 655698679
germansrv@yahoo.es

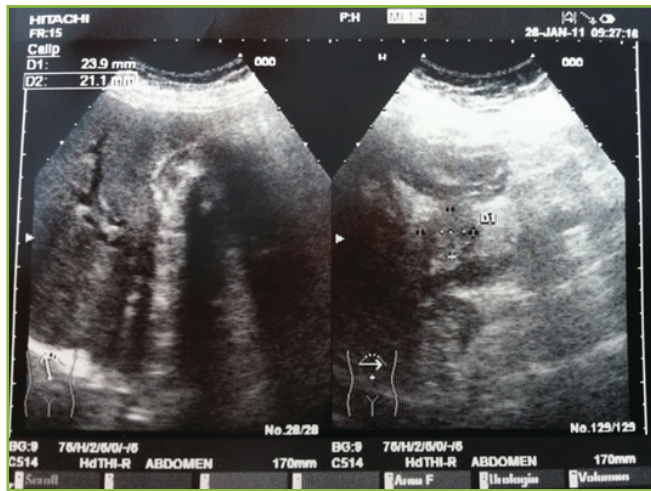


Figura 1

ECOGRAFIA ABDOMINAL: Masa hipoecogénica que engloba vesícula-cabeza de páncreas.

inflamatorios de la grasa adyacente y presencia de líquido en el espacio pararrenal anterior derecho. Hígado normal con pequeña LOE hiperecogénica compatible con angioma en LHD; páncreas, bazo y riñones normales, mientras que en los cortes de tórax se observa una pequeña condensación del espacio aéreo parcial en el lóbulo inferior izquierdo (LII). Recomiendan control ecográfico para confirmar la naturaleza inflamatoria de los hallazgos y descartar la presencia de infiltración neoplásica subyacente.

Con diagnóstico de colecistitis aguda y crónica junto con neumonía lobar de LII se trata con antibióticos, analgésicos y antiseoretos, con muy buena evolución clínica, por lo que se emplaza a nueva y precoz valoración quirúrgica.

Al mes del alta hospitalaria, acude a la Consulta de Cirugía, donde refiere la presencia de ictericia indolora con coluria y heces hipocólicas, prurito progresivo que no mejora con antihistamínicos y pérdida ponderal no cuantificada, siendo reingresada en Digestivo.

La nueva ecografía (**Figura 1**) muestra una masa sólida hipoecogénica de 24 x 21 mm que engloba vesícula-cabeza páncreas, con dilatación coledociana (9.1 mm) y de vías intrahepáticas leve con colelitiasis múltiple y conducto pancreático principal no dilatado. La analítica mostró una discreta colestasis con citolisis leve y creatinina de 1.8 mg/dl con marcadores tumorales (CEA, CA 19.9 y AFP) normales.

En la TAC abdominal, se identifica una lesión hipointensa, de límites imprecisos, en área vesicular que pierde planos de separación con duodeno y cabeza pancreática, de aproximadamente 4.3x4.8 cm, con engrosamiento y captación de contraste por las paredes vesiculares. El colédoco parece englobado por esta masa, siendo marcada la dilatación de la vía biliar intrahepática. Dicha lesión parece improntar sobre la porta a nivel de su unión con la vena mesentérica superior, sin visualizarse la rama portal izquierda lo que sugiere infiltración. Microadenopatías retroperitoneales y en ligamento

gastrohepático. Con anestesia local y control ecográfico practicó PAAF, siendo difícil el acceso percutáneo, a pesar de lo cual se obtiene material sin complicaciones. Valorado por anatomía patológica emiten informe de "escasa celularidad para el diagnóstico"

Por dificultades en la práctica de una ecoendoscopia en nuestra área de referencia en esta fecha se practica nueva CPRE, que fue informada como "canulación selectiva de la vía biliar obteniéndose una colangiografía con dilatación de vías biliares intrahepáticas (dcha e izda) y estenosis de 15 mm en hepático común de aspecto maligno, siendo el colédoco normal y la vesícula excluida"; se procede a manejo terapéutico, instaurándose prótesis plástica, previo cepillado para estudio citológico, en hepático derecho de 15 cm y 8.5 Fr con buen drenaje biliar. Resumen: Estenosis biliar de aspecto neoplásico en probable relación con colangiocarcinoma perihiliar tipo I o adenocarcinoma vesicular. La citología es informada como "placas epiteliales de la vía biliar conservadas y ausencia de células neoplásicas". La evolución clínica fue aceptable, persistiendo prurito de intensidad variable y predominio nocturno, controlado con Hidroxicina y cremas hidratantes. Presentado el caso clínico en sesión clínica multidisciplinar (2 citologías negativas y pruebas de imágenes no concluyentes para discernir entre patología vesicular inflamatoria subyacente evolucionada versus proceso neoplásico), se decidió remitir a Centro fuera de nuestro ámbito de referencia hospitalaria para realización de ultrasonografía endoscópica y PAAF.

La ecoendoscopia se realizó con transductor de 7 Mhz, explorándose páncreas desde cuerpo y duodeno, sin objetivarse LOES pero mostrándose una pequeña zona irregular e hipoecogénica próxima a la prótesis biliar instaurada. Una buena ventana de acceso, permitió practicar una nueva PAAF. Obteniéndose buen material, cuyo estudio citológico fue negativo para malignidad, con láminas de células epiteliales ductales de páncreas sin atipia con polaridad mantenida y alguna célula inflamatoria.

Finalmente, ante la persistencia del cuadro colestásico y la duda sobre la identidad del proceso, se decide ingreso para laparotomía, cuatro meses después del cuadro inicial. En este ingreso se practica nueva TAC preoperatorio, que informa de "masa con valores densitométricos solidoquísticos que engloba primera porción duodenal, hilio hepático y lecho vesicular, de bordes irregulares, acompañada de trabeculación de la grasa adyacente y que pierde planos de separación con la superficie inferior hepática y la cabeza pancreática. Resumen: Valorar como primera posibilidad proceso neoplásico de origen duodeno-vesicular, sin que se pueda descartar patología inflamatoria subyacente evolucionada (**Figura 2**).

En la intervención se realiza técnica de laparoscopia con inserción de Veress para insuflación y óptica sin presencia de líquido libre, ni signos de carcinomatosis; se aprecia reacción adherencial visceroparietal con bridas en mesocolon y duodeno sobre vesícula, por lo que se reconvierte a cirugía abierta por incisión subcostal. Adheriolisis dificultosa de sinequias visceroparietales y del duodeno hasta conseguir exposición de la cara anterior de la vesícula que presenta un

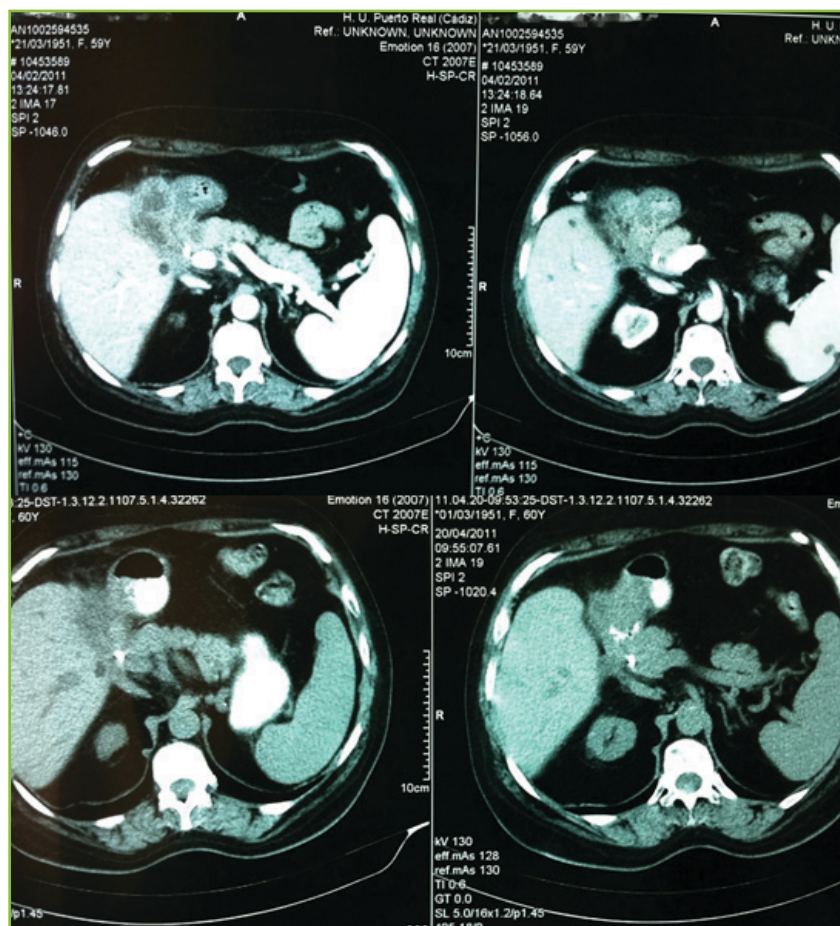


Figura 2

TAC inicial (imagen superior) con patología vesicular evolucionada, y abajo TAC preoperatorio con afectación lecho hepático y duodeno con valor densitométrico solidoquístico.

aspecto escleroatrófico. Se completa colecistomía y exéresis de la pieza impresionando macroscópicamente de proceso inflamatorio muy evolucionado sin datos de malignidad.

La anatomía patológica se informa como colecistitis xantogranulomatosa evolucionada sin evidencia de estructuras neoplásicas. (Figura 3).

La paciente es dada de alta a los 5 días con buen estado evolutivo, tras recambio de la prótesis plástica instaurada vía CPRE.

Discusión

La CX es una entidad infrecuente representando del 0.7-13.2% de todas las colecistomías. Inicialmente se describió como variante de la colecistitis crónica, sin embargo, mientras que ésta se considera una condición benigna, la CX es un proceso activo y destructivo que condiciona una elevada morbilidad debido a que es un proceso inflamatorio heterogéneo que frecuentemente se extiende a la pared vesicular, con adherencias locales abigarradas y densas que suelen alcanzar estructuras adyacentes, como el lecho hepático,

marco duodenal, colon transverso, epiplón e incluso cabeza pancreática, siendo considerada una condición premaligna^{2,3}.

La prevalencia de la CX entre los pacientes con patología biliar sintomática oscila entre el 0.7% -1.8% en el mundo occidental, alcanzando hasta el 10% en países asiáticos. La edad media de presentación varía, según diversos estudios entre 44-63 años, afectando fundamentalmente a mujeres, en nuestro medio, con una ratio 2:1⁴.

La patogenia de la CX está relacionada con la extravasación de bilis hacia las paredes de la vesícula tras la ruptura de los sinusoides de Rokitansky-Aschoff y/o la ulceración de la mucosa. Este evento ocasiona una reacción inflamatoria en el tejido intersticial con lo cual, fibroblastos y macrófagos fagocitan los lípidos biliares, tales como colesterol y fosfolípidos, llevando a la formación de células xantomatosas. La presencia de litiasis biliar es casi una constante en todos los pacientes⁵.

Macroscópicamente se aprecia una vesícula agrandada con una serosa recubierta de adherencias fibrosas gruesas, cuya superficie puede estar ulcerada. Al corte

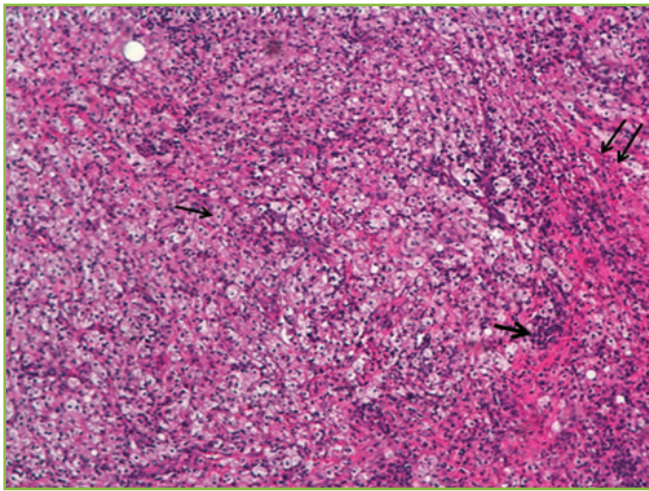


Figura 3

Histopatología de la pared vesicular: típicos histiocitos macrófagos rellenos de detritus y lípidos (flecha fina); fibroblastos (flecha doble) y acúmulos de linfocitos mononucleares con alguna célula gigante (flecha gruesa).

aparecen los típicos nódulos o placas amarillos que son focos xantogranulomatosos, que pueden extenderse a estructuras vecinas tales como el hígado, duodeno, colon transverso, epiplón e, incluso cabeza pancreática.

Suele cursar con clínica típica de colecistitis aguda y ocasionalmente con hallazgos clínicos y radiológicos que remedan un carcinoma de vesícula. La ictericia obstructiva extrahepática está originada por coledocolitiasis y/o compresión del hepático común por la inflamación vesicular (síndrome de Mirizzi)^{6,7}.

Los hallazgos ecográficos incluyen la presencia de litiasis vesicular (única o múltiple), y pared engrosada de forma difusa o focal. Algunos grupos han descrito un halo hipoeoico o banda en la pared vesicular (halo sonoluscente) como un dato característico de la enfermedad⁸. En menos ocasiones –como el caso que se aporta– la ecografía muestra una masa mal definida remediando malignidad⁹. La tomografía computarizada, especialmente los equipos Multicorte, puede ser de más ayuda en casos de CX severa demostrando una banda hipodensa en la pared vesicular con captación de contraste y realce demostrando el engrosamiento de las paredes, como el dato más característico de la CX, para diferenciarla del estadio precoz del cáncer vesicular¹⁰. En nuestro caso, el estudio de TAC estuvo limitado por la Insuficiencia renal previa de la paciente que limitó en un principio el uso del contraste.

La diferenciación preoperatoria entre la CX y el cáncer de vesícula (CV) es de vital relevancia para el adecuado manejo quirúrgico. Sin embargo, en ocasiones, el solapamiento de las técnicas de imagen, ecografía y TAC, puede ser especialmente dificultoso.

La USE-PAAF se ha erigido como una técnica fundamental en el diagnóstico diferencial preoperatorio entre CX y el CV. En un estudio con 17 pacientes la sensibilidad global para la detección de carcinoma fue del 90.6% y la

especificidad del 94.7%. Así mismo, la sensibilidad para detectar malignidad cuando el adenocarcinoma se asocia a la CX es del 80 %¹¹.

En la cirugía, la CX puede remedar la apariencia del CV debido al engrosamiento de la pared vesicular y a la destrucción local con intenso cuadro adherencial asociado, por lo que, se aconseja una biopsia intraoperatoria con bloque celular congelado. Además, se ha comunicado una asociación entra ambas entidades de hasta el 10% coexistiendo ambas, por lo que la intensa reacción inflamatoria puede enmascarar un carcinoma subyacente.

Conclusiones

La CX puede resultar un reto diagnóstico y un dilema terapéutico por su similitud con el CV. La presentación clínica es muy variable, desde cuadro de colecistitis aguda y crónica, como ocurrió en nuestro caso, hasta episodios de colangitis con ictericia o formas complicadas con fistulización a vías biliares (colédoco o hepático común) e, incluso, fístulas colecistoentéricas. Los cuadros agudos de cólico biliar suelen estar más presentes en casos de CX, cursando el CV, en estadios iniciales, de forma asintomática o inespecífica. Tampoco la determinación del CA19.9 sérico es de ayuda para el diagnóstico diferencial, dada su escasa especificidad¹².

El estudio ecográfico y tomográfico, junto a las indicaciones de punción citológica dirigida y/o CPRE en casos de ictericia o colangitis, son la base habitual del diagnóstico por la imagen, reservándose la Ecoendoscopia (con punción dirigida) para los casos –como el presentado– que generen dudas. En ocasiones, y en centros disponibles, una PET con 18 fluorodesoxiglucosa, puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de malignidad¹³. Resulta de trascendencia un alto grado de sospecha para alcanzar un diagnóstico preoperatorio correcto de esta entidad.

La colecistectomía abierta es la técnica de elección debido a la intensa fibrosis del triángulo de Calot, la extensa inflamación focal y la eventual coexistencia de malignidad ante la alta tasa de reconversión, entorno al 80% según las series, desde la laparoscopia como ocurrió en nuestro caso¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman ZD, Ishak KG. Xanthogranulomatous cholecystitis. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 653-59.
2. Dixit VK, Prakash A, Gupta A, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 940-2.
3. Roberts KM, Parsons MA. Xanthogranulomatous cholecystitis: clinicopathological study of 13 cases. *J Clin Pathol* 1987; 40: 412-17.
4. Krishna RP, Kumar A, Singh RK et al. Xanthogranulomatous inflammatory strictures of extrahepatic biliary tract: presentation and surgical management. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 836.

5. Gandrapu Ns S, Surajit S, Nick R et al . Perfidious gallbladders – a diagnostic dilemma with xanthogranulomatous cholecystitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 168-72.
6. Guzman-Valdivia G. Xanthogranulomatous cholecystitis: 15 years´ experience. *World J Surg* 2004; 28: 254-7.
7. Kwon AH, Matsui Y, Uemura et al. Surgical procedures and histopatologic findings for patients with Xanthogranulomatous cholecystitis. *J Am Coll Surg* 2004, 199: 204-10.
8. Kim PN, Ha HK, Kim YH, et al. US findings of Xanthogranulomatous cholecystitis. *Clin Radiol* 1998; 53: 290-2.
9. Parra JA, Acinas O, Bueno J, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis: clinical, sonographic, and CT findings in 26 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 979-83.
10. Chang BJ, Kim SH, Park HP, et al. Distinguishing Xanthogranulomatous cholecystitis from Gallbladder Cancer. *Gut and Liver*. 2010; Vol 4: 518-23.
11. Krishnani N, Shukla S, Jain M et al. Fine needle aspiraration cytology in Xanthogranulomatous cholecystitis, gallbladder adenocarcinoma and coexistent lesions. *Acta Cytol* 2000; 44: 508-14.
12. Clark T, Matsuoka L, Jabbour N, et al. Gallbladder mass with a carbohydrate antigen 19-9 level in the thousands: malignant or benign pathology? Report of a case. *Surg today* 2007; 37: 342-44.
13. Isamu M, Takahiro Y, Nariatsu S, et al. Xanthogranulomatous cholecystitis mimicking gallbladder carcinoma with a false – positive result on fulorodeoxyglucose PET. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (29): 3691-93.
14. Wang M, Zhang T, Zang L, et al. Surgical treatment for xanthogranulomatous cholecystitis: a report of 74 cases. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009; (19) (3):231-233.

MESOTELIOMA PERITONEAL MALIGNO EN PACIENTE SIN EXPOSICIONES DE RIESGO

G. Romo-Rodríguez, T. Jordán-Madrid, M. Estévez-Escobar, A. Pérez-González, C. Viñolo-Ubiña, E. Martínez-Amate, F. Gallardo-Sánchez, L. Miras-Lucas, C. Molina Maldonado, C. Heredia-Carrasco, F.J. Gallego-Rojo

U.G. de Aparato Digestivo Hospital de Poniente, Almería.

Resumen

El mesotelioma es una neoplasia altamente letal, que en su forma peritoneal representa el 10% de todos los mesoteliomas y se asocia a la exposición de contaminantes industriales como el asbesto, aunque se han descrito casos asociados a otros factores de riesgo (radiación, exposición a fibras minerales e infecciones virales como papovavirus, simian virus 40).

Presentamos el caso de un varón de 60 años sin antecedentes patológicos ni exposiciones laborales de riesgo, que ingresó por aumento del perímetro abdominal y pérdida de peso de 2 meses de evolución.

Durante la anamnesis y exploración se pone de manifiesto un consumo de alcohol mayor de 60 g/día, así como semiología ascítica.

La analítica fue completamente normal, incluyendo marcadores tumorales y estudio etiológico de hepatopatía.

Se realiza paracentesis diagnóstica, encontrándose un gradiente albúmina suero/líquido ascítico: >1.1, con proteínas normales y aumento de la celularidad a expensas de

mononucleares. Citología negativa para células neoplásicas y cultivo estéril. Datos que se confirman en nueva paracentesis.

Las pruebas de imagen evidenciaron múltiples lesiones excrescentes en peritoneo, engrosamiento del peritoneo parietal y epiplón mayor; por lo que después de descartar tumor primario gastrointestinal se realiza laparoscopia exploradora.

El diagnóstico se realiza a través de biopsias intraoperatorias. El tratamiento depende del estadiaje tumoral. En nuestro paciente era avanzado, por lo que actualmente se encuentra recibiendo quimioterapia neoadyuvante.

Debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas, la enfermedad habitualmente se encuentra avanzada en el momento del diagnóstico, siendo la alta sospecha clínica la que permite hacer el diagnóstico diferencial.

Palabras claves: Mesotelioma peritoneal. Tumores Peritoneales Malignos. Peritoneal Mesothelioma.

Introducción

El mesotelioma es una neoplasia altamente letal que surge de la membrana serosa de pleura, peritoneo, pericardio y túnica vaginalis. El 80 % de los casos son de origen pleural, mientras que los peritoneales representan de un 10% al 15%, con una incidencia de 0.5 a 3 casos por millón de habitantes^{1,2}. Se asocia a la exposición de contaminantes industriales como el asbesto, con una latencia entre la exposición y la aparición de la enfermedad de aproximadamente 30 años^{1,2}.

CORRESPONDENCIA

Gabriela Romo-Rodríguez
C/ Rocío Jurado N7, Portal IV, 3C
Almería
Teléfono 616006148

romo_gabriela@hotmail.com

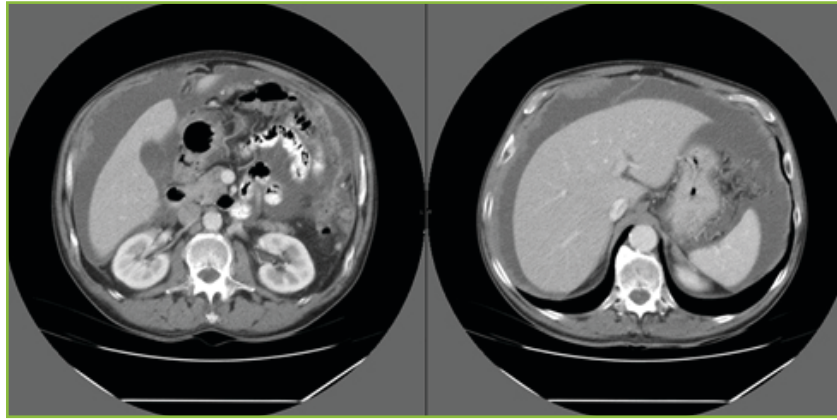


Figura 1

TAC: engrosamiento del peritoneo parietal, ascitis.

Caso clínico

Se trata de un varón de 60 años sin antecedentes patológicos de importancia, salvo el consumo de alcohol de más de 60 g al día por un periodo mayor a 10 años.

El paciente presenta un aumento del perímetro abdominal de 2 meses de evolución asociado a cambio en el hábito intestinal y una pérdida de peso progresiva de 5 kg en los últimos seis meses. A la exploración física se evidenció ascitis grado II y abdomen doloroso a la palpación de manera generalizada, sin signos de irritación peritoneal y sin otros hallazgos de importancia.

En la analítica encontramos hemograma, coagulación y bioquímica que incluían función renal, hepática, así como marcadores tumorales: alfa-fetoproteína, CA 125, CA15.3, CA 19.9 y CEA normales.

Se realizó también un estudio etiológico de hepatopatía que fue normal.

Análisis de líquido ascítico: recuento leucocitario de 2190/mm³, PMN 10%, mononucleares 90%, albúmina 2.56, proteínas 3.9, gradiente albúmina suero/líquido ascítico: >1.1. La citología indicaba hiperplasia papilar mesotelial de carácter reactivo, negativo para células neoplásicas. El cultivo era estéril. Ante los datos se repitió la paracentesis a las 48 horas, confirmándose los resultados previos. Se realiza también una ecografía abdominal que da como resultado un hígado de características normales, múltiples lesiones excrecentes en peritoneo parietal, espacio subfrénico derecho, perihepático y ascitis abundante, sugiriendo implantes peritoneales metastásicos (**Figura 2**). Se completa el estudio con una Tomografía toraco-abdomino-pélvica en la que se identifica paquipleuritis calcificada basal derecha y engrosamiento del peritoneo parietal en espacio perihepático, epiplón mayor y flanco izquierdo (**Figura 1**).

Ante los hallazgos descritos, se decide descartar tumor primario gastrointestinal mediante gastroscopia y colonoscopia, con resultados normales y se decide la realización de una laparoscopia exploradora, en la que se encuentra abundante líquido mucinoso y se observa toda la superficie peritoneal así como superficie hepática e intestino delgado con múltiples implantes peritoneales que se biopsian. Los resultados de la biopsia muestran abundantes grupos de células epiteliales con atipia y binucleación, compatible con mesotelioma maligno (**Figura 3**), que se confirma a través de técnicas de inmunohistoquímica: positividad para calretinina, D240, E-Cadherina, queratina 7, AE1-AE3 y Ki67 y negatividad de CEA, CD15, queratina 20 HMB45, vimentina, sinaptofisina, progesterona, estrógenos y P53, compatible todo ello con mesotelioma maligno peritoneal difuso.

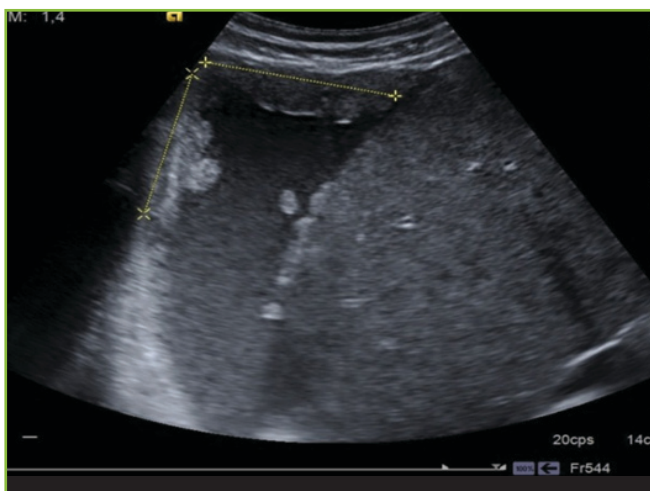


Figura 2

Ecografía abdominal: múltiples implantes peritoneales y en superficie hepática.

Discusión

El mesotelioma peritoneal maligno representa del 10 al 15 % de todos los mesoteliomas, diagnosticándose 400 nuevos casos al año en EEUU, datos que son similares a los obtenidos en España.

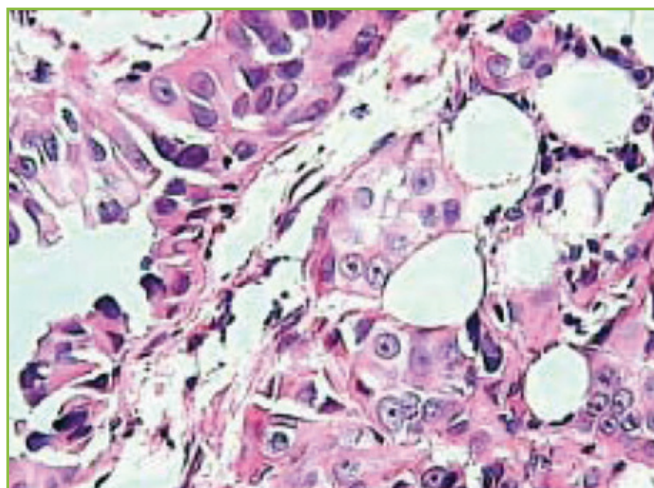


Figura 3

Mesotelioma peritoneal maligno bien diferenciado.

A diferencia del tipo pleural, el número de mujeres afectadas es mayor, lo que podría estar en relación con otros factores de riesgo diferentes a la exposición al asbesto^{1,2}.

Se han reportado casos asociados a radiación, a exposición a fibras minerales, infecciones virales (papovavirus, simian virus 40), aunque la magnitud del riesgo no ha sido claramente definida^{2,5,7}.

Debido a la naturaleza inespecífica de los síntomas, la enfermedad se encuentra avanzada en el momento del diagnóstico. Las manifestaciones clínicas se relacionan con la ascitis y la progresión tumoral en la cavidad abdominal, que incluye un aumento del perímetro abdominal (síntoma inicial más frecuente, 56% a 82%, acompañado de saciedad temprana, disnea, disfagia, dolor abdominal difuso, 27% a 58%), náuseas, anorexia y pérdida de peso. La enfermedad localizada es una forma menos común y se presenta como una masa palpable^{1,2}. Los fenómenos paraneoplásicos que se han descrito incluyen: fiebre, trombocitosis, trombosis, hipoglucemia y, en raras ocasiones, anemia hemolítica.

En las pruebas de imagen se encuentran comúnmente infiltración tumoral irregular y engrosamiento nodular del peritoneo en la forma difusa o masa intraperitoneal focal con o sin infiltración a órganos vecinos, en la forma localizada.

Adicionalmente, podemos encontrar ascitis moderada, engrosamiento epiploico o invasión de órganos intraabdominales como hígado y diafragma^{1,2}. Podemos encontrar también calcificaciones pleurales hasta en el 50% de los pacientes^{1,2}.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con carcinomatosis peritoneal, carcinoma papilar seroso, carcinoma de ovario, linfomatosis y tuberculosis peritoneal^{1,4}. El diagnóstico de confirmación se realiza a través de citología, usualmente de utilidad limitada, histología e inmunohistoquímica.

La biopsia guiada por TAC o laparoscópica permite la obtención del material suficiente para realizar el diagnóstico. Macroscópicamente se caracteriza por cientos a miles de nódulos tumorales de diferente tamaño y consistencia, diseminados en la cavidad peritoneal^{1,2}.

Microscópicamente, existen 4 tipos histológicos. El tipo epitelial representa el 50-70% de los mesoteliomas pleurales y la mayoría de los peritoneales. El sarcomatoso es menos común en el peritoneo y conlleva a un peor pronóstico. El tipo bifásico tiene componentes de los dos tipos histológicos descritos previamente. Por último, el túbulo-papilar o bien diferenciado es considerado como una entidad clínico-patológica diferente, que proviene de las superficies peritoneales de la pelvis y no se asocia a la exposición de asbesto y es considerada como una malignidad de bajo grado con buena respuesta al tratamiento quirúrgico, aunque con necesidad de seguimiento por la posibilidad de progresar hacia un verdadero mesotelioma peritoneal^{1,2}.

No existe ningún marcador específico para el mesotelioma, por lo que el diagnóstico inmunohistoquímico se realiza a través de un amplio panel de marcadores: Es usualmente negativo para marcadores de adenocarcinoma: CEA, LeuM1, Ber- Ep4, B72.3, Bg8, y MOC-31, mientras que es positivo para calretinina, citoqueratina 5/6, WT-1, trombosmodulina y mesotelina^{1,2}.

En lo que respecta al tratamiento, no existe un consenso, sin embargo en la última década se han realizado importantes avances, sobre todo en la terapia regional agresiva: cirugía citoreductora, seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, que se reserva para aquellos pacientes que no presentan enfermedad extraperitoneal, con una media de supervivencia de 5 años, en comparación con la media de supervivencia de 13 meses para los pacientes con enfermedad avanzada, cuyo tratamiento comprende quimioterapia sistémica combinada con pemetrexed y cisplatino^{3,4}.

Presentamos un caso de una patología poco frecuente en un paciente sin exposiciones de riesgo asociadas, con una presentación insidiosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: A review. *Annals of Oncology* 2007; 18:985-990.
2. Diane M. Padgett, et al. Podoplanin is a better immunohistochemical marker for Sarcomatoid Mesothelioma than Calretinin. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 123-127.
3. Garcia Carbonero R, Paz Ares L. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 676-681.
4. Stewart JH, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 765-777.

5. Brida A, Padoan I, Mencarelli R, et al. Peritoneal mesothelioma. A review *Medscape General Medicine* 2007; 9: 32.
6. Murinello A. Primary malignant peritoneal mesothelioma associated with renal cell carcinoma. A concise review based on a clinical case. *J Port Gastroenterol* 2010; 17: 217-220.
7. Ponce Lorenzo J, Giménez Ortiz A, Aparisi Aparisi F, Fleitas Kanonnikoff T, Montolar Salcedo J. Mesotelioma peritoneal: una presentación clínica inusual en un paciente sin exposición al asbesto. *An. Med. Interna* 2007; 24: 81-83.
8. Animan KH. Natural history and epidemiology of malignant mesotelioma. *Chest* 1993; 103:373.

COLANGITIS DE EVOLUCIÓN TÓRPIDA

A. Martín-Lagos Maldonado, M.E. Cervilla-Sáez de Tejada, R.P. López-Segura, L.M. Alcázar-Jaén, F.J. Salmerón-Escobar

Unidad de Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Introducción

La pyleflebitis es la trombosis séptica del sistema venoso portal consecuencia de una tromboflebitis en alguna de sus venas de drenaje en relación a procesos infecciosos. Su diagnóstico ha aumentado posiblemente por la mejoría de los métodos de imagen, y el hallazgo y tratamiento más precoz ha contribuido a un descenso en la tasa de mortalidad asociada.

Presentamos el caso de una mujer que desarrolló una pyleflebitis secundaria a colangitis recurrentes por estenosis del colédoco.

Palabras claves: Pileflebitis, trombosis portal, absceso hepático

Caso clínico

Mujer de 61 años, colecistectomizada, con episodios recurrentes de colangitis por coledocolitiasis y estenosis elástica del colédoco intrapapilar que precisaron la realización de CPRE (colangiopancreatografía endoscópica) en cinco ocasiones con dilatación con balón de dicha estenosis en mayo de 2010 y la colocación de una endoprótesis biliar en junio del mismo año. El estudio resultó negativo para malignidad (tomografía axial computarizada (TAC) abdominal, ecoendoscopia y citología de la vía biliar). Ingresó por nuevo episodio de dolor en hipocondrio derecho, fiebre y discreta

ictericia cutáneo mucosa a las 3 semanas de retirar la prótesis biliar. En la exploración física destaca un estado general conservado, con tinte subictérico de mucosas, y un abdomen doloroso a la palpación en hipocondrio derecho, sin apreciarse masas ni megalias. En la analítica destaca: BD 1.3 mg/dl, ALT 292 U/l, AST 186 U/l, LDH 858 U/l, PCR 1.36 mg/dl, leucocitos 10410 (PMN 95%); resto de parámetros dentro de la normalidad. En la ecografía abdominal se visualiza una dilatación del colédoco de 15 mm hasta páncreas sin observarse contenido en su interior. Con la sospecha de nuevo episodio de colangitis se inicia tratamiento con amoxicilina-clavulánico iv (intravenoso). A las 48 horas la paciente sufre un deterioro de su estado general, asociando un aumento de la ictericia y empeoramiento de los parámetros analíticos (Leucocitos 18880 con 93% PMN, AST 52 U/l, ALT 91 U/l, GGT 158 U/l, FA 274 U/l, BD 3.78 mg/dl y PCR 35.76 mg/dl). Se aísla un *Escherichia coli* en el hemocultivo, sustituyendo la amoxicilina-clavulánico iv por ceftriaxona iv. Se realiza una CPRE urgente que confirma la presencia de una estenosis regular del colédoco distal (sugere de fibrosis elástica), saliendo bilis limpia tras colocar una nueva endoprótesis biliar. A pesar de ello persiste el deterioro de la paciente y el incremento de la ictericia (BD 7.48 mg/dl), aunque con descenso de la citolisis (AST 75 U/l, ALT 49 U/l, LDH 304 U/l) y de la leucocitosis (Leucocitos 11260 con 73% PMN). Se hace control ecográfico que evidencia una LOE (lesión ocupante de espacio) sugestiva de absceso hepático en segmento III, sin dilatación de la vía biliar. Una nueva TAC abdominal corrobora la existencia de dicho absceso, evidenciando además una trombosis de la rama portal izquierda, junto con aerobilia y la endoprótesis biliar correctamente posicionada (**Figuras 1 y 2**). Ante estos hallazgos se diagnostica de absceso hepático y trombosis portal izquierda infectada (pileflebitis). Iniciamos entonces tratamiento antibiótico empírico con ertapenem iv durante 12 días que, posteriormente dada la buena evolución clínica de la paciente, se cambia a amoxicilina-clavulánico oral. Una ecografía de control confirma la resolución del absceso y de la trombosis portal izquierda pasado un mes del inicio del cuadro.

CORRESPONDENCIA

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

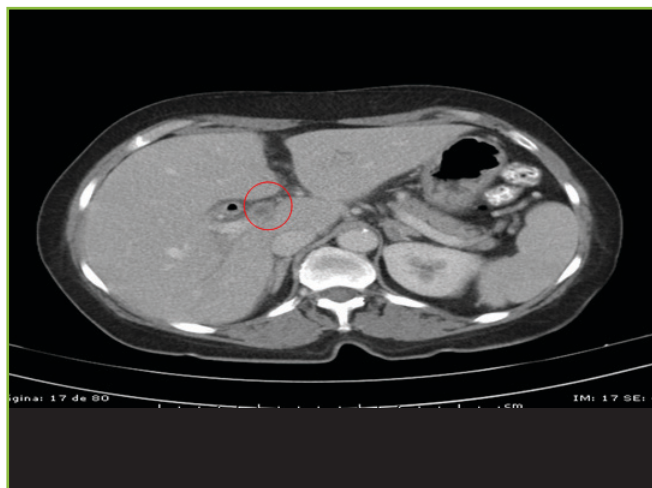


Figura 1

Ausencia de opacificación en rama izquierda de vena porta intrahepática con dilatación de la misma que sugiere trombosis, e imágenes hipodensas en ambos segmentos de lóbulo izquierdo en relación con trombosis de ramas portales más distales.

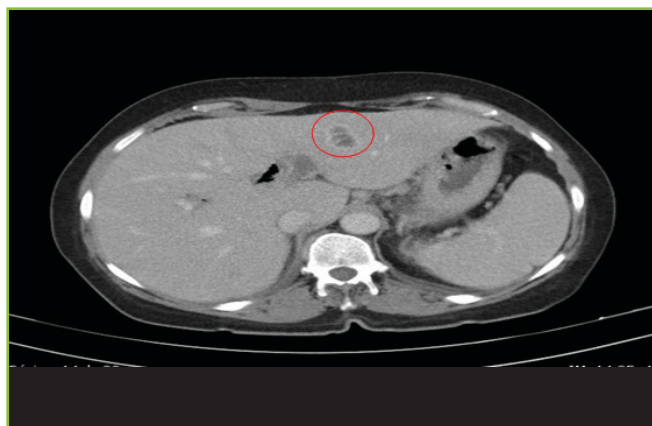


Figura 2

Imagen en segmento III hepático de unos 22x12 mm que sugiere absceso hepático.

Dada la persistencia de la estenosis del colédoco la paciente es valorada por el servicio de Cirugía que realiza de forma programada una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux, permaneciendo la paciente asintomática en la actualidad.

Discusión

La pyleflebitis o trombosis supurativa de la vena porta es una grave complicación de los procesos infecciosos abdominales que puede conducir a una sepsis intrabdominal asociando una importante morbilidad y mortalidad¹. No obstante, su pronóstico ha mejorado en los últimos tiempos gracias al desarrollo de nuevas técnicas de imagen que permiten un diagnóstico más temprano y a la disponibilidad de nuevos antibióticos.

La pyleflebitis comienza con una tromboflebitis de las venas de drenaje del sistema portal secundaria a cualquier infección abdominal o pélvica. La diverticulitis y la apendicitis son los procesos asociados con más frecuencia^{2,3}. También se ha descrito en la colangitis, como en el caso que presentamos, o incluso como complicación de procedimientos terapéuticos (p.e. la migración de un balón intragástrico o tras una biopsia guiada por TAC)^{4,6}. En menos del 30 % de los casos no se encuentra ningún factor precipitante.

Algunos pacientes asocian un estado de hipercoagulabilidad, como un déficit de factores de coagulación o un proceso maligno subyacente que en nuestra paciente se había descartado. Hasta un 88% de los casos desarrollan una bacteriemia, siendo el *Bacteroides fragilis* y el *Escherichia coli* los microorganismos aislados con más frecuencia⁷. Aunque la edad media de presentación son los 45 años, también se puede diagnosticar en adolescentes, sobre todo secundaria a una apendicitis.

Generalmente se trata de un proceso agudo, habiéndose descrito también un curso subagudo e intermitente. Su forma de presentación es inespecífica, cursando con dolor abdominal y fiebre, junto con leucocitosis y aumento de las enzimas de colestasis. La ictericia es inusual salvo cuando se asocia a colangitis o abscesos hepáticos (como acontece en nuestro caso)^{4,5}. Esto hace su diagnóstico más complicado, pudiendo sospecharlo ante la no mejoría clínica o el empeoramiento del paciente una vez resuelto el proceso que lo originó, junto con el hallazgo en la ecografía o en la TAC abdominal de un trombo en los vasos portales. Así, en nuestro caso persistió el deterioro clínico y analítico de la paciente tras la colocación de la endoprótesis biliar por CPRE. Aunque no hay datos radiológicos patognomónicos el diagnóstico se establece con la demostración de la trombosis portal mediante ecografía/TAC abdominal en un paciente con un cuadro clínico concordante, generalmente un paciente febril con bacteriemia^{1,8}. Se considera a la TAC abdominal como la técnica diagnóstica de elección, que permite además de la detección del foco primario de la infección valorar la afectación de las ramas venosas mesentérico-portales e intrahepáticas⁹. En los primeros días de una pyleflebitis es importante vigilar su extensión a las venas mesentéricas, ya que puede ser causa en tal caso de un cuadro de isquemia o infarto intestinal, con una alta mortalidad asociada. La hipertensión portal se ha descrito como una complicación poco frecuente a largo plazo.

El manejo de la pyleflebitis se basa en el empleo de antibióticos, debiéndose iniciar precozmente un tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro que cubran bacilos Gram negativos y anaerobios^{1,7}. Los antibióticos deben prolongarse al menos 4-6 semanas, usando inicialmente la vía parenteral y pasando a vía oral cuando la evolución clínica sea favorable. El empleo de anticoagulantes es aún objeto de controversia. Su uso no está indicado de rutina dado que se han descrito complicaciones asociadas^{7,10}. Suele reservarse para los pacientes en los que persista la bacteriemia a pesar del tratamiento antibiótico, ante la evidencia de progresión del trombo o de la trombosis a las venas mesentéricas, o

cuando exista un estado de hipercoagulabilidad subyacente. La cirugía puede ser necesaria en algunos pacientes para conseguir drenar el foco desencadenante¹. En nuestro caso, la paciente fue intervenida de la estenosis del colédoco que le ocasionaba los episodios de colangitis recurrente, resolviéndose definitivamente el cuadro.

A pesar de que con el desarrollo de nuevos antibióticos y el empleo de anticoagulantes la tasa de mortalidad ha disminuido de forma considerable, oscila aún entorno al 35% según las diferentes series^{2,3}. De ello deriva la importancia de establecer un diagnóstico precoz, localizar el foco infeccioso responsable e iniciar el tratamiento en etapas tempranas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rea JD, Jundt JP, Jamison RL. Pylephlebitis: Keep it in your differential diagnosis. *Am J Surg* 2010; 200(6):e69-71.
2. Álvarez M, del Valle R, González JJ, Hernández L, Martínez E. Pileflebitis tras apendicitis aguda. *Rev Esp Enferm Dig* 2007; 99(1):59-60.
3. Casallo S, Muñoz A.I, Marcos F, De Martías L, Blanco J, Castañeda C. Pileflebitis secundaria a diverticulitis. *An Med Interna* 2006;23(112): 593-595
4. Jaber MR, Holland C. Septic pylephlebitis mimicking biliary obstruction. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(3):807-808.
5. Tsao YT, Lin SH, Cheng CJ, Chang FY. Pylephlebitis associated with acute infected choledocholithiasis. *Am J Med Sci.* 2006; 332(2):85-87.
6. Chau N, Bhatia S, Raman M. Pylephlebitis and pyogenic liver abscesses: a complication of hemorrhoidal banding. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(9):601-603.
7. Singh P, Yadav N, Visvalingam V, Indaram A, Bank S. Pylephlebitis-diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1312-1313.
8. García R, Liñares M, Baleato S et Villalba C. Pyleplebitis. *Radiology* 2010; 255(3):1003-1007.
9. Balthazar EJ, Gollapudi P. Septic thrombophlebitis of the mesenteric and portal veins: CT imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2000; 24(5): 755-760.
10. Baril N, Wren S, Radin R, Ralls P, Stain S. The role of anticoagulation in pyleplebitis. *Am J Surg* 1996; 172(5):449-452.

ADENOCARCINOMA APENDICULAR DIAGNOSTICADO MEDIANTE COLONOSCOPIA

J.M. Pérez-Pozo, F. Martínez-Alcalá, F. Martínez-Alcalá García

Centro Andaluz de Gastroenterología Integral. Sevilla.

Resumen

Las neoplasias apendiculares son lesiones raras, siendo excepcional su diagnóstico mediante colonoscopia. Presentamos el caso de una paciente asintomática, en la que se detecta en colonoscopia una lesión submucosa en área apendicular, que resultó ser un adenocarcinoma de apéndice. Se comentan las particularidades de esta lesión, así como su seguimiento.

Caso clínico

Mujer de 61 años, asintomática, con antecedentes de pólipos adenomatosos de colon (adenomas tubulares con displasia de bajo grado), extirpados endoscópicamente, sin presentar antecedentes familiares ni médico-quirúrgicos de interés. En colonoscopia, realizada para seguimiento de pólipos adenomatosos, se aprecia en la zona apendicular una lesión de aspecto submucoso, de morfología nodular, de unos 8-9 mms, recubierta de mucosa aparentemente normal (**Figura 1**). Presentaba una consistencia pétreo, siendo imposible atrapar mediante asa de polipectomía. La biopsia tomada durante la colonoscopia no muestra hallazgos

relevantes. Se realiza finalmente resección de apéndice y polo cecal mediante laparoscopia asistida mediante colonoscopia, apreciando en la base del apéndice una lesión dura, con áreas de calcificación y abundante producción de moco (**Figura 2**). El examen anatomopatológico mostró la presencia de un adenocarcinoma apendicular bien diferenciado, limitado a la submucosa (**Figura 3**). No existían adenopatías ni metástasis a distancia.



Figura 1

Lesión de aspecto submucoso en área apendicular apreciada durante colonoscopia.

CORRESPONDENCIA

José Manuel Pérez Pozo
Calle María Auxiliadora nº 7 pta 5
Carmona 41410, Sevilla

jmperezpozo@terra.es



Figura 2

Pieza de apendicectomía. Lesión en base apendicular, con áreas de calcificación y abundante producción de moco.

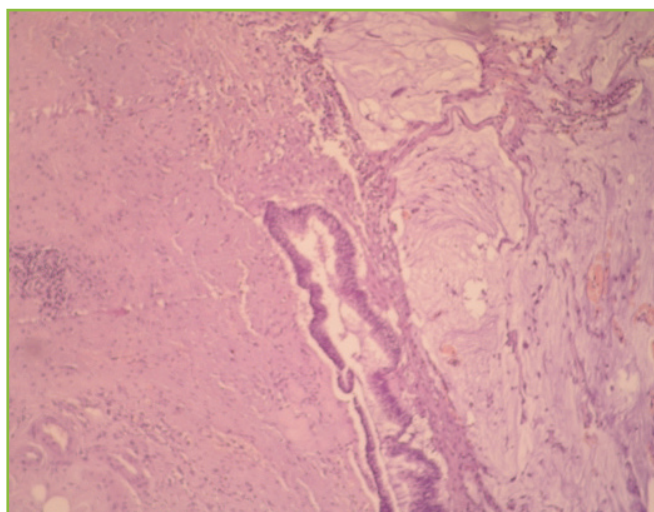


Figura 3

Anatomía patológica de pieza quirúrgica. Adenocarcinoma bien diferenciado. Estructura tubular tapizada por epitelio con núcleos pseudoestratificados y atipia de bajo grado, con abundante moco extracelular.

Discusión

La presencia de una lesión de aspecto submucoso en la zona del orificio apendicular obliga a descartar la presencia de una neoplasia, en especial si presenta erosiones en su superficie, aconsejando algunos autores traccionar la lesión con pinza o asa de polipectomía, para facilitar su visualización¹. En nuestro caso, en una paciente en seguimiento por pólipos adenomatosos de colon, se identificó una lesión de aspecto submucoso en el orificio apendicular, que se reseccó en quirófano mediante laparoscopia asistida con colonoscopia. El adenocarcinoma apendicular es muy infrecuente. Se observa en el 0.11-0.80 % de las apendicectomías^{2,5}. Tan sólo en el 11%

de los pacientes con adenocarcinoma apendicular de la serie de Trivedi y colaboradores se observaron signos endoscópicos que permitían sospecharlo⁶. Aunque posiblemente sólo los casos de afectación del extremo cecal del apéndice o los estadios avanzados, probablemente sintomáticos, sean posibles diagnosticarlos mediante colonoscopia, es probable que la observación cuidadosa del orificio apendicular pueda detectar un mayor porcentaje de casos. La apendicectomía simple, con resección del polo cecal, permite, como en nuestro caso, la curación en casos de adenocarcinomas intramucosos, así como en tumores bien diferenciados limitados a la submucosa⁷. Es obligado en estos casos un adecuado seguimiento y tratamiento oncológico posterior, igual que en otras localizaciones. Algunos autores aconsejan realizar hemicolectomía derecha y extirpación ganglionar^{8, 9}. En el 43% de los pacientes con adenocarcinoma apendicular se observan otros adenomas sincrónicos en colon⁶ y en un 18% neoplasias sincrónicas o metacrónicas (17 %)¹⁰. Estos datos refuerzan el criterio de una exploración cuidadosa del área apendicular, especialmente en el seguimiento de pacientes con adenomas de colon.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Sakamoto I, Watanabe S, Sakuma T et al. Intramucosal adenocarcinoma of the appendix. How to find and how to treat. *Endoscopy* 2003; 35 (9): 785-787
- 2 Shami VM, Yerian LM, Waxman I. Adenoma and early stage adenocarcinoma of the appendix: diagnosis by colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 731-733
- 3 Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 75-80
- 4 Morrison JG, Llaneza PP, Potts JR. Preoperative colonoscopic diagnosis of villous adenoma of the appendix. Report a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 398-400
- 5 Taylor JV, Thomas MG, Kelly S et al. Villous adenoma of the distal appendix. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 185-186
- 6 Trivedi AN, Levine EA, Mishra G. Adenocarcinoma of the appendix is rarely detected by colonoscopy. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 668-675
- 7 Hata K, Tanaka N, Nombra et al. Early appendiceal adenocarcinoma. A review of the literatura with special referente to optimal surgical procedures. *J Gastroenterol* 2002; 37: 210-214
- 8 Tonsekar KS, Cacdac R, Ashare E et al. Villous adenoma of the vermiform appendix with cecal intussusception: a case report and review of the literature. *Am Surg* 1994; 60: 982-984
- 9 Weitzner S. Villous adenoma of the appendix: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1974; 17: 672-675
- 10 Nitecki SS, Wolf BG, Schlinkert E et al. The natural history or surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg* 1994; 219: 51-57

LESIONES HEPÁTICAS EN PACIENTE CON ANTECEDENTES DE MELANOMA DE COROIDES

C. Duarte Chang¹, J. Romero-Vázquez¹, J. Valladolid León¹, L. de la Cruz Merino², Á. Caunedo-Álvarez¹

¹Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo. ²Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica y Radioterápica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Introducción

El melanoma coroideo es el tumor intraocular primario maligno más común y forma parte del grupo de melanomas oculares que se desarrollan en la úvea posterior. Presentamos el caso de un varón, con antecedentes de melanoma de coroides intervenido hace 3 años, que acudió a urgencias de nuestro hospital por cuadro de coluria y pérdida ponderal junto con hallazgos en las pruebas de imágenes, de lesiones ocupantes de espacio a nivel hepático muy sugestivas de metástasis.

Palabras claves: melanoma, úvea, coroides, metástasis hepáticas.

Caso clínico

Varón de 81 años con antecedentes de melanoma de coroides, intervenido 3 años antes, que acude a urgencias por presentar un cuadro de coluria indolora de 5 días de evolución y pérdida ponderal de unos 10 kilos en los últimos 6 meses. Al examen físico, ligera ictericia cutáneo-mucosa y

discreta hepatomegalia no dolorosa. Analíticamente, la AFP era normal, sin embargo destacaba un patrón colestásico con hipertransaminasemia (BT 3.6 mg/dl BD 2.8 mg/dl, FA 1054 U/L, GGT 1021 U/L, GOT 188 U/L, GPT 140 U/L).

Se le realizó TAC abdominal, que mostraba discreta hepatomegalia con varias lesiones focales hipervasculares en ambos lóbulos, de las cuales la mayor medía unos 8 cm y se situaba en la cúpula hepática, segmento VIII (**Figura 1**), además moderada cantidad de ascitis de predominio hepático y periesplénico. En la RMN abdominal se evidenciaba un hígado con imágenes de aspecto nodular localizadas en dicho segmento, moderadamente hipointensas en secuencias



Figura 1

TAC abdominal, que muestra lesión hipervascular de unos 8 cm compatible con metástasis.

CORRESPONDENCIA

Javier Romero-Vázquez
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avenida Dr. Fedriani s/n. Sevilla. España.
Teléfono: +34955008801; Fax: +34955008805
javiromerov@gmail.com; jromerovazquez@sapd.es

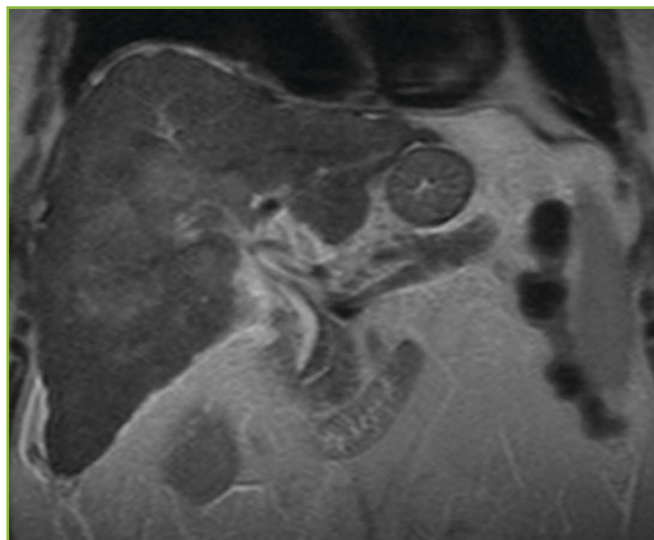


Figura 2

RMN abdominal, en donde se observa varias lesiones focales hiperintensas sugierativas de metástasis.

T1 e hiperintensas en secuencias T2, y además presentaban un realce moderado y precoz tras la administración de gadolinio intravenoso (**Figura 2**).

Con la alta sospecha de metástasis de melanoma de coroides, y con el fin de confirmar el diagnóstico, se le realizó una biopsia hepática guiada por ecografía, que tras la tinción de inmunohistoquímica, HMB-45, se observaron células proliferativas con citoplasma amplio y con núcleo evidente, algunas con patrón histológico fusiforme, pigmentado, compatible con metástasis de melanoma corioideo (**Figura 3**).

El paciente evolucionó tórpidamente, evidenciándose en una gammagrafía lesiones óseas compatibles con metástasis y falleciendo a la sexta semana del diagnóstico de las metástasis hepáticas.

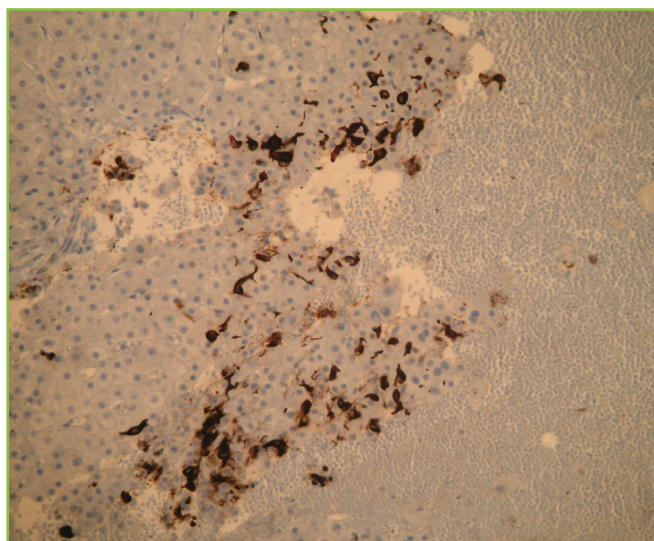


Figura 3

Histología, inmunohistoquímica con HMB45, que muestra un patrón histológico pigmentado entre los hepatocitos, compatible con metástasis de melanoma de coroides.

Discusión

El melanoma corioideo es el tumor intraocular primario maligno más común y forma parte del grupo de melanomas oculares que se desarrollan en la úvea posterior al igual que el melanoma del cuerpo ciliar. Es una entidad poco frecuente, pues se estima que afecta a 6/1000 habitantes cada año, con una edad promedio de 60 años. Su incidencia es mayor en comparación con los melanomas de iris y conllevan un peor pronóstico¹.

Posee una elevada tasa de mortalidad. Alrededor del 30-50% de los pacientes fallecen dentro de los siguientes 10 años del diagnóstico. La muerte suele deberse a metástasis a distancia. El sitio más común de metástasis es el hígado, vía hematogena, seguido del pulmón, hueso, piel y el sistema nervioso central. Así, hasta en el 40-60% de los pacientes se observan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico.

El pronóstico de melanoma de coroides con metástasis hepáticas es infausto. Actualmente, no existen tratamientos efectivos a largo plazo para la mayoría de estos pacientes. Los factores que más se han relacionado con un mal pronóstico son: el diámetro tumoral, afectación del cuerpo ciliar, edad avanzada y extensión extraescleral².

Las metástasis hepáticas, en nuestro paciente, se identificaron 3 años después de la resección del melanoma corioideo. En la literatura, se han descrito casos de metástasis hepáticas 2, 4 y 7 años tras el diagnóstico de melanoma de coroides^{3,5}.

Es fundamental el seguimiento ecográfico semestral, pues podría detectar más del 95% mientras se encuentren asintomáticos, lo que permitiría un tratamiento paliativo precoz³. En nuestro caso, el paciente acudió con datos clínicos sugestivos de malignidad; sin embargo, se han publicado casos detectados de forma asintomática, donde se llegó al diagnóstico mediante una prueba de imagen control⁴ o la realización de una laparoscopia exploradora de forma incidental⁵.

Las opciones terapéuticas son paliativas y éstas incluyen: resección quirúrgica, quimioembolización y quimioterapia sistémica⁶. En nuestro paciente, dada las características comentadas, se optó exclusivamente por tratamiento analgésico paliativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert DM, Ryan LM, ABorden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol*. 1996; 114(1):107.
2. Schmittl A, Bechrakis NE, Martus P, Mutlu D, Scheibenbogen C, Bornfeld N, Foerster MH, Thiel E, Keilholz U.. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur J Cancer*. 2004; 40(16):2389.

3. Weitz N, Fine B, Devaraj K, Swaminath A. Education and imaging. Gastrointestinal: metastatic ocular melanoma causing massive hepatomegaly. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Oct; 26(10):1577.

4. Kodjikian L, Grange JD, Rivoire M. Prolonged survival after resection of liver metastases from uveal melanoma and intra-arterial chemotherapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Jun;243(6):622-4

5. Orlando R, Lumachi F. Late liver metastases of choroidal melanoma detected by laparoscopy. *In Vivo*. 2008 Nov-Dec;22(6):807-9.

6. Meda N, Cotta C, Donnarieix D, Bacin F. Late metastases of malignant choroidal melanoma after curietherapy: two case reports. *J Fr Ophtalmol*. 2004 May;27(5):485-8.

Carta al director

PANCREATITIS Y PERITONITIS TUBERCULOSA COMO DIAGNÓSTICO FINAL EN UN DOLOR ABDOMINAL AGUDO

R.P. López-Segura, M.E. Cervilla-Sáez de Tejada, P. Martínez-Tirado, A. Selfa-Muñoz

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Sr. Director:

Las pancreatitis y las peritonitis tuberculosas son dos entidades poco frecuentes y de difícil diagnóstico si no se piensa en ellas, aún más si consideremos su coexistencia en un mismo paciente.

Presentamos el caso de un varón sirio de 59 años, que acudió a Urgencias por dolor abdominal difuso, más intenso en epigastrio y fiebre de 9 días de evolución. Bebedor moderado.

A la exploración estaba sudoroso, taquipneico, taquicárdico, con murmullo vesicular disminuido en bases. Abdomen distendido, depresible, con peritonismo y semiología ascítica.

- Analítica: amilasa 2062 UI/L, PCR 12 mg/dl, leucocitos 13660/mm³ (88% PMN).

- TAC toraco-abdomino-pélvico CIV: Derrame pleural bilateral. Ascitis perihepática, periesplénica, en transcavidad de los epiplones y entre asas (**Figura 1**). Rarefacción de la grasa mesentérica sugerente de peritonitis. Páncreas con dos imágenes hipocaptantes en cabeza-cuerpo (**Figura 2**).



Figura 1

Abundante ascitis perihepática y periesplénica.

- Laparotomía exploradora: Ascitis serosanguinolenta (citología y microbiología). Estómago, intestino delgado, colon, omento mayor y apéndices epiploicos sigmoides sin alteraciones salvo diseminación miliar (biopsia). Páncreas sin signos claros de pancreatitis.

- Líquido ascítico: amilasa 72 U/L, proteínas 2.6 mg/dl, leucocitos 290 mm³, polinucleares 47%, hematíes 10000 mm³, adenosindeaminasa (ADA) 56.9 UI/L, citología negativa.

- Microbiología: negativa.

- Mantoux: positivo.

CORRESPONDENCIA

Rosario del Pilar López-Segura
Unidad de Aparato Digestivo, Hospital U. San Cecilio.
Avenida Doctor Oloriz, nº 16
18012 Granada, España
TEL. 679105771
rosariopilarlopezsegura@hotmail.com

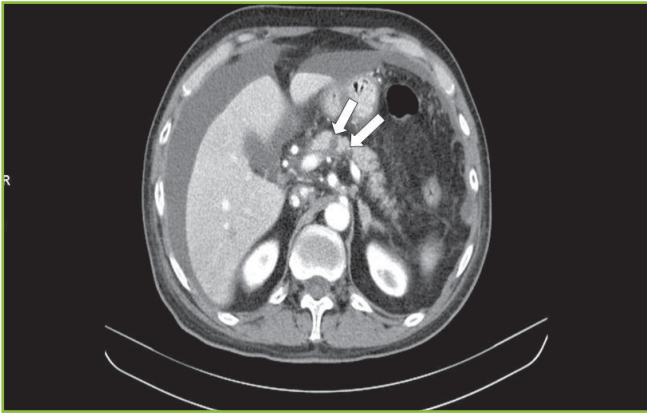


Figura 2

Páncreas de tamaño normal con dos pequeñas lesiones hipocaptantes en cabeza-cuerpo.

- Anatomía patológica: sugestiva de necrosis grasa por pancreatitis tuberculosa.

Ante la sospecha de pancreatitis y peritonitis tuberculosa (Mantoux positivo con ADA > 35 u/l) se instaura tratamiento tuberculostático con mejoría progresiva del paciente, descenso de la amilasa y desaparición de las lesiones pancreáticas.

La peritonitis tuberculosa es una entidad secundaria a otra lesión ya sea a través de diseminación de un foco distante, extensión local o como reactivación de un foco peritoneal latente¹. Los síntomas predominantes son: ascitis, síndrome general, dolor abdominal difuso (abdomen agudo) y fiebre². En el diagnóstico adquiere especial relevancia la prueba de la tuberculina (aunque con una negatividad estimada hasta en un 70%), la microbiología (cuya negatividad no excluye el diagnóstico), el líquido ascítico (exudado de predominio linfocitario con ADA por encima de 35 U/L) y la laparoscopia con biopsia a la que se suele recurrir con mucha frecuencia³. La afectación pancreática se manifiesta por fiebre y epigastralgia, hiperamilasemia y aumento persistente de lipasa sin edematización pancreática clara en las pruebas de imagen, siendo la punción-biopsia sugestiva de Tuberculosis (TBC)⁴. A veces, se manifiesta como una lesión pancreática hipocaptante, de difícil diagnóstico, pudiendo requerir la realización de laparotomía exploradora⁵. La mejoría clínica tras pauta de tratamiento tuberculostático apoya el diagnóstico¹. Al revisar la literatura médica no hemos encontrado descrito ningún caso en el que la pancreatitis tuberculosa y la peritonitis tuberculosa se presenten en un mismo paciente como ocurre en el que aquí presentamos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mourad FH, McLean A, Farthing MJ. Tuberculous pancreatitis: a diagnostic problem. Case report and review of literature. *J Clin Gastroenterol* 1995; 10: 237-240.
2. Varshney S, Johnson CD. Tuberculosis of the pancreas. *Postgrad Med J* 1995; 71: 564-566.
3. Franco-Paredes C, Leonard M, Jurado R, Blumberg HM, Smith RM. Tuberculosis of the pancreas: report of two cases and review of the literature. *Am J Med Sci* 2002; 1: 54-58.
4. Stock KP, Reimann JF, Stadler W, Rosch W. Tuberculosis of the pancreas. *Endoscopy* 1981; 13: 178-180.
5. Brusko G, Melvin WS, Formkes JJ, Ellison EC. Pancreatic tuberculosis. *Am Surg* 1995; 61: 513-515.