

01 ORIGINALES

- Protocolo de empleo de contraste oral hidrosoluble en la obstrucción intestinal por bridas: estudio prospectivo. **162**

S. García-Ruiz, F. López-Bernal, M. Flores-Cortés, J.M. Suárez-Grau, R.M. Jiménez-Rodríguez, C.P. Ramírez-Plaza, A.M. García-Cabrera, F. Pareja-Ciuró, F.J. Padillo-Ruiz

- Marcadores Inmunohistoquímicos p53 y Ki67: utilización diagnóstica y pronóstica en el cáncer de colon. **173**

F. Padilla-Ávila, G. Carrillo-Ortega, R. Martínez-García, R.J. Luque-Barona, F. Rodríguez-Serrano, E. Baeyens Cabrera

02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Manejo del paciente con lesión quística pancreática. **180**

A. Repiso-Ortega

- Colangiocarcinoma extrahepático en paciente con hepatitis B crónica. Factores de riesgo y diagnóstico diferencial de la ictericia en los pacientes con hepatitis B. **186**

L. Vida-Pérez, M. Ramírez-Martín del Campo, P. Gancedo-Bringas, I. Salveña-Salveña, A. Bouhmedi-Assakali

- Incertidumbres en las actuaciones endoscópicas en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. **195**

G. Alcaín-Martínez, R. Camargo, J.V. Martos

03 CASOS CLÍNICOS

- Diverticulitis yeyunal perforada por enterolito. **204**

B. Marenco-de-la-Cuadra, B. Gomez-Rosado, J.C. Capitan-Morales, L. Valdés-Hernández, N.J. De-los-Reyes-Lopera

- Hemorragia digestiva secundaria a pseudoaneurisma localizado en pseudoquistes de cola pancreática. **207**

C. Núñez-Sousa, R. Osuna-Molina, T. Moreno, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

- Tuberculosis peritoneal. **210**

F. Padilla-Ávila, M. Tercero-Lozano, A. García-Robles, G. Carrillo-Ortega, A.M. Domínguez-Moliner, E. Baeyens-Cabrera

04 IMAGEN DEL MES

- Dolor abdominal de etiología infrecuente. **213**

M.J. Carrillo-Ramos, P. Cordero-Ruiz

- Obstrucción esofágica por molde de yeso solidificado. **216**

M.A. Rodríguez-Manrique, F. Padilla-Ávila, S. Amat-Alcaraz

- Enfermedad de Hirschsprung en el adulto. **218**

A. Martín-Lagos Maldonado, M.E. Cervilla-Sáez de Tejada, A. Barrientos-Delgado, J. Salmerón-Escobar





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. Nogueras 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)

VICEPRESIDENTE
M. Romero Gómez (Sevilla)

Vicepresidente Andalucía Oriental
A. Sánchez Yagüe (Málaga)

Andalucía Occidental
F. Pellicer Bautista (Sevilla)

SECRETARIO
J. Romero Vázquez (Sevilla)

VICESECRETARIO
B. Benítez Rodríguez (Sevilla)

TESORERO
F. Argüelles Arias (Sevilla)

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

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

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

Vol. 35

Número 3

Mayo-Junio 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

Descarga de documentación

Normas para autores de la RAPD-OnLine 2012
 Carta de presentación
 Modelo de transferencia de Derechos de Autor
 Modelo de declaración de conflicto de intereses
 Modelo de permisos para uso de Fotografías

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 al Centro de Manuscritos, desde el que será posible realizar el envío de los manuscritos y toda la documentación requerida. Para el uso de esta herramienta deberán estar previamente registrados, el acceso requiere usuario y contraseña. Si es miembro de la SAPD, podrá usar su usuario habitual, si no lo es, podrá solicitar un usuario para acceso al Centro de Manuscritos a través del formulario existente en la web. Podrán escribir a sulime@sulime.net o RAPDOnline@sapd.es, para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de un original, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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
- 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Revisiones y Temáticas y Puestas al día, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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 es-

pecialistas, 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Sesiones clínicas y Anatomoclínicas, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 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.
- 4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Casos Clínicos, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Imagen del Mes, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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 de la imagen.
- 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Artículos Comentados, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Nombre del área bibliográfica revisada y periodo analizado.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Carta al Director, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º 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 las 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, Matthaipoulou 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, Tamasky PR, Patel SN, Raijman 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 hepatocystoma 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: Giulini 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".

- Fotografías: 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 (Modelo Formulario permisos Fotografías).

- Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:

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).

- Videos:

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 autorizar a través del Centro de Manuscritos la cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPDOnline. Como alternativa existe un modelo disponible para su descarga (Modelo transferencia Derechos de Autor). 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 Centris. 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 influenciar indebidamente su actividad.

Los autores deben declarar la existencia o no de conflictos de intereses en el Centro de Manuscritos durante el proceso de remisión artículos, 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/e/policy/b3.htm>) 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 250 mg de metronidazol dos veces al día + 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 renal. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben someterse a revisión periódica y se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria (ver secciones 4.4 y 5.2). Ancianos: Debido a una eliminación disminuida de lansoprazol en las personas de edad avanzada, puede ser necesario un ajuste de la dosis según las necesidades individuales. La dosis diaria para los ancianos no debe ser superior a 30 mg, a menos que existan razones clínicas importantes. Niños: OPIREN no está recomendado para su uso en niños debido a que la experiencia clínica en esta población es limitada (ver también sección 5.2). No debe utilizarse en niños menores de un año de edad debido a que los datos disponibles no han mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento del reflujo gastro-esofágico. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lansoprazol no debe administrarse con atazanavir (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Al igual que con otros tratamientos antiulcerosos, debe excluirse la posibilidad de un tumor gástrico maligno antes de iniciar el tratamiento de una úlcera gástrica con lansoprazol, ya que este medicamento puede enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico. Lansoprazol debe emplearse con precaución en los pacientes con una 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 otras 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 Sulfato y antiácidos:** El sulfato 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 clínicamente 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.agedmed.es/documentosRAEFAR/2002000298/2010029512/PH_FT_000.000.pdf Crespovidona 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. Biquert 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 Omeprazole 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 Ther2003;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 hepatobiliares			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				Nefritis 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

PROTOCOLO DE EMPLEO DE CONTRASTE ORAL HIDROSOLUBLE EN LA OBSTRUCCIÓN INTESITINAL POR BRIDAS: ESTUDIO PROSPECTIVO.

S. García-Ruiz, F. López-Bernal, M. Flores-Cortés, J.M. Suárez-Grau¹, R.M. Jiménez-Rodríguez, C.P. Ramírez-Plaza, A.M. García-Cabrera, F. Pareja-Ciuró, F.J. Padillo-Ruiz

Unidad de Cirugía de Urgencias. UGC de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

¹Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Comarcal de Riotinto. Minas de Riotinto. Huelva.

Resumen

Introducción: Las bridas postquirúrgicas son una de las principales causas de obstrucción intestinal alta, un problema frecuente en las urgencias quirúrgicas. En los últimos años, numerosos estudios han demostrado la utilidad del contraste oral hidrosoluble (Gastrografin®) como método de predicción de la necesidad de cirugía en estos pacientes, favoreciendo así el diagnóstico y tratamiento precoz y disminuyendo la estancia hospitalaria.

Material y métodos: Presentamos un estudio prospectivo realizado a lo largo de 15 meses en el que aplicamos nuestro protocolo de diagnóstico y tratamiento de esta patología usando dicho contraste, así como el perfil de los pacientes que han acudido a nuestro centro.

Resultados: Los resultados, acorde con la literatura previa, muestran la aplicabilidad del protocolo, la utilidad del contraste oral y una evolución satisfactoria en los pacientes que fueron descartados para intervención quirúrgica urgente. Con respecto al perfil de los pacientes, se hallaron indicios de

una evolución desfavorable en aquéllos que habían presentado menor número de intervenciones previas, en los pacientes con edades extremas y en los que llevaban menor tiempo de evolución de los síntomas.

Conclusiones: Es necesaria la aplicación de estos protocolos en urgencias y que las características del paciente pueden facilitar el la predicción del pronóstico.

Palabras clave: Obstrucción intestinal, contraste oral hidrosoluble, bridas postoperatorias

Abstract

Introduction: Adhesive small bowel obstruction is a common problem in surgical emergencies. Last years, several studies have demonstrated the utility of oral water-soluble contrast (Gastrografin®) as a method of predicting need for surgery in these patients, improving early diagnosis, treatment and reducing hospital stay.

Material and methods: We present a prospective study made during 15 months in which we apply our protocol for diagnosis and treatment of this disease using the contrast, and an approach to the patients who came to our center.

CORRESPONDENCIA

Salud García Ruiz
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla.
Tfno: 615 625 008

salud_garcia@hotmail.com

Conclusions: We conclude that it is necessary to apply these protocols in emergency and that the patient characteristics may facilitate the prediction of prognosis.

Introducción

Las adherencias postoperatorias o bridas aparecen en un elevado número de pacientes sometidos a cirugía abdominal, llegando a un 93% en algunas series de casos. Hasta la fecha se han descrito numerosos métodos para intentar prevenir la aparición de las mismas, pero los resultados obtenidos han sido escasos, habiéndose descartado la mayoría de ellos. Los principales problemas derivados de la presencia de bridas postoperatorias son: obstrucción intestinal alta, dolor abdominal crónico y reducción de la fertilidad femenina, si bien es habitual que cursen de forma asintomática. Los casos de obstrucción intestinal alta son los más frecuentes dentro de los que muestran síntomas, además de ser los que potencialmente tienen más morbilidad. Entre un 10% y un 25% de estos pacientes requieren cirugía urgente para proceder a la adhesiolisis que, si bien se ha demostrado como el único tratamiento efectivo, genera a largo plazo nuevas adherencias que podrían reproducir el cuadro.

En la literatura de los últimos años han aparecido numerosas referencias al uso de contraste oral hidrosoluble como método de predicción de la evolución de la obstrucción intestinal alta por bridas y por tanto, de la necesidad de cirugía en función de la tolerancia al paso del contraste, demostrando así una nueva utilidad en la práctica clínica diaria. Saber precozmente qué pacientes van a requerir cirugía, ha permitido disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes con este cuadro, si bien no se ha demostrado eficaz en la disminución del número de intervenciones quirúrgicas. Basándonos en las referencias actuales, diseñamos un protocolo de empleo en Urgencias y hemos realizado un estudio prospectivo para evaluar la efectividad del contraste, el modelo de aplicación del mismo y el perfil de pacientes que presentan este cuadro, intentando conseguir una selección precoz de enfermos candidatos a cirugía urgente.

Diseñamos un estudio observacional prospectivo con ámbito de aplicación en Urgencias del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla y de duración comprendida entre Octubre de 2008 y Enero de 2010. Los criterios de inclusión fueron pacientes con cuadro de obstrucción intestinal alta, definido como al menos dos de los síntomas siguientes: dolor, distensión abdominal, náuseas o vómitos, y la presencia de niveles hidroaéreos de intestino delgado en la radiografía simple de abdomen y que hubiesen sido sometidos previamente a cirugía abdominal.

Se excluyeron los pacientes con neoplasia digestiva previa sin seguimiento o en tratamiento en el momento de la obstrucción, sospecha de íleo biliar, enteritis actínica documentada y aquéllos que presentaban hernias incarceradas. Se excluyeron además los pacientes con sospecha de obstrucción por bridas que en el momento de ingreso presentaban peritonismo importante, sospecha de perforación de víscera hueca o criterios de shock.

Se recogieron 40 pacientes con sospecha clínica de obstrucción por bridas y se manejaron en el área de Urgencias, iniciando tratamiento conservador con sonda nasogástrica en aspiración y sueroterapia. En todos ellos se aplicó una dosis de 100 cc de contraste oral hidrosoluble con base de sodio amidotrizoato y meglumina amidotrizoato (Gastrográfin®) a través de la sonda nasogástrica, que se pinzó durante una hora. Se realizó una primera radiografía simple de abdomen en bipedestación a las 4 horas y se repitió cada 6-8 horas hasta completar 24 horas desde el inicio del protocolo.

Según nuestro protocolo, si pasadas 24 horas de la instilación de Gastrográfin® no se había mostrado el paso del mismo a colon, se decidía intervención quirúrgica urgente (**Figura 1**). Si antes de las 24 horas el paciente presentaba



Figura 1

Paso del contraste a colon antes de las 24 horas. El paciente puede iniciar la tolerancia oral aunque persistan niveles hidroaéreos, ya que se predice buena evolución.



Figura 2

El contraste no ha llegado a colon a las 24 horas de la instilación, por lo que se decidirá cirugía urgente, independientemente del estado del paciente.

deterioro del estado general con peritonismo, signos de sepsis o se sospecha otra entidad, se valoraba la necesidad de intervención quirúrgica. Si a las 24 horas o antes, el contraste había llegado a colon, se retiraba la sonda nasogástrica y se iniciaba la tolerancia oral, ya que se descartaba la intervención (Figura 2).

Las variables estudiadas fueron: sexo y edad, sintomatología al inicio del cuadro, tiempo transcurrido desde la última intervención abdominal y tipo de intervención previa, paso de contraste al colon después de la aplicación y resolución del cuadro.

Los resultados se analizaron mediante el programa estadístico SPSS 15.0 para windows.

Resultados

De los 40 pacientes incluidos, 21 fueron varones y 19 fueron mujeres, con un rango de edad entre 25 y 91 años (62,12 años de media). No se han hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la evolución de los pacientes en relación con edad o sexo, aunque sí se aprecia una tendencia a la evolución más tórpida en pacientes con edades extremas (menores de 30 años y mayores de 80), que precisaron cirugía con más frecuencia (Figura 3).

El síntoma más frecuente fue el dolor abdominal, presente en 90% de los pacientes, junto con náuseas y vómitos en el 87.5%. Otros síntomas menos frecuentes fueron estreñimiento (70%), distensión abdominal (67.5%), disminución de emisión de heces y gases por ostomía (15%) y fiebre (5%). No se halló una mayor tasa de intervención quirúrgica ni signos de mal pronóstico en cuanto a la evolución

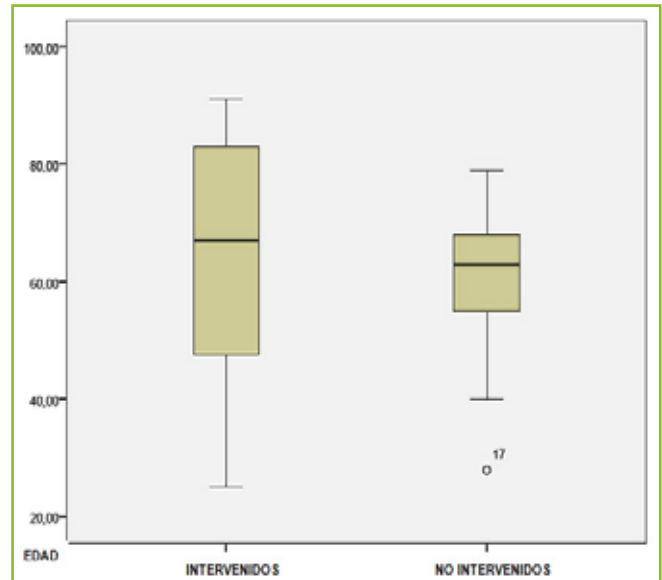


Figura 3

Grupos de edad entre intervenidos y no intervenidos.

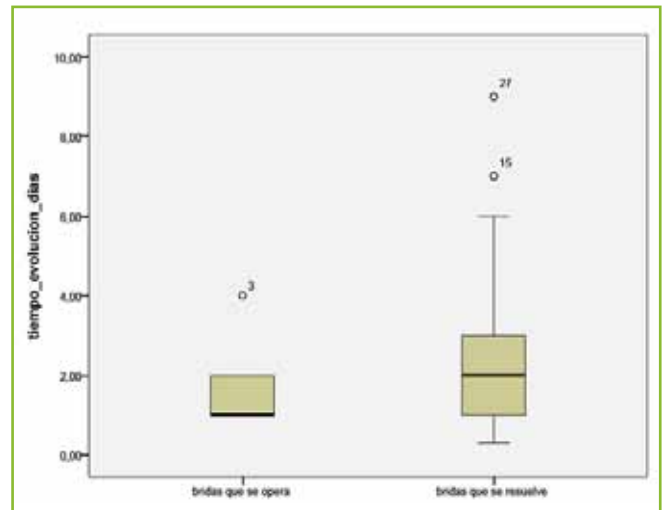


Figura 4

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas se ha mostrado como un marcador de la necesidad de cirugía, independientemente de la severidad de los mismos al ingreso.

según la sintomatología al ingreso. Sin embargo, sí encontró una mayor tasa de intervención quirúrgica en aquellos que llevaban menos tiempo de evolución desde la aparición de los síntomas, independientemente de la severidad de los mismos (Figura 4).

El tiempo transcurrido desde la última intervención hasta la aparición de las bridas osciló entre 3 y 720 meses, con datos que apuntan a que los pacientes con intervenciones más recientes precisan tratamiento quirúrgico con más frecuencia (Figura 5).

Las intervenciones previas que habían presentado con más frecuencia fueron intervenciones sobre colon,

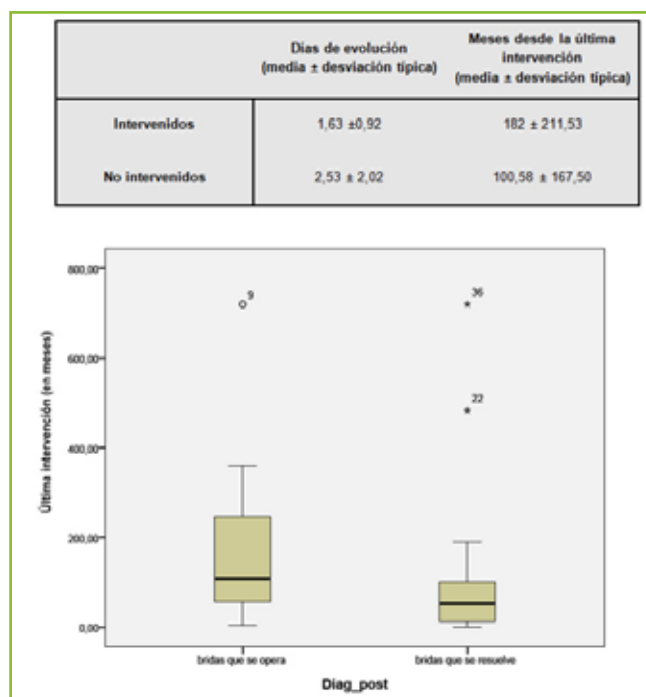


Figura 5

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas se ha mostrado como un marcador de la necesidad de cirugía, independientemente de la severidad de los mismos al ingreso.

apendicectomía y reparaciones herniarias, con datos similares a los encontrados en estudios previos y sin que se hallara relación entre el tipo de cirugías previas y la necesidad de intervención quirúrgica.

Tras la aplicación del protocolo con Gastrografin® a los 40 pacientes incluidos (**Figura 6**), se objetivó paso del contraste a colon derecho en 25 de ellos, que se manejaron de forma conservadora con buena evolución, permitiendo retirada de sonda e inicio de tolerancia oral. En otros 14 no se observó paso del contraste a las 24 horas, por lo que se decidió intervención quirúrgica urgente, confirmándose obstrucción por bridas en 11 (3 de los cuales presentaban además una hernia parostomal no complicada que se resolvió en el mismo acto quirúrgico). Del resto de los intervenidos, 1 presentaba neoplasia no conocida con implantes peritoneales múltiples no evidenciados en el estudio previo y 2 presentaban

recidiva tumoral de neoplasias de colon conocidas y que no se habían encontrado en los controles oncológicos previos.

Sólo se evidenció un falso positivo, en el que tras comprobar que el contraste pasaba a colon y decidir manejo conservador, el paciente persistió con clínica de obstrucción, con mala tolerancia de dieta oral y mala evolución, por lo que se decidió intervención quirúrgica urgente. En la cirugía se demostró recidiva tumoral de una neoplasia de colon en seguimiento oncológico en el que no se había demostrado enfermedad anteriormente.

Con respecto al número de intervenciones previas, se ha observado que los pacientes con mejor evolución tras la aplicación del contraste son aquellos que habían presentado 3 o más intervenciones previas, mientras que los pacientes con bridas debidas a 1 ó 2 intervenciones precisan intervención quirúrgica con más frecuencia. No se halló diferencia estadísticamente significativa, con una $p < 0.08$.

La evolución clínica de los pacientes no intervenidos fue satisfactoria y fueron dados de alta antes de 12 horas tras la retirada de la sonda nasogástrica, con buena tolerancia oral y sin presentar otras complicaciones.

Entre los pacientes intervenidos, la estancia postoperatoria osciló entre 4 y 55 días, con una media de 13.91 días. Sólo hubo una reintervención, por sospecha de perforación que no se confirmó durante la laparotomía y tras la cual la paciente evolucionó de forma satisfactoria.

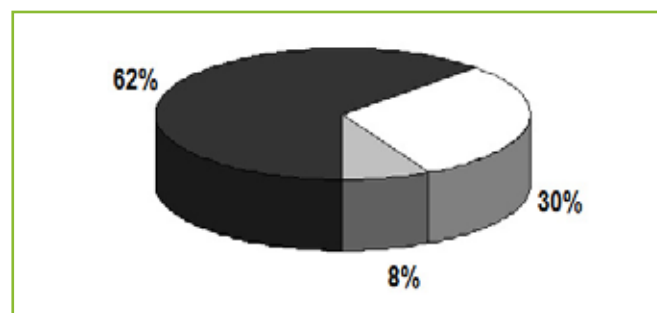


Figura 6

Pacientes incluidos en el protocolo de gastrografin. En un 8% se objetivó una causa distinta de las bridas como causa de la obstrucción.

Discusión

La aparición de bridas postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía abdominal es una entidad frecuente, que si bien en la mayoría de las ocasiones no causa síntomas o éstos son muy leves, en un porcentaje variable entre el 8-34% de los casos pueden originar esterilidad, obstrucción intestinal severa y dolor abdominal crónico^{1,2}. Se han descrito hasta la fecha numerosas técnicas para prevenir la aparición de adherencias quirúrgicas, pero todas han resultado poco efectivas, por lo que el único tratamiento definitivo que sigue existiendo es la adhesiolisis quirúrgica, que sólo debe aplicarse en pacientes con cuadros obstructivos severos^{6,9}.

A la hora de tomar esta decisión quirúrgica, el uso de contraste oral hidrosoluble se ha demostrado efectivo para predecir qué pacientes van a evolucionar de forma tórpida y por tanto van a precisar cirugía, con un buen perfil de seguridad y una fácil aplicación en el entorno de urgencias, sin influir en las posibles actuaciones terapéuticas que se lleven a cabo^{6,9}. La evidencia actual insta al uso del contraste oral en ante la sospecha de bridas, siendo necesaria la creación de protocolos específicos como el que se ha presentado¹⁰. Estos protocolos deben ser definidos por cada Servicio de Urgencias, en función de las características de su población, pero en todos los casos deben ser protocolos universales para aplicación en urgencias, apoyados por todo el personal sanitario que vaya a participar en el proceso y de fácil manejo en las urgencias quirúrgicas^{6, 9-11}.

Nuestro protocolo se aplicó durante 15 meses en 40 pacientes diagnosticados de obstrucción intestinal con sospecha de bridas. En 3 de ellos, tras la intervención, se halló recidiva tumoral no diagnosticada en estudios previos. El error diagnóstico se justifica por la dificultad para distinguir ambos cuadros, si bien la aplicación del protocolo de Gastrografin® no influyó de forma negativa en la decisión de cirugía ni en la evolución posterior del paciente, tal y como ya se justificaba en la literatura previa^{9,12}. Son escasas las referencias bibliográficas que propongan la actitud a seguir con estos pacientes, pero creemos que sería necesaria la realización de TC abdominal preoperatoria en pacientes con antecedentes de neoplasia abdominal con factores predictores de mala evolución, como seguimiento oncológico desconocido, cuadros muy floridos y pocos días de evolución del cuadro¹³⁻¹⁵.

Con respecto al perfil de los 11 pacientes que fueron intervenidos y en los que se demostró la presencia de bridas postoperatorias, ha cobrado especial relevancia en nuestros resultados que ninguno de ellos habían sido sometidos a más de 2 cirugías previas, sin que haya influido el tiempo de evolución desde la última intervención quirúrgica ni el tipo de intervención al que haya sido sometida. Perea-García et al¹⁶ ya apuntaban a resultados similares en un estudio previo, pero tanto nuestros datos como los anteriores no han demostrado significación estadística, debido fundamentalmente al tamaño muestral. Se podría plantear la hipótesis de una mejor tolerancia de las adherencias postoperatorias en pacientes que han sido intervenidos en otras ocasiones o incluso la eficacia de la adhesiolisis aplicada en sucesivas intervenciones, tal y

como se ha sugerido en la literatura pero sería necesaria la realización de estudios en este sentido.

En función de los resultados obtenidos en nuestro estudio, consideramos de especial importancia valorar el perfil de los enfermos con obstrucción por bridas, ya que hemos observado cierta tendencia a una mala evolución clínica en pacientes con pocos días de evolución clínica, en los que presentaban 1 ó 2 intervenciones previas y en los pacientes con edades más extremas (menores de 40 años y mayores de 80). Además, creemos que se deben seguir estrechamente los pacientes con antecedentes neoplásicos abdominales, en los que a pesar del seguimiento oncológico pueden presentar recidivas neoplásicas.

En conclusión, consideramos que la aplicación de un protocolo específico con contraste oral hidrosoluble en pacientes con obstrucción intestinal alta es necesaria en los servicios de urgencias quirúrgicas, tal y como avala la literatura actual⁶⁻¹¹. Nuestros resultados apuntan que, además, existen otros factores que pueden ayudarnos a predecir la respuesta del paciente a medidas conservadoras, como son la edad, el tiempo de evolución de los síntomas y el número de intervenciones previas, siendo necesario nuevos estudios en este sentido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diamond MP, Freeman ML. Clinical implications of postsurgical adhesions. *Hum Reprod Update*. 2001; 7:567-576.
2. Liakakos T, Thomakos N, Fine PM, Dervenis C, Young RL. Peritoneal adhesions: etiology, pathophysiology, and clinical significance. *Dig Surg*. 2001; 18:260-273
3. Attard JA, MacLean AR. Adhesive small bowel obstruction: epidemiology, biology and prevention. *Can J Surg*. 2007; 50:291-300.
4. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg* 2000; 180:33-6.
5. Brüggmann D, Tchatchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int*. 2010 Nov;107(44):769-75. Epub 2010 Nov 5.
6. Biondo S, Pares D, Mora L, Marti J, Kreisler E, Jaurieta E. Randomised clinical study of Gastrografin administration in patients with adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg* 2003; 90:542-6.
7. Burge J, Abbas SM, Roadly G, Donald J, Connolly A, Bissett IP, Hill AG. Randomised controlled trial of gastrografin in adhesive small bowel obstruction. *ANZ J Surg* 2005; 75:672-674.
8. Chen SC, Lin FY, Lee PH, Yu SC, Wang SM, Chang KJ. Water-soluble contrast study predicts the need for early surgery in adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg* 1998; 85:1692-1694.
9. Abbas SM, Bissett IP, Parry BR. Meta-analysis of oral water-soluble contrast agent in the management of adhesive small bowel obstruction. *Br J Surg*. 2007 Apr; 94(4):404-11. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD004651.

10. Srinivasa S, Thakore N, Abbas S, Mahmood M, Kahokehr AA, Hill AG. Impact of gastrografin in clinical practice in the management of adhesive small bowel obstruction. *Can J Surg*. 2011 Apr; 54(2):123-7.
11. Al Salamah SM, Fahim F, Mirza SM. Value of water-soluble contrast (meglumine amidotrizoate) in the diagnosis and management of small bowel obstruction. *World J Surg* 2006; 30:1290-4.
12. Farid M, Fikry A, El Nakeeb A, Fouda E, Elmetwally T, Yousef M, Omar W. Clinical impacts of oral gastrografin follow-through in adhesive small bowel obstruction (SBO). *J Surg Res*. 2010 Aug;162(2):170-6.
13. Trésallet C, Lebreton N, Royer B, Leyre P, Godiris-Petit G, Menegaux F. Improving the management of acute adhesive small bowel obstruction with CT-scan and water-soluble contrast medium: a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2009 Nov; 52(11):1869-76.
14. Hong SS, Kim AY, Kwon SB, Kim PN, Lee MG, Ha HK. Three-dimensional CT enterography using oral gastrografin in patients with small bowel obstruction: comparison with axial CT images or fluoroscopic findings. *Abdom Imaging*. 2010 Oct; 35(5):556-62.
15. Sheedy SP, Earnest F 4th, Fletcher JG, Fidler JL, Hoskin TL. CT of small-bowel ischemia associated with obstruction in emergency department patients: diagnostic performance evaluation. *Radiology*. 2006 Dec;241(3):729-36.
16. Perea García J, Turégano Fuentes F, Quijada García B, Trujillo A, Cereceda P, Díaz Zorita B, Pérez Díaz D, Sanz Sánchez M. Adhesive small bowel obstruction: predictive value of oral contrast administration on the need for surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 191-200.

NUEVO

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

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
ANTIINFECCIOSOS		
Antifúngicos		
Ketoconazol (ketoconazol 400 mg dos veces al día + VICTRELIS 400 mg en dosis única)	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C _{max} ↑ 41% boceprevir C _{min} N/A	Se debe tener precaución cuando boceprevir se combina con ketoconazol o antifúngicos azólicos (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
Ittraconazol, posaconazol, voriconazol	No estudiada	
Antirretrovirales		
Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)		
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.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)		
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.
Inhibidores de la proteasas del VIH (IP)		
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.
Inhibidor de la integrasa		
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)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C _{max} ↑ 177% (inhibición de CYP3A4/5)	Está contraindicada la administración simultánea de midazolam y triazolam oral con VICTRELIS (ver sección 4.3).
Triazolam (administración oral)	Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A4/5)	
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	No estudiada	Se recomienda vigilancia terapéutica cuando se administre VICTRELIS con sustratos del CYP3A4/5 con un margen terapéutico estrecho (por ej., tacrolimus, ciclosporina). Algunos pacientes pueden requerir un ajuste adicional de su dosis de inmunosupresor cuando se inicia o se suspende VICTRELIS para garantizar unos niveles en sangre clínicamente eficaces.
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, onicomycosis, 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 cardíacos	
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, dispepsia, flatulencia, glosodinia, úlceras bucales, dolor oral, estomatitis, trastornos dentales
Poco frecuentes:	Dolor abdominal inferior*, gastritis*, pancreatitis*, prurito anal, colitis, disfgia, 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:	Hiperbilirrubinemia
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 + 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 blister 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 ergotámicos (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 Grado3-4 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 drosiprenona** Se debe tener precaución en pacientes que toman medicamentos que contienen drosiprenona 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 ergotámicos (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, pentamidina 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 solo 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-2a. **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 Sobredosis** Voluntarios sanos han tomado dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos sintomáticos adversos. No existe un antídoto específico para la sobredosis de VICTRELIS. El tratamiento de la sobredosis 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 Periodo 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. **6** 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.**

MARCADORES INMUNOHISTOQUÍMICOS P53 Y KI67: UTILIZACIÓN DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA EN EL CÁNCER DE COLON.

F. Padilla-Ávila¹, G. Carrillo-Ortega¹, R. Martínez-García¹, R.J. Luque-Barona², F. Rodríguez-Serrano³, E. Baeyens Cabrera¹

¹UCG Aparato Digestivo. ²UCG Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Jaén

³Departamento de Anatomía y Embriología Humana. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Resumen

Introducción: La carcinogénesis colorrectal es un proceso multifactorial influenciado por factores ambientales, genéticos y epigenéticos. Las células cancerígenas colónicas expresan diferentes marcadores inmunohistoquímicos entre los que están el p53 cuya función principal es detener el ciclo celular en caso de mutación y el Ki-67 estrictamente relacionado con la proliferación celular.

Objetivos:

-Determinar la expresión de marcadores inmunohistoquímicos en células cancerígenas de colon.

- Ver la relación existente entre la proteína p53 y Ki-67 y el tamaño, y grado de infiltración del tumor.

- Valorar la respuesta al tratamiento del cáncer de colon según la expresión de marcadores inmunohistoquímicos.

Material y métodos: Se procedió a la revisión de todos los casos diagnosticados como cáncer de colon intervenidos quirúrgicamente en el "Hospital Médico-Quirúrgico de Jaén" durante el año 2008.

Se encontró un total de 40 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon. Se buscó el respectivo informe anatomopatológico para consignar el sexo y edad del paciente, grado de infiltración y metástasis ganglionar según la clasificación de Dukes, así como el tamaño, forma y localización del tumor; asimismo se excluyeron los tumores localizados en recto así como aquellos pacientes que no continuaron seguimiento en nuestro hospital por no tratarse de su hospital de referencia. Dicha evaluación permitió seleccionar un total de 23 casos.

Las piezas quirúrgicas se remitieron a Anatomía Patológica donde se realizó el procesamiento histológico de las muestras y la tinción inmunohistoquímica mediante el método EnVision.

Resultados: De los 23 pacientes seleccionados; 10 mujeres y 13 hombres; con media de edad 62,8 años. Tamaño promedio del tumor de 26,80 mm y la forma predominante la ulcero-vegetante (34,78%).

Observando el grado de infiltración y metástasis ganglionares pudimos clasificar a los pacientes en los

CORRESPONDENCIA

Francisca Padilla Ávila
C/ Doctor Fleming, nº 4
Vilches, 23220 (Jaén)
Tfno: 610779058

medicane@hotmail.com

diferentes estadios según la TNM, predominando el Estadio III B (39,13%; 9 pacientes); seguido del Estadio II A (30,43%).

La expresión de marcadores expresada en porcentaje de células positivas resultó con un máximo de 84,44% y mínima de 0% para p53 y máxima de 93,57% y mínima de 30,45% para Ki-67 respectivamente.

Conclusiones:

- El tamaño del tumor en los casos de cáncer de colon se relaciona con el grado de infiltración

- La mayoría de los pacientes en Estadio III presentan expresión para p53.

- La expresión de la proteína p53 mutada es directamente proporcional al tamaño del tumor y grado de infiltración

- La expresión de Ki-67 no se relaciona con el estadio tumoral

Palabras clave: Colon; Marcadores inmunohistoquímicos; Estadio.

Introducción

Carcinogénesis Colorrectal

La carcinogénesis colorrectal es un proceso multifactorial influenciado por factores ambientales, genéticos y epigenéticos¹. Aunque todavía se conoce poco sobre los mecanismos de control de la diferenciación celular y la homeostasis a lo largo de las criptas colónicas, se cree que las alteraciones que tienen lugar durante la transformación neoplásica ocurren en estadios iniciales del proceso de diferenciación, concretamente en el momento en el que las células deben decidir su destino en el tejido: continuar en el compartimiento proliferativo, o bien pasar hacia el compartimiento terminalmente diferenciado.

Atendiendo a su presentación, se conocen dos formas fundamentales de cáncer colorrectal: esporádico y hereditario. En la mayoría de los casos aparece de forma espontánea, y en un pequeño porcentaje (5-10%) aparece formando parte de síndromes gastrointestinales hereditarios autosómicos dominantes. Esto da a entender que existe un riesgo ambiental muy elevado que incide directamente sobre el desarrollo de este tipo de cáncer (Potter, 1999). Las formas hereditarias de CCR más conocidas son la FAP (Poliposis Adenomatosa Familiar) y el cáncer colorrectal hereditario no polipoideo (HNPCC). Éstas son debidas a alteraciones genéticas transmitidas por la línea germinal que aumentan el riesgo a CCR.

La secuencia adenoma-carcinoma se caracteriza por la acumulación de múltiples mutaciones que afectan a tres tipos diferentes de genes, que serían:

- los proto-oncogenes: Codifican para proteínas involucradas en crecimiento celular, diferenciación y apoptosis. Su función es regular positivamente la proliferación celular y su expresión descontrolada o la de sus formas mutadas (oncogenes) dan origen a la transformación maligna,

- los genes supresores tumorales: su actividad consiste en inhibir la proliferación celular, ya sea mediante una parada del ciclo celular o bien mediante la inducción de la apoptosis. Su pérdida de actividad desencadena carcinogénesis, y, salvo en raras ocasiones como ocurre con p53, para ello es necesaria la inactivación de los dos alelos del gen,

- los genes reparadores del DNA: son genes que codifican diferentes proteínas encargadas de la reparación del ADN, corrigen los posibles errores producidos en la replicación y reparan las alteraciones producidas por cualquier agente mutagénico.

Incidencia y Clasificación diagnóstica y pronóstica del CCR

La incidencia del cáncer colorrectal, el tumor más frecuente considerando la globalidad de hombres y mujeres (25.600 nuevos casos al año en España), está en aumento, con un incremento anual de hasta el 2,6%, constituye la primera causa de muerte oncológica cuando se analizan conjuntamente los casos en ambos sexos.

El cáncer de colon, y por extensión el colorrectal², se presenta en el 95% de los casos en individuos mayores de 50 años y la edad media en el momento del diagnóstico se sitúa hacia los 70 años. Los principales síntomas de comienzo son las alteraciones del ritmo intestinal durante las últimas semanas, el dolor abdominal y la rectorragia persistente sin síntomas anales.

Aunque existen diversas clasificaciones para la estadificación del cáncer colorrectal, la más extensamente utilizada, dada su sencillez y correspondencia con el pronóstico, es la clasificación original de Dukes, propuesta en 1932. Posteriormente ha habido numerosas modificaciones de esta clasificación, siendo la más importante y utilizada la propuesta por Astler y Coller en 1954.

Paralelamente, en el año 1954, fue introducida la clasificación TNM. Esta clasificación incluye los factores pronósticos más importantes: la profundidad de la invasión tumoral en la pared intestinal y el número de ganglios metastatizados hallados. Ésta ha sido comparada con las clasificaciones de Dukes, no detectándose diferencias entre ambas en cuanto a pronóstico.

Marcadores Inmunohistoquímicos

P53

El gen p53, también llamado el “guardián del genoma”, se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 (17p13) y codifica un factor de transcripción proteína nuclear de 43.7 KDa. Resulta esencial para inducir la respuesta de la célula ante el daño del ADN, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación. El gen p53 es un gen supresor tumoral que, por lo tanto, desempeña un papel importante en apoptosis y control del ciclo celular. Una copia de p53 defectuosa podría permitir que las células anormales proliferen dando por resultado cáncer, de hecho alrededor del 50 % de todos los tumores humanos contienen mutaciones en p53³.

Ki-67

La proteína Ki-67 (también conocido como MKI-67) es un marcador que está estrictamente relacionado con la proliferación celular. Durante la interfase, el antígeno Ki-67 puede ser detectado exclusivamente en el núcleo de la célula, mientras que en la mitosis la mayoría de la proteína se traslada a la superficie de los cromosomas. La proteína Ki-67 está presente en todas las fases activas del ciclo celular (G1, S, G2, y la mitosis), pero está ausente en las células en reposo (G0).

Material y métodos

Se procedió a la revisión de todos los casos diagnosticados como cáncer de colon intervenidos quirúrgicamente en el “Hospital Médico Quirúrgico de Jaén” durante el año 2008.

Se encontró un total de 40 pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de colon, cuya pieza se hallara en este Hospital. Se buscó el respectivo informe anatomopatológico para poder consignar el sexo y edad del paciente, grado de infiltración y metástasis ganglionar según la clasificación de Dukes⁴, así como el tamaño, forma y localización del tumor; asimismo quedaron excluidos los tumores de localización en recto así como los pacientes que no continuaron seguimiento en nuestro hospital al hacerlo en su hospital de referencia. En los casos en que no se obtuvieran estos datos en el informe, se procedió a la revisión de las historias clínicas y las láminas histológicas respectivas para su reclasificación. Dicha evaluación permitió seleccionar un total de 23 casos.

Los pacientes diagnosticados de cáncer de colon, generalmente tras la realización de colonoscopia con toma de biopsia, se someten a un estudio de extensión que consiste en la realización de TAC abdominal y/o RNM pélvica. Una vez realizado éste y dependiendo además de otros factores como son edad, situación clínica, patología asociada, etc, se seleccionan los pacientes candidatos a cirugía.

Una vez obtenida la pieza quirúrgica se introduce en un recipiente con formol al 4% y se remite al servicio de Anatomía Patológica. Esta muestra es identificada y se procede a su inclusión en parafina. Tras esto se realizan cortes con micrótopo. Tras esto se montan los cortes en portas y se procede a realizar técnicas de tinción histológica. En nuestro caso, se utilizó la tinción con hematoxilina-eosina.

Para evaluar la expresión de la proteína p53 y Ki-67 se procedió a realizar técnicas de inmunohistoquímica. Para ello se utiliza un corte histológico de los casos de cáncer colorrectal problema, recogido en una lámina portaobjetos provistos de una superficie adherente de poli-L-lisina, que evita que el tejido se desprenda durante el proceso de inmunotinción. Después, el corte histológico es desparafinado e hidratado con agua destilada y se procede a la recuperación antigénica del tejido en un horno microondas y un tampón citrato al 2% durante 10 minutos, a una temperatura estandarizada. Este paso permite la liberación de los antígenos tisulares del tumor fijado en formol y su visualización al final de la inmunotinción.

La tinción inmunohistoquímica se realiza de forma automatizada por el Método En Vision que consiste en tras la recuperación antigénica, bloquear la peroxidasa endógena del tejido, añadir el anticuerpo primario, seguido de un molécula polimérica, cuya unión se pone de manifiesto con el uso de un cromógeno, que finalmente da una tinción marrón-dorado a las estructuras positivas (**Figuras 1 y 2**).

La expresión de los marcadores la vamos a realizar mediante un índice de marcaje para p53 y Ki-67 expresado en porcentaje (%). Para ello vamos a proceder al recuento de células teñidas en comparación con las células totales. Como mínimo vamos a medir 150 células en imágenes histológicas captadas con cámara fotográfica, usando el programa de análisis de imagen ImageJ (NIH).

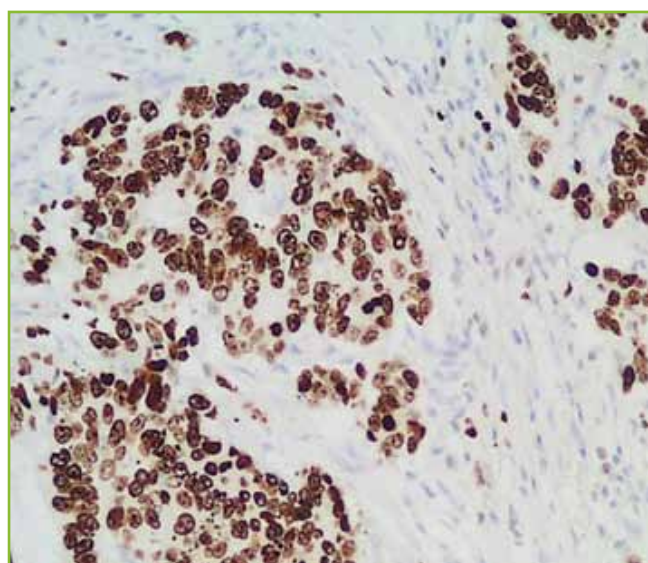


Figura 1

Ki67 +

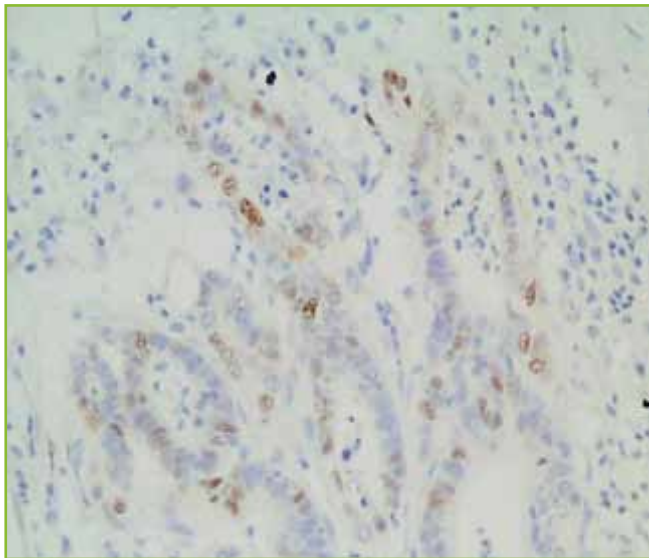


Figura 2

p53 +

Resultados

1. Caracterización de los pacientes estudio

De los 23 pacientes seleccionados contamos con 10 mujeres y 13 hombres. Sus edades estaban comprendidas entre 37 y 85 años; siendo la media de edad 62,8 años.

En cuanto a la localización del tumor podemos hablar de 3 grupos principalmente; 10 pacientes presentaron el tumor en colon derecho⁵ (43,47%); 10 en colon izquierdo (43,47%) y 3 en sigma (13,04%). Cabe destacar que un paciente de este último grupo presentó 2 tumores sincrónicos uno en sigma y otro en colon transversal.

De los 23 casos estudiados pudimos observar que el tamaño promedio fue de 26,80 mm; siendo el de mayor tamaño de 73mm y el de menor de 7,5mm; y en cuanto a su forma la predominante fue la ulcero-vegetante (34,78%), seguida de la excrecente (21,73%), polipoidea e infiltrante (13,04% en cada caso) y por último la vegetante y la ulcerada por separado, siendo éstas del 8,69% respectivamente.

2. Estadíaje Tumoral

Observando el grado de infiltración y metástasis ganglionares pudimos clasificar a los pacientes en los diferentes estadios según la TNM, predominando el Estadio III B (39,13%; 9 pacientes); seguido del Estadio II A (30,43%; 7 pacientes); luego Estadio I y Estadio III C (13,04%; 3 pacientes en cada estadio respectivamente); por último con Estadio 0 (4,34%; que se correspondió con un solo paciente).

3. Expresión de marcadores

En la **tabla 1** se recogen los valores de expresión de los marcadores tumorales que fue contabilizado en cada uno

Tabla 1. Porcentaje de expresión de p53 y ki67

	P53 (%)	Ki67
P1	2,24	66,84
P2	84,44	93,10
P3	0	65,38
P4	0	44,26
P5	74,46	65,07
P6	10,98	30,45
P7	62,4	79,75
P8	77,25	51,84
P9	38,04	87,97
P10	0	74,41
P11	2,6	67,11
P12	0	55,94
P13	16,21	32,24
P14	3,34	85,06
P15	27,08	61,38
P16	0	50,76
P17	46,13	76,11
P18	81,70	81,25
P19	0	41,64
P20	8,19	62,16
P21	68,15	64,66
P22	0	47,18
P23	0	38,01

Tabla 2. Relación entre estadio tumoral y expresión de p53 y ki 67

Pacientes	Estadio(TNM)	P53 (%)	Ki67 (%)
P1	IIIB	2,24	66,84
P2	I	84,44	93,10
P3	0	0	65,38
P4	IIA	0	44,26
P5	I	74,46	65,07
P6	IIIB	10,98	30,45
P7	IIIB	62,4	79,75
P8	IIIC	77,25	51,84
P9	IIIC	38,04	87,97
P10	IIA	0	74,41
P11	IIIB	2,6	67,11
P12	IIA	0	55,94
P13	IIA	16,21	32,24
P14	IIIB	3,34	85,06
P15	I	27,08	61,38
P16	IIIB	0	50,76
P17	IIIB	46,13	76,11
P18	IIIB	81,70	81,25
P19	IIA	0	41,64
P20	IIA	8,19	62,16
P21	IIIB	68,15	64,66
P22	IIIC	0	47,18
P23	IIA	0	38,01

de los 23 pacientes. Los valores se expresan como el porcentaje de células positivas para el marcador correspondiente.

Según esta tabla los valores de expresión oscilaron para:

- P53: Máxima de 84,44% y mínima de 0%
- Ki-67: Máxima de 93,57% y mínima de 30,45%

Por último, estudiamos la relación entre el estadio tumoral y la expresión de los marcadores en cada uno de los casos (tabla 2 y figura 3).

Si nos fijamos en esta tabla podemos ver cómo todos los pacientes con Estadio III, independientemente del subestadio que corresponda en cada caso, excepto 2 pacientes, presentan expresión para p53⁶.

Con respecto al Ki-67 vemos que se expresa en mayor o menor medida en todos los pacientes sin distinción del estadio tumoral.

En función a nuestros datos, podemos determinar que de todos los pacientes, el 65,21% expresan la proteína p53 mutada mientras que 34,79% no. En cuanto a Ki-67 según nuestro estudio el 100% de los pacientes expresan dicha proteína.

En cuanto a la necesidad de tratamiento postquirúrgico, ninguno de los pacientes requirió RT, aunque hay que considerar que no hemos incluido a pacientes con cáncer rectal. Por otro lado, 7 de los 23 los pacientes fueron tratados con QT postoperatoria.

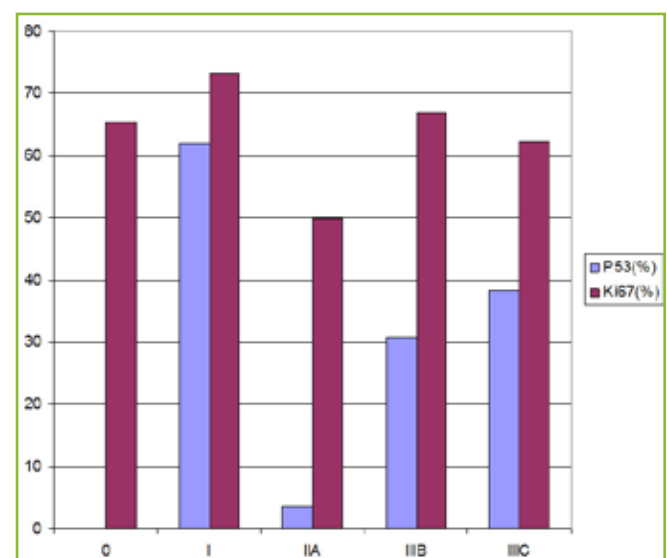


Figura 3

Expresión de marcadores y estadiaje tumoral.

Durante el año de seguimiento pudimos apreciar que a pesar de los tratamientos postquirúrgicos, 1 paciente presentó una recidiva loco regional, 1 paciente desarrolló un adenocarcinoma de novo a 20 cm de ano (cirugía previa hemicolectomía derecha), 1 desarrolló un adenocarcinoma de vías respiratorias altas, 3 no tenemos seguimiento por consulta y los otros 17 continúan vivos y recibiendo sus correspondientes ciclos de QT y acudiendo a sus revisiones programadas.

El carcinoma de colon es el segundo tumor más frecuente en el mundo occidental tras el carcinoma de mama en la mujer y el de pulmón en el varón. Macroscópicamente los carcinomas colónicos se clasifican en tipo poliposo, ulceroso, infiltrante, o combinaciones de éstos.

El éxito del tratamiento se basa en una resección quirúrgica con intención curativa seguida o no de tratamiento adyuvante con quimio o radioterapia. Dicho tratamiento se decide en función del estadio tumoral, que sigue siendo el factor pronóstico más importante en este tipo de tumor. Sin embargo, se sabe que los pacientes en el mismo estadio muestran pronósticos⁷ muy distintos, con una supervivencia entre 40-60% a los 5 años para los pacientes en estadio II, lo que ha llevado a buscar nuevos factores pronósticos que permitan definir subgrupos de pacientes dentro del mismo estadio susceptibles de recibir tratamientos distintos.

Para ello se están utilizando los marcadores inmunohistoquímicos como son p53 y Ki-67. Destacaremos que en nuestro estudio hay un porcentaje elevado de pacientes que muestran un estadio I en el que hay una alta expresión de p53, concretamente el 62,8%. Esto es debido a que son pacientes diagnosticados de forma precoz mediante la realización de un screening, y cabe esperar que si este tumor se hubiese dejado evolucionar hubiera sido muy agresivo, de ahí la necesidad de buscar nuevos métodos que nos ayuden a diferenciar dentro del mismo estadio tumores con diferente grado de agresividad.

Si analizamos la vinculación entre el tamaño del tumor y la expresión de la proteína p53 mutada podemos observar que existe dependencia entre ésta y el tamaño promedio del tumor, existiendo una relación directamente proporcional. Si nos remitimos nuevamente a la literatura, diversos estudios señalan un rango de positividad para p53 mutada en cáncer de colon que va de 47 a 80% con una media de 63,5%.

La proteína p53 tiene el papel de suprimir el crecimiento de tumores, evitando la propagación de células con daños genéticos. Este "guardián del genoma" es uno de los blancos principales de los carcinógenos durante la transformación neoplásica. En los seres humanos la alteración genética que más se asocia al cáncer, independiente del sitio o tejido de origen, es la mutación del gen p53.

Sabemos que la progresión de los adenomas a cáncer de colon está supeditada a la acumulación de defectos genéticos que involucran la activación de protooncogenes⁸, la inactivación de genes supresores de tumores. La alteración de la proteína p53 es uno de los defectos más comúnmente observados, encontrándose una correlación significativa con el estadiaje de Dukes.

En cuanto al Ki-67, debemos comentar que actualmente existen varios estudios que intentan establecer una relación implicativa entre cáncer de colon y positividad del marcador. Sin embargo, la mayoría de los datos existentes acerca de Ki-67 fueron obtenidos sobre todo a partir de pacientes de cáncer de mama y de próstata, por lo que no disponemos de resultados comparables con nuestro estudio.

Conclusiones

Como conclusiones, podemos deducir que el tamaño del tumor en los casos de cáncer de colon de la población estudiada está en relación directa con el grado de infiltración de la neoplasia. La mayoría de los pacientes en Estadio III presentan expresión para p53, independientemente del subestadio al que pertenezcan, y que la expresión de la proteína p53 mutada es directamente proporcional al tamaño del tumor y grado de infiltración, a excepción de 3 pacientes con estadio tumoral I que presentan un nivel elevado de p53. Por el contrario, la expresión de Ki-67 aparece en porcentajes variables en todos los pacientes, sin que se aprecie relación alguna con el estadio tumoral. Por ello, este marcador no nos parece útil para el estudio del diagnóstico y pronóstico de pacientes afectados de cáncer de colon. Decir que al tratarse de un estudio retrospectivo en el que el número de pacientes incluidos es pequeño, puede llevar a sesgos y a la falta de algunos datos que pudieran ser de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marchal J.A, Boulaiz H, Peran M, Prados J.C, Campos J, González F.J, Rodríguez-Serrano F, Melguizo C, Vélez C, Carrillo E, Hita F, Ortiz R, Martínez-Amat A, Caba O, Ventura C, Aránega A. Therapeutic Potential of Differentiation in Cancer and Normal Stem Cell. In: Saitama H. (ed), New cell differentiation research topics. Nova Biomedical, Inc. pp 7-78, 2008. ISBN 978-1-60021-937-5.
2. Libutti SK, Saltz LB, Rustgi AK, Tepper JE. Cancer of the colon. Vincent T DeVita Jr, Samuel Hellman, Steven A Rosenberg. . Principles and Practice of Oncology. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins; 2005. p1061-1109.
3. Alarcon-Vargas D, Ronai Z. p53-Mdm2-the affair that never ends Carcinogenesis. 2002 Apr;23(4):541-7.
4. Plawski A., Nowakowska D., Podralska M., Lipinski D., Steffen J. y Slomski R. The AAPC case, with an early onset of colorectal cancer International journal of Colorectal Disease. 2004; 22(4).
5. Rossant, J. Stem cells and lineage development in the mammalian blastocyst. Reprod Fertil Dev, 2007, 19, 111-118
6. Wood R.D., Mitchell M., Sgouros J., Lindahl T. Human DNA Repair Genes. Science 2001; 5507 (291): 1284-1289.
7. Rex D.K. Am J Gastroenterol 2004 Apr;99(4):574-7.
8. Zhou X.P., Woodford-Richens K., Lehtonen R., Kurose K., Aldred M., Hampel H., Launonen V., Virta S., Pilarski R., Salovaara R., Bodmer W.F., Conrad B.A., Dunlop M., Hodgson S.V., Iwama T., Jarvinen H., Kellokumpu I., Kim J.C., Leggett B., Markie D., 104 Mecklin J.P., Neale K., Phillips R., Piris J., Rozen P., Houlston R.S., Aaltonen L.A., Tomlinson I.P.M., Eng C. Germline mutations in BMP1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. Am J Hum Genet 2001; 69: 704-711.

De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

www.solucionesalmirall.com

MANEJO DEL PACIENTE CON LESIÓN QUÍSTICA PANCREÁTICA

A. Repiso-Ortega

Sección de Aparato Digestivo-Medicina Interna. Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real.

Introducción

Las lesiones quísticas pancreáticas son un hallazgo relativamente frecuente en pacientes a los que se realiza una técnica de imagen. El aumento en la incidencia de estas lesiones en los últimos años se ha relacionado con la mejora y más fácil acceso a la realización de técnicas de imagen, reevaluación de lesiones inicialmente catalogadas como pancreatitis crónica-pseudoquistes pancreáticos y el aumento del interés sobre estas patologías. Así en centros de referencia de tercer nivel se describe como en la década de los noventa las cirugías pancreáticas realizadas por esta indicación representaban el 16% del total de resecciones pancreáticas, mientras que en el momento actual se ha pasado a un 30%¹.

Diagnóstico diferencial

Entre los quistes pancreáticos se incluyen un grupo heterogéneo de lesiones con origen congénito, inflamatorio, infeccioso o tumoral. Entre los tumores quísticos existen verdaderos quistes como el cistoadenoma seroso y el mucinoso, dilataciones quísticas de los conductos pancreáticos como

la neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI) o áreas quísticas de necrosis en el interior de tumores sólidos como en el tumor sólido pseudopapilar, el tumor neuroendocrino quístico o en ocasiones el adenocarcinoma ductal (**Tabla 1**). El objetivo fundamental en el diagnóstico de estas lesiones será la distinción entre tumores quísticos de las lesiones no tumorales y en los tumores la diferenciación entre lesiones benignas y malignas o potencialmente malignas.

1. Pseudoquiste pancreático. Lesión de origen inflamatorio que típicamente queda recubierta por una pared no epitelizada constituida por tejido fibroso y de granulación^{2,3}. En las series quirúrgicas clásicas se describe como la lesión quística pancreática más frecuente (70%). Por lo tanto, el primer aspecto importante en el diagnóstico diferencial será distinguir esta de otras lesiones, sobre todo de los tumores quísticos pancreáticos. Para ello será importante recoger datos como la presencia en las técnicas de imagen de signos inflamatorios en el parénquima pancreático o el antecedente conocido de pancreatitis aguda o crónica, si bien se debe tener en cuenta que en ocasiones son estas lesiones tumorales la causa de la pancreatitis¹⁻⁶.

2. Cistoadenomas serosos. Estas lesiones representan el 30% de los tumores quísticos pancreáticos que se encuentran en la práctica clínica. Desde el punto de vista histológico se caracterizan por quedar delimitados por un epitelio con una sola línea de células cuboidales ricas en glucógeno. Estos pacientes tienen una media de edad al diagnóstico de 50 años con un predominio del sexo femenino en proporción 4:1 y suelen cursar de modo asintomático. Esta lesión se suele localizar en cuerpo o cola pancreática y más raramente en

CORRESPONDENCIA

Alejandro Repiso Ortega
Servicio de Aparato Digestivo
Hospital "Virgen de la Salud"
Avda Barber 30, 45004 Toledo

arepiso@sescam.jccm.es

Tabla 1. Lesiones quísticas pancreáticas**Pseudoquiste**

Pseudoquiste convencional
Distrofia quística
Pseudoquiste de origen infeccioso

Quiste con epitelio mucinoso

Tumor mucinoso papilar intraductal
Cistoadenoma mucinoso
Cistoadenocarcinoma mucinoso
Mucocelle y quistes de retención

Tumores quísticos serosos

Cistoadenoma seroso
Cistoadenocarcinoma seroso
Quistes asociados a VHL

Quistes con epitelio escamoso

Quiste linfoepitelial
Quiste dermoide
Quiste escamoso de los conductos

Quistes delimitados por células acinares

Cistadenocarcinoma de células acinares
Cistoadenoma de células acinares

Quiste endotelial

Linfangioma

Quistes necróticos en tumores sólidos

Tumor sólido pseudopapilar
Tumor neuroendocrino quístico
Adenocarcinoma ductal
Neoplasia quística mesenquimal

Otros lesiones quísticas

Hamartoma quístico
Quiste endometrioso
Tumores secundarios
Quistes congénitos
Otras lesiones quísticas

femenino y a menudo se encuentran asintomáticos siendo la lesión diagnosticada de forma incidental durante una exploración realizada por otra indicación. Cuando aparecen síntomas estos quedan en relación con el efecto masa que producen lesiones de gran tamaño³. El principal interés de identificar estos tumores radica en que se trata de una lesión potencialmente maligna en la que pueden coexistir distintos grados de displasia, carcinoma in situ o carcinoma invasivo. La presencia de carcinoma invasivo varía según las series del 5 al 30%. Se debe tener en cuenta que el componente invasivo puede encontrarse en una pequeña parte de la lesión por lo que se recomienda la revisión histológica de toda la pieza operatoria¹⁻⁶.

4. Neoplasia mucinosa papilar intraductal (NMPI).

El NMPI a diferencia de otras lesiones quísticas pancreáticas se trata de una tumoración primaria del conducto pancreático caracterizada por dilataciones quísticas segmentarias o difusas de los conductos pancreáticos con crecimiento papilar intraductal y abundante secreción de moco (representa el 7% de las neoplasias pancreáticas y más del 50% de las lesiones quísticas pancreáticas identificadas incidentalmente). En función de la localización anatómica, la NMPI se suele clasificar en una forma con afección predominante del conducto pancreático principal (NMPI de tipo conducto principal [NMPI-CP]), una forma que se origina en las ramas accesorias del sistema ductal pancreático (NMPI de tipo ramas colaterales [NMPI-RC]) y una forma con afección de ambos conductos (NMPI de tipo mixto). Desde el punto de vista histológico el epitelio tumoral recuerda al adenoma vellosos colorrectal con distintos grados de displasia. Habitualmente se trata de pacientes de mayor edad (media de aproximada de 65 años) y con leve predominio del sexo masculino. Se trata de una lesión potencialmente maligna donde pueden coexistir distintos grados de displasia, carcinoma in situ o invasivo. La distinción con otro tipo de lesiones quísticas mucinosas será de gran importancia pues en estos casos puede existir una afectación difusa del conducto pancreático y el paciente precisará una pancreatomectomía total¹⁻⁶.

Técnicas de imagen

Los hallazgos radiológicos que se suelen observar en los pseudoquistes pancreáticos es la presencia de una colección pancreática o peripancreática, bien delimitada, que en ocasiones pueden presentar contenido sólido o semisólido por detritus o tabicaciones. Con frecuencia se observan signos inflamatorios agudos o crónicos en el parénquima pancreático adyacente⁷.

En el cistoadenoma seroso la forma poliquística es la más frecuente (aproximadamente el 70%), caracterizada por un acumulo de quistes de pequeño tamaño y en ocasiones (15%) se puede observar una cicatriz central calcificada. Cuando estas lesiones quedan constituidas fundamentalmente por numerosos quistes menores de 1 cm, en técnicas de imagen convencionales puede incluso aparentar tratarse de un tumor sólido⁷.

cabeza. La forma más frecuente es la microquística formada por una tumoración esponjosa bien delimitada compuesta por pequeños quistes llenos de líquido claro acuso. Mucho menos común son las formas macroquísticas. La degeneración maligna de los cistoadenomas serosos pancreáticos es extremadamente rara por tanto deben considerarse y manejarse como lesiones benignas¹⁻⁶.

3. Cistoadenomas mucinosos. Representa el 20% de los tumores quísticos pancreáticos y se presenta como una lesión redondeada y bien definida con una gruesa cápsula fibrosa rodeando los espacios quísticos que no comunican con el conducto pancreático. Desde el punto de vista histológico el hallazgo más característico será la presencia de un estroma subepitelial con células fusiformes que recuerdan el estroma ovárico. En estos pacientes existe un predominio del sexo



Figura 1

Pseudoquiste pancreático con material ecogénico en su interior en relación con detritus en paciente con pancreatitis aguda severa.

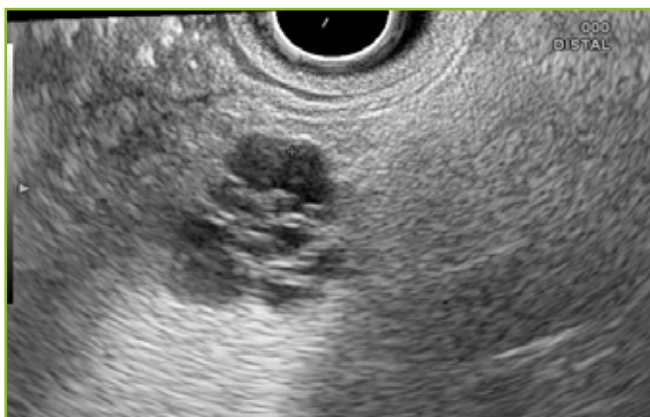


Figura 2

Cistoadenoma seroso con finos septos en su interior que confluyen en una cicatriz central.

En los cistoadenomas mucinosos la forma de presentación más frecuente es la macroquística (80%) y raramente será multilocular. Habitualmente se trata de lesiones de 4-5cm y en ocasiones con septos en su interior. En otras ocasiones se observan auténticas masas tumorales asociadas a la lesión quística, un engrosamiento llamativo e irregular de la pared e incluso se llega a visualizar la calcificación de la pared quística dando un aspecto en "cáscara de huevo". Estos datos serán sugestivos de degeneración maligna⁷.

Los hallazgos radiológicos que se suele observar en la NMPI-CP incluyen un conducto pancreático principal dilatado y tortuoso (habitualmente de calibre > 1 cm) y en ocasiones dilataciones quísticas de las ramas secundarias debidas tanto a la producción de mucina como a la obstrucción proximal del conducto. Las NMPI-RC se presentan en las técnicas de imagen como lesiones quísticas o multiquísticas similares a un «racimo de uvas» en comunicación con el conducto pancreático principal no dilatado. Las lesiones quísticas asociadas a este tipo de tumor suelen ser de pequeño tamaño, rara vez > 2 cm; se localizan con mayor frecuencia en cabeza e istmo de

páncreas y en un 39-64% de los casos se trata de lesiones multifocales. La presencia de una masa sólida asociada, nódulo o irregularidades parietales indica la degeneración maligna de estas lesiones.

Técnicas endoscópicas

La ecoendoscopia, al utilizar un haz de ultrasonidos de alta frecuencia y evitar los artefactos aéreos que limitan la exploración del páncreas en la ecografía transabdominal, permite la visualización de lesiones de pequeño tamaño y evaluar en detalle la arquitectura interna de los quistes¹¹⁻¹⁶.

La ecoendoscopia es útil en la caracterización de la pared y el contenido de los pseudoquistes pancreáticos y en función de esto seleccionar el mejor procedimiento terapéutico en cada caso. Muchas colecciones líquidas pancreáticas visualizadas en otras técnicas de imagen pueden contener material sólido o semisólido no visible en estas exploraciones. Intentar el drenaje endoscópico o percutáneo de estas lesiones puede que no sea útil para obtener un drenaje completo y convertirse una colección estéril en una colección infectada¹¹⁻¹⁶ (**Figura 1**).

En ocasiones cistoadenomas serosos pueden ser inicialmente catalogados como lesiones sólidas por otras técnicas de imagen. Es posible por ecoendoscopia observar como estas lesiones quedan compuestas por múltiples lesiones microquísticas dando un aspecto en "panal" u "hojaldre"¹¹⁻¹⁶ (**Figura 2**).

El aspecto ecoendoscópico de las lesiones mucinosas es típicamente macroquístico y uniloculado con septos que lo dividen en compartimentos. La presencia de múltiples invaginaciones papilares e irregularidades parietales sugiere la degeneración maligna de la lesión (**Figura 3**). Sin embargo, en las lesiones mucinosas la diferenciación preoperatoria entre lesiones benignas y malignas a no ser que se evidencie una masa o una invasión tumoral extrapancreática es imposible hasta el examen histopatológico de la toda pieza operatoria¹¹⁻¹⁶.



Figura 3

Cistoadenoma mucinoso en cuerpo de páncreas.



Figura 4

Neoplasia mucinosa papilar intraductal. Lesión quística en comunicación con rama pancreática accesoria y con contenido ecogénico en relación con mucina.

En las NMPI la ecoendoscopia permite identificar la comunicación del conducto pancreático con las lesiones quísticas, visualizar lesiones de pequeño tamaño, evaluar en detalle la arquitectura interna e incluso la detección precoz de nódulos murales o irregularidades parietales no visibles con otras técnicas de imágenes (**Figura 4**). Endoscópicamente, en un 25-40% de las NMPI-CP se observa un orificio papilar abierto por el que se identifica la salida espontánea de moco.

Análisis del líquido intraquístico

En la mayoría de las ocasiones el diagnóstico diferencial de las lesiones quísticas pancreáticas se podrá hacer en base a los datos clínicos y los hallazgos en las distintas técnicas de imagen. Pero en un subgrupo de pacientes aun no quedará claro si la lesión se trata de un pseudoquiste o un tumor quístico, si es una lesión serosa o mucinosa, si se trata de una NMPI o una pancreatitis crónica obstructiva o incluso si se trata de un cistoadenoma seroso o una NMPI. En estos casos será útil el análisis del líquido intraquístico¹⁶⁻¹⁸.

El estudio citológico con frecuencia no permite diferenciar los pseudoquistes de los tumores quísticos. El análisis citológico del aspirado en los cistoadenomas serosos solo es diagnóstico en el 50% de los casos (presencia de células cuboidales con tinción de glucogeno y sin mucina) y en menos del 50% de los quistes mucinosos se observa epitelio columnar y la presencia de mucina. Además se describe un bajo valor predictivo negativo en el diagnóstico de degeneración maligna¹⁶⁻¹⁸.

En lesiones con comunicación con el conducto pancreático se observa elevación de amilasa en el líquido intraquístico; tanto en pseudoquistes como en NMPI. En pacientes con un episodio bien documentado de pancreatitis aguda, con una lesión quística única sin septos y elevación de amilasa intraquística se puede hacer el diagnóstico de pseudoquiste pancreático¹⁶⁻¹⁸.

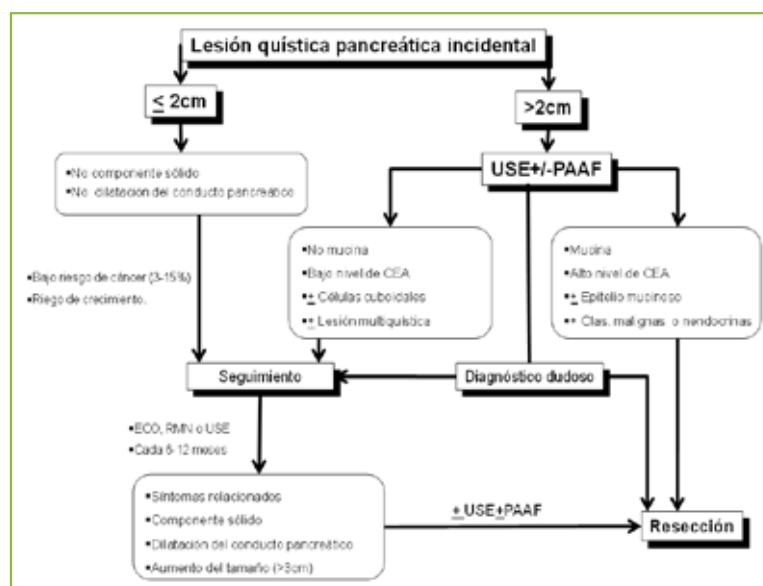
La determinación de múltiples marcadores tumorales en el líquido intraquístico ha sido utilizada para intentar aumentar el rendimiento diagnóstico de la punción aspirativa de los quistes pancreáticos. El valor del CA 19-9 en el líquido intraquístico es discutido y no parece de gran utilidad. El más utilizado en la práctica son los valores de CEA intraquístico: Un incremento superior a 800ng/ml es fiable para el diagnóstico de lesión mucinosa (sensibilidad 48%, especificidad 98%); mientras que un valor menor de 5ng/ml permite descartar la lesión mucinosa (sensibilidad 50%, especificidad 95%). La combinación de los test incluida la apariencia ecoendoscópica no parece ser más precisa que los valores aislados de CEA¹⁶⁻¹⁸.

En la práctica clínica las situaciones que será especialmente útil el estudio del líquido intraquístico son en los pacientes asintomáticos, pacientes con alto riesgo quirúrgico y en aquellos con lesión multiquística persistente tras un mal o pobremente documentado episodio de pancreatitis aguda¹⁶⁻¹⁸.

Tratamiento y seguimiento

Algunos autores proponen la resección de todas las lesiones quísticas pancreáticas, en base a las dificultades para distinguir con precisión a pesar de todas las técnicas entre lesiones benignas, malignas y potencialmente malignas antes de la cirugía y el limitado conocimiento de la historia natural de estas lesiones. Sin embargo, esta actitud supondría someter a una cirugía con una morbilidad y mortalidad no despreciable hasta un 30% de pacientes con lesiones serosas que nunca les van a causar problemas. Otro argumento a favor de la cirugía sería que el coste utilizando técnicas de imagen en el seguimiento de estos pacientes llegaría a ser superior al de la cirugía³ (**Figura 5**). Los cistoadenomas serosos deben considerarse lesiones benignas y manejarse como tales. La resección de los cistoadenomas serosos se reserva para aquellos pacientes sintomáticos o en los casos en que la diferenciación con lesiones mucinosas no es posible³. Los tumores mucinosos deben considerarse lesiones premalignas o claramente malignas y serán siempre potenciales candidatos quirúrgicos. En ausencia de un componente invasivo la resección será curativa. Mientras que, tras la resección en aquellos pacientes con lesiones invasivas deberá hacerse un seguimiento estrecho por el riesgo de recidiva tumoral (las tasas de supervivencia los cinco años postcirugía parecen ser mejor en este tipo de tumores que en el adenocarcinoma ductal)¹⁻⁶. Un aspecto importante a la hora de valorar el tratamiento quirúrgico de la NMPI será determinar la afectación segmentaria o global del conducto pancreático. En los casos en que todo el conducto pancreático se encuentre dilatado se sospechará una afectación de la cabeza pancreática, por lo que se recomienda la duodenopancreatectomía cefálica y toma de biopsias en los márgenes y si están afectados completar con una pancreatectomía total¹⁻⁶.

Aunque es un tema controvertido, hay autores que recomiendan en aquellos pacientes con lesiones quísticas pancreáticas menores de 3 cm en pacientes asintomáticos

**Figura 5**

Clasificación de las lesiones quísticas pancreáticas.

en ausencia de dilatación del conducto pancreático, nódulos intramurales, septos u otros signos sugestivos de degeneración maligna, podría plantearse seguimiento. La técnica de imagen utilizada en estos pacientes deberá aportar información sobre los cambios en el tamaño de la lesión quística, el calibre del conducto pancreático y la aparición de nódulos intramurales. La ecografía abdominal, la TAC o la RMN pueden ser útiles en la valoración de los dos primeros criterios. Sin embargo, la detección precoz de nódulos intramurales precisará de la realización de ecoendoscopia. El intervalo de seguimiento queda por determinar. Sin embargo, parece razonable el control anual en lesiones menores de 10 mm, cada 6-12 meses en lesiones entre 10 y 20 mm y cada 3-6 meses en lesiones mayores de 20 mm. Si durante el seguimiento aparecen síntomas en relación con la lesión, aumento del tamaño mayor de 3 cm, dilatación del conducto pancreático (>6 mm) o la presencia de nódulos intramurales deberá recomendarse la resección quirúrgica. Estos intervalos podrían ampliarse transcurridos dos años de seguimiento sin cambios⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernández del castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004; 351: 1218-26.
- Scheiman JM. Cystic lesion of the pancreas. *Gastroenterology* 2005; 128: 463-9.
- Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, Yeo CJ, Fernández del Castillo C, Hawes RH, Freeny PC. Primary cystic neoplasms of the pancreas: Neoplastic disorders of emerging importance – unanswered questions. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 417-28.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, Fernández del Castillo C, Falconi M, Shimizu M et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006; 6: 17-32.
- Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2339-49.
- Oh HC, Kim MH, Hwang CY, Lee TY, Lee SS, Seo DW et al. Cystic lesions of the pancreas: Challenging issues in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 229-39.
- Martínez-Noguera A, D'Onofrio M. Ultrasonography of the pancreas. Conventional imaging. *Abdominal Imaging* 2006; 32: 136-49.
- 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 in Med* 2008; 29: 28-44.
- Ricke S, Wermke W. Differentiation of cystic pancreatic neoplasms and pseudocysts by conventional and echo-enhanced ultrasound. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 761-6.
- D'Onofrio M, Megibow AJ, Faccioli N, Malago R, Capelli P, et al. Comparison of contrast-enhanced sonography and MRI in displaying anatomic features of cystic pancreatic masses. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 1435-42.
- Brugge WR. The role of EUS in the diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: S18-22.
- Brugge WR. Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 698-707.
- Koito K, Namiero T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 268-76.
- Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 543-7.
- Frossard JL, Amouyal O, Amouyal G, Palazzo L, Amaris J, Soldan M et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1516-24.
- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, Centeno BA, Szydio T, Regan S et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330-6.

17. van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 383-9.

18. Brugge WR. Should all pancreatic cystic lesions be resected? Cyst-fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 390-1.

19. Spinelli KS, Fromwiller Te, Daniel RA, Kiely JM, Nakeeb A, Komorowski RA et al. Cystic pancreatic neoplasms. Observe o operate. *Ann Surg* 2004; 239: 651-9.

20. Handrich SJ, Hough DM, Fletcher JG, Sarr MG, The natural history of the incidentally discovered small simple pancreatic cyst: Long-term follow-up and clinical implications. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184: 20-3.

COLANGIOCARCINOMA EXTRAHEPÁTICO EN PACIENTE CON HEPATITIS B CRÓNICA. FACTORES DE RIESGO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ICTERICIA EN LOS PACIENTES CON HEPATITIS B.

L. Vida-Pérez, M. Ramírez-Martín del Campo, P. Gancedo-Bringas, I. Salueña-Salueña, A. Bouhmidi-Assakali

Sección de Aparato Digestivo-Medicina Interna. Hospital Santa Bárbara. Puertollano, Ciudad Real.

Resumen

El virus de la hepatitis B (VHB) se ha implicado en la patogenia del colangiocarcinoma intrahepático (CCH). No hay datos a favor de que dicha asociación ocurra también con el extrahepático. Sin embargo, el caso que presentamos es el de un paciente con colangiocarcinoma extrahepático (CCEH) que no tenía más factores de riesgo conocidos que una infección crónica por el VHB. Por tanto, y si bien no podemos demostrar la causalidad del VHB con el tumor de nuestro paciente, sí nos parece de interés destacar la presencia de ambos factores coincidentes, lo que podría ir a favor de una posible influencia del VHB en la patogenia tanto del CCEH como del CCH. Realizamos posteriormente una revisión de la epidemiología y de los factores de riesgo del colangiocarcinoma, con especial detenimiento en el papel que los virus de la hepatitis desempeñan en la carcinogénesis de

este tumor. Además, exponemos unas nociones acerca de la actitud a seguir ante la presencia de ictericia en un paciente con hepatitis B crónica.

Palabras clave: Hepatitis crónica B. Colangiocarcinoma. Ictericia.

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) has been implicated in the pathogenesis of intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC). There are no supporting data about the role of this infection as a cause for the extrahepatic cholangiocarcinoma (EHCC). However, we report a patient with EHCC with no more known risk factors except chronic hepatitis B infection. We cannot demonstrate the relationship between HBV and EHCC, but the coincidence of both factors in the same patient could support the role of HBV in the pathogenesis of EHCC as well as IHCC. Moreover, we make a brief review about clinical investigation when jaundice appears in patients with chronic hepatitis B.

Key words: Chronic hepatitis B. Cholangiocarcinoma. Jaundice.

CORRESPONDENCIA

Luis Vida Pérez
Calle Armas N°6, 2º1
14002 Córdoba

lvp80@hotmail.com

Introducción

El colangiocarcinoma es un tumor raro. Sin embargo su incidencia ha aumentado en los últimos años sobre todo a expensas de los de localización intrahepática. Suponen el 3% de todas las neoplasias gastrointestinales y existen multitud de factores de riesgo conocidos entre los que destacan las hepatopatías crónicas virales.

Es bien conocida la implicación del VHB y en menor medida la del VHC en la patogenia del colangiocarcinoma intrahepático (CCIH). Sin embargo es difícil encontrar en la literatura algún dato a favor de que estos virus estén también implicados en la etiología del colangiocarcinoma extrahepático (CCEH). Exponemos el caso de un paciente con hepatitis crónica B de larga data con buen control en tratamiento con tenofovir que desarrolló un CCEH. Si bien el paciente era diabético y se ha relacionado a esta enfermedad con el colangiocarcinoma (CC) la presencia del VHB podría haber jugado algún papel en la carcinogénesis. Por otro lado el debut de la clínica en forma de ictericia y colestasis hace necesario un algoritmo de actuación bien estructurado en el que las exploraciones, sobre todo las pruebas de imagen, podrán orientarnos a colestasis intra o extrahepática, cuestión no sencilla sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad. Y es que además de descartar las causas de colestasis extrahepática (tumoral en nuestro caso) ante la presencia de una ictericia en un paciente con hepatitis crónica B son varias las posibilidades diagnósticas a tener en cuenta por lo que nos parece de especial interés hacer una breve revisión de las mismas.

Caso clínico

Se trata de un paciente de 62 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Está diagnosticado de hepatitis crónica por el VHB, antígeno e (HBeAg) positivo (virus salvaje) con biopsia hepática del año 2003 con índice de Knodell 12 y Fibrosis 3 que sigue tratamiento con tenofovir desde hace 3 años (antes había estado tratado con Lamivudina y Adefovir frente a los que había desarrollado resistencias), con transaminasas normales y carga viral (DNA-VHB) negativa desde Julio de 2009. Consulta por ictericia.

Como enfermedades asociadas tiene una diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina y es hipertenso. Tiene un hábito etílico de una cerveza al día hasta hace un mes, desde entonces abstinentes.

El paciente consulta por aparición de coloración amarillenta de piel y mucosas desde hace unas dos semanas, junto con coluria y acolia. No refiere dolor abdominal, náuseas, vómitos ni fiebre. Tiene buen estado general y no existe síndrome constitucional acompañante. No ha aumentado la ingesta etílica (abstinencia desde hace un mes) y no refiere la toma de fármacos distintos a los de su tratamiento habitual ni tampoco de ningún producto o sustancia de herbolarios.

En la analítica se aprecia AST 122 mU/ml, ALT 173 mU/ml, bilirrubina total 5,8 mg/dl (directa 3,2), GGT 1653 mU/ml, FA 218 mU/ml. El estudio de coagulación es normal con actividad de protrombina del 100%. Las transaminasas fueron disminuyendo de forma progresiva en los siguientes días pero se constata un aumento de la colemia que llega a cifras máximas de 18,1 mg/dl con descenso de la actividad de protrombina al 62% motivo por el que se decide ingreso hospitalario.

La AFP es normal (5 UI/L), ferritina 777 mg/dl, índice de saturación de transferrina 66%, albúmina 2,5 mg/dl. El hemograma, glucosa, urea, creatinina, iones y hormonas tiroideas fueron normales. Presenta la siguiente serología de los virus de la hepatitis: antígeno de superficie (HBsAg) positivo, anticuerpo anti-superficie (HBsAc) positivo, anticuerpo anti-core (HBcAc) positivo, HBeAg positivo, anticuerpo anti-e (HBeAc) negativo, DNA-VHB negativo, anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (Ac-VHC) negativos, RNA-VHC negativo, virus de la hepatitis delta negativo. Se realiza también serología de otros virus e infecciones hepatotropas encontrando negatividad para infección aguda por los virus del herpes simple (VHS), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein Barr (EBV) así como de toxoplasma. Las inmunoglobulinas son normales.

Durante su hospitalización se determina además serología de autoinmunidad hepática con anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti-antígenos microsomales de hígado y riñón (anti-LKM), anticuerpos antimitocondriales (AMA) y anticuerpos anti-músculo liso (AML) que son negativos, así como serología frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que también resultó negativa.

Los marcadores tumorales fueron: Ca 19.9 1423 UI, CEA 2,9 UI y la gasometría arterial no muestra alteración del equilibrio acidobásico (tomaba tenofovir).

En la ecografía abdominal realizada al inicio de la sintomatología no se aprecian lesiones ocupantes de espacio hepáticas, no hay colelitiasis, la vía biliar es de calibre normal, no hay ascitis y la vena porta es permeable.

Ante la tórpida evolución del cuadro y la no mejoría analítica se decide ampliar estudio mediante TC abdominal trifásico en el que se aprecia una dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con colédoco en torno a 17 mm con una dudosa imagen intraluminal en su porción distal de situación periférica de aproximadamente 9 mm e imágenes sugerentes de adenopatías a nivel de hilio hepático, peripancreáticas y retrocrurales. Se realiza además colangiorresonancia magnética en la que se aprecia dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con terminación brusca del tercio medio de colédoco sin llegar a evidenciar con claridad causa de la misma. Además barro biliar y coledocolitiasis (**Figura 1**).

Ante los hallazgos de las exploraciones y la colemia creciente se realiza colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en la que se aprecia estenosis de colédoco distal de aspecto maligno (**Figura 2**), se realiza esfinterotomía

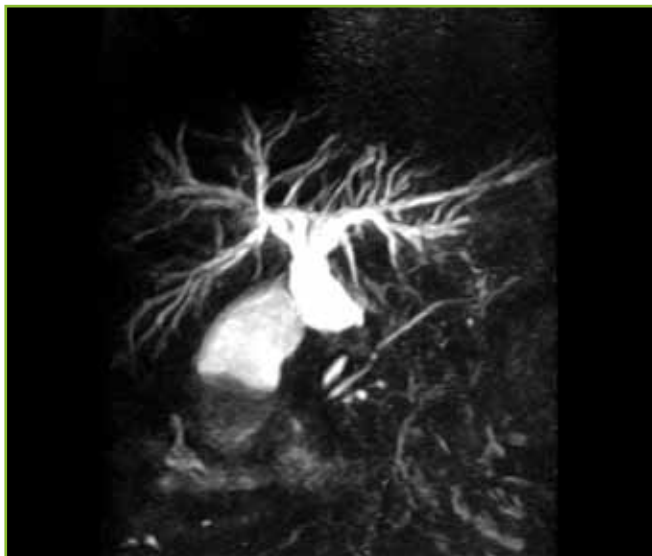


Figura 1

Colangio-RM con gadolinio. Se aprecia dilatación de la vía biliar intra y extrahepática con terminación brusca de tercio medio de colédoco. El colédoco a partir de dicho nivel es de calibre normal hasta su desembocadura en la papila.



Figura 2

CPRE. Se aprecia estenosis de colédoco medio de aspecto maligno con dilatación de la vía biliar supraestenótica.

endoscópica, dilatación y obtención de material coledociano mediante cepillado para estudio citológico y colocación de prótesis plástica de 10 frenchs para drenaje biliar por la elevación progresiva de la colemia. La citología fue negativa para malignidad.

Ante los hallazgos y evolución del cuadro el paciente es diagnosticado de colangiocarcinoma distal con positividad

de ganglios regionales más allá del ligamento hepatoduodenal (peripancreáticos, N2) por lo que se remite a oncología para aplicación de tratamiento quimioterápico y a la unidad de endoscopia terapéutica para colocación de prótesis metálica biliar paliativa una vez desestimado el tratamiento quirúrgico con intención curativa.

1. Epidemiología del colangiocarcinoma

El colangiocarcinoma es la neoplasia maligna más frecuente de la vía biliar. En más del 95% son adenocarcinomas procedentes de las células epiteliales (colangiocitos)^{1, 2}. Es un tumor relativamente raro que representa menos del 2% de todos los cánceres. Se encuentra en el 0,01% y el 0,5% de las autopsias y tiene una incidencia aproximada de 1 caso/100.000 habitantes/año³ que está aumentando en la mayoría de países siendo hoy día la segunda neoplasia maligna primaria hepática más frecuente tras el hepatocarcinoma (CHC) (3). En EE.UU. se diagnostican unos 5000 casos nuevos cada año lo que supone alrededor del 3% de todos los tumores del tracto gastrointestinal.

Mientras que la incidencia del CCIH está aumentando, la del CCEH está disminuyendo lo que sugiere que los factores de riesgo deben ser diferentes⁴.

Hay evidencias moleculares in vitro que demuestran que los CCIH y los CCEH tienen distintas formas celulares, tiempo de duplicación, cariotipo y quimiosensibilidad⁵.

De igual manera investigadores franceses han mostrado que el colangiocarcinoma (CC) hiliar expresa altos niveles de MUC5AC, Akt2, CK8, anexina y menos de factor de crecimiento vascular epitelial en comparación con los CCIH⁶. Estos hallazgos van a favor de que la proteína heterogénea y el receptor del CCEH y el CCIH se deban a diferentes vías de carcinogénesis⁷.

En EE.UU. las tasas de incidencia ajustadas por edad para el CCIH han aumentado un 165% en los últimos treinta años (de 0,32 por 100.000 en 1975-1979 a 0,85 por 100.000 en 1995-1999)⁸ suponiendo un 10-15% de todos los cánceres primarios hepáticos. La edad media de presentación está en la séptima década con un predominio del sexo masculino (1,5:1). Las tasas de mortalidad y de incidencia del CCIH han seguido cifras paralelas de manera que la mortalidad ajustada por edad aumentó de 0,07 por 100.000 en 1973 a 0,69 por 100.000 en 1997⁹.

En EE.UU. la incidencia ajustada por edad para el CCEH ha disminuido un 14% comparada con los datos de las dos décadas anteriores. Actualmente es del 1,2 por 100.000 en hombres y 0,8 por 100.000 en mujeres¹⁰. De manera similar al CCIH el 65% de los CCEH se presentan en la séptima década de la vida. La mortalidad también es paralela a la incidencia y en EE.UU. la mortalidad ajustada por edad disminuyó del 0,6 por 100.000 en 1979 a 0,3 por 100.000 en 1998¹¹.

La causa del aumento de la incidencia del CCIH no está clara pero algunos autores han postulado que sea secundaria al incremento de las infecciones crónicas por los VHB y VHC¹².

2. Factores de riesgo de colangiocarcinoma

En la **tabla 1** se recogen los factores de riesgo con una fuerte asociación para el CC¹³.

Sin embargo sólo alrededor del 10% de los CC se asocian a un factor de riesgo conocido¹⁴. Hay algunos factores de riesgo comunes para el CCIH y el CCEH pero hay grandes variaciones en los mecanismos y definiciones anatómicas. Por ejemplo el tumor de Klatskin (que afecta a la bifurcación del conducto hepático común) se ha considerado como

extrahepático. Un 92% de los tumores de Klatskin de la base de datos de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales ('Surveillance Epidemiology and End Results', SEER) entre los años 1975 y 1999 fueron clasificados como intrahepáticos. Y al contrario, los carcinomas vesiculares se suelen clasificar dentro de los extrahepáticos lo que constituye un sesgo de gran impacto en la epidemiología y patogenia de los casos publicados.

Al igual que el CHC el CCIH suele afectar a varones por encima de los 40 años, sin embargo recientemente se está diagnosticando a edades más jóvenes. No se han estudiado por completo los factores de riesgo y las características clinicopatológicas de los pacientes jóvenes con CCIH.

3. Virus de las hepatitis y colangiocarcinoma

Los VHB y VHC se han asociado fuertemente con el CCIH. En un estudio coreano de casos-controles¹⁵ se comparó 41 casos de CCI con 406 controles sin cáncer encontrando que el 13,8% de los casos y el 3,5% de los controles tenían anticuerpos positivos frente al VHC y que el 12,5% de los casos y el 2,3% de los controles tenían el HBsAg positivo. En un estudio japonés¹⁶ y de forma similar se encontró que el 36% de 50 pacientes con CCIH y sólo el 3% de los 205 controles tenían Ac-VHC positivos lo que estimó una Odds ratio de 16,8. En otra población basada en un estudio de cohortes se encontró una alta asociación entre CCIH y el VHC (Hazard ratio de 2,55) pero dicha asociación no se encontró con el CCEH¹⁷. En el estudio previo del grupo de Zhou et al se encontró que la incidencia de la infección por el VHB en los pacientes con CCIH era significativamente mayor que en los pacientes sin cáncer (48,6% vs 6,6%) lo que indica que la hepatitis crónica por el VHB era el factor de riesgo más importante e independiente de la población china. En el estudio de Hua-Bang¹⁸ el 85% de los pacientes jóvenes con CCIH tenían una infección crónica por el VHB, porcentaje mucho mayor que en los pacientes mayores con CCIH. Es interesante señalar que la infección por VHB fue el único factor de riesgo identificado en los pacientes jóvenes en dicho estudio.

La cirrosis de cualquier etiología también se ha asociado con el CCIH. Un estudio de cohortes de alrededor de 11000 pacientes cirróticos seguidos durante 6 años mostró un aumento del riesgo de CCIH de 10 veces con respecto a la población general¹⁹. Un estudio prospectivo controlado en Japón mostró que el riesgo de desarrollar CCIH en pacientes con cirrosis por el VHC era de 1000 veces mayor que en la población general²⁰. En el estudio de Hua-Bang¹⁸ se pone de manifiesto que la cirrosis por el VHB es más frecuente en los pacientes jóvenes con CCIH que en los de edades más avanzadas mientras que la cirrosis etílica y la cirrosis de otras etiologías sólo estaban presentes en los pacientes con CCIH de mayor edad. En el mencionado estudio se destaca la clara relación del VHB con el CCIH encontrando una alta prevalencia de pacientes HBsAg positivos (48,6%) y cirróticos (26,5% vs 1%, $p < 0,001$) por el VHB en el grupo de casos con

Tabla 1. Factores de riesgo conocidos del colangiocarcinoma

Factores de riesgo generales

Edad avanzada
Tabaco
Obesidad
Diabetes

Post-quirúrgicos

Anastomosis bilioentérica

Enfermedades inflamatorias crónicas

Colangitis esclerosante primaria
Hepatolitiasis (colangiohepatitis oriental)
Hepatitis C
Hepatitis B
Virus de la inmunodeficiencia humana
Cirrosis hepática

Infecciones parasitarias

Opisthorchis viverrini
Clonorchis sinensis

Congénitas

Quiste coledociano
Enfermedad de Caroli
Fibrosis hepática congénita

Agentes químicos

Thorotrast
Dioxina
Nitrosaminas
Asbestos

Fármacos

Anticonceptivos orales
Isoniazida

respecto a los controles (6,6%, $p < 0,001$). Comparados con el grupo de pacientes con CCIH seronegativos para el VHB, los pacientes con CCIH y HBsAg positivo eran más jóvenes, más frecuentemente varones y tenían una mayor proporción de elevación de las transaminasas, alfafetoproteína, inflamación histológica y cirrosis, pobre diferenciación tumoral e invasión microvascular. Asimismo se concluye que el CHC asociado al VHB comparte muchas de las características clinicopatológicas con el CCIH asociado al VHB lo que indica que ambos tumores probablemente compartan un proceso etiopatogénico común.

Por otro lado un estudio epidemiológico extenso de Estados Unidos validó que la infección por el VHC es un factor de riesgo para el CCIH (hazard ratio 2.55; 95% CI: 1.3-4.9) pero no para el CCEH (hazard ratio 1.5; 95% CI: 0.6-1.85)¹⁴.

La sumatoria de riesgo relativo para el CC de los VHB y VHC es de 2,6 y 1,8 respectivamente según la revisión de Shin publicada recientemente²¹. La ingesta etílica importante aumenta por dos el riesgo de CC pero sin alcanzar la significación estadística. El riesgo relativo de CC por las infecciones por los VHB y VHC varía enormemente según la prevalencia y el área geográfica y los estudios publicados son discordantes. Aunque la etiopatogenia no es concluyente, el riesgo global de las infecciones por los VHB y VHC es significativo. El hecho fundamental es la inflamación y la irritación biliar crónica. Desde el punto de vista epidemiológico el papel de los factores de riesgo de los CCIH e hiliares no se han dilucidado claramente. Se precisan más estudios epidemiológicos de investigación en los factores de riesgo según la localización anatómica (intra o extrahepáticos). En las poblaciones endémicas de hepatitis B en Asia, la vacunación universal frente al VHB en la década de los noventa ha mostrado protección de larga duración frente al estado de portador así como al de la situación de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma. El cribado del VHC en las transfusiones sanguíneas también ha evitado su transmisión desde la década de los 90. No obstante el papel de los VHB y VHC en la etiopatogenia del CC, además de en la del CHC, aún no ha sido suficientemente investigado.

En cambio a nivel experimental van apareciendo algunos hallazgos interesantes. En el estudio de Shen-Quang²² se encontró que en el tejido del CC había alta expresión de la proteína HBx así como del RNA mensajero (RNAm) del VHB²³.

Ello puede sugerir que la infección por el VHB y su integración al genoma pueden estar involucrados en la patogénesis del CC²⁴. La proteína HBx podría jugar un papel muy importante en la carcinogénesis del CC además de en el CHC, más aún que otras proteínas codificadas por otros genes del VHB²⁵.

Además la proteína HBx puede reclutar algunos elementos de la cis-activación (como el c-Myc ó el AP-2)^{26, 27} o reprimir otros factores (como el p53)²⁸ que median la regulación transcripcional de los genes de la telomerasa humana transcriptasa inversa (hTERT). Los colangiocitos humanos no muestran la expresión de la hTERT RNA mensajero pero ésta sí existe, y de forma marcada, en los colangiocitos

infectados por el VHB. Esta cis-activación de los genes de la transcriptasa inversa por el VHB es el mecanismo primario para la proliferación, diferenciación y tumorigénesis del epitelio biliar.

En el estudio americano de Shaib del año 2007²⁹, que es uno de los más extensos publicados hasta la fecha, no se encontró asociación entre el estado de portador crónico del VHB y la presencia de CCIH ó CCEH pero sus hallazgos sugieren que una exposición previa al VHB se asocia con un riesgo aumentado de CCIH y no con el CCEH.

No está claro si el HBcAc es un reflejo de exposiciones no medidas o una indicación de infección subclínica por el VHB. Se ha sugerido que el HBcAc puede ser el único marcador positivo en los pacientes con infección crónica por el VHB en especial si la exposición ocurrió hace muchos años y los títulos de HBsAg están por debajo del límite de detección³⁰. Mediante ensayos de amplificación se ha llegado a dilucidar que el ADN-VHB persiste en el suero y el hígado como una infección oculta entre las personas que experimentan seroconversión serológica (se convierten en HBsAg-negativos). De hecho el ADN-VHB se ha descrito en el hígado o suero de alrededor de la mitad de pacientes infectados por el VHB que son HBsAg negativos y desarrollan CHC^{31, 32}. En el estudio de Shain⁷ el consumo excesivo de alcohol también se asoció a un mayor riesgo de CC tanto intra como extrahepático. Es posible que la cirrosis etílica sea responsable del alto riesgo de CCIH y CCEH más que el alcohol per sé especialmente porque solo uno de los 44 pacientes del estudio con historia de consumo de alcohol leve-moderado tenía cirrosis.

4. Diagnóstico diferencial de la ictericia en pacientes con hepatitis crónica B

Nuestro paciente desarrolló ictericia con colestasis progresiva lo que en el contexto de su hepatitis B HBeAg positiva con buena respuesta (carga viral negativa prácticamente desde hace más de un año) hizo plantear que se trataba de colestasis intrahepática. Esto unido a la normalidad de la vía biliar en la primera ecografía, encaminó el diagnóstico hacia dicha posibilidad. Una vez ingresado y puesto que las alternativas diagnósticas de colestasis intrahepática no daban una explicación firme fue cuando la realización del TC puso de manifiesto la dilatación biliar (probablemente cuando se realizó la primera ecografía la obstrucción biliar estaba en sus fases precoces no provocando aún dilatación de la vía biliar) lo que cambió la orientación diagnóstica del paciente de forma radical hacia el diagnóstico diferencial de la colestasis extrahepática. Es por ello por lo que nos parece importante resaltar la actitud a seguir ante la presencia de ictericia/colestasis en un paciente con hepatitis crónica por el VHB en el que sobre todo si es como en nuestro caso HBeAg positivo, además de descartar situaciones frecuentes en la cinética viral nunca hay que perder de vista la posibilidad de colestasis extrahepática para lo que las pruebas de imagen son esenciales.

El apoyo de la ecografía abdominal, de fácil disponibilidad aunque muy explorador dependiente, nos marcará el camino a seguir dentro del algoritmo diagnóstico. Es cierto que hay ictericias obstructivas que por su precocidad o compromiso parcial o unilateral de la vía biliar, tardan en dilatar ésta y pueden orientar a otros diagnósticos erróneamente. Es importante tener en cuenta que a pesar de una ecografía abdominal con vía biliar normal, si persiste la sospecha clínica de colestasis extrahepática se debe repetir ésta u otra prueba de imagen equivalente pasados unos días³³. Sin embargo en pacientes como el que nos ocupa, la presencia de ictericia con normalidad (al menos inicial) de la ecografía abdominal nos obliga a no olvidar varias posibilidades diagnósticas bien definidas y que son las primeras opciones diagnósticas a descartar.

4.1. Seroconversión anti-e

En efecto ante la hiperbilirrubinemia y aumento de las enzimas de citólisis y colestasis en un paciente con hepatitis B crónica, HBeAg positivo con negatividad del DNA-VHB desde hace meses debemos pensar en primer lugar en que esté ocurriendo una seroconversión anti-e. En la historia natural de la infección por el VHB, la fase de inmuno-aclaramiento ocurre habitualmente durante la adolescencia o edad adulta. Esta fase se caracteriza por continuar con la actividad de la hepatitis o por episodios agudos (flares) con elevación de las transaminasas por encima de 5 veces los valores normales complicándose a veces con descompensación hepática. Estos eventos pueden conducir a una progresión en la fibrosis o al desarrollo de una cirrosis en algunos pacientes durante la fase de HBeAg positivo pero también puede resultar en una disminución de los niveles de DNA-VHB y provocar un aclaramiento del DNA-VHB y una seroconversión a su anticuerpo (HBeAc) en muchos pacientes. La incidencia anual estimada de seroconversión anti-e es de 2-15% dependiendo de factores tales como la edad, niveles de ALT y genotipo del VHB. En general los pacientes con genotipo A y B tienen seroconversión anti-e en edades más jóvenes comparados con aquellos pacientes con genotipo D y C^{34,36}.

4.2. Desarrollo de resistencias a antivirales orales

La tasa de resistencias³⁷ es mayor para los antivirales de la clase L-nucleótidos (lamivudina, telbivudina) y menor para los fosfonatos acíclicos (adefovir y tenofovir) y los de la clase ciclopentano (entecavir). Tanto el adefovir como el tenofovir (caso de nuestro paciente) son fosfonatos acíclicos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Estructuralmente en vez de un grupo fosfato, estos agentes poseen un grupo fosfonato que no puede ser atacado por las esterasas del huésped y actúa como final de cadena de replicación³⁸.

Las mutaciones que confieren resistencia a adefovir están fuera de la unidad YMDD en los dominios B y D de la polimerasa del VHB. Hay dos mutaciones primarias para el adefovir que son las sustituciones rtA181T y la rtN236T de la polimerasa viral³⁷.

Estas mutaciones producen un modesto aumento del riesgo (2 a 9 veces) de la concentración media efectiva (EC50)^{39,41}.

Estudios in vitro muestran que tenofovir tiene la misma potencia que adefovir pero es clínicamente más efectivo pues la dosis administrada es 30 veces mayor. La recaída virológica (o repunte virológico, del inglés 'breakthrough') se ha apreciado también durante el tratamiento con tenofovir tanto en HBeAg positivos como en negativos pero no se han detectado mutaciones de resistencia genotípica en la transcriptasa inversa del VHB tras más de dos años de uso continuo de tenofovir^{43,43} atribuyéndose la recaída virológica la mayoría de las veces a la falta de adherencia al tratamiento.

Es de vital importancia evitar el desarrollo de resistencias pues se asocian a mal pronóstico. De especial interés en este aspecto han sido los casos publicados de reactivaciones de la hepatitis, descompensación hepática, y muerte tras el desarrollo de resistencia antiviral. En un estudio retrospectivo de 998 pacientes que eran HBeAg positivo con enfermedad hepática compensada que recibieron lamivudina durante una media de 4 años, los riesgos de reactivación viral y de severidad de la hepatitis aumentaron con la duración de la resistencia a la lamivudina de modo que el 80% de los pacientes que la desarrollaron tuvieron una reactivación de su hepatitis⁴⁴. El riesgo de descompensación hepática era muy bajo en esta cohorte (<1%) pero estaba aumentado para aquellos pacientes con resistencia a la lamivudina durante más de 4 años. El buen pronóstico a corto plazo de estos pacientes radica en la edad joven de los mismos (media de 32 años) y el hecho de que sólo el 10% tenían cirrosis al inicio del tratamiento.

Finalmente la transmisión de los mutantes resistentes a antivirales a los pacientes que nunca habían sido tratados (naïve) provoca un problema de salud pública. Afortunadamente este escenario clínico ha sido identificado ya como un problema significativo.

4.3. Reactivaciones o "flares"

Los "flares", que en la mayoría de los casos se asocian al desarrollo de resistencias, se definen como una brusca elevación de la ALT por encima de 300 U/L en pacientes con una ALT basal inferior a 200 U/L o una elevación por encima de 5 veces el límite superior de la normalidad⁴⁵. De forma más reciente el Instituto Nacional para el trabajo por la Salud ('National Institute of Health Workshop') en el manejo de la hepatitis B en el año 2000 la definió como la presencia de elevaciones intermitentes de las aminotransferasas en más de 10 veces por encima del límite superior de la normalidad y más de dos veces el valor basal⁴⁶. Se trata de una circunstancia frecuente tras la inmunosupresión o la administración de tratamientos oncológicos y puede llegar a ser grave provocando incluso la muerte del paciente por fallo hepático agudo o progresión de la enfermedad resultando en cirrosis⁴⁷.

Su frecuencia no está bien definida. En un estudio de campo de la década de los 80 investigadores de Hong-Kong⁴⁸ siguieron a 100 pacientes con linfoma que iban a ser sometidos

a tratamiento quimioterápico. Casi la mitad de los 27 pacientes con HBsAg positivo (48%) desarrollaron reactivación durante o poco después de la quimioterapia comparado con ninguno de los 22 pacientes que no tenían marcadores serológicos de infección por VHB presente o pasada. La mitad de los pacientes que tuvieron reactivación desarrollaron ictericia y el 20% de ellos fallecieron. La mortalidad de la reactivación es mayor del 10%, mucho mayor que la de la hepatitis aguda y similar a las del fallo hepático agudo secundario a fármacos. La reactivación en cambio se puede prevenir en algunas circunstancias mediante el uso de fármacos antivirales como se publica según las diferentes sociedades académicas y por los centros para el control y prevención de enfermedades^{49,52} pero suelen requerir experiencia y conocimiento específico de la hepatitis B.

Aunque la lamivudina o el adefovir pueden ser adecuados para la profilaxis a corto plazo, los análogos de nucleósidos con una mayor barrera genética a la resistencia son los ideales para los pacientes que requieran profilaxis a más largo plazo sobre todo si tienen altos niveles de DNA-VHB antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Las reactivaciones también pueden ocurrir de forma espontánea. En efecto, la hepatitis crónica B es una enfermedad dinámica y pacientes con infección inactiva (el estado de portador inactivo) puede cambiar espontáneamente a la fase inmuoactiva con reaparición de altos niveles de DNA-VHB y actividad de la enfermedad^{53, 54}.

De hecho no es raro que un paciente con hepatitis crónica B HBeAg negativo presente periodos de normalidad de ALT con negatividad o bajos niveles de DNA-VHB que alternen con otros episodios agudos de elevación marcada de la ALT y DNA-VHB detectable⁵⁵. Este patrón representa una reactivación recurrente del VHB y puede imitar a una hepatitis aguda con altas probabilidades de desarrollar una cirrosis⁵⁶.

La reactivación espontánea de la hepatitis crónica B es a menudo mal diagnosticada. Este patrón de actividad de la enfermedad responde frecuentemente al tratamiento con análogos de nucleósidos que bloquean los episodios de "flares" de la enfermedad⁵⁵.

Estas exacerbaciones suelen ocurrir en los pacientes con hepatitis crónica por el VHB particularmente en aquellos HBeAg positivos y son el resultado de una respuesta inmune HLA-I (complejo mayor de histocompatibilidad tipo I) restringida, mediada por linfocitos T citotóxicos contra el VHB. Cuanto más elevados son los niveles de ALT, más citólisis existe lo que en situaciones extremas puede conducir a descompensación y fallo hepático. Sin embargo los niveles elevados de ALT también representan una respuesta inmune potente que intenta aclarar el VHB lo que conlleva altas opciones de pérdida del DNA-VHB con seroconversión anti-e ambos en el contexto del curso natural y el tratamiento antiviral. Los pacientes que tengan una carga viral estable o creciente reflejan un aclaramiento ineficaz del VHB y están en riesgo de desarrollar mayor hepatólisis y descompensación con la eventual necesidad de tratamiento.

4.4. Sobreinfección por el virus de la hepatitis delta (VHD)

Todo paciente que es HBsAg positivo debe ser evaluado con los anticuerpos IgG anti virus de la hepatitis delta (VHD) en al menos una ocasión⁵⁷. No hay evidencia de que la determinación del RNA-VHD sea efectiva pues los anticuerpos se forman en todos los pacientes infectados de VHD. Un resultado positivo para los Ac-VHD no necesariamente significa la presencia de infección delta activa pues los Ac persisten durante varios años incluso cuando el paciente ha experimentado una seroconversión HBsAg o ha sido sometido a trasplante hepático. Puesto que la infección por el VHD sólo ocurre en presencia de sobreinfección o coinfección con el VHB, se requiere una evaluación en la búsqueda de VHB mediante determinación del DNA-VHB y determinación de HBeAg y HBeAc. De forma similar se debe investigar la presencia de Ac-VHC y Ac-VIH. Aproximadamente un tercio de los pacientes en los que se aprecia positividad para el VHD tienen también Ac-VHC. La infección aguda por el VHB y la coinfección por el VHD conducen a un completo aclaramiento viral en más del 90% de los casos pero puede ocurrir una hepatitis aguda grave con potencial capacidad de fallo hepático fulminante. Por el contrario, el VHD se aclara espontáneamente solo en una minoría de los pacientes portadores crónicos del VHB que tiene una sobreinfección delta. La documentación de que la histopatología de los pacientes con infección por el VHB y VHD es más grave que la de la infección aislada por el VHB se ha demostrado también en estudios animales. Sin embargo y afortunadamente la hepatitis aguda por el VHD es muy infrecuente en los países desarrollados en las últimas décadas gracias a la introducción de la vacunación frente al VHB.

4.5. Hepatitis aguda de novo

Obviamente, y además de las alternativas expuestas con anterioridad, se debe descartar que la citólisis no se trate de una hepatitis aguda de novo en las que las serologías de los virus hepatotropos (VHC, virus del herpes simple, virus varicela zóster, virus de Ebstein Barr, citomegalovirus...) así como las de etiología tóxica-medicamentosa e isquémica que siempre deben ser investigadas al ser las más prevalentes. En nuestro paciente se descartaron todas estas posibilidades.

Conclusiones

Aunque la mayoría de estudios publicados hasta la fecha no ven asociación entre el VHB y el colangiocarcinoma extrahepático, en el caso de nuestro paciente se dan ambas circunstancias de ahí la especial particularidad del caso presentado en el que el VHB, aunque con las limitaciones de tratarse de un caso aislado, pudiera tener algún papel en la patogenia del tumor. Este tipo de tumores tienen multitud de factores de riesgo conocidos pero es posible que en los próximos años se vayan identificando más factores hasta el momento ocultos que estén influyendo en la carcinogénesis.

Por otro lado ante la presencia de ictericia y alteración de la analítica hepática en pacientes con hepatitis crónica B, además de descartar causas de ictericia obstructiva, por la historia natural del VHB así como por la respuesta a los tratamientos (resistencias) nunca se deben olvidar otros escenarios clínicos bien definidos cuya identificación de forma precoz será beneficiosa para el curso de la enfermedad evitando estados de descompensación hepática, cirrosis y hepatocarcinoma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yeo CJ, Pitt HA, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. Biliary tract. Surgery 1990; 70: 1429-1447.
2. Holzinger F, Z'graggen K, Büchler MW. Mechanism of biliary carcinogenesis: a pathogenetic multi-stage cascade towards cholangiocarcinoma. Ann Oncol 1999; 10: S122-126
3. Olnes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. Oncology 2004; 66: 167-179
4. Vauthey JN, Blumgart LH. Recent advances in the management of cholangiocarcinomas. Semin Liver Dis 1994; 14: 109-114
5. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, Li B, Shao WY, Xu F, Wang YL, Li DQ. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. World J Gastroenterol 2008; 14: 632-635
6. He XR, Wu XP. Difference in biological characteristics and sensitivity to chemotherapy and radiotherapy between intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma cells in vitro. Chin Med Sci J 2008; 23: 54-59.
7. Guedj N, Martine P, Degos F, Zhan Q, Valla D, Belghiti J, Farges O, Bedossa P, Paradis V. Are hilar and intrahepatic cholangiocarcinomas different entities? J Hepatology 2007; 46: 242A
8. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K, El-Serag HB. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? J Hepatol 2004; 40: 472-477
9. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Hepatology 2001; 33: 1353-1357
10. Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis. An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. Am J Med 1965; 38: 241-256
11. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. Hepatology 2001; 33: 1353-1357.
12. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2004; 24: 115-128
13. Gores GJ. Cholangiocarcinoma: current concepts and insights. Hepatology 2003; 37: 961-969
14. Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. Gastroenterology 2005; 128: 1655-1667.
15. Shin HR, Lee CU, Park HJ, et al. Hepatitis B and C virus, Clonorchis sinensis for the risk of liver cancer: A case-control study in Pusan, Korea. Int J Epidemiol 1996; 25: 933-40.
16. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, Uenishi T, Yamamoto T, Shuto T, Takemura S, Tanaka H, Yamazaki O, Hirohashi K, Tanaka T. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. Cancer Sci 2004; 95: 592-595.
17. Murad Aljiffry, Mark J Walsh, Michele Molinari. Advances in diagnosis, treatment and palliation of cholangiocarcinoma: 1990-2009. World J Gastroenterol 2009 September 14; 15(34): 4240-4262.
18. Hua-Bang Zhou, Hui Wang, Dong-Xun Zhou, Hao Wang, Qing Wang, Shan-Shan Zou, He-Ping Hu. Etiological and clinicopathologic characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma in young patients. World J Gastroenterol 2010 February 21; 16(7): 881-885.
19. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, Thulstrup AM, Møller M, Linet M, Trichopoulos D, Vilstrup H, Olsen J. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. Hepatology 1998; 28: 921-925
20. Kobayashi M, Ikeda K, Saitoh S, Suzuki F, Tsubota A, Suzuki Y, Arase Y, Murashima N, Chayama K, Kumada H. Incidence of primary cholangiocellular carcinoma of the liver in Japanese patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Cancer 2000; 88: 2471-2477.
21. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, Curado MP, Bouvard V, Fang YY, Wiangnon S, Sripa B, Hong ST. Cancer Science 2010. 101; (3): 579-85.
22. Sheng-Quan Zou, Zhen-Liang Qu, Zhan-Fei Li, Xin Wang. Hepatitis B virus X gene induces human telomerase reverse transcriptase mRNA expression in cultured normal human cholangiocytes World J Gastroenterol 2004; 10(15): 2259-2262
23. Qu ZL, Zou SQ, Zhen SL, Wu XZ, Cui NQ. The expression and significance of hepatitis B virus X protein in extrahepatic bile duct carcinomas and the surrounding noncancerous tissues. Zhonghua Shiyian Waike Zazhi 2002; 19: 401-402.
24. Liu X, Zou S, Qiu F. Pathogenesis of hilar cholangiocarcinoma and infection of hepatitis virus. Zhonghua Waike Zazhi 2002; 40: 420-422.
25. Wang WL. Expression of five different antigens of HBV in human intrahepatic cholangiocarcinoma and cholangiohepatocarcinoma. Zhonghua Zhongliu Zazhi 1993; 15: 252-255.
26. Su F, Theodosis CN, Schneider RJ. Role of NF-kappaB and myc proteins in apoptosis induced by hepatitis B virus HBx protein. J Virol 2001; 75: 215-225.
27. Kekule AS, Lauer U, Weiss L, Luber B, Hofschneider PH. Hepatitis B virus transactivator HBx uses a tumour promoter signalling pathway. Nature 1993; 361: 742-745.
28. Kwon JA, Rho HM. Transcriptional repression of the human p53 gene by hepatitis B viral core protein (HBc) in human liver cells. Biol Chem 2003; 384: 203-212.
29. Yasser H. Shaib, M.D., M.P.H., 1 Hashem B. El-Serag, M.D., M.P.H., 1 Ajay K. Nooka, M.S., Melanie Thomas, M.D., 2 Thomas D. Brown, M.D., 2 Yehuda Z. Patt, M.D. et al. Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Hospital-Based Case-Control Study. Am J Gastroenterol 2007; 102: 1016-1021.
30. Hadler SC, Murphy BL, Schable CA, et al. Epidemiological analysis of the significance of low-positive test results for antibody to hepatitis B surface and core antigens. J Clin Microbiol 1984; 19: 521-5.
31. Paterlini P, Gerken G, Nakajima E, et al. Polymerase chain reaction to detect hepatitis B virus DNA and RNA sequences in primary liver cancers from patients negative for hepatitis B surface antigen. N Engl J Med 1990; 323: 80-5.
32. Hu KQ. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. J Viral Hepat 2002; 9: 243-57.
33. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5: 776-782.

34. Chu CM, Liaw YF. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with a higher risk of reactivation of hepatitis B and progression to cirrhosis than genotype B: a longitudinal study of hepatitis B e antigen-positive patients with normal aminotransferase levels at baseline. *J Hepatol* 2005; 43: 411-7.
35. Kao JH. Role of viral factors in the natural course and therapy of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2007; 1: 415-30.
36. Livingston SE, Simonetti JP, Bulkow LR, et al. Clearance of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B and genotypes A, B, C, D, and F. *Gastroenterology* 2007; 133:1452-7.
37. Marc G. Ghany and Edward C. Doo. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology*. 2009;49:S174-S184
38. De Clercq E, Holy A. Acyclic nucleoside phosphonates: a key class of antiviral drugs. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:928-940.
39. Qi X, Xiong S, Yang H, Miller M, Delaney WE 4th. In vitro susceptibility of adefovir-associated hepatitis B virus polymerase mutations to other antiviral agents. *Antivir Ther* 2007;12:355-362.
40. Villeneuve JP, Durantel D, Durantel S, Westland C, Xiong S, Brosgart CL, et al. Selection of a hepatitis B virus strain resistant to adefovir in a liver transplantation patient. *J Hepatol* 2003;39:1085-1089
41. Marcellin P, Lau GK, Bonino 37. F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-1217
42. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
43. Van Bömmel, F., de Man, R. A., Wedemeyer, H., Deterding, K., Petersen, J., Buggisch, P., Erhardt et al. Long-term efficacy of tenofovir monotherapy for hepatitis B virus-monoinfected patients after failure of nucleoside/nucleotide analogues. *Hepatology*, 2010; 51: 73-80.
44. Lok AS, Lai CL, Leung N, Yao GB, Cui ZY, Schiff ER, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
45. Yun-Fan Liaw. Hepatitis flares and hepatitis B e antigen seroconversion: Implication in anti-hepatitis B virus therapy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003; 18: 246-252.
46. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001; 34: 1225-41.
47. Jay H. Hoofnagle. Reactivation of Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S156-S165
48. Lok ASF, Liang RHS, Chiu EKW, Wong K-L, Chan T-K, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991;100:182-188.
49. Liaw YF, Leung N, Guan R, Merican I, McCaughan G, Gane E, et al., Asian-Pacific Consensus Update Working Party on Chronic Hepatitis B. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update. *Liver Int* 2005;25:472-489.
50. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. September 13-14, 2002, Geneva Switzerland. Consensus Statement. *J Hepatol* 2003; 39(Suppl. 1):S1-S235.
51. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines: Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45:507-539.
52. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, et al. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-8):1-20.
53. Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86:230-235.
54. Tong MJ, Sampliner RE, Govindarajan S, Co RL. Spontaneous reactivation of hepatitis B in Chinese patients with HBsAg-positive chronic active hepatitis. *Hepatology*. 1987;7:713-718.
55. Hadziyannis SJ. Treatment paradigms on hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:777-786.
56. Fattovich G, Brollo L, Alberti A, Real di G, Pontisso P, Giustina G, et al. Spontaneous reactivation of hepatitis B virus infection in patients with chronic type B hepatitis. *Liver* 1990;10:141-146
57. Heiner Wedemeyer and Michael P. Manns. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nature reviews | gastroenterology & hepatology* 2010 (7):31-40.

INCERTIDUMBRES EN LAS ACTUACIONES ENDOSCÓPICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

G. Alcaín-Martínez, R. Camargo, J.V. Martos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

Resumen

La endoscopia digestiva desempeña un papel fundamental en el diagnóstico y manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Permite el acceso a la luz del tubo digestivo con la consiguiente visualización y permite la toma de biopsias. Nuevas técnicas endoscópicas como la cápsula endoscopia visualizan tramos de intestino delgado hasta hace poco no accesibles. La valoración por endoscopia del tubo digestivo superior nos ha permitido saber que su afectación es más prevalente de lo que se pensaba. Así mismo la endoscopia ayuda en aspectos muy importantes del seguimiento de pacientes con EII como son la recurrencia postoperatoria, la valoración de la curación mucosa y el despistaje de displasia. Los avances en terapéutica endoscópica han ayudado de forma muy importante al manejo de estenosis lumbinales y de estenosis biliares en la colangitis esclerosante primaria (CEP).

CORRESPONDENCIA

Guillermo Alcaín Martínez
Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Virgen de la Victoria.
29010 MALAGA

guillermo.alcain.sspa@juntadeandalucia.es

Introducción

La endoscopia digestiva y sus diferentes técnicas desempeña un papel fundamental en el manejo de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). La endoscopia está involucrada tanto en el diagnóstico y control evolutivo como en aspectos terapéuticos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Utilidad de la endoscopia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Fase inicial	Diagnóstico y diagnóstico diferencial Valoración de extensión y actividad Estudio de intestino delgado (cápsula) Valoración de tubo digestivo superior (TDS)
Evolución y seguimiento	Curación mucosa y retirada de tratamientos Recurrencia postoperatoria Vigilancia de Displasia
Situaciones especiales	Manejo de estenosis Reservorio ileoanal Colangitis esclerosante primaria

Endoscopia en la fase inicial de la EII

Diagnóstico inicial y diagnóstico diferencial

La colonoscopia es la técnica más utilizada ante una sospecha de EII. Nos permite, junto con la ileoscopia si es posible, la observación de la mucosa del tramo explorado y la toma de biopsias. No obstante no hay que olvidar que existen técnicas de imagen complementarias muy útiles en la fase diagnóstica de la enfermedad. No debe realizarse colonoscopia en situación de megacolon y basta con hacer una rectosigmoidoscopia con toma de biopsias si los hallazgos son muy severos o nos encontramos ante un brote grave¹.

Los hallazgos endoscópicos y el informe anatomopatológico complementario ayudarán en el caso de afectación fundamentalmente colónica a establecer el diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) (**Tabla 2**).

Si en la CU los hallazgos endoscópicos se caracterizan por la afectación ascendente y continua desde el recto con granularidad, erosiones y ulceraciones pequeñas, en la EC lo hacen por la distribución segmentaria con posible afectación ileal, con aftas y empedrado, úlceras serpinginosas y más frecuencia de afectación perianal. En la CU deben tenerse en cuenta hallazgos endoscópicos peculiares; así es posible encontrar cambios inflamatorios alrededor del

orificio apendicular en pacientes con colitis distal u observar preservación del recto en pacientes ya en tratamiento oral o tópico. Puede identificarse también ileítis por reflujo caracterizada por hiperemia de la mucosa ileal y apertura de la válvula ileocecal.

Hasta un 10-15% de pacientes con EII y afectación exclusivamente colónica no pueden ser clasificados inicialmente como EC o CU. Clásicamente se les ha denominado como Colitis indeterminada pero los documentos de consenso recientes recomienda que se denominen EII tipo inclasificado (IBD-U)².

La endoscopia además nos ayuda a realizar el diagnóstico diferencial con las colitis infecciosas, isquémicas y actínicas. No debemos olvidar que la ingesta de AINES o la preparación con fosfato sódico pueden producir lesiones que nos lleven a equívocos diagnósticos.

Valoración de extensión y actividad

La endoscopia contribuye, aunque no de forma exclusiva, a la valoración de la extensión tanto en la CU como en la EC. En ambas entidades se utiliza la clasificación de Montreal (**Tablas 3 y 4**).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial endoscópico entre EC y CU

	Enfermedad de Crohn	Colitis Ulcerosa
Superficie mucosa	Nodular o polipoidea	Ranular
Distribución de lesiones	Parcheada/discontinua	Difusa/continua
Mucosa interlesional sana	Sí	No
Aftas	Sí	No
Úlceras	Pequeñas/grandes (excavadas)	Microulceraciones (grandes en casos graves)
Pseudopólipos	Infrecuentes	Frecuentes
Afectación rectal	50%	95%
Afectación ileal	Frecuente	Infrecuente (por reflujo)

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la CU

Término	Distribución	Descripción
E1	Proctitis	Afectación del recto
E2	Colitis izquierda	Distal al ángulo esplénico
E3	Extensa	Proximal al ángulo esplénico

Tabla 4. Clasificación de Montreal de la extensión de la EC

Término	Distribución
L1	Íleon terminal ± polo cecal
L2	Colon (exceptuando ciego)
L3	Íleon y colon
+L4	Si existe afectación de tramos proximales al íleon distal

La actividad de la enfermedad es un tema más controvertido pues no solo depende del aspecto endoscópico. No obstante se han desarrollado diferentes índices, algunos clínico-endoscópicos y otros endoscópicos puros (**Tabla 5**) que pueden ser útiles en el seguimiento pero sobre todo a la hora de valorar respuesta a tratamientos en el contexto de ensayos clínicos.

Con respecto a la CU, en los últimos años se ha utilizado con más frecuencia el índice Mayo y su subscore endoscópico. La utilización de estos índices ha ayudado a la implantación del concepto de remisión endoscópica. Con respecto a la CU, en los estudios con infliximab se demostró que el hecho de alcanzar un subscore endoscópico compatible con remisión a la semana 8 predecía remisión clínica y un menor riesgo de recaída a la semana 30. En los pacientes considerados en remisión endoscópica debe objetivarse ausencia de friabilidad, sangrado, erosiones y úlceras en todos los segmentos explorados³.

Tabla 5. Principales índices endoscópicos en la CU

Índices endoscópicos	Principales parámetros y puntuación
Truelove and Witts Sigmoidoscopic assessment, 1955	- granularidad - mejoría - empeoramiento
Baron score, 1964	- eritema, friabilidad, sangrado (0-3)
Powel-Tuck sigmoidoscopic assessment, 1978	- eritema, friabilidad, sangrado (0-2)
Endoscopic index (Rachmilewitz) 1989	Granulación (0-3) Patrón vascular (0-3) Friabilidad (0-3) Daño mucoso (0-3)
Sigmoidoscopic index, 1993	Eritema (0-3) Friabilidad (0-3) Ulceración-mocopús (0-3) Pérdida patrón vascular (0-3)
Sigmoidoscopic inflammatory grade score, 1995	Normal-0 Edema, granularidad-1 Friabilidad-2 Úlceras visibles-3 hemorragia espontánea-4
Mayo score, 1987	Normal-0 Leve (eritema, friabilidad leve, disminución patrón vascular)-1 Moderada (eritema marcado, p. Patrón vascular, granularidad, erosiones)-2 Severa (sangrado, úlceras)-3

En la EC existe menor número de índices de actividad que para la CU. Esto es debido a la mayor complejidad de la enfermedad. El CDEIS (Crohn's Disease Activity Index of Severity) es un índice validado con la clínica y utilizado en numerosos ensayos clínicos⁴. Su complejidad ha llevado a buscar otros índices más prácticos. El SES-CD (Simple Endoscopic Score) surgió como simplificación del CDEIS dada la complejidad de éste. El SES-CD se correlaciona adecuadamente con el CDEIS y valora cuatro parámetros (tamaño de úlceras, superficie ulcerada, superficie afectada y presencia de estenosis) en cada uno de los 5 segmentos de la exploración con una puntuación de 0-3 para cada parámetro⁵.

Al igual que en la CU el concepto de remisión endoscópica se ha usado en diferentes ensayos clínicos en EC y un CDEI < 3 es considerado para tal definición⁶.

Cápsula endoscópica (CE) y EII

Las pruebas diagnósticas más utilizadas en la EC son la ileocolonoscopía (IC) y las técnicas de imagen. La RMN y TC con enterografía o enteroclisia van ganando posiciones sobre los estudios radiológicos convencionales. En este contexto la CE puede contribuir al diagnóstico y manejo de la EC. Es importante señalar que hasta el 30% de pacientes con EC sólo tienen afectado el intestino delgado y que el acceso a esta parte del tubo digestivo no es fácil.

La mayoría de los estudios con CE emplean criterios similares para el diagnóstico de EC, pero es cierto que estas definiciones son arbitrarias y no han sido validadas. El criterio diagnóstico más extendido es la presencia de más de 3 ulceraciones en ausencia de ingesta de AINEs⁷. Con CE pueden detectarse también linfangiectasias, denudaciones vellosas o hiperplasia nodular linfoide que puedan considerarse manifestaciones precoces de la EC. Las lesiones detectadas a menudo son inespecíficas y no pueden distinguirse de, por ejemplo, lesiones provocadas por AINEs, pudiendo incrementar éste hecho el número de falsos positivos. Es importante reseñar que el 75% de personas que toman AINEs pueden presentar lesiones por CE hasta dos semanas después de la ingesta. Así se recomienda que los pacientes a los que se les vaya a realizar una CE no hayan tomado AINEs en el mes previo. Los inhibidores de la COX-2 se asocian menos frecuentemente a lesiones de intestino delgado⁸. Pueden detectarse úlceras en intestino delgado en un 14% de individuos asintomáticos⁹. Es importante realizar previamente estudios radiológicos o la administración de una cápsula "patency" (de igual tamaño pero rellena de bario) que descarten estenosis y así evitar retenciones de la cápsula.

La CE en el estudio de la EC presenta un alto rendimiento diagnóstico (nº exploraciones con hallazgos anormales / nº total de exploraciones); ésto no implica sin embargo una alta sensibilidad o especificidad. A la hora de plantear el uso de la CE en pacientes con EC habría que distinguir entre pacientes con sospecha de EC y pacientes con EC establecida.

- Pacientes con sospecha de EC.

En el manejo de un paciente standard la ileocolonoscopia debe intentarse antes de plantear una CE ya que en la misma exploración observamos colon e intestino delgado y nos permite la toma de biopsias. La CE se considera si no se puede sobrepasar la válvula ileocecal y no hay evidencia de estenosis.

Entre los trabajos que estudian la utilidad diagnóstica de la CE en pacientes con sospecha de EC destacan el de Girelli y el de Tukey^{10, 11}. Entre ambos autores suman 129 pacientes obteniendo un rendimiento diagnóstico del 37-59%, una sensibilidad del 77-93%, una especificidad del 84-89% y un valor predictivo negativo (VPN) del 95-96%. Ambos estudios proporcionan un elevado VPN que sirve para excluir como pacientes a aquellos sujetos sin hallazgos en la CE.

- Pacientes con EC establecida

Una vez diagnosticada la EC, la CE puede ser útil en varias situaciones como es la valoración de la curación mucosa, el diagnóstico de la recurrencia postoperatoria, como queda demostrado en el estudio de Pons et al¹² donde la CE muestra superioridad sobre la ileocolonoscopia, o en el estudio de síntomas inexplicados gracias a su elevado VPN¹³.

Un reciente meta-análisis publicado en 2010 y que incluye 19 trabajos, evalúa la CE frente a otras pruebas diagnósticas¹⁴. En dicho trabajo se concluye que la CE es superior al tránsito intestinal, al TC-enterografía y a la ileocolonoscopia en pacientes con sospecha de EC. En pacientes con diagnóstico ya establecido sería superior al tránsito intestinal, al TC-enterografía y a la enteroscopia por pulsión. Es de interés que en ambas situaciones no se muestra superior a la RNM-enterografía.

Afectación de tubo digestivo superior (TDS)

La definición de afectación del TDS en la EII es controvertida. Algunos autores defienden que han de existir alteraciones mucosas compatibles mientras que a otros les basta con la demostración de alteraciones microscópicas. La afectación del TDS es más frecuente en la EC que en la CU. En trabajos iniciales se mostraba una baja incidencia de afectación de TDS en la EC. Estudios posteriores, primero retrospectivos y posteriormente prospectivos demostraron una mayor incidencia tanto macroscópica como microscópica que puede llegar al 60%¹⁵, siendo el tramo de edad pediátrica el más afectado¹⁶.

Los pacientes con afectación de TDS pueden presentar náuseas, vómitos, pirosis y disfagia. Estos síntomas se han referido hasta en un 40% de pacientes con EC. Las lesiones endoscópicas varían desde eritema o aftas hasta engrosamiento de pliegues o úlceras, llegando en ocasiones a producir estenosis antropilórica o duodenal. En el estudio de Alcántara se demostraron lesiones en el 56% de 41 pacientes evaluados de forma prospectiva. Como lesiones histológicas clásicamente

se han descrito duodenitis (con y sin granulomas) y gastritis (con granulomas y gastritis linfocítica focal). Sonnenberg et al¹⁷ además de confirmar mayor frecuencia de duodenitis en pacientes con EII con una OR que en la EC llega a 28.2 (17.1-46.5), describe una mayor incidencia de gastritis crónica activa *Helicobacter* negativo que se presentaría en un 33% de pacientes con EC pero también en un 19% de pacientes con CU. Tanto la gastritis como la duodenitis serían más frecuentes en pacientes jóvenes. No obstante la demostración de granulomas es el hallazgo más sugerente de EC aunque no el más frecuente.

La guía europea de práctica clínica sobre EC recomiendan la realización de endoscopia alta a todos los pacientes pediátricos de reciente diagnóstico².

Mientras que algunos estudios no demuestran diferencias entre pacientes con o sin afectación de TDS¹⁵, otros demuestran mayor actividad, alteración del crecimiento, y necesidad de terapias más agresivas en los pacientes con afectación de tramos superiores del tubo digestivo¹⁸.

Endoscopia en la evolución y seguimiento de la EII

Curación mucosa y retirada de tratamiento

El objetivo de tratamiento en la EII hasta hace pocos años ha sido la consecución de la remisión de la actividad clínica con mejoría de la calidad de vida. Aunque estos objetivos siguen siendo válidos, la definición de remisión ha evolucionado. Se observó que los cambios clínicos a corto plazo no influían en la evolución de la enfermedad; sin embargo se ha constatado que la gravedad de los hallazgos endoscópicos en CU y EC predicen mejor el curso clínico y las necesidades de cirugía^{19, 20}. Con la introducción de las terapias biológicas se consiguió curación mucosa, entendida como restauración casi íntegra de la misma, en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados. Por tanto la curación mucosa se convirtió en un objetivo terapéutico cada vez más introducido en los ensayos clínicos y que poco a poco va buscando su lugar en la práctica clínica. El concepto de curación mucosa en el manejo de la EII tiene sus limitaciones. No hay una definición validada de curación mucosa, si bien la mayoría de estudios aceptan un CDEI < 3 para EC y un subscore endoscópico Mayo < 2 para CU. Otros autores emplean el término remisión profunda o completa (CDAI < 150 más curación mucosa). Hay autores que defienden la introducción de la valoración histológica en el concepto de curación mucosa ya que la presencia de células plasmáticas en las biopsias rectales de pacientes con CU en remisión endoscópica cuadruplica el riesgo de recaída al año²¹. Por otra parte existe gran variabilidad interobservador en la aplicación de diferentes índices endoscópicos con ítems a menudo complejos^{6, 22}.

La consecución de la curación mucosa implica mejora de la calidad de vida, menor número de recaídas y

menor necesidad de hospitalización, cirugía y probablemente cáncer^{23,26}.

Otro punto importante es la vigilancia endoscópica como guía para la elección del momento de la retirada de tratamiento inmunomodulador. Ya que los marcadores clínicos no guardan estrecha relación con la actividad de la enfermedad se especula con que la evidencia de curación mucosa ayude a seleccionar a los pacientes candidatos a retirada de tratamiento. Diversos estudios han evaluado la retirada de AZA/6-MP tanto en EC como en CU. Tras la retirada la tasa de recaída se sitúa en torno a 30%-50% al año y 75% a los 5 años. En los estudios en los que se ha evaluado la actividad endoscópica o la mayor extensión de la enfermedad, éstas se muestran predictoras de recaída tras la suspensión del tratamiento^{27, 28}.

Estudios más recientes evalúan la posibilidad de recaída tras la suspensión de tratamiento anti-TNF y la curación mucosa como factor de mantenimiento de la remisión alcanzada. Baert et al²⁹ constata que 15 de 17 pacientes en curación mucosa tras dos años de tratamiento con infliximab, mantienen la remisión libre de esteroides pasados otros dos años tras la suspensión del mismo. El estudio STORI³⁰ incluye de forma prospectiva a 115 pacientes con EC tratados durante un año o más con infliximab más antimetabolitos y en remisión libre de corticoides de más de 6 meses. A dichos pacientes se les retira el infliximab y se les sigue al menos durante un año. Tras un seguimiento medio de 28 meses recayeron el 43,9% de los pacientes. La actividad endoscópica se mostró como factor predictivo de recaída.

Recurrencia postoperatoria en la EC

Hasta el 80% de pacientes con EC necesitan resección intestinal a lo largo de su vida. La cirugía no es curativa. Se define recurrencia como la presencia de lesiones intestinales nuevas tras una resección quirúrgica radical o curativa (5-15 cm de margen sano + ganglios). Se distingue del concepto de recaída que se refiere a la reaparición de síntomas. La recurrencia puede ser morfológica-endoscópica, clínica y quirúrgica^{31, 32}.

Un meta-análisis sobre las tasas de recurrencia clínica (CDAI>200 o incremento de 60) y endoscópica severa (iR≥2) de los grupos placebo en los estudios controlados, encontró una tasa de recaída clínica del 23.7% y una tasa de recurrencia endoscópica de 50.2%. Otro dato importante es que el 70% de los pacientes operados se vuelven a intervenir en 20 años³³.

La endoscopia es la principal herramienta para la valoración de la recurrencia postoperatoria. La monitorización clínica no es adecuada puesto que la resección ileal se asocia a síntomas abdominales (ruidos, diarrea) asociados a sobrecrecimiento bacteriano y la valoración histológica aunque demuestra cambios precoces no se relaciona con la severidad de la recurrencia. Rutgeerts comunicó en 1990 que el 70-90% de pacientes presentan recurrencia endoscópica en el íleon neoterminal al año y que la presencia de lesiones

Tabla 6. Índice de Rutgeerts

i0	No lesiones
i1	< 5 lesiones aftosas
i2	≥5 aftas con mucosa normal o zonas salteadas de lesiones mayores o lesiones confinadas a <1 cm de la anastomosis ileocólica
i3	lleitis aftosa difusa con mucosa difusamente inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras más grandes, nódulos y/o estenosis

endoscópicas severas poco tiempo tras la cirugía predice una rápida evolución. Describió un índice endoscópico basado en el número y tipo de lesiones en la anastomosis (**Tabla 6**)^{31, 34}. Así i0 e i1 predecía un 10% de recaída clínica a 10 años; Los i2 un 20% a 5 años y los i3 e i4 un 50-100% y reintervención quirúrgica. La mayoría de estudios consideran i2 recurrencia e i3 recurrencia significativa o severa. Una limitación de este índice radica en la dificultad para diferenciar la recurrencia de las úlceras anastomóticas por isquemia o sutura. La CE también se ha mostrado útil para valorar la recurrencia. La CE detecta recurrencia en el neóleon de 24 pacientes en el 62% frente al 25% de la ileocolonoscopia. Además en 13 pacientes detecta afectación de tramos superiores. Sobre la base de los hallazgos exclusivos de la CE se ofreció cambio de tratamiento a 10 pacientes¹².

Despistaje de displasia

Los programas de vigilancia de displasia tienen por objetivo minimizar la posibilidad de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) en EII. El éxito de estos programas de vigilancia dependerá de la identificación de pacientes con displasia que serán enviados a colectomía y de la no realización de colectomías en pacientes sin displasia. Los expertos han venido defendiendo los exámenes endoscópicos periódicos con toma de biopsias seriadas para excluir la presencia de displasia, como forma de estratificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar CCR. El riesgo de desarrollar CCR en la EII varía considerablemente de unos estudios a otros. Eaden et al³⁵ publicó un meta-análisis en 2001 sobre 54478 pacientes. Según este estudio la probabilidad acumulativa de desarrollar CCR es de 8.3% (4.8 – 11.7) a los 20 años y del 18.4% (15.3 – 21.5) a los 30 años. Algunos estudios poblacionales encuentran una menor incidencia en las últimas décadas en probable relación con la extensión del cribado y de las terapias de mantenimiento^{36, 37}.

Los factores de riesgo identificados con el incremento de incidencia del CCR en la CU son el tiempo de evolución y el diagnóstico a edades más tempranas, la presencia de pancolitis, la coexistencia de colangitis esclerosante primaria y una historia familiar de CCR.

En el cribado de CCR en la EII se busca la displasia. Microscópicamente se define la displasia gastrointestinal como el reemplazamiento del epitelio intestinal nativo por uno inequívocamente neoplásico, no invasivo. La mucosa colítica progresa de una forma sistemática de displasia de bajo grado (DBG) a displasia de alto grado (DAG). No obstante puede haber saltos de etapas y desarrollarse cáncer sin displasia.

Macroscópicamente la displasia se clasifica en plana y elevada:

- La lesión elevada (DALM) puede aparecer como pólipo, placa, área aterciopelada o lesión elevada. Estas lesiones pueden confundirse con las lesiones inflamatorias propias de la enfermedad inflamatoria intestinal.

- La lesión plana se detecta microscópicamente en las biopsias aleatorias de mucosa no diferente, por consiguiente su detección depende de la adecuada toma de muestras. Si la toma de muestras se realiza sin tinción, se estima que para excluir displasia con un 90% de certeza se requieren 33 biopsias y para incrementar la certeza al 95% deberían tomarse casi el doble³⁸. Los cánceres proximales representan un tercio de los asociados a colitis por lo que se prefiere la colonoscopia a la sigmoidoscopia. No todas las displasias polipoides en pacientes con EII tienen el mismo significado. Algunas pueden ser pólipos adenomatosos no relacionados con la colitis (áreas no colíticas) y pueden ser manejados como los pólipos esporádicos. También un pólipo displásico con un tallo bien definido puede ser manejado como un esporádico, aún en un área colítica, si las biopsias de alrededor de la base no muestran displasia.

Actualmente se recomiendan múltiples biopsias aleatorias para diagnosticar la neoplasia intraepitelial, cuatro biopsias de 9 segmentos, con mayor número en rectosigma y con biopsias adicionales de lesiones sospechosas. Este procedimiento necesita mucho tiempo y las lesiones displásicas pueden pasar desapercibidas.

La introducción de la cromoendoscopia como sinónimo de tinción vital y de endoscopia de contraste está ayudando a mejorar la detección de displasia.

Los tipos de tinción más utilizados son la de contraste y la de absorción:

- Tinción de contraste (índigo carmín): simplemente resalta la superficie de la mucosa pero no reacciona ni se absorbe por la misma.

- Tinción de absorción (azul de metileno): tiñe con avidez la mucosa no inflamada y es captada pobremente por áreas de inflamación reactiva o displasia.

La cromoendoscopia en la CU tiene dos objetivos: mejorar la detección de lesiones y mejorar su caracterización. Idealmente la vigilancia se debe hacer en pacientes en remisión para mejorar la diferenciación macroscópica y microscópica entre cambios inflamatorios y displasia. No obstante el procedimiento no debe ser demorado indefinidamente. Tomando biopsias dirigidas aumenta la especificidad y se reduce el número de biopsias. Estudios recientes demuestran que la toma de biopsias dirigidas por cromoendoscopia es superior a la endoscopia convencional con toma de biopsias en la detección de displasia³⁹. No obstante es una técnica que requiere entrenamiento y magnificación para caracterizar la plétora de lesiones que se aprecian con la tinción. Como críticas se le pueden hacer que la inflamación puede provocar alteraciones en la imagen cuando se emplea magnificación, es explorador dependiente y consume mucho tiempo.

La endoscopia con NBI (narrow banding imagen) puede considerarse una cromoendoscopia sin colorante, utiliza un filtro para estrechar el ancho de banda rojo-verde-azul mientras incrementa la intensidad relativa de la luz azul. Esto realza la microvasculatura por la diferente absorción de luz por la hemoglobina en la mucosa asociada con el inicio y progresión de la displasia, particularmente en el rango azul.

La revisión de la Cochrane de 2008 no encuentra cambio significativo en la supervivencia por la realización de vigilancia endoscópica. Sí hubo una tendencia con efecto protector si el paciente había realizado dos o más colonoscopias de seguimiento en comparación con una⁴⁰.

Manejo endoscópico de situaciones especiales

Manejo endoscópico de las estenosis en la EC

Uno de los patrones fenotípicos en la EC es el patrón estenosante que corresponde al epígrafe B2 de la clasificación de Montreal. No hay que olvidar que el patrón fenotípico de la enfermedad evoluciona y puede pasar de un patrón inflamatorio a uno estenosante o fistulizante. Las estenosis pueden afectar a diferentes tramos del tubo digestivo y la indicación quirúrgica por cuadro oclusivo también varía según la localización de la enfermedad. En caso de afectación duodenal la mayoría de pacientes que se intervienen lo hace por problemas obstructivos, dicho porcentaje llega al 60% de los casos si la localización es ileocecal, en cambio, en casos de afectación colónica la indicación de cirugía por cuadro obstructivo es poco frecuente. No hay que olvidar que en un 6% de casos las estenosis tienen un origen neoplásico siendo más probable en pacientes mayores y con una enfermedad evolucionada. La diferenciación entre estenosis benigna y maligna no es fácil.

La estenosis es consecuencia de un proceso inflamatorio crónico y recurrente, en el que los fibroblastos presentan una respuesta exagerada a las citoquinas hasta transformarse en fibroblastos productores de colágeno.

El manejo endoscópico de las estenosis en la EC incluyen la dilatación con balón, las incisiones en las estenosis, la inyección de fármacos y la colocación de stent.

Dilatación con balón

Es la técnica más extendida y asequible. Se recomienda en estenosis no muy largas (5-8 cm) y por supuesto accesibles endoscópicamente. Se ha empleado también en estenosis de anastomosis. La inflamación activa no contraindica el procedimiento. Aunque el concepto de éxito ha de guiarse con la mejoría clínica, se entiende por dilatación exitosa aquella que permite el paso de un colonoscopio de adulto.

En las series de Blomberg, Breysem y Couckuyt con un total cercano al centenar de pacientes se publica resolución clínica en un 65-72%, empleando dilataciones progresivas con balones de hasta 25 mm de diámetro, con 2-6 dilataciones por sesión. Se describen complicaciones hasta en un 8% de casos y peor respuesta en estenosis largas y con inflamación activa⁴¹⁻⁴³. La recurrencia clínica se ha cifrado en el 39% y 73% al año y dos años y la quirúrgica en un 12% a los dos años⁴⁴.

La dilatación con balón también se ha empleado en las estenosis gastroduodenales. Así Matsui publica una serie corta con cinco pacientes en las que aplicando dilataciones progresivas de hasta 20 mm logra un éxito inicial del 100% pero con recurrencia en tres de los cinco pacientes por la que requieren nueva dilatación a los cuatro años⁴⁵.

Inyección de fármacos

Con la idea de disminuir la inflamación y consecuentemente la estenosis se han publicado resultados de estudios en los que se inyectaban fármacos a nivel de la estenosis. Los corticoides han sido los más utilizados y si bien algunas series con triamcinolona o con betametasona tras dilatación encontraban mejoría en un porcentaje de pacientes superior al 80%^{46, 47}, un estudio controlado con placebo tras dilatación endoscópica que incluía a 13 pacientes no encontró reducción del tiempo hasta una nueva dilatación e incluso se observó tendencia hacia una peor evolución en los pacientes tratados con inyección de esteroides⁴⁸.

Publicaciones recientes han comunicado la inyección de infliximab en las estenosis mediante endoscopia. Swaminath utiliza dosis de 90-120 mg repartidos en 10 mg por inyección en tres pacientes. Los pacientes se consideraban refractarios a infliximab intravenoso. Los pacientes mejoraron y durante 4-7 meses no requirieron nuevas actuaciones sobre las estenosis⁴⁹.

Colocación de stent autoexpandibles

En la última década se ha extendido el uso de stent autoexpandibles en las estenosis colónicas de origen neoplásico. Su uso en estenosis de origen benigno no está universalmente aceptado y solo existen escasas publicaciones

al respecto^{50, 51}. Levine publica una serie de cinco casos con un éxito técnico del 100% y clínico del 80%, con una duración media de la permeabilidad de las prótesis de 34 meses⁵². Habrá que esperar nuevas publicaciones antes de decidir incorporar esta modalidad terapéutica al manejo de las estenosis en la EC.

Manejo endoscópico del reservorio ileanal

La proctocolectomía asociada al reservorio ileoanal es la técnica quirúrgica de elección en la CU. Hasta en un 25% de casos los pacientes no consiguen un resultado óptimo. En este contexto, la complicación tardía más frecuente es una inflamación aguda no específica conocida como pouchitis o reservoritis. Dicha complicación se produce aproximadamente en un 25% de los casos, siendo por el contrario excepcional cuando la indicación del reservorio es una poliposis adenomatosa familiar. La etiopatogenia no es bien conocida y se imbrican factores nutricionales, circulatorios o relacionados con la microbiota. La sintomatología se caracteriza por diarrea, urgencia, incontinencia, rectorragia y fiebre. La sospecha de clínica de reservoritis obliga a la realización de endoscopia debiéndose evaluar tanto la mucosa rectal remanente como el propio reservorio. La inflamación de la mucosa rectal remanente se conoce como cuffitis. La reservoritis se caracteriza endoscópicamente por la existencia de edema, granularidad, eritema, exudado mucoso, friabilidad, ulceración y hemorragia; recordando al aspecto del colon afecto de CU. Puede existir afectación leve, moderada o severa en un 12,5%, 25% y 62,5% de las ocasiones^{53, 54}.

El reservorio puede desarrollar estenosis que pueden localizarse en la anastomosis reservorio-ano o en la unión neoíleon-reservorio. La estenosis en el reservorio puede ser manejada endoscópicamente con dilataciones empleando diámetros de hasta 20 mm y con una tasa de perforaciones y sangrado inferiores al 1%⁵⁵.

Manejo Endoscópico de la CEP

El diagnóstico de CEP clásicamente se ha realizado mediante CPRE. La llegada, perfeccionamiento y accesibilidad de la RMN hace que ésta haya desplazado a la técnica endoscópica en la faceta diagnóstica. Sin embargo aún quedan aspectos diagnósticos y terapéuticos reservados a la CPRE. El desarrollo de estenosis dominantes ocurren en la mayoría de estos pacientes a lo largo de su evolución. Dichas estenosis pueden provocar episodios de colangitis o plantear sospecha de desarrollo de colangiocarcinoma. El manejo endoscópico incluye la toma de citología o biopsia previa a una dilatación de la estenosis. La dilatación con balón parece ser más beneficioso que la colocación de stent. El manejo endoscópico de las estenosis parece mejorar la supervivencia de los pacientes con CEP⁵⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Neumann H, Neurath MF, Mudter J. New endoscopic approaches in IBD. *World J Gastroenterol* 2011;17:63-68.
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:7-27.
3. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
4. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). *Gut* 1989;30:983-989.
5. Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60:505-12.
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512.
7. Mow WS, Lo SK, Targan SR, Dubinsky MC, Treyzon L, Abreu-Martin MT, Papadakis KA et al. Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:31-40.
8. Maiden L, Thjodleifsson B, Seigal A, Bjarnason II, Scott D, Birgisson S et al. Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1040-45.
9. Goldstein JL, Eisen GM, Lewis B, Gralnek IM, Zlotnick S, Fort JG. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:133-141.
10. Tukey M, Pleskow D, Legnani P, Cheifetz AS, Moss AC. The Utility of Capsule Endoscopy in Patients With Suspected Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2734-2739.
11. Girelli M, Porta P, Malacrida V, Barzaghi F, Rocca F. Clinical outcome of patients examined by capsule endoscopy for suspected small bowel Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease* 2007;39:148-154.
12. Pons Beltrán V, Nos P, Bastida G, Beltrán B, Argüello L, Aguas M et al. Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy? *Gastrointest Endosc* 2007;66:533-540.
13. Barratt HS, Kalantzis C, Polymeros D, Forbes A. Functional symptoms in inflammatory bowel disease and their potential influence in misclassification of clinical status. *AP&T* 2005;21:141-147.
14. Dionisio PM, Gurudu SR, Leighton JA, Leontiadis GI, Fleischer DE, Hara AK et al. Capsule Endoscopy Has a Significantly Higher Diagnostic Yield in Patients With Suspected and Established Small-Bowel Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105:1240-1248.
15. Alcántara M, Rodríguez R, Potenciano JL, Carrobbles JL, Muñoz C, Gomez R. Endoscopic and bioptic findings in the upper gastrointestinal tract in patients with Crohn's disease. *Endoscopy* 1993;25:282-286.
16. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A et al. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns Colitis* 2012;6:86-94.
17. Sonnenberg A, Melton SD, Genta RM. Frequent occurrence of gastritis and duodenitis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:39-44.
18. Crocco S, Martellosi S, Giurici N, Villanacci V, Ventura A. Upper gastrointestinal involvement in paediatric onset Crohn's disease: prevalence and clinical implications. *J Crohns Colitis* 2012;6:51-55.
19. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattani P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:947-53.
20. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity *Dig Dis Sci* 1994;39:1550-57.
21. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A et al. Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:13-20.
22. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-786.
23. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:15-29.
24. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Ajijs I, Van Assche G et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1295-1301.
25. Rutgeerts PJ, reinisch W, Thakkar R, Wu EQ, kaltenboeck A, Yang M et al. Early Mucosal Healing Status Predicts Long-Term Clinical Benefits for Adalimumab-Treated Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2010;138:S85.
26. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut* 2004;53:1813-16.
27. Clarke K, Regueiro M. Stopping immunomodulators and biologics in inflammatory bowel disease patients in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:174-79.
28. Cassinotti A, Cassinotti A, Actis GC, Duca P, Massari A, Colombo E, Gai E et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug withdrawal. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2760-67.
29. Baert F, Moortgat L, Van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, De Vos M et al. Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease *Gastroenterology* 2010;138:463-468.
30. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G, Grimaud JC, Bouhnik Y, Laharie D et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology* 2012;142:63-70.
31. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984;25:665-672.
32. Rutgeerts P. Protagonist: Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut* 2002;51:152-153.

33. Michelassi F, Balestracci T, Chappell R, Block GE. Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann Surg* 1991;214:230-40.
34. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
35. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-535.
36. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
37. Rubio CA, Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Slezak P. Colorectal carcinoma in ulcerative colitis is decreasing in Scandinavian countries. *Anticancer Res* 2001;21:2921-4.
38. Fireman Z, Grossman A, Lilos P, Hacohen D, Bar Meir S, Rozen P et al. Intestinal cancer in patients with Crohn's disease. A population study in central Israel. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:346-50.
39. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
40. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000279
41. Blomberg B, Rolny P, Järnerot G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy* 1991;23:195-198.
42. Breysem Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendrickx G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1992;38:142-147.
43. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis *Gut* 1995;36:577-80.
44. Blanchet E, Beau P. Efficacy of hydrostatic balloon dilatation of anastomotic Crohn's disease strictures *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:1105-1109.
45. Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K, Yao T, Takenaka K, Sakurai T. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn's disease. *Endoscopy* 1997;29:640-45.
46. Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E, Huys S, Van Eygen K, Vermeire L. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroid injection. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:252-255.
47. Lavy A. Triamcinolone improves outcome in Crohn's disease strictures. *Dis Colon Rectum* 1997;40:184-6.
48. East JE, Brooker JC, Rutter MD, Saunders BP. A pilot study of intrastricture steroid versus placebo injection after balloon dilatation of Crohn's strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1065-1069.
49. Swaminath A, Lichtiger S. Dilation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:213-216.
50. Dofnis G. Repeated coaxial colonic stenting in the paliative management of benign colonic obstruction. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:83-86.
51. Keränen I, Lepistö A, Udd M, Halttunen J, Kylänpää L. Outcome of patients after endoluminal stent placement for benign colorectal obstruction. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:725-31.
52. Levine RA, Wasvary H, Kadro O. Endoprosthetic management of refractory ileocolonic anastomotic strictures after resection for Crohn's disease: report of nine-year follow-up and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:506-512.
53. García Armengol J, Hinojosa J, Lledó S, Roig JV, Mínguez M, García-Granero E. Reservoiritis: acute inflammation of the ileoanal reservoir (I). Etiopathogenesis and diagnostic criteria. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:426-431.
54. Hinojosa J, García Armengol J, Martínez B, Bau I, Molés JR, Roig JV et al. Reservoiritis: acute inflammation of the ileoanal reservoir (and II). Natural history and treatment. *Gastroenterol Hepatol* 1997;20:432-436.
55. Shen B, Lian L, Kiran RP, Queener E, Lavery IC, Fazio VW et al. Efficacy and safety of endoscopic treatment of ileal pouch strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:2527-2534.
56. Emmanouil Sinakos, Keith Lindo. Treatment options for primary sclerosing colangitis. *Expert Gastrenterol. Hepatol* 2010;4,473-488.

DIVERTICULITIS YEYUNAL PERFORADA POR ENTEROLITO

B. Marenco-De la Cuadra, J.C. Gómez-Rosado, L. Capitán-Morales, J. Valdés-Hernández, N.J. De los Reyes-Lopera

Unidad de Cirugía Colorrectal. Unidad Clínica de Gestión Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La diverticulosis yeyunal es una enfermedad adquirida rara. Casi el 60-70% permanece asintomática o con síntomas crónicos inespecíficos, aunque puede presentarse como un abdomen agudo. La perforación debida a enterolitos es una causa extremadamente rara de complicación, y puede producirse por la impactación de éste contra la pared intestinal.

Presentamos el caso de un varón de 82 años que acude a urgencias por un dolor súbito abdominal, difuso, con irritación peritoneal, leucocitosis con neutrofilia y proteína C reactiva elevada. La radiología simple mostró numerosos niveles hidroaéreos y neumoperitoneo.

La laparotomía demostró una perforación de un divertículo, a causa de un enterolito impactado, y un absceso mesentérico.

Se resecó el intestino afectado, y se realizó una anastomosis término-terminal. El curso postoperatorio no presentó ninguna complicación, y el paciente fue dado de alta a los siete días.

La perforación de los divertículos yeyunales genera normalmente peritonitis localizada, pero a menudo presenta síntomas inespecíficos al inicio, lo que causa frecuentemente un retraso en el diagnóstico. La resección quirúrgica es el procedimiento terapéutico de elección.

Palabras clave: Diverticulitis yeyunal. Enterolito. Perforación.

Abstract

Jejunal diverticulosis is a rare acquired disease. Almost 60-70% keeps asymptomatic or with chronic unspecific symptoms, and can be presented as an acute abdominal syndrome. Perforation due to enteroliths is a extremely rare condition, and may be produced because of impaction of enterolith against bowel wall.

An 82 years male presented to emergency because of sudden acute diffuse abdominal pain, with peritoneal irritation, elevated white cell count, with neutrophilia, and elevated C reactive protein. X-Ray revealed the presence of numerous fluid levels and pneumoperitoneum.

A perforation affecting one diverticulum due to one impacted enterolith and mesenteric abscess were found in laparotomy.

CORRESPONDENCIA

Juan Carlos Gómez Rosado
C/ Santa María Magdalena, 6, 1º-A
41008 Sevilla
Tel. +34 655 650 141

dr.gomez.rosado@gmail.com

Affected bowel resection was performed, with end-to-end hand-made anastomosis. Postoperative course didn't present any complication, and patient was discharged after seven days.

Normally, perforation of jejunal diverticulum develops localized peritonitis, but often presents inconspicuous symptoms at the beginning, causing frequently a delay in diagnosis. Resection is gold standard.

Key words: Jejunal diverticulitis. Enterolith. Perforation.

Introducción

La diverticulosis yeyunal es una rara entidad, que suele permanecer asintomática hasta en el 80% pero puede debutar como abdomen agudo¹. El divertículo de intestino delgado más frecuente es el duodenal, seguido del de Meckel. Los divertículos yeyunales se consideran muy raros, y no suponen más del 5 % de las autopsias y del 2,5% de los estudios radiológicos^{2,4}. Habitualmente se detectan de forma casual en varones mayores de 60 años^{3, 5} y generalmente se presentan con divertículos en otras localizaciones como esófago (2,3%), duodeno (30%) o colon (hasta 61%)^{3, 5}. Son divertículos por pulsión, localizados en la zona más débil de la pared intestinal, como resultado de una herniación de la mucosa y submucosa a través del defecto muscular, coincidiendo con el orificio de penetración de los vasos^{2, 5}. Ello explica la localización habitual en el lado mesentérico.

Casi el 60-70% el paciente permanece asintomático o con síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, dolor o distensión abdominal, pérdida de peso, malabsorción, etc., por lo que en general tardan en ser diagnosticados y consecuentemente son tratados de forma inadecuada^{2, 6}. El desarrollo de complicaciones agudas es infrecuente (10-20%), aunque suele ser el motivo diagnóstico^{2, 7}. En ese caso, la causa más frecuente es la presencia de diverticulitis con o sin perforación libre, y sangrado, aunque también puede aparecer clínica obstructiva^{1, 2, 4, 7}.

Tan solo se han descrito 40 casos en la literatura como perforación debida a enterolito^{1, 8}. Esta situación es muy rara y puede deberse a la impactación de aquél en la pared intestinal, resultando en un área de isquemia que acaba perforándose.

Descripción

Presentamos un varón de 82 años con dolor abdominal súbito, difuso, que acude tras 48 horas de evolución. Los días previos refiere estreñimiento, náuseas y vómitos. No fiebre ni otros síntomas. El paciente no tiene antecedentes de especial interés. La exploración muestra paciente estable, bien coloreado, y auscultación cardiopulmonar normal. Abdomen defendido,

con dolor difuso y ausencia de ruidos. Aparte de leucocitosis con neutrofilia y elevación de Proteína C Reactiva (PCR), no se aprecian otras alteraciones analíticas. La radiografía simple muestra niveles hidroaéreos y neumoperitoneo.

Bajo el diagnóstico de abdomen agudo perforativo se realiza laparotomía media, que revela vertido intestinal abundante, así como múltiples divertículos yeyunales desde 5 a 25 cm del ángulo de Treitz, (**Figura 1**) con uno de ellos perforado a causa de un enterolito impactado, (**Figuras 2 y 3**) y un absceso incluyendo el divertículo. No se apreció ningún divertículo en otras localizaciones. Realizamos una resección del segmento, con anastomosis término-terminal manual, lavado y drenaje. El curso postoperatorio fue satisfactorio y se dio al paciente de alta a los 7 días.

Discusión

La perforación de divertículos yeyunales ocurre en 2,3%-6,5% de los pacientes, siendo su incidencia mayor mientras más divertículos aparecen^{2, 3}. Generalmente aparece en el lado mesentérico⁷, donde asientan los divertículos, y pueden asociarse a la formación de abscesos intramesentéricos⁹. El desarrollo de la perforación se debe habitualmente a diverticulitis aguda (82%), traumatismos cerrados (12%) o cuerpos extraños (6%)³. Normalmente cursan con una peritonitis localizada, debido a la disposición mesentérica, y ocasionalmente desarrollan fístulas entéricas, abscesos hepáticos o de pared abdominal^{3, 7, 10}. Ello supone que a menudo presenten síntomas larvados al principio, que

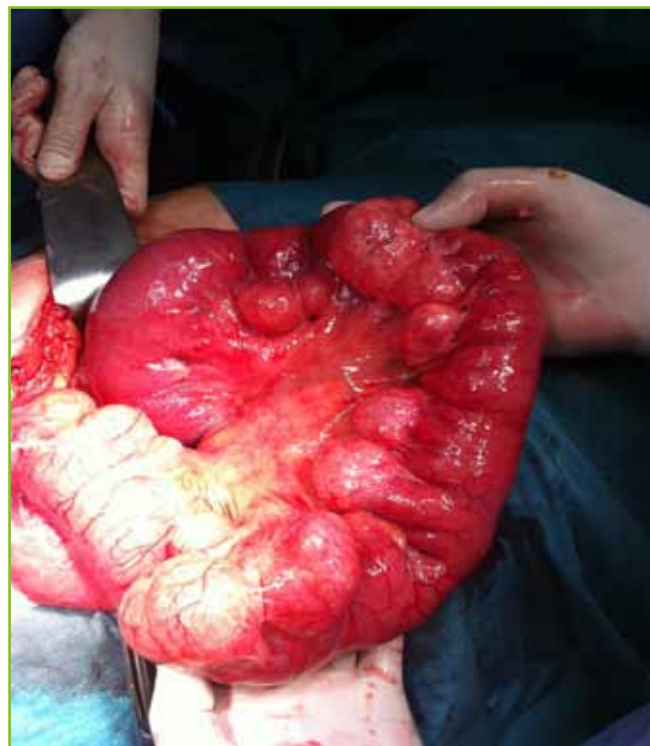
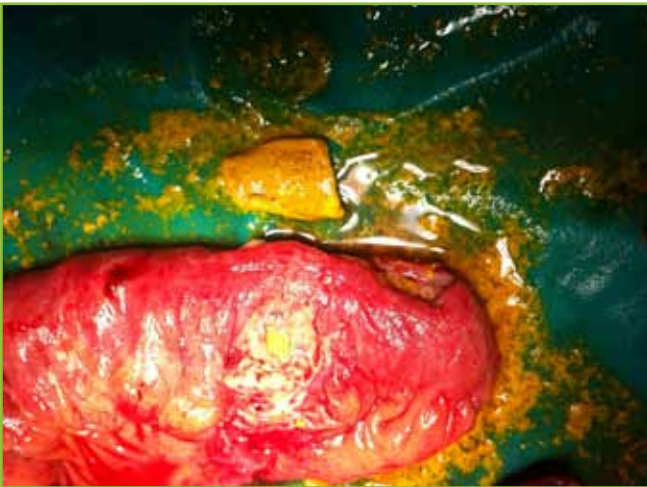


Figura 1

Divertículos yeyunales.

**Figura 2**

Divertículo perforado.

**Figura 3**

Enterolito causante de la perforación.

causan retrasos diagnósticos, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad, máxime en casos de pacientes añosos y pluripatológicos como suelen ser⁷. El diagnóstico es habitualmente radiológico. Las radiografías simples no son definitivas (salvo por el neumoperitoneo), la ecografía puede orientar, y la tomografía computerizada es la prueba que más información aporta (neumoperitoneo, engrosamiento mesentérico e intestinal...) ^{5,7,9}.

El tratamiento de elección es la resección del segmento afecto, evitando así subsecuentes complicaciones^{2,3,6,9}.

En cualquier caso, en los últimos años, el manejo conservador en casos seleccionados, permite controlar el episodio agudo y diferir el tratamiento, evitando así morbimortalidad en pacientes de alto riesgo^{7,10}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nonose R, Santos J, Soares de Souza J, Nascimento EF, Morais C, Real CA. Jejunal Diverticular Perforation due to Enterolith. *Case Rep Gastroenterol* 2011; 5: 445–51.
2. J. Perea García, F. Turégano Fuentes, M.D. Pérez Díaz, M. Sanz Sánchez. Diverticulitis de yeyuno perforada. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(8): 526-7.
3. Patel V., Jefferis H., Spiegelberg B., Iqbal Q., Prabhudesai A., Harris S. Jejunal diverticulosis is not always a silent spectator: a report of 4 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5916-9.
4. J. Martín Gil, D. Serralta de Colsa, A. García Marín, J. M. Monturiol Jalón, L. E. Bernardos García y F. Turégano Fuentes. Diverticulitis yeyunal por cuerpo extraño. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102 (2): 144-8.
5. Koger K., Clayton S. Perforated jejunal diverticula. *Am Surg* 1996; 62: 26-30.
6. Tadao Kubota M.D. Perforated jejunal diverticulitis. *Am J Surg* 2007; 193: 486-7.
7. Peláez, MC; Rodríguez, FR; Tato, G; Quintela, A . Diverticulitis yeyunal perforada. *Cir Esp* 2001; 69: 627-8.
8. Monchal T, Hornez E, Bourgouin S, Sbardella F, Baudoin Y, Butin C, Salle E, Thouhard H: Enterolithileus due to jejunal diverticulosis. *Am J Surg* 2010; 199: e45–e47.
9. Gotian A, Katz S. Jejunal diverticulitis with localized perforation and intramesenteric abscess. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (7): 1173-5.
10. Novak JS, Tobias J, Barkin JS. Nonsurgical management of acute jejunal diverticulitis: a review. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1929-31.

HEMORRAGIA DIGESTIVA SECUNDARIA A PSEUDOANEURISMA LOCALIZADO EN PSEUDOQUISTE DE COLA PANCREÁTICA

C. Núñez-Sousa, R. Osuna-Molina, T. Moreno, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

Unidad de gestión clínica Digestivo-Cirugía. Sección Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

La hemorragia digestiva secundaria al sangrado de un pseudoaneurisma en el interior de un pseudoquiste en pacientes diagnosticados de pancreatitis crónica, es una entidad poco frecuente pero de un gran riesgo para el paciente. Debido a su escasa frecuencia, la descripción de esta complicación queda confinada a pequeñas series o a la publicación de casos aislados, sin que existan aún guías clínicas basadas en la evidencia sobre el tratamiento óptimo a llevar a cabo.

En esta revisión presentamos un caso que precisó de varias actitudes terapéuticas para el tratamiento de la hemorragia digestiva 2ª a un pseudoaneurisma localizado en el interior de un pseudoquiste en cola pancreática.

Caso clínico

Varón de 74 años de edad con antecedentes de haber sido fumador de 20 cigarrillos al día y con hábito enólico

de más de 40 gramos de etanol al día hasta hace 2 meses. Intervenido de Gastrectomía subtotal más reconstrucción Billroth II por ulcus péptico hace más de 40 años. No otros antecedentes personales de interés.

Acude a urgencias por astenia, siendo diagnosticado de síndrome anémico apreciando una hemoglobina de 5.1 g/dl y un hematocrito de 16.3%, se realizó una endoscopia alta donde se apreció un sangrado babeante de escasa-moderada cuantía de la anastomosis gastrointestinal que se trató endoscópicamente siendo dado de alta a domicilio. Un mes mas tarde nuevamente acude por astenia y melenas con una hemoglobina de 6 g/dl y hematocrito del 20.2%, se realiza nueva endoscopia y colonoscopia que son normales por lo que se amplía el estudio y se solicita TAC de abdomen (**Figura 1**) donde se aprecian datos de pancreatitis crónica con dilatación del conducto pancreático principal, observando a nivel de cola de páncreas, una lesión redondeada de unos 3 cm en cuyo interior se aprecia extravasación activa de contraste compatible con pseudoaneurisma/sangrado en el interior de un pseudoquiste probablemente comunicado con el conducto pancreático principal. Ante estos hallazgos se solicita una RMN de abdomen y arteriografía de tronco celiaco y arteria mesentérica superior que confirman el pseudoaneurisma dependiente de rama de arteria esplénica y formación aneurismática en cola de páncreas en relación con arteria pancreática transversa.

Se comenta el caso en sesión clínica conjunta con la unidad de Cirugía y Radiología Intervencionista decidiéndose

CORRESPONDENCIA

Cinta Núñez Sousa
Barriada Nuevo Parque Bloque 5. Piso 6ºD.
21007 Huelva
635654284

cinuso@hotmail.com



Figura 1

Se aprecia extravasación activa de contraste en el interior del pseudoquiste pancreático.

trombosis del pseudoaneurisma mediante la inyección de trombina con control ecográfico intraoperatorio con buena respuesta en un primer momento, confirmándose en angio-TAC de control intrahospitalario la presencia del pseudoaneurisma parcialmente trombosado, con presencia de estructura vascular con eje anteroposterior máximo de 5 mm. Es dado de alta a domicilio con cita para nuevo control radiológico pero a las dos semanas desde el alta de nuevo acude por melenas y hematemesis. En angio-TAC solicitado se aprecia el pseudoaneurisma dependiente de la arteria esplénica aumentado de tamaño, 3 cm en total, con trombosis parcial del mismo, habiéndose recanalizado la luz aneurismática sin poder descartar comunicación con el conducto pancreático. Se procede a nueva trombosis por punción percutánea con éxito, comprobado en TAC de control realizado 30 días mas tarde de la intervención (**Figura 2**).

Actualmente el paciente permanece asintomático y en seguimiento en nuestras consultas.



Figura 2

Pseudoquiste en cola de páncreas tras 2ª embolización.

Discusión

La formación de un pseudoaneurisma es el resultado de la erosión de los vasos arteriales pancreáticos y peripancreáticos debido al proceso inflamatorio provocado por las enzimas pancreáticas, tales como la elastasa y la tripsina, siendo la arteria esplénica el vaso mas comúnmente afectado, seguida por la gastroduodenal, pancreaticoduodenal, y arterias hepáticas¹.

La presencia del pseudoaneurisma en un pseudoquiste pancreático es una rara complicación que presenta una incidencia del 10% en los pacientes con pancreatitis crónica² y debido a su escasa frecuencia, la descripción de esta complicación, como hacíamos referencia en la introducción, queda confinada principalmente a pequeñas series o a la publicación de casos aislados³. Su ruptura o comunicación con el pseudoquiste es frecuente, presentando hemorragia en el 75% de los casos y la experiencia acumulada al respecto, aunque es escasa, ha demostrado que el sangrado masivo se relaciona con una elevada mortalidad como se observa en un trabajo publicado en 1983 por Stabile y cols⁴ que la describe entre el 15-43%, dependiendo, entre otros factores, del estado clínico del paciente, la localización de la hemorragia y el tipo de manejo quirúrgico. La mortalidad asciende al 90-100% de estos si no reciben tratamiento⁵.

Existen diversos factores que aumentan el riesgo de sangrado de un pseudoaneurisma pancreático y entre estos podemos mencionar: pancreatitis crónica de evolución prolongada, gran cantidad de calcificaciones en el parénquima pancreático, comunicación del pseudoquiste con el conducto de Wirsung, pseudoquistes adyacentes al conducto cístico y trombosis de la vena esplénica⁶, por lo que la presencia de alguno de estos obliga plantear el drenaje preventivo de los pseudoquistes, sobre todos en aquellos subceptibles de realizarlos de forma endoscópica.

Pueden manifestarse de diversas formas, hematemesis o melenas en el caso de ruptura en el tubo digestivo (como ocurre en nuestro caso descrito), hemorragia intraquistica, o hemoperitoneo en el caso de ruptura intraperitoneal⁷.

El diagnóstico precoz y exhaustivo del pseudoaneurisma es crucial para valorar el posterior tratamiento. El TAC es una prueba muy útil y no invasiva para detectar pseudoaneurismas^{8,9} y pseudoquistes asociados⁵. Sin embargo, los pseudoaneurismas de pequeño tamaño pueden pasar desapercibidos por lo que esta técnica de imagen se complementa con la arteriografía, que en las 2 últimas décadas ha mejorado su exactitud diagnóstica para estos casos^{1,10} alcanzando una sensibilidad cercana al 100%.

Con respecto al tratamiento, no existe un consenso establecido, por lo que se debe de individualizar en cada caso. Existen 2 opciones terapéuticas, la embolización arterial o el tratamiento quirúrgico. En el primer caso, según el análisis de los resultados descritos, la embolización tiene un éxito del 79-100% de los casos, con una tasa de recidiva

muy variable y un índice de mortalidad post-embolización del 12 al 33% en pacientes con pancreatitis aguda o crónica^{8, 11}. En nuestro caso tuvo lugar la nueva recanalización del pseudoaneurisma y consecuente resangrado, precisando de una 2ª técnica de embolización arterial que hasta el momento es exitosa. Por otro lado, algunos autores consideran la cirugía como el tratamiento de elección para tratar la hemorragia secundaria a pseudoaneurismas en pacientes con pancreatitis crónica¹² siendo la localización del pseudoaneurisma, entre otros, un problema importante al seleccionar el tipo de tratamiento quirúrgico ya sea ligadura arterial o la resección del páncreas enfermo. Las técnicas descritas son, por un lado la pancreatectomía distal y esplenectomía la cual debe ser empleada para el tratamiento de lesiones sangrantes situadas en la cola del páncreas, ya que estos procedimientos tienen una baja morbilidad y mortalidad^{12, 13} y la pancreaticoduodenectomía que debe individualizarse y seleccionar a los pacientes para los que procedimientos menos invasivos no son técnicamente viables¹². Los resultados obtenidos son mejores para los pacientes con lesiones en el cuerpo y cola del páncreas con una mortalidad del 16%, siendo del 43% en aquellas situadas en la cabeza pancreática¹⁴.

En resumen, la ruptura de un pseudoaneurisma en el contexto de una pancreatitis crónica es una complicación poco frecuente pero de alto riesgo para el paciente siendo fundamental un diagnóstico temprano y preciso, donde juega actualmente un papel importante la angiografía, así como un manejo individualizado del paciente. La cirugía, dada su alta morbilidad asociada, se reserva para casos muy concretos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balachandra S, Siriwardena AK. Systemic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am J Surg*. 2005;190: 489-95.
2. Elton E, Howell DA, Amberson SM, Dykes TA. Combined angiographic and endoscopic management of bleeding pancreatic pseudoaneurysm. *Gastrointestinal endoscopy* 1997;46:544-9
3. El Hamel A, Parc R, Adda G, Bouteloup PY, Huguet C, Malafosse M. Bleeding pseudocyst in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1991;78:1059-63.
4. Stabile BE, Wilson SE, Debas HT. Reduced mortality from bleeding pseudocyst and pseudoaneurysms caused by pancreatitis. *Arch Surg* 1983;118:45-51.
5. Bretagne JF, Heresbach D, Darnault P, Raoul JL, Gosselin M, Carsin M, et al. Pseudoaneurysm and bleeding pseudocysts in chronic pancreatitis: radiological finding and contribution to diagnosis in 8 cases. *Gastrointest Radiol* 1990;15(1):9-16.
6. Flati G, Andren-Sandberg A, La Pinta M, Porowska , Carboni M. Potentially fatal lending in acute pancreatitis: pathophysiology, prevention and treatment. *Pancreas* 2003;26:8-14.
7. Brouquet A, Levevre J.H, Terris B, Silvera S, Randone B, Soubrane O, et al. A pancreatic pseudocyst associated with three simultaneous hemorrhagic complications. *J Chir* 2007;144(4):336-8.
8. De Perrot M, Berney T, Buhler L, Delgadillo X, Mentha G, Morel P. Management of bleeding pseudoaneurysms in patients with pancreatitis. *Br J Surg* 1999;86:29-32.
9. Balthazar EJ, Fisher LA. Hemorrhagic complications of pancreatitis: radiologic evaluation with emphasis on CT imaging. *Pancreatolgy* 2001;1:306-313.
10. Bergert H, Hinterseher I, Kersting S, Bloomenthal A, Saeger HD. Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis. *Surgery* 2005;137:323-8.
11. Beattie GC, Hardman JG, Redhead D, Siriwardena AK. Evidence for a central role for selective mesenteric angiography in the management of the major vascular complications of pancreatitis. *Am J Surg* 2003;185:96-102.
12. Bresler L, Boissel P, Grosdidier J. Major hemorrhage from pseudocysts and pseudoaneurysms caused by chronic pancreatitis; surgical therapy. *World J Surg* 1991;15:649-653.
13. Bender JS, Bouwman DL, Levison MA, Weaver DW. Pseudocysts and pseudoaneurysms: surgical strategy. *Pancreas* 1995;10:143-147.
14. Stabile BE, Wilson SE, Debas HT. Reduced mortality from bleeding pseudocysts and pseudoaneurysms caused by pancreatitis. *Arch Surg* 1983;118:45-51.

TUBERCULOSIS PERITONEAL

F. Padilla-Ávila, M. Tercero-Lozano, A. García-Robles, G. Carrillo-Ortega, A.M. Domínguez- Moliner, E. Baeyens-Cabrera

Unidad Clínica y de Gestión de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de Jaén. Jaén.

Resumen

La Tuberculosis Peritoneal es una enfermedad infrecuente¹ que puede presentar gran cantidad de síntomas y comportarse clínicamente como otra enfermedad abdominal; por ello la importancia de conocerla, realizar un diagnóstico certero y pautar un tratamiento adecuado.

Paciente varón de 83 años con antecedentes personales de etilismo crónico no activo, prostatismo y anemia ferropénica, que consulta por dolor abdominal y aumento progresivo del perímetro abdominal.

A la exploración física el paciente presentó palidez cutáneo-mucosa como dato de interés siendo la auscultación cardio-pulmonar normal. El abdomen era globuloso, con dolor difuso y ascitis no a tensión. En las pruebas complementarias realizadas se detectó analíticamente una hemoglobina de 11.2 y LDH de 225² siendo el resto rigurosamente normal incluyendo serología hepática y marcadores tumorales. Las pruebas de imagen Ecografía y TAC abdominal mostraron abundante líquido libre intraabdominal sin mas alteraciones relevantes. El análisis del líquido ascítico mostro LDH 301

y ADA 47; resultando el Mantoux positivo (14 mm). Con el diagnóstico de Tuberculosis Peritoneal se instauró tratamiento con tuberculostáticos mejorando el paciente progresivamente.

Presentamos este caso dada la dificultad en el diagnóstico diferencial de un paciente no cirrótico que debuta con ascitis.

Palabras Clave: Ascitis; Tuberculosis Peritoneal; Mantoux.

Introducción

La tuberculosis peritoneal es una enfermedad regional, crónica, específica, generalmente secundaria a tuberculosis pulmonar avanzada³.

Tiene manifestaciones sistémicas más que peritoneales, con fiebre, hiporexia y malestar general. El dolor abdominal es de moderada a gran intensidad con marcada postración y ascitis. La ascitis es el hallazgo físico más frecuente y se encuentra en forma manifiesta en el 75% de los casos.

La relación entre la enfermedad pulmonar y las formas extrapulmonares de la tuberculosis se estableció en 1804 con los escritos de Laennec. El primer caso documentado data de 1843.

CORRESPONDENCIA

Francisca Padilla Ávila
C/ Doctor Fleming, nº 4
Vilches CP: 23220 (Jaén)
Tfno: 610779058

medicane@hotmail.com

El peritoneo es la sexta parte más común de compromiso extrapulmonar y su incidencia ha aumentado debido a el aumento de la infección por VIH y a la migración.

Dicha entidad hay que tenerla en cuenta para al realizar un diagnóstico diferencial de ascitis en un paciente no cirrótico, utilizando para ello pruebas analíticas específicas como son el ADA, la realización de Mantoux y además de la concordancia ecográfica que descarta hepatopatía crónica.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente varón de 83 años con antecedentes personales de etilismo crónico no activo, prostatismo y anemia ferropénica, que consulta por aumento progresivo del perímetro abdominal, dolor abdominal difuso, anorexia y pérdida de peso.

Exploración física: consciente y orientado, palidez cutáneo-mucosa y auscultación cardio-respiratoria era normal. El abdomen globuloso, doloroso de forma generalizada con ascitis no a tensión. No presentaba edemas en miembros inferiores.

Se realizó una analítica completa donde el hemograma mostró un Hto: 32,8% (35-50); Hb: 11.2 g/dl (12-16); VCM 81,4 fl (81-99); leucocitos, plaquetas y coagulación plasmática normales. Bioquímica: ácido úrico 7,5 mg/dl (2.5-6). Sideremia: 27. LDH 225 Resto de bioquímica, incluyendo bioquímica hepática normal. Perfil tiroideo: normal. Marcadores tumorales alfafetoproteína y CEA: negativos. Serología VHC negativa. Serología VHB con patrón de inmunización. VIH negativo. Se realizó paracentesis diagnóstica y posterior análisis de líquido ascítico que mostró: glucosa 108 mg/dl (70-120); proteínas 5,7; leucocitos 3190 con 350 linfocitos. LDH 301. ADA 47 UI/l (<33) Ante la sospecha de tuberculosis peritoneal por los resultados anteriores se realizó Test de Mantoux (**Figura 1**) que fue positivo (14 mm). Por el contrario se procedió a cultivo de líquido ascítico para bacterias y hongos; BAAR en tres muestras de esputo y orina; y cultivo



Figura 1

Test de Mantoux.



Figura 2

Ecografía abdominal.

de Micobacterias resultando sendas pruebas negativas para *Mycobacterium Tuberculosis*.

En cuanto al diagnóstico por imagen la radiografía de tórax no presentó alteraciones cardiopulmonares ni pleurales. La ecografía abdominal (**Figura 2**) fue informada como vesícula, vía biliar e hígado normales y presencia de abundante líquido libre intraperitoneal. Asimismo se realizó una endoscopia digestiva alta diagnosticándose hernia hiatal con esofagitis I/IV asociada y colonoscopia hallándose 2 pólipos colónicos realizándose polipectomía y posterior estudio anatomopatológico cuyo resultado fue de pólipos adenomatosos. El TAC abdominal no ayudó mucho al diagnóstico siendo informado como abundante líquido intraperitoneal en relación con ascitis.

Ante la alta sospecha de TBC peritoneal se instaura tratamiento tuberculostático con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 6 meses mejorando el paciente progresivamente.

Discusión

La tuberculosis abdominal es una entidad infrecuente, representando el 0,5% de los casos nuevos de tuberculosis y el 11% de las formas extrapulmonares, aumentando su frecuencia por la aparición de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, la resistencia a los fármacos antituberculosos y los cambios migratorios⁴. La TBC peritoneal predomina en adultos y se asocia con la desnutrición, drogadicción y etilismo.

La clínica predominante suele ser distensión abdominal secundaria a ascitis exudativa, fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal, diarrea y malestar abdominal inespecífico, pudiendo simular cualquier proceso abdominal. Debe realizarse diagnóstico diferencial con procesos, como la enfermedad de Chron, apendicitis aguda, adenocarcinoma intestinal, sarcoma, enteritis por *Yersinia*, amebiasis e histoplasmosis, entre otras.

El líquido ascítico es un exudado, donde el cociente entre el LDH suero/ LDH del líquido ascítico es < 1 . La elevación del ADA es de gran ayuda diagnóstica cuando los valores sobrepasan de 40 U/L. La glucosa en el líquido ascítico se encuentra disminuida en relación con la glicemia, existe celularidad incrementada, el recuento leucocitario es mayor de 500 con predominio linfocitario. Es infrecuente el hallazgo del microorganismo en el líquido ascítico⁵.

En nuestro caso el recuento leucocitario fue de 3190 leucocitos con 350 linfocitos ($>200 \text{ mm}^3$ peritonitis tuberculosa vs carcinomatosis peritoneal) y ADA de 47 (considerado como marcador de peritonitis tuberculosa, que cuando es superior a 33 UI/l alcanza una S:100% y E:95%); lo que nos ayudó para la realización de un diagnóstico diferencial que nos llevó al diagnóstico de tuberculosis peritoneal junto con Mantoux y pruebas de imagen permitiéndonos así la instauración de un tratamiento adecuado.

El tratamiento se realiza con fármacos tuberculostáticos no difiriendo de la pulmonar; generalmente la pauta a seguir es isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 6 meses.

Para concluir decir que el diagnóstico de TBC peritoneal es difícil debido a que esta enfermedad es una infección crónica que desarrolla cambios morfológicos observados en toda enfermedad inflamatoria del intestino y que si no se sospecha, puede pasar por alto o diferirse indefinidamente. De ahí en la necesidad de plantear un diagnóstico diferencial en casos de ascitis de origen no hepático en las que se ha descartado una carcinomatosis peritoneal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horvarth K, Whelan R. Intestinal tuberculosis: return of an old disease. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 692-696.
2. Alvarez S, McCabe WR. Extrapulmonary tuberculosis revisited: a review of experience at Boston City and other hospitals. *Medicine* 1984; 63: 25-55
3. Gan HT, Chen YQ, Ouayang Q, bu H, Yang XY. Differentiation between intestinal tuberculosis and Chron's disease in endoscopic biopsy specimens by polymerase chain reaction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1446-1451.
4. Sharma MP, Bhatia V. Abdominal tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120: 305-15.
5. Gulati MS, Sarma D, Paul SB. CT appearances in abdominal tuberculosis. A pictorial essay. *Clin Imaging* 1999;23:51-9.

DOLOR ABDOMINAL DE ETIOLOGÍA INFRECUENTE

M.J. Carrillo-Ramos, P. Cordero-Ruiz

Unidad de Gestión Clínica Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Caso clínico

Palabras claves: apendagitis epiploica, dolor abdominal, tomografía computarizada.

Paciente varón de 38 años sin antecedentes patológicos de interés que acudió al Servicio de Urgencias por dolor abdominal localizado en flanco y fosa iliaca izquierda de 11 horas de evolución sin otra sintomatología acompañante.

A la exploración física presentaba, abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación profunda en fosa iliaca izquierda, sin defensa abdominal, no palpándose masas ni organomegalias.

Se realizó hemograma, bioquímica y coagulación, destacando como único hallazgo patológico una proteína C reactiva de 12.4. Se solicitó un TC abdominal sin contraste donde se visualizó en fosa iliaca izquierda una imagen nodular con centro graso y edema de la grasa de su alrededor que correspondía a una apendagitis epiploica (**Figuras 1 y 2**).

Se instauró desde Urgencias tratamiento con antibioterapia (ciprofloxacino y metronidazol), que se suspendió una vez conocido el diagnóstico, presentando una evolución favorable con analgesia convencional, sin más episodios de dolor abdominal espontáneo ni a la palpación, siendo dado de alta a las 48 horas del ingreso.

Discusión

La apendagitis o apendicitis epiploica (AE) es una causa poco frecuente de dolor abdominal agudo, producida por la torsión espontánea o trombosis venosa de un apéndice epiploico, seguido de infarto isquémico o hemorrágico y consecuente inflamación^{1,3}.

Los apéndices epiploicos son estructuras móviles, constituidas por tejido adiposo y vasos sanguíneos, que protruyen de la serosa del colon. Estas estructuras son especialmente propensas a la torsión y trombosis debido a su forma pedunculada, que les confiere gran movilidad y a su vascularización terminal.

La AE puede ser primaria o secundaria. La inflamación primaria se debe a torsión o trombosis venosa espontánea. La secundaria es originada por procesos inflamatorios vecinos como la apendicitis o diverticulitis.

Se presenta preferentemente en pacientes varones, entre la cuarta y quinta década de la vida. Es difícil el

CORRESPONDENCIA

Patricia Cordero Ruiz.
Avenida Doctor Fedriani s/n, Sevilla.
Telefono: 955008801. Fax 955008805.

rioga_patri@hotmail.com



Figura 1

Imagen ovalada de densidad grasa con anillo periférico hiperdenso compatible de apendagitis epiploica.

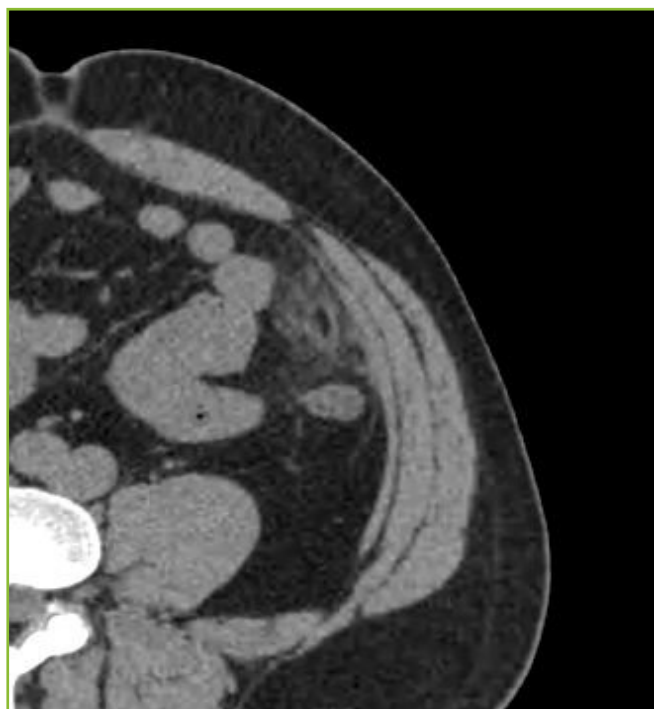


Figura 2

"Signo del anillo", que corresponde a la inflamación del peritoneo visceral que revierte el apéndice epiploico y edema de la grasa periférica.

diagnóstico clínico debido a la ausencia de características patognomónicas. El síntoma principal es el dolor abdominal agudo, cuya localización más frecuente es el cuadrante inferior izquierdo (73-93% casos), simulando una diverticulitis aguda y menos frecuente en el derecho, simulando una apendicitis aguda^{2,8}. Se han descrito otras manifestaciones menos frecuentes como anorexia, náuseas, vómitos, alteración del hábito intestinal o fiebre^{6,8}. El examen físico revela dolor localizado y selectivo, "a punta de dedo" a la palpación abdominal, con cierto rebote y en algunos casos signos de irritación peritoneal muy localizado. En el 10-30% podemos

palpar una masa abdominal, que se trata del propio apéndice inflamado². Los estudios de laboratorio son típicamente normales, pudiendo presentar en algunos casos mínima leucocitosis o elevación de proteína C reactiva.

La inespecificidad de la clínica, exploración así como pruebas complementarias realizadas en primera instancia (analítica y radiografía de abdomen), hacen necesaria la realización de estudios de imagen más complejos para su correcta identificación, evitando así hospitalizaciones y cirugías innecesarias. La ecografía abdominal puede mostrar hallazgos inespecíficos, como una masa hiperecogénica, oval rodeada por un anillo hipoecoico, sin flujo en el Doppler. Sin embargo es el TC abdominal la prueba de elección. En el que podemos observar una lesión ovalada de densidad grasa menor de 5 cm de diámetro, en posición anterior/anterolateral al colon, rodeada de un anillo periférico hiperdenso de 2-3 mm ("signo del anillo") que se corresponde con la inflamación del peritoneo visceral que reviste el apéndice epiploico y es diagnóstico de AE. En algunos casos en el centro de la masa, se observa una zona redondeada hiperdensa ("signo del punto central") o líneas longitudinales que corresponden a zonas de congestión o trombosis así como a áreas centrales de hemorragia o fibrosis. En ocasiones podríamos observar engrosamiento del peritoneo parietal vecino, reticulación de la grasa periapendicular y el efecto masa sobre el intestino adyacente.

El diagnóstico diferencial se realiza con diverticulitis aguda, apendicitis aguda, infarto omental, mesenteritis esclerosante y tumor primario o metástasis del mesocolon^{6,9}.

En cuanto al manejo terapéutico, existe cierta controversia, estando aceptado actualmente el tratamiento conservador con antiinflamatorios no esteroideos y analgesia vía oral durante 7-10 días. El uso de antibioterapia no está indicado de manera sistemática y la cirugía se reserva para casos de complicación (absceso, oclusión intestinal o peritonitis) o ante mala evolución clínica^{2,8}. En general la respuesta clínica suele producirse en 4-7 días.

La AE es una enfermedad autolimitada, que debemos considerar en pacientes con dolor abdominal agudo sin otra sintomatología, en la que las pruebas de imagen son fundamentales para un correcto diagnóstico y abordaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verweij KE, de Jongh FE. A rare cause of abdominal pain. Epiploic appendagitis. *Neth J Med* 2011; 69:453,476.
2. Singh AK, Gervais DA, Hahn PF, Sagar P, Mueller PR, Novelline RA. Acute epiploic appendagitis and its mimics. *RadioGraphics*. 2005; 25:1521-34.
3. Sand M, Gelos M, Bechara FG, Sand D, Wiese TH, Steintraesser L, et al. Epiploic appendagitis clinical characteristics of an uncommon surgical diagnosis. *BMC Surgery*. 2007;7:11.
4. Choi YU, Choi PW, Park YH, Kim JI, Heo TG, Park JH et al. Clinical characteristics of primary epiploic appendagitis. *J Korean Soc Coloproctol*. 2011 ;27: 114-2.

5. Leclercg P, Dorthu L. Epiploic appendagitis. Canadian Medical Association Journal. 2010; 15: 939.
6. Almeida AT, Melao L, Viamonte B, Cunha R, Pereira JM. Epiploic appendagitis: an entity frequently unknown to clinicians: diagnostic imaging, pitfall, and look alikes. American Journal Roentgenology. 2009; 193: 1243-51.
7. Ghahremani GG, White EM, Hoff FL, Gore RM, Miller JW, Christ ML. Appendices epiploicae of the colon: Radiologic and pathologic features. Radiographics 1992; 12:59.
8. Madrazo Z, Garcia A, Mast R, Fernández E, Rafecas A. Apendicitis epiploica. Cir Esp. 2009; 86: 383-5
9. Rioux M, Langis P. Primary epiploic appendagitis: clinical, US and CT findings in 14 cases. Radiology 1994; 191:523-526.

OBSTRUCCIÓN ESOFÁGICA POR MOLDE DE YESO SOLIDIFICADO

M.A. Rodríguez-Manrique, F. Padilla-Ávila, S. Amat-Alcaraz

Unidad de Aparato Digestivo Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.

Resumen

Los bezoares son concreciones gástricas formadas por diversos materiales mal digeridos que suelen formarse después de una ingestión continuada. Presentamos el caso de un paciente de 70 años con obstrucción esofágica por ingestión aguda de yeso, formando un molde (bezoar). Dadas las comorbilidades del paciente se optó por tratamiento conservador.

Palabras claves: Bezoar, obstrucción esofágica, ingesta de yeso, pica.

Caso clínico

Paciente varón de 70 años, institucionalizado, totalmente dependiente para las actividades de la vida diaria, con retraso mental y deterioro cognitivo grave, diagnosticado de síndrome de pica en la infancia. ACV con afasia residual, amputación de pie izquierdo y diabetes mellitus tipo 2. En actual seguimiento por Cuidados Paliativos por melanoma dorsal con afectación ganglionar en estadio avanzado.

Es traído a urgencias por el personal de la residencia tras presentar vómitos blanquecinos con sospecha de ingesta de yeso.

En la exploración presenta buen estado general, está hemodinámicamente estable, bien hidratado y profundamente despierto y desorientado, con nula colaboración en la anamnesis. En orofaringe se aprecia sialorrea con restos blanquecinos de yeso. No existen crepitaciones a la palpación en cuello. El abdomen es blando, depresible, con sensación de empastamiento en la región epigástrica e hipocondrio izquierdo, pero sin signos de irritación peritoneal; los ruidos hidroaéreos están conservados. En región supraescapular izquierda se palpa masa pétreas de gran tamaño, ya conocida y secundaria a su cuadro neoplásico.

En las pruebas complementarias encontramos anemia con Hb de 9.5 e hiperglucemia de 213 mg/dl; el resto de analítica es normal, incluyendo iones y función renal. En la radiografía de tórax realizada en decúbito se comprueba la ausencia de neumomediastino y no existencia de otras imágenes patológicas. Tratamos de insertar una sonda nasogástrica sin éxito. En la endoscopia digestiva alta (**Figura 1**) urgente llevada a cabo en quirófano, bajo anestesia general, se observa desde arcada dentaria hasta 35 cm un nivel de líquido espeso blanquecino, evidenciándose a esta distancia la existencia de un molde sólido y duro de yeso imposible de movilizar y fragmentar con diferentes tipos de pinzas, siendo imposible además el manejo de asa de polipectomía o litotricia, ya que por su gran tamaño ocupa la cavidad esofágica por completo, impidiendo incluso el paso del endoscopio a la cavidad gástrica.

CORRESPONDENCIA

Marco Antonio Rodríguez Manrique
Unidad de Aparato Digestivo
Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería.
Paraje Torrecárdenas s/n. 04009 Almería.
Teléfono: 637224500.
kitoz@hotmail.com

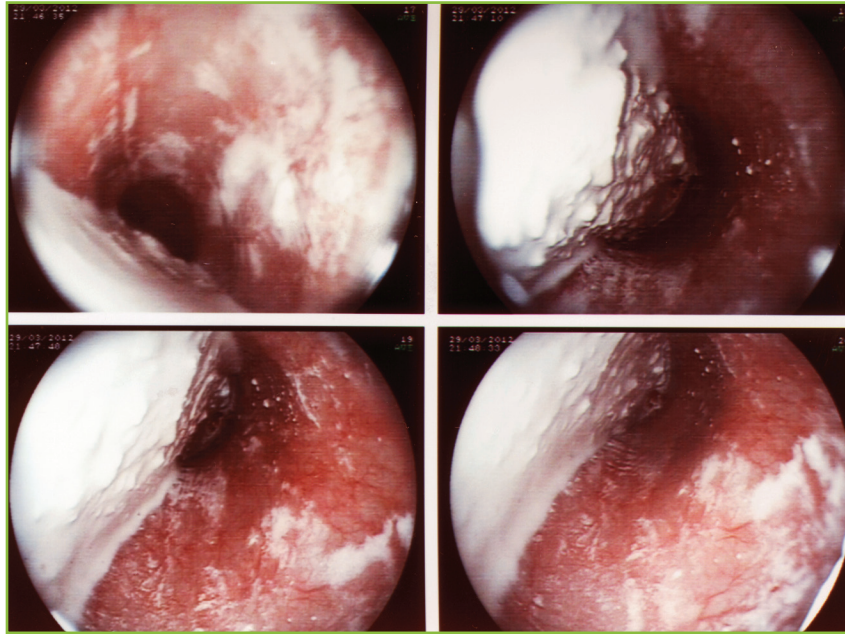


Figura 1

Se diagnostica por tanto de obstrucción esofágica por molde solidificado de yeso y dadas las comorbilidades del paciente, de mutuo acuerdo con el Servicio de Cirugía y la familia, se optó por tratamiento conservador, falleciendo aproximadamente a las 48 horas de su ingreso.

Discusión

Los bezoares son concreciones gástricas formadas por diversas sustancias, siendo los más comunes los tricobezoar, fitobezoar y farmacobezoar, los cuales se asocian generalmente a enfermedades mentales, desórdenes psiquiátricos (nuestro paciente presentaba síndrome de pica y retraso mental) o trastornos del vaciamiento gástrico, siendo la obstrucción aguda del tubo digestivo secundaria a éste una condición rara e inusual¹, ya que en la mayoría de los casos los bezoares se forman por una ingestión crónica de material generando así un aumento en la distensibilidad y acomodación de la víscera hueca y permitiendo el paso del líquido².

En nuestro caso se trata de un bezoar formado en horas, que produjo una obstrucción aguda, con pronóstico fatal para nuestro paciente. En la literatura, se han documentado casos de intentos autolíticos secundarios a ingesta de yeso, precisando tratamiento quirúrgico en aquellos en los que la endoscopia no fue resolutoria³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sleisenger & Fordtran: Enfermedades digestivas y hepáticas. 8ª Edición. Cuerpos extraños y Bezoares. Capítulo 23: 509-514.
2. Erzurumlu K, Malazgirt Z, Bektas A, Dervisoglu A, Polat C, Senyurek G, et al.: Gastrointestinal bezoars: a retrospective analysis of 34 cases. World J Gastroenterol 2005, 11: 1813-1817.
3. Yegane RA, Bashashati M, Bashtar R, Ahmadi M. Gastrointestinal obstruction due to plaster ingestion: a case-report. BMC Surg 2006, 6: 4.
4. Sanei Taheri M, Kharrazi SM, Haghhighatkah HR, Moharamzad Y. Unusual acute formed gastric bezoars due to plaster ingestion successfully treated by gastric irrigation: report of two cases. Emerg Radiol 2008, 15: 357-359.
5. Gernerott T, Jaenisch S, Hatch G, Albrecht UV, Guenther D. Planned complex suicide: Self-strangulation and plaster ingestion. Forensic Sci Int 2010, 202: e35-7.

ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG EN EL ADULTO

A. Martín-Lagos Maldonado, M.E. Cervilla-Sáez de Tejada, A. Barrientos-Delgado, J. Salmerón-Escobar

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

Resumen

La enfermedad de Hirschsprung (EH) o megacolon agangliónico del adulto es un trastorno motor intestinal resultado de la aganglioneosis congénita del colon, que produce finalmente una obstrucción funcional intestinal. Su diagnóstico en adultos es muy poco frecuente, pudiendo causar complicaciones graves como en el caso que presentamos.

Descripción del caso

Se trata de una mujer de 34 años con leve retraso intelectual y episodios de estreñimiento aliviados con laxantes desde la infancia. A los 28 años presenta un episodio de volvulación intestinal resuelto con colonoscopia de descompresión. En enema opaco aparece un megacolon entre 13-30 cm del margen anal, con calibre normal a partir del colon transverso medio. La biopsia muscular del recto evidencia la ausencia de células ganglionares e hiperplasia

de fibras nerviosas del plexo intramural, siendo diagnosticada de EH. La paciente rechaza cirugía en dicho momento. Cinco años después consulta por síncope. En TAC tóraco-abdominal (**Figuras 1 y 2**) se aprecia una ocupación del hemitórax izquierdo por megacolon con desplazamiento mediastínico derecho y colapso pulmonar izquierdo. Tras descompresión colonoscópica urgente, se realiza de forma programada colectomía hasta a transversal y resección anterior de recto con anastomosis colorrectal termino-lateral. En la actualidad la paciente no refiere clínica digestiva, pero persiste una parálisis hemidiafragmática izquierda y leve hipoplasia pulmonar izquierda.

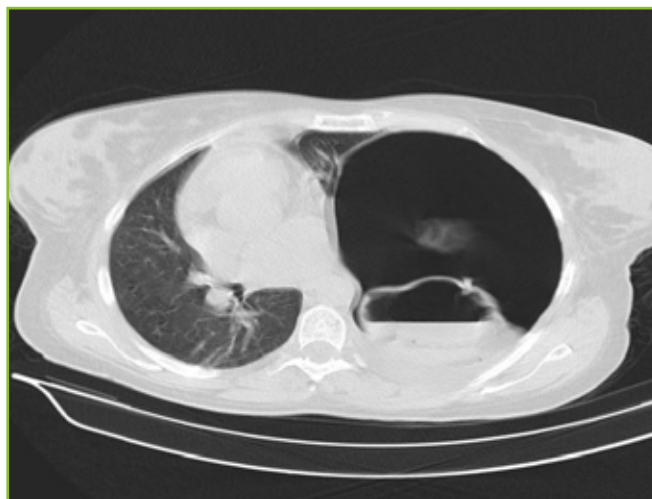
Discusión

La EH es un trastorno motor intestinal secundario a un defecto en la migración de los neuroblastos, de forma segmentaria o completa, que deriva en una obstrucción intestinal funcional¹. Existe un componente genético, siendo los protooncogenes RET los más relacionados. Su diagnóstico en la edad adulta probablemente corresponda a casos congénitos no detectados previamente (5%) o pacientes mal diagnosticados de estreñimiento crónico, y suele realizarse tras alguna complicación como la volvulación intestinal^{2, 3}. Como ocurrió en nuestra paciente, el retraso diagnóstico y terapéutico puede conducir al desarrollo de complicaciones graves como la herniación intestinal con compromiso

CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-Lagos Maldonado
Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Cecilio.
Avenida Dr. Olóriz, nº 16, CP 18012, Granada.
Telf: 605448674

aliciamartin-lagos@hotmail.com



Figuras 1 y 2

TAC toracoabdominal.

cardiorespiratorio o la parálisis diafragmática. El diagnóstico diferencial incluye causas de estreñimiento y megacolon en el adulto (**Tabla 1**). Aunque los hallazgos radiográficos apoyan el diagnóstico mostrando la zona de transición entre el cambio de calibre normal (segmento agangliónico) al colon proximal dilatado (región gangliónica), la biopsia rectal aporta el diagnóstico definitivo^{4, 5}. La resección quirúrgica del segmento afectado consigue resultados favorables en la mayoría de los pacientes^{6, 7}.

Tabla 1. Causas de megacolon en el adulto

Megacolon agangliónico congénito: Enfermedad de Hirschsprung
Displasia neuronal intestinal
Megacolon adquirido
- Enfermedad de Chagas (T.cruzi)
- Secundario a estreñimiento
- Pseudobstrucción intestinal crónica
- Megacolon tóxico: infección, inflamatorio, otros

BIBLIOGRAFÍA

1. Haricharan RN, Georgeson KE. Hirschsprung disease. Semin Pediatr Surg 2008; 17:266-75.
2. Yüksel I, Ataseven I, Ertugrul L, Basar O, Sasmaz N. Adult segmental Hirschsprung's disease. South Med J 2009; 102:184-5.
3. Fortea C, Martínez D, Rivadulla I, Daroca JM, Paiva G et al. Hirschsprung's disease in adults. Rev Esp Enferm Dig 2011; 3:150-151.
4. De Lorijn F, Reitsma JB, Voskuil WP, Aronson DC, Ten Kate FJ et al. Diagnostic of Hirschsprung's disease: a prospective, comparative accuracy study of common tests. J Pediatr 2005; 146:787.
5. De Lorijn F, Kremer LC, Reitsma JB et Benninga MA. Diagnostic test in Hirschsprung's disease: a systematic review. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; 42:996
6. Bonnard A, de Lagausie P, Leclair MD, Marwan K, Lanquepin J et al. Definitive treatment of extended Hirschsprung's disease or total colonic form. Surg Endosc 2001; 15:1301.
7. Coran AG, Teitelbaum DH. Recent advances in the management of Hirschsprung's disease. Am J Surg 2000;180:382.