

# RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

## 01 ORIGINALES

- Eficacia a largo plazo de la dilatación asociada a inyección intralesional de esteroides en las estenosis esofágicas benignas refractarias. **155**

A. Alcalde-Vargas, S. Sobrino-Rodríguez, A. Araujo-Míguez, T. López, J.M. Bozada García, J.L. Márquez-Galán

- Estudio descriptivo de pacientes con anemia microcítica derivados desde consultas de Hematología: rentabilidad de la endoscopia. **166**

R.M. Gálvez-Fernández, F. Padilla-Ávila, A. García-Robles, S. Jamal-Ismail, E. Cabrera-González, E. Baeyens-Cabrera

## 02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Tumores de la encrucijada bilio-pancreática: epidemiología, carcinogénesis y factores de riesgo. **174**

E. Pérez-Ruiz, J.M. Navarro, J. Alcaide, A. Rueda.

- Triple terapia en la hepatitis crónica C: optimización del tratamiento en pacientes con fibrosis avanzada. **182**

I. Carmona-Soria, P. Cordero-Ruiz, M. Rodríguez-Téllez, C. Duarte-Chang, J.M. Herrerías-Gutiérrez, Á. Caunedo-Álvarez

## 03 CASOS CLÍNICOS

- Aportación de las nuevas técnicas endoscópicas al Síndrome del Nevus Azul **190**

I. Gutiérrez Domingo, R. León Montañés, T. López-Ruiz, J.L. Márquez-Galán

- Obstrucción intestinal secundaria al uso de la cápsula endoscópica en paciente con estenosis por enteritis actínica. **195**

C. Núñez-Sousa, H. Pallarés-Manrique, D. Bejarano, M. Ramos-Lora

- Pseudopoliposis gigante simulando un tumor vellosa. Respuesta a infliximab. **197**

E. Leo-Carnerero, I. Gutiérrez-Domingo, C. Trigo-Salado, M.D. De la Cruz, M.D. Lazo-Alonso, J.M. Herrera-Justiniano, J.M. Bozada-García, J.L. Márquez-Galán

- Tromboflebitis séptica de la vena porta (pileflebitis): diagnóstico y tratamiento a propósito de dos casos. **201**

M. Ostiz-Llanos, S. Ostiz-Zubieta, J.M. Zozaya-Urmeneta, M.P. Huarte-Muniesa, J.L. García-Sanchotena

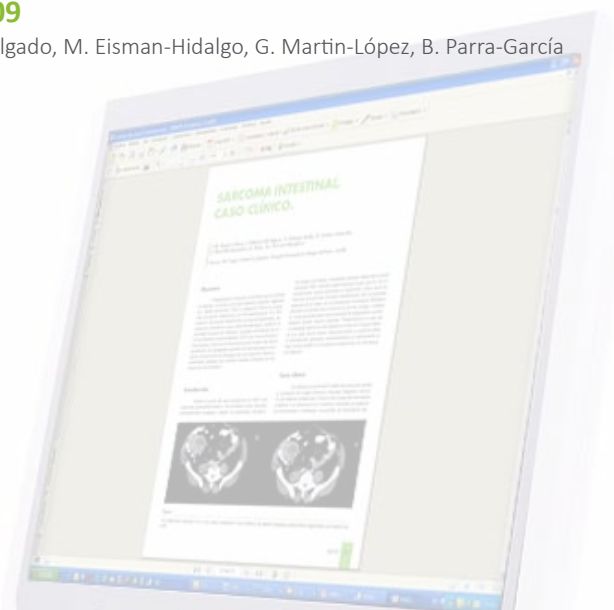
## 04 IMAGEN DEL MES

- Leiomioma de sigma con metástasis hepática secundaria. **206**

Y. Nuñez-Delgado, M. Eisman-Hidalgo, A. Galera-García, P. Gómez Ángulo-Montero, G. López- Martín, E. Celestino-Cañete.

- Obstrucción de intestino delgado secundaria a parasitación por anisakis. **209**

Y. Nuñez-Delgado, M. Eisman-Hidalgo, G. Martín-López, B. Parra-García





# Revista Andaluza de Patología Digestiva

## ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

---

DIRECTOR  
J. Romero Vázquez

SUBDIRECTORES  
M. Macías Rodríguez  
J.F. Suárez Crespo

DIRECTOR ADJUNTO  
J.M. Navarro Jarabo

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

---

G. Alcaín Martínez  
M. Casado Martín  
Á. González Galilea  
H. Pallarés Manrique

J.M. Pérez Pozo  
J.J. Puente Gutiérrez  
D. Quintero Fuentes  
P. Rendón Unceta

### COMITÉ DE REDACCIÓN

---

V.M. Aguilar Urbano  
E. Baeyens Cabrera  
A. Caunedo Álvarez  
E. Domínguez-Adame Lanuza  
M. Estévez Escobar  
E. Fraga Rivas  
V. García Sánchez  
J. González García  
I. Grilo Bensusan  
E.M. Iglesias Flores  
M. Jiménez Pérez  
E. Leo Carnerero  
J. López-Cepero Andrada

J.G. Martínez Cara  
S. Morales Conde  
A. Naranjo Rodríguez  
A. Nogales Muñoz  
C. Ortiz Moyano  
F. Padilla Ávila  
M.A. Pérez Aísa  
J.M. Pérez Moreno  
A. Poyato González  
M. Ramos Lora  
M.J. Soria de la Cruz  
M. Tercero Lozano

### >> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE  
Raul Andrade Bellido

VICESECRETARIO  
Andrés Sánchez Yagüe

VICEPRESIDENTE  
Manuel Rodríguez-Téllez

TESORERO  
Federico Argüelles Arias

Vicepresidente Andalucía Oriental  
Manuel Valenzuela Barranco

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD  
F. Javier Romero Vázquez

Andalucía Occidental  
Enrique Fraga Rivas

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB  
P. Hergueta Delgado

SECRETARIO  
F. Javier Romero Vázquez

VOLUMEN 36 • Número 3  
MAYO- JUNIO 2013

---

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](mailto:sulime@sulime.net) o [RAPDonline@sapd.es](mailto: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

especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. 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 la revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo del Index Medicus/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals?itool=sidebar>).

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

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

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

- Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista:

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

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

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero no está ordenada de modo convencional:

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y el DOI.

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

- Artículo publicado en resumen (abstract) o en un suplemento de una revista:

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

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

- Libros:

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

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

- Capítulo de un libro:

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

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

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión:

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

U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at: [http://www.house.gov/reform/min/inves\\_tobacco/index\\_accord.htm](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](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.<sup>1</sup>
- **Opiren®** REDUCE LA RECAÍDA de los síntomas y úlceras inducidas por AINE.<sup>2,3</sup>

## EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 15 mg contiene 15 mg de lactosa y 4,5 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 30 mg contiene 30 mg de lactosa y 9,0 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "15" en una de las caras. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "30" en una de las caras. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1 Indicaciones terapéuticas** • Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica • Tratamiento de la esofagitis por reflujo • Profilaxis de la esofagitis por reflujo • Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en combinación con los antibióticos apropiados para el tratamiento de úlceras asociadas a *H. pylori* Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs • Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (ver sección 4.2) que requieran tratamiento continuo • Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico • Síndrome de Zollinger-Ellison **4.2. Posología y forma de administración** Para alcanzar un efecto óptimo, OPIREN debe administrarse una vez al día por la mañana, excepto cuando se utiliza para la erradicación de *H. pylori*, que debe administrarse dos veces al día: una por la mañana y otra por la noche. OPIREN debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas (ver sección 5.2). OPIREN tiene sabor a fresa; debe colocarse sobre la lengua y chuparse despacio. El comprimido se dispersa rápidamente en la boca, liberando los microgránulos gastroresistentes que se tragan con la saliva del paciente. De forma alternativa, el comprimido también puede tragarse entero acompañado de agua. Los comprimidos bucodispersables pueden dispersarse en una pequeña cantidad de agua y administrarse mediante sonda nasogástrica o jeringa oral. **Tratamiento de la úlcera duodenal:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 2 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 2 semanas más. **Tratamiento de la úlcera gástrica:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. Habitualmente, la úlcera remite en 4 semanas; sin embargo, en los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 4 semanas más. **Esofagitis por reflujo:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, el tratamiento puede continuarse a la misma dosis durante 4 semanas más. **Profilaxis de la esofagitis por reflujo:** 15 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta 30 mg una vez al día, según se considere necesario. **Erradicación de *Helicobacter pylori*:** Al seleccionar un tratamiento combinado apropiado deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales locales relativas a resistencia bacteriana, duración del tratamiento (suele ser de 7 días, pero en ocasiones se prolonga hasta 14 días) y uso correcto de los agentes antibacterianos. La dosis recomendada es de 30 mg de OPIREN dos veces al día durante 7 días, con una de las siguientes combinaciones: 250–500 mg de claritromicina dos veces al día + 1 g de amoxicilina dos veces al día 250 mg de claritromicina dos veces al día + 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Los resultados de erradicación de *H. pylori* obtenidos al asociar la claritromicina a amoxicilina o metronidazol dan lugar a tasas de hasta un 90%, cuando se utiliza en combinación con OPIREN. Seis meses después de finalizar con éxito el tratamiento de erradicación, el riesgo de reinfección es bajo y, en consecuencia, las recidivas son poco probables. También se ha estudiado una pauta posológica de 30 mg de lansoprazol dos veces al día, 1 g de amoxicilina dos veces al día y 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Con esta combinación se observaron tasas de erradicación más bajas que en las pautas que incluyen claritromicina. Puede ser adecuada para aquellos pacientes que no pueden tomar claritromicina como parte de un tratamiento de erradicación, cuando las tasas de resistencia local a metronidazol son bajas. **Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a AINEs** en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs: 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados, el tratamiento puede continuarse durante 4 semanas más. En los pacientes de riesgo o con úlceras que son difíciles de curar, deberá plantearse un tratamiento más prolongado y/o una dosis más alta. **Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (mayores de 65 años de edad o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal) que requieran tratamiento prolongado con AINEs:** 15 mg una vez al día. Si el tratamiento fracasa, debe emplearse la dosis de 30 mg una vez al día. **Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico:** La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg al día. El alivio de los síntomas se obtiene rápidamente. Debe considerarse el ajuste individual de la dosis. Si los síntomas no se alivian en un plazo de 4 semanas con una dosis diaria de 30 mg, se recomiendan exámenes adicionales. **Síndrome de Zollinger-Ellison:** La dosis inicial recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse durante el tiempo que sea necesario. Se han empleado dosis diarias de hasta 180 mg. Si la dosis diaria requerida es superior a 120 mg, debe administrarse en dos dosis fraccionadas. **Trastorno de la función hepática o renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia 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-biorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción. Efectos de lansoprazol sobre otros fármacos. Fármacos con absorción dependiente del pH.** Lansoprazol puede interferir en la absorción de otros fármacos en los casos en que el pH gástrico es crítico para la biodisponibilidad. **Atazanavir:** Un estudio ha demostrado que la administración concomitante de lansoprazol (60 mg una vez al día) y atazanavir (400 mg) en voluntarios sanos produce una reducción sustancial de la exposición de atazanavir (una disminución aproximada del 90% en los valores de AUC y C<sub>max</sub>). Lansoprazol no debe administrarse en combinación con atazanavir (ver sección 4.3). **Ketoconazol e itraconazol:** La absorción de ketoconazol e itraconazol por el tracto gastrointestinal se incrementa por la presencia de ácidos gástricos. La administración de lansoprazol puede dar lugar a concentraciones sub-terapéuticas de ketoconazol y de itraconazol, por lo que debe evitarse su asociación. **Digoxina:** La administración concomitante de lansoprazol y digoxina puede aumentar la concentración plasmática de digoxina. Por lo tanto, se debe vigilar la concentración plasmática de digoxina y, si es necesario, ajustar la dosis de este fármaco al inicio y al final del tratamiento con lansoprazol. **Fármacos metabolizados por enzimas P450.** Lansoprazol puede causar un aumento de la concentración plasmática de los fármacos metabolizados por CYP3A4. Se recomienda precaución al asociar lansoprazol a otros fármacos que son metabolizados por esta enzima y que presentan un estrecho margen terapéutico. **Teofilina:** Lansoprazol reduce la concentración plasmática de teofilina, lo que puede dar lugar a una reducción del efecto clínico previsto a una determinada dosis. Se recomienda precaución al asociar estos dos fármacos. Tacrolimus: La administración concomitante de lansoprazol aumenta la concentración plasmática de tacrolimus (sustrato de CYP3A y P-gp). La exposición a lansoprazol aumentó la exposición media de tacrolimus en hasta un 81%. Cuando se inicia o finaliza un tratamiento concomitante con lansoprazol, se recomienda controlar la concentración plasmática de tacrolimus. Fármacos transportados por la glucoproteína P Se ha observado que, in vitro, lansoprazol inhibe la proteína transportadora glucoproteína P (P-gp). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. **Efectos de otros fármacos sobre lansoprazol** **Fármacos que inhiben CYP2C19** **Fluvoxamina:** Debe considerarse una reducción de la dosis al asociar lansoprazol al inhibidor de CYP2C19 fluvoxamina. Un estudio demuestra que la concentración plasmática de lansoprazol aumenta hasta cuatro veces. **Fármacos que inducen CYP2C19 y CYP3A4** Los inductores enzimáticos que afectan a CYP2C19 y CYP3A4, como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), pueden reducir notablemente la concentración plasmática de lansoprazol. **Otros** **Sucralfato y antiácidos:** El sucralfato y los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de lansoprazol. Por lo tanto, la dosis de lansoprazol debe tomarse por lo menos una hora después de la toma de estos fármacos. No se ha demostrado ninguna interacción 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.agedm.es/documentosRAEFAR/2002000298/2010029512/PH\\_FT\\_000.000.pdf](https://sinaem.agedm.es/documentosRAEFAR/2002000298/2010029512/PH_FT_000.000.pdf) Crospovidona Estearato de magnesio Aroma de fresa Aspartamo (E-951) **5.2 Incompatibilidades** No aplicable. **5.3 Período de validez** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. **5.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Almiral, S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 65.474 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 65.475 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero de 2008 **10. PRECIO:** OpiREN FLAS 30 mg 28 caps PVP IVA 16.63€. OpiREN FLAS 15 mg 28 caps PVP IVA 8.32€ **11: FECHA DE LA REVISIÓN DEL MATERIAL PROMOCIONAL:** Enero 2012. **Bibliografía:** 1. Bixquert M. Lansoprazol 30mg: un fármaco eficaz en la cicatrización de la úlcera gástrica, incluso durante el tratamiento continuo con AINE. *Rheuma* 2002 (1):27-31. 2. Lai KC et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2033-8. 3. Chan FK. Management of high-risk patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *Drugs* 2006; 66 Suppl. 1: 23-28. 4. Richter, J et al. Comparing Lansoprazol and Omeprazol in Onset of heartburn Relief: Results of a Randomized, Controlled Trial in Erosive Esophagitis Patients. *Am J Gastroenterol.* 96. (11):2001. 3089-98. 5. Frazzoni M et al. Supresión eficaz del ácido intraesofágico en pacientes con enfermedad por reflujo esofágico: lansoprazol frente a pantoprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:235-241. 6. Castelli et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* vol.91, N°9, 1996. 7. Pantoflickova D et al. Acid inhibition on the first day dosing: comparison of four proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-1514. Estudios hechos con lansoprazol, OpiREN FLAS es bioequivalente a OpiREN. Freston JW, Chiu YL, Mulford DJ, Ballard ED 2nd. Comparative pharmacokinetics and safety of lansoprazole oral capsules and orally disintegrating tablets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb; 17(3):361-7.

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

# EFICACIA A LARGO PLAZO DE LA DILATACION ASOCIADA A INYECCION INTRALESIONAL DE ESTEROIDES EN LAS ESTENOSIS ESOFAGICAS BENIGNAS REFRACTARIAS

A. Alcalde-Vargas, S. Sobrino-Rodríguez, A. Araujo-Míguez, T. López, J.M. Bozada García, J.L. Márquez-Galán

Hospital Universitario Virgen del Rocío

## Resumen

**Objetivos:** Determinar la eficacia a largo plazo del tratamiento con inyección intralesional de esteroides (IIE) en las estenosis esofágicas benignas refractarias a la dilatación endoscópica.

**Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo de 18 pacientes con estenosis esofágicas benignas refractarias desde 2008 a 2012.

Tratados inicialmente con dilataciones endoscópicas intermitentes, y tras su fracaso, con dilatación endoscópica asociada a IIE en los 4 cuadrantes en dosis alcuotas de 0.5cc en 3 o 4 sesiones consecutivas.

Calculamos el índice de dilatación periódica (IDP), definido como número de dilataciones por mes, tanto antes como después de la IIE. También el diámetro máximo esofágico conseguido antes y después de la IIE.

**Resultados:** 13 varones(72.2%) y 5 mujeres(27.8%), con edad media de  $56.7 \pm 12$ (38-74).

Etiología: anastomosis quirúrgica(n=11),caustica(n=3),radioterápica(n=3) y péptica(n=1).El tipo de dilatación mas usado fue la neumática(42.8%)

El numero de dilataciones, antes de pasar al programa de tratamiento combinado(dilatación mas IIE),fue de  $8.29 \pm 12.5$ (2-44),durante  $10.1 \pm 11.8$  meses(1-40).

El numero medio de sesiones con tratamiento combinado fue de  $3.7 \pm 1.4$  (2-7).

Al comparar las dos líneas de tratamiento, observamos que hay una reducción significativa del IDP con el tratamiento combinado (0.92 vs 0.22;  $p=0,002$ ), así como del diámetro esofágico máximo conseguido (7.8 vs 13.2, con una  $p=0,001$ ).

Seguimiento global de  $23.3 \pm 11$  meses(5-36).

Tiempo medio libre de terapéutica endoscópica tras el tratamiento combinado de  $18 \pm 11.6$  meses(5-35).

No hubo ninguna complicación grave asociada.

**Conclusiones:** Con la terapia combinada, reducimos claramente la necesidad de sesiones endoscópicas para dilatación

### CORRESPONDENCIA

Alfonso Alcalde Vargas  
Servicio de Endoscopia digestiva  
Av Manuel Siurot s/n 41003 Sevilla  
Teléfono fijo: 955012257

alfonavsc@hotmail.com

de las estenosis refractarias, lo que supone una reducción del coste económico y de la carga de trabajo para las unidades de endoscopias, así como un gran beneficio para el paciente.

**Palabras clave:** Estenosis esofágicas benignas; Tratamiento con dilataciones endoscópicas; inyección intralesional de esteroides.

## Abstract

**Aim:** TTo determine the long-term effectiveness of treatment with intralesional steroids injections (ISIs) in benign esophageal strictures refractory to endoscopic dilatation.

**Material:** Retrospective study including 18 patients with refractory benign esophageal strictures from 2008 to 2012.

They were initially treated with intermittent endoscopic dilatation, and after its failure, they were treated with endoscopic dilation associated with intralesional triamcinolone injections in the 4 quadrants, in 0.5 cc aliquots, in 3 or 4 consecutive sessions.

We calculated the periodic dilation index (PDI), defined as the number of dilations per month, as well as the maximum esophageal diameter, both before and after the ISI.

**Results:** The study included 13 men (72.2%) and 5 women (27.8%), whose mean age was  $56.7 \pm 12$  (38-74).

Etiology: surgical anastomosis ( $n=11$ ), caustic anastomosis ( $n=3$ ), radiation anastomosis ( $n=3$ ) and peptic anastomosis ( $n=1$ ). Pneumatic dilatation was the most frequently used technique.

The number of dilations, before moving to the combined treatment program (dilatation plus ISI) was  $8.29 \pm 5.12$  (2-44) for  $10.1 \pm 11.8$  months (1-40).

The average number of sessions with combined treatment was  $3.7 \pm 1.4$  (2-7).

Comparing the two lines of treatment, we observed a significant reduction of the PDI with the combined treatment (0.92 vs 0.22;  $p=0.002$ ) as well as we achieved a reduction in the esophageal diameter (7.8 vs 13.2, with  $p=0.001$ ).

There was a global follow-up of  $23.3 \pm 11$  months (5-36).

The average time free of endoscopic therapy after treatment was of  $18 \pm 11.6$  months (5-35).

There were no serious complications associated.

**Conclusions:** The need for endoscopic sessions for the dilatation of refractory strictures was clearly reduced with the combined treatment, which means a reduction in costs, in the workload for endoscopy units and a greater benefit to the patient.

**Key words:** Benign esophageal strictures; endoscopic dilatation treatment; intralesional steroid injection.

## Introducción

La dilatación endoscópica es una modalidad eficaz y segura para el tratamiento de las estenosis esofágicas benignas. Sin embargo, un número significativo de los pacientes experimentan una recurrencia temprana y sintomática, precisando nuevas sesiones de dilatación a pesar del éxito inicial de la terapéutica endoscópica.

No existe una definición universalmente aceptada para la recurrencia de las estenosis esofágicas, aunque suele usarse la definición de Kochman ML<sup>1</sup>, definida como la restricción anatómica resultante del compromiso luminal cicatricial o debido a la fibrosis que conduce a los síntomas clínicos de la disfagia en ausencia de cualquier evidencia de inflamación en la endoscópica, lo cual puede suceder ya sea como resultado de una incapacidad para resolver con éxito el problema anatómico hasta un diámetro de 14 mm tras cinco sesiones en intervalos de 2 semanas (estenosis refractaria) o por incapacidad para mantener un diámetro luminal satisfactorio durante 4 semanas, una vez se alcanzó el diámetro de 14 mm (estenosis recurrente).

Para el tratamiento de estas estenosis refractarias se han postulado diversos tratamientos, entre ellos, la dilatación asociada a inyección intralesional de esteroides.

Esta terapéutica combinada he demostrado en estudios previos<sup>2-5</sup> un mejor manejo de estos pacientes, permitiendo espaciar las sesiones endoscópicas e incluso una resolución definitiva para dicha estenosis, lo cual se traduce en un menor coste económico para las unidades de endoscopia digestiva y por supuesto, un gran beneficio para el paciente.

## Materiales y métodos

Estudio retrospectivo de 18 pacientes con estenosis esofágicas benignas refractarias a tratamiento endoscópico con dilataciones, desde 2008 a 2012.

14 de los 18 pacientes, fueron tratados inicialmente con dilataciones endoscópicas intermitentes, y posteriormente pasaron al programa de dilatación endoscópica asociada a la inyección intralesional de esteroides. Los 4 restantes, se incluyeron inicialmente en el programa de dilatación asociada a inyección de esteroides.

Todos estos pacientes se han sometido a un ciclo de tratamiento con dilatación asociada a inyección intralesional de esteroides. Cada ciclo consta generalmente de 3 a 4 sesiones de dilatación mas inyección de esteroides según la respuesta a las sesiones previas, separadas generalmente en 2 semanas cada sesión.

Para las dilataciones, utilizamos dilatadores mecánicos, tipo tallos de Savary-Gilliard desde los 6mm hasta los 15 mm.

También se utilizaron dilatadores hidroneumáticos con balones de expansión radial controlada (ERC), balones de triple diámetro en un solo catéter, desde 6mm hasta 18mm.

Hay pacientes que durante el periodo de dilatación, se han tratado con los dos tipos de dilatadores expuesto anteriormente, y es lo que nosotros definimos como dilatación combinada

Estas dilataciones se realizaron de forma progresiva, agresiva y controlada. Decimos que son agresivas porque vamos progresando en el diámetro de los dilatadores hasta que objetivamos la presencia de sangre, bien en el tallo de Savary o bien en visión directa con el dilatador hidroneumático. Decimos que es controlada porque en ese momento, no progresamos mas en la dilatación.

Posteriormente a la dilatación, procedemos a la inyección intralesional de esteroides, con aguja de escleroterapia de 23G. Para ello, administramos una solución de triamcinolona acetónido ( 1ml) diluida en 5 cc de suero fisiológico, obteniendo una solución de 6 cc. A continuación, inyectamos dosis alícuotas de 1.5 cc de la solución en la zona de los desgarros, en sentido de proximal a distal.

El intervalo de tiempo libre de dilataciones así como el diámetro esofágico máximo conseguido se calculó en estos pacientes antes y después de recibir el tratamiento combinado de dilatación e inyección intralesional de esteroides

Para ello, calculamos el índice de dilatación periódica (IDP), definido como el número de dilataciones requeridas por mes, tanto antes como después de la inyección de esteroides.

Analizamos la posible asociación de estas dos terapias con la etiología de la estenosis esofágica, nivel de la estenosis, datos demográficos y la toma de inhibidores de la bomba de protones.

En cuanto al análisis estadístico, realizamos estadística descriptiva de las variables del estudio. Para ello usamos frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas son resumidas mediante  $Md \pm SD$  (media, desviación estándar) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico).

Las comparaciones entre medidas repetidas se han realizado mediante el test de Wilcoxon. Para el análisis de las variables cuantitativas según los distintas variables cuantitativas, se ha realizado la H de Kruskal-Wallis o U Mann-Whitney, según proceda.

El nivel de significación estadística, se estableció en  $p < 0.05$ . Los datos han sido analizados con el software IBM® SPSS® Statistics 19.

## Resultados

Serie de 18 pacientes (Tabla 1), 13 varones (72.2%) y 5 mujeres (27.8%), con una edad media de  $56.7 \pm 12$  (38-74), siendo la edad media al diagnóstico de la enfermedad causal de  $46 \pm 20$  años (3-67).

Tabla 1. Características de nuestro estudio.

Edad. mean $\pm$ SD, years (range)	<b>56.7<math>\pm</math>12 (38-74)</b>
Sexo (Varón / mujer)	<b>13/5</b>
Nivel estenosis (n, %)	
Proximal	<b>12 (66.6%)</b>
Medio	<b>3 (16.7%)</b>
Distal	<b>3 (16.7%)</b>
Etiología estenosis	
Péptica	<b>1 (5.6%)</b>
Caústica	<b>3 (16.7%)</b>
Anastomótica	<b>11 (61.1%)</b>
Radioterápica	<b>3 (16.7%)</b>
Pacientes con toma de IBP (n,%)	<b>15 (83.3%)</b>
Numero sesiones de dilatación previo a tratamiento combinado. mean $\pm$ SD (range)	<b>8.29 <math>\pm</math> 12.5 (2-44)</b>
Tiempo medio de dilataciones, meses	<b>10.1<math>\pm</math>11.8 (1-40)</b>
IDP previo inyección esteroides (mean $\pm$ SD)	<b>0.92 <math>\pm</math> 0.56</b>
Diámetro máximo conseguido previo inyección esteroides. Mean (Range) mm	<b>7.8 (4-11)</b>
Numero de sesiones con tratamiento combinado (mean $\pm$ SD)	<b>3.7 <math>\pm</math> 1.4 (2-7)</b>
IDP tras inyección esteroides (mean $\pm$ SD)	<b>0.22 <math>\pm</math> 0.15</b>
Diámetro máximo conseguido previo inyección esteroides. Mean (Range) mm	<b>13.28 (10-16)</b>
Éxito en el 1º ciclo de tratamiento combinado. n/N (%).	<b>12/18 (66.6%)</b>
Pacientes que requieren 2º ciclo tratamiento combinado (n/%)	<b>6 (33.3%)</b>
Tiempo entre 1ºciclo y 2º ciclo de tratamiento combinado. Mean (range). meses	<b>11 (3-30)</b>
Pacientes que requieren 3º ciclo tratamiento combinado (n/%)	<b>1 (5.6%)</b>
Seguimiento global, mean $\pm$ SD, meses (range)	<b>23.3<math>\pm</math>11.1 (5-36)</b>
Tiempo medio libre de terapéutica endoscópica tras tratamiento combinado. mean $\pm$ SD (range) en meses	<b>19.7 <math>\pm</math> 11.6 (5-35)</b>

En cuanto a la etiología de la estenosis esofágica, predomina la secundaria a anastomosis quirúrgica con 11 casos (61.1%), 3 casos tras tratamiento con radioterapia (16.7%), 3 casos tras ingesta de cáusticos (16.7%) y un caso (5.6%) de estenosis péptica. Diez (55.6%) de estos casos son de origen neoplásico.

El nivel de la estenosis fue predominantemente proximal (n=12) con 3 casos de localización media y otros 3 distales.

De los 18 pacientes del estudio, 14 (77.8%) se sometieron a dilataciones de forma intermitente antes de pasar a la línea de tratamiento de dilatación asociada a inyección intralesional de esteroides. El tiempo medio desde el diagnóstico de la enfermedad de base y desencadenante de la posterior estenosis esofágica es de 166 meses (3-780).

El tipo de dilatación más usado fue la neumática (42.8%) frente a la mecánica con tallos (28.6%) y la combinada (28.6%).

El número de dilataciones, antes de pasar al programa de dilatación e inyección de esteroides, fue de  $8.29 \pm 12.5$  (2-44), durante  $10.1 \pm 11.8$  meses (1-40).

El IDP es de  $0.92 \pm 0.56$  (0.16-2.2).

El diámetro esofágico máximo conseguido con la dilatación fue de 7.8mm (4-11).

La terapia endoscópica combinada (dilatación más inyección intralesional de esteroides) se inició tras 11.9 meses (2-40) del inicio de las dilataciones. El número medio de sesiones con tratamiento combinado fue de  $3.7 \pm 1.4$  (2-7).

En este caso, el IDP es de  $0.22 \pm 0.15$  (0.05-0.5), consiguiendo un diámetro esofágico máximo de 13.28 mm (10-16).

Seis pacientes (33.3%) requieren un segundo ciclo de dilatación asociada a inyección de esteroides, con una media de 2.17 (1-4) sesiones, lo cual ocurre a 11 meses (3-30) del primer ciclo de tratamiento de dilatación e inyección de esteroides. Destacar que 4 de ellos la estenosis esofágica aparece en el lugar de la anastomosis quirúrgica y los dos restantes son secundarias a radioterapia, teniendo los 6 pacientes como antecedente una neoplasia esofágica.

Solo uno de esos pacientes (5.6%) requirió un tercer ciclo de dilatación más inyección intralesional de esteroides (2 sesiones), a los 9 meses del segundo ciclo. Actualmente lleva 10 meses libre de nueva terapia endoscópica.

En los 5 restantes, el tiempo medio libre de terapia endoscópica es de 14.5 meses (5-25).

Tras la terapia combinada de dilatación más inyección intralesional de esteroides, el seguimiento global de los pacientes es de  $23.3 \pm 11.1$  meses (5-36), con un tiempo medio libre de terapéutica endoscópica es de  $19.7 \pm 11.6$  meses (5-35).

El 83.3% de los pacientes (n=15) consumieron inhibidores de la bomba de protones durante el tiempo que duró la terapia endoscópica.

Al comparar las dos líneas de tratamiento, observamos que hay una reducción significativa del IDP ( $0.92$  vs  $0.22$ ;  $p=0,002$ ), así como del diámetro esofágico máximo conseguido ( $7.8$  vs  $13.2$ , con una  $p=0,001$ ) sin hallar asociación con ninguna de las variables estudiadas.

Ningún paciente ha presentado complicaciones con el tratamiento combinado.

## Discusión

La recurrencia de estenosis esofágicas benignas siguen representando actualmente un considerable problema, ya que suponen una importante carga de trabajo y de gasto de recursos para las unidades de endoscopia.

Las estenosis esofágicas simples, son estenosis rectas, simétricas y con un diámetro luminal que permite el paso del endoscopio, y que generalmente son secundarias a patología péptica, anillos de Schatzki o bandas fibróticas tras la inyección de agentes esclerosantes<sup>6</sup>.

Estas estenosis pépticas son las más frecuentes, en torno a un 60-70% de las estenosis<sup>7</sup>, las cuales tienen una alta tasa de respuesta inicial, aunque aproximadamente la mitad de ellas van a precisar una nueva dilatación en un año<sup>8</sup> y hasta dos terceras partes de estos pacientes precisarán dilataciones posteriores<sup>8</sup>.

Entre los posibles factores predictores, parece relacionarse con la acidez gástrica y la presencia de hernia de hiato (sobre todo si es mayor de 5 cm)<sup>9</sup>. De hecho, el uso de inhibidores de la bomba de protones puede reducir la tasa de recidiva de la estenosis en 30% en un período de 1 año<sup>10</sup>.

En cambio, las estenosis esofágicas complejas son aquellas estenosis tortuosas, largas y con un diámetro luminal inferior a 12 mm,<sup>6</sup> generalmente secundarias a la ingesta de cáusticos, radioterapia, estenosis de la anastomosis quirúrgica o terapia fotodinámica.

Las estenosis complejas requieren más sesiones de dilatación y tienen mayores tasas de recurrencia<sup>9</sup>.

No existe una recomendación universal para el manejo de las estenosis esofágicas refractarias, existiendo actualmente diversas opciones terapéuticas, como por ejemplo la incisión endoscópica<sup>11</sup>, colocación de stent metálicos autoexpandibles<sup>8</sup>, stent plásticos<sup>13</sup>, o biodegradables<sup>14</sup>, la cirugía endoscópica<sup>15</sup> y la terapia con inyección intralesional de esteroides.

Con esta terapia combinada, se reduce claramente la necesidad de sesiones endoscópicas para dilatación de estas estenosis refractarias, lo que supone una reducción del coste económico y de la carga de trabajo para las unidades de endoscopias. Así, en nuestro trabajo hemos visto que el número de sesiones medio con dilatación era de 8.2 durante un tiempo medio de 10 meses, en cambio, con un período de seguimiento de casi dos años, solo se precisaron 3.7 sesiones con el tratamiento

Tabla 2. Comparativa de estudios con utilización de esteroides intralesionales.

	n	Etiología de la estenosis	IPD pre y post esteroides intralesionales	Numero máximo de sesiones dilatación + inyección esteroides	Seguimiento (meses)
Rupp 1995 <sup>3</sup>	43	Péptica	0.25 – 0.07	5	13
Kochhar 1999 <sup>2</sup>	14	Caustica	1.67 – 0.32	3	10.5
Kochhar 2002 <sup>5</sup>	71	Mixta	0.92 – 0.42	4	8.1
Altintas 2004 <sup>4</sup>	10	Mixta	0.71 – 0.28	1	24
Current study	18	Mixta	0.92 – 0.22	7	23

combinado. Expresado de otra forma, nuestro IDP descendió desde 0.92 a 0.22 ( $p=0.002$ ) con el tratamiento combinado.

Además, y lo mas importante, es que mientras que en el primer grupo nunca presentaron tiempo libre de síntomas por la reestenosis, en el grupo de tratamiento combinado presenta un tiempo medio libre de síntomas y de necesidad de nueva terapéutica endoscópica de año y medio.

Estos resultados se correlacionan con los de otros estudios, como vemos en la [tabla 2](#).

Por otro lado, en nuestro estudio hemos visto como el uso de esteroides intralesionales aumenta de forma significativa el diámetro esofágico en comparación con la dilatación aislada (7.8 mm vs 13.2 mm;  $p=0.001$ ).

Este mayor diámetro esofágico conseguido podría explicarse por el mecanismo de acción de los esteroides intralesionales, ya que interfieren en la síntesis de colágeno, fibrosis y procesos de cicatrización crónica<sup>16</sup>, evitando así la reestenosis tras la dilatación.

No hay consenso en cuanto al número de inyecciones que se deben de administrar.

Nosotros hemos llevado a cabo una media de 3 sesiones con inyección de esteroides, similar a estudios como el de Kochhar et al<sup>2</sup> o Rupp<sup>3</sup> con hasta 4 y 5 sesiones respectivamente, si bien, uno de nuestros pacientes llegó a recibir hasta 7 sesiones, dado que presentó recaídas tras el primer y segundo ciclo de tratamiento combinado. Hasta en 13 ocasiones se llegó a administrar el tratamiento combinado en un paciente de la serie de Gandhi et al<sup>17</sup>. Este mayor número de inyecciones intralesionales que han recibido algunos pacientes no se ha asociado con mayor numero de complicaciones.

En cambio, Ramage<sup>18</sup> y Altintas<sup>4</sup> solo administran la inyección de esteroides en una sesión obteniendo también buenos resultados, aunque su seguimiento a largo plazo es menor. En el estudio de Altintas et al<sup>4</sup>, el 50% de los pacientes precisan redilatación tras la sesión de inyección intralesional de esteroides.

El numero de sesiones con tratamiento combinado es mayor en nuestro estudio porque también tenemos un mayor seguimiento.

Es a los 11 meses cuando 6 de nuestros pacientes requieren un segundo ciclo de tratamiento y la media de seguimiento en los estudios comparados ([Tabla 2](#)), oscila entre 8-13 meses. Por tanto, si estos estudios tuvieran un seguimiento mas largo probablemente también precisarían mas sesiones de tratamiento combinado.

Destacar que en los últimos años, la colocación temporal de stents esofágicos es cada vez mas utilizada en estas estenosis benignas, basándose en que esa dilatación prolongada reduce el riesgo de reestenosis.

Una limitación de las prótesis metálicas parcialmente cubiertas es la dificultad para su retirada por la formación de tejido de granulacion, mientras que una limitación significativa de las totalmente cubiertas es el alto índice de migración. Estas limitaciones son menores en el caso de stent biodegradables, aunque su tasa de éxito, inferior al 50%<sup>19</sup>, también es menor que las conseguidas con la inyección intralesional de esteroides.

En un estudio reciente, Hirdes MMC et al<sup>14</sup> muestran un éxito del 25% con una mediana de seguimiento de 3 meses.

Otro dato a considerar en el uso de las prótesis, es que en los casos de localización a nivel de esófago proximal, el resultado es menos exitoso

Por todo ello, a nuestro parecer, deberían considerarse como una opción terapéutica en caso de refractariedad a la terapia combinada de dilatación y esteroides intralesionales, dado los mejores resultados del tratamiento combinado y su menor coste, aunque se necesitarían estudios comparativos para poder confirmar esta observación.

En conclusión, con la terapia combinada reducimos claramente la necesidad de sesiones endoscópicas en las estenosis esofágicas benignas refractarias. Tras un seguimiento medio de 2 años, la terapia combinada ha conseguido un tiempo libre de terapéutica endoscópica de año y medio en nuestros pacientes, lo que se supone un menor coste económico y un mayor beneficio para el paciente.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Kochman ML, McClave SA, Boyce HW. The refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 474-475
2. Kochhar R, Ray JD, Sriram PV, Kumar S, Singh K. Intralesional steroids augment the effects of endoscopic dilation in corrosive esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 509-513
3. Rupp T, Earle D, Ikenberry S, Lumeng L, Lehman G. Randomized trial of Savary dilation with/without intralesional steroids for benign gastroesophageal reflux strictures. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 357
4. Altintas E, Kacar S, Tunc B, Sezgin O, Parlak E, Altiparmak E, Saritas U, Sahin B. Intralesional steroid injection in benign esophageal strictures resistant to bougie dilation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 1388-1391
5. Kochhar R, Makharia GK. Usefulness of intralesional triamcinolone in treatment of benign esophageal strictures. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 829-834
6. Lew RJ, Kochman ML. A review of endoscopic methods of esophageal dilation. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 117-126
7. Spechler SJ. AGA technical review on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus. *Gastroenterology* 1999;117:233-54
8. Patterson DJ, Graham DY, Smith JL, et al. Natural history of benign esophageal stricture treated by dilatation. *Gastroenterology* 1983;85:346-50.
9. Said A, Brust DJ, Gaumnitz EA, Reichelderfer M. Predictors of early recurrence of benign esophageal strictures. *Am J Gastroenterol*. 2003 Jun;98:1252-6.
10. Smith PM, Kerr GD, Cockel R, et al. A comparison of omeprazole and ranitidine in the prevention of recurrence of benign esophageal stricture. Restore Investigator Group. *Gastroenterology* 1994;107:1312-8
11. DiSario JA, Pedersen PJ, Bichiş-Canoutas C, Alder SC, Fang JC. Incision of recurrent distal esophageal (Schatzki) ring after dilation. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 244-248
12. Fiorini A, Fleischer D, Valero J, Israeli E, Wengrower D, Goldin E. Self-expandable metal coil stents in the treatment of benign esophageal strictures refractory to conventional therapy: a case series. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 259-262
13. Radecke K, Gerken G, Treichel U. Impact of a self-expanding, plastic esophageal stent on various esophageal stenoses, fistulas, and leakages: a single-center experience in 39 patients. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 812-818
14. Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, Vleggaar FP. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study. *Endoscopy*. 2012 Jul;44:649-54
15. Beilstein MC, Kochman ML. Endoscopic incision of a refractory esophageal stricture: novel management with an endoscopic scissors. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 623-625
16. Ashcraft KW, Holder TM. The experimental treatment of esophageal strictures by intralesional steroid injections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 58: 685-691
17. Gandhi RP, Cooper A, Barlow BA. Successful management of esophageal strictures without resection or replacement. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 745-749;
18. Ramage JJ Jr, Rumalla A, Baron TH, Pochron NL, Zinsmeister AR, Murray JA, Norton ID, Diehl N, Romero Y. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of endoscopic steroid injection therapy for recalcitrant esophageal peptic strictures. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2419-2425
19. Repici A, Vleggaar FP, Hassan C et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 72 : 927 – 34

# NUEVO

**VICTRELIS**  
(boceprevir)

## TRIUNFE CON VICTRELIS

más peginterferón alfa y ribavirina (PR)  
en el tratamiento de la infección crónica por  
el Virus de la Hepatitis C G1\* en comparación  
con PR en monoterapia<sup>1,2</sup>



### 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 neurolepticos.

#### **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 <sup>†</sup> )		ACCIÓN
	En la semana de tratamiento 8	En la semana de tratamiento 24	
<b>Pacientes que no han recibido tratamiento previamente</b>	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)
<b>Pacientes que no han recibido tratamiento previamente</b>	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.
<b>Pacientes que han fracasado al tratamiento previo</b>	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. <sup>†</sup>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
<b>ANTIINFECIOSOS</b>		
Antifúngicos		
<b>Ketoconazol</b> (ketoconazol 400 mg dos veces al día + VICTRELIS 400 mg en dosis única) Itraconazol, posaconazol, voriconazol	boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 41% boceprevir C <sub>min</sub> N/A No estudiada	Se debe tener precaución cuando boceprevir se combina con ketoconazol o antifúngicos azólicos (itraconazol, posaconazol, voriconazol).
Antirretrovirales		
<i>Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)</i>		
<b>Tenofovir</b> (tenofovir 300 mg al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↔ 8%** boceprevir C <sub>max</sub> ↔ 5% boceprevir C <sub>min</sub> ↔ 8% tenofovir AUC ↔ 5% tenofovir C <sub>max</sub> ↑ 32%	No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS ni de tenofovir.
<i>Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)</i>		
<b>Efavirenz</b> (efavirenz 600 mg al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↔ 19%** boceprevir C <sub>max</sub> ↔ 8% boceprevir C <sub>min</sub> ↓ 44% efavirenz AUC ↔ 20% efavirenz C <sub>max</sub> ↔ 11%	Las concentraciones mínimas de VICTRELIS disminuyeron cuando se administró con efavirenz. No se ha estudiado directamente cuáles son las consecuencias clínicas de esta disminución de las concentraciones mínimas de VICTRELIS observada.
<i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IP)</i>		
<b>Ritonavir</b> (ritonavir 100 mg al día + VICTRELIS 400 mg tres veces al día)	boceprevir AUC ↔ 19% boceprevir C <sub>max</sub> ↓ 27% boceprevir C <sub>min</sub> ↔ 4%	Actualmente no se dispone de datos con ritonavir como refuerzo en combinación con inhibidores de la proteasa. En teoría, no se espera que la combinación de boceprevir con IP/ritonavir produzca interacciones clínicamente significativas. Sin embargo, a la espera de datos adicionales, se prestará especial atención si boceprevir se administra simultáneamente con inhibidores de la proteasa del VIH/ritonavir.
<i>Inhibidor de la integrasa</i>		
<b>Raltegravir</b>	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.
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
<b>Drospirenona/Etinilestradiol:</b> (drospirenona 3 mg al día + etinilestradiol 0,02 mg al día + VICTRELIS 800 mg tres veces al día)	drospirenona AUC ↑ 99% drospirenona C <sub>max</sub> ↑ 57% etinilestradiol AUC ↓ 24% etinilestradiol C <sub>max</sub> ↔ (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.
<b>SEDANTES</b>		
<b>Midazolam</b> (administración oral) (4 mg en dosis oral única + VICTRELIS 800 mg tres veces al día) <b>Triazolam</b> (administración oral)	midazolam AUC ↑ 430% midazolam C <sub>max</sub> ↑ 177% (inhibición de CYP3A4/5) Interacción no estudiada (inhibición de CYP3A4/5)	Está contraindicada la administración simultánea de midazolam y triazolam oral con VICTRELIS (ver sección 4.3).
<b>Alprazolam, midazolam, triazolam</b> (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		
<b>Estatinas</b> (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.
<b>Metadona</b>	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 clínicos<sup>1</sup> y <sup>2</sup>

Clasificación por órganos o sistemas	REACCIONES ADVERSAS
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes	Bronquitis*, celulitis*, herpes simple, gripe, infecciones fúngicas orales, sinusitis
Poco frecuentes:	Gastroenteritis*, neumonía*, infección estafilocócica*, candidiasis, infección de oído, infección cutánea por hongos, nasofaringitis, onicomicosis, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección cutánea, infección del tracto urinario
Raras:	Epiglotitis*, otitis media, septicemia
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)</b>	
Raras:	Neoplasia de tiroides (nódulos)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes	Anemia*, neutropenia*
Frecuentes	Leucopenia*, trombocitopenia*
Poco frecuentes:	Diátesis hemorrágica, linfadenopatía, linfopenia
Raras:	Hemólisis
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Raras:	Sarcoidosis*, porfiria no aguda
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes:	Bocio, hipotiroidismo
Poco frecuentes:	Hipertiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes	Disminución del apetito*
Frecuentes:	Deshidratación*, hiperglucemia*, hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Poco frecuentes:	Hipocaliemia*, trastornos del apetito, diabetes mellitus, gota, hipercalcemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
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
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
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
<b>Trastornos oculares</b>	
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
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Acúfenos
Poco frecuentes:	Sordera*, molestias en el oído, audición alterada
<b>Trastornos cardiacos</b>	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia*, arritmia, trastornos cardiovasculares
Raras:	Infarto agudo de miocardio*, fibrilación auricular*, arteriopatía coronaria*, pericarditis*, derrame pericárdico
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hipotensión*, hipertensión
Poco frecuentes:	Trombosis venosa profunda*, rubor, palidez, frialdad periférica
Raras:	Trombosis venosa
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
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
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Diarrea*, náuseas* vómitos*, sequedad de boca, disgeusia,
Frecuentes:	Dolor abdominal*, dolor abdominal superior*, estreñimiento*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hemorroides*, molestias abdominales, distensión abdominal, molestias anorrectales, estomatitis aftosa, queilitis, dispesia, flatulencia, glosodinia, úlceras bucales, dolor oral, estomatitis, trastornos dentales
Poco frecuentes:	Dolor abdominal inferior*, gastritis*, pancreatitis*, prurito anal, colitis, disfagia, decoloración de las heces, deposiciones frecuentes, hemorragia gingival, dolor gingival, gingivitis, glositis, sequedad labial, odinofagia, proctalgia, hemorragia rectal, hipersecreción salival, sensibilidad dental, decoloración de la lengua, úlceras linguales
Raras:	Insuficiencia pancreática

<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes:	Hiperbilirubinemia
Raras:	Colecistitis*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
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
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
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
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Polaquiuria
Poco frecuentes:	Disuria, nicturia
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
Poco frecuentes:	Amenorrea, menorragia, metrorragia
Raras:	Aspermia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
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
<b>Exploraciones complementarias</b>	
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 <sup>1</sup> Dado que VICTRELIS se receta con peginterferón alfa y ribavirina, consultar las fichas técnicas respectivas de peginterferón alfa y ribavirina <sup>2</sup> No se incluyen reacciones en el lugar de administración ya que VICTRELIS se administra por vía oral.

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

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

# ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON ANEMIA MICROCÍTICA DERIVADOS DESDE CONSULTAS DE HEMATOLOGÍA: RENTABILIDAD DE LA ENDOSCOPIA.

R.M. Gálvez-Fernández, F. Padilla-Ávila, A. García-Robles, S. Jamal-Ismail, E. Cabrera-González, E. Baeyens-Cabrera

Centro Hospitalario de Jaén

## Resumen

**Introducción y objetivos:** La anemia es una de las causas más frecuentes de consulta clínica, siendo las microcíticas las que con mayor frecuencia se derivan a consulta de aparato digestivo con objeto de filiar su origen. El objetivo de este estudio es conocer las características clínicas de estos pacientes así como observar los hallazgos endoscópicos que con más frecuencia acontecen en los mismos.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo donde se incluyeron pacientes diagnosticados de anemia microcítica, sin clínica digestiva, derivados desde consulta de Hematología a consulta de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de Jaén, para estudio desde Marzo 2010 hasta Diciembre 2011.

**Resultados:** Se incluyeron 71 pacientes, 21 hombres y 50 mujeres, de edad media de  $63 \pm 14.9$  años. La hemoglobina media de estos pacientes era de  $10.88 \pm 1.36$  g/dl y precisaron transfusión sanguínea el 8.5%. El 59.6% de pacientes tomaban fármacos potencialmente lesivos (31%) y/o padecían patología de

base (40%) que podría explicar causa de su anemia. Se encontró algún hallazgo endoscópico en 80.3% casos. En EDA se encontraron hallazgos patológicos en 70.4% casos. Se realizó test ureasa para filiar *Helicobacter pylori* en 30% casos, siendo positivo en la mitad de ellos. En esófago lo más frecuente fue la hernia de hiato (31%) y varices (4.2%), encontrándose más de un hallazgo en 9.9% casos, siendo lo más frecuente esofagitis y hernia de hiato o incompetencia cardial, mientras que la exploración fue normal en 49.3 % de las exploraciones. En estómago lo más común fueron las gastritis agudas o LAMG (19.7%), gastritis crónicas (9.9%) y neoformación (4.2%), visualizándose varios hallazgos en 5.7% casos siendo la asociación más común gastritis crónica y pólipos y/o angiodisplasias, mientras que la normalidad alcanzó un 56.3 % de las exploraciones. En duodeno el hallazgo más frecuente fueron las lesiones agudas en 7% y úlceras y neoformación en 1.4%, siendo la exploración normal hasta en el 85 % de los casos. En colonoscopia, se visualizaron hallazgos patológicos en el 54.9% casos. El hallazgo más frecuente fueron pólipos (12.7%) seguido divertículos (8.5%), encontrándose otros hallazgos (18.5%) siendo más comunes los signos inflamatorios seguidos de angiodisplasias y hemorroides internas, visualizando varias entidades en 15.5% casos, siendo más común la combinación pólipos y signos inflamatorios.

**Conclusiones:** La realización de EDA y/o colonoscopia está indicada en todo paciente con anemia microcítica para filiar el origen de esta, siempre que se hayan descartado otras posibles causas, no obstante la rentabilidad de estas exploraciones sería mayor si se seleccionaran correctamente los pacientes (clínica, antecedentes familiares, personales, etc).

### CORRESPONDENCIA

Roque Miguel Galvez Fernandez  
Avd Cervantes Nº 6 Portal 2 1º B  
Álora (Málaga) 29500

roque\_galfer5@hotmail.com

**Palabras clave:** anemia microcítica, endoscopia digestiva alta, colonoscopia, etiología digestiva.

## Abstract

**Introduction and aims:** Anemia is one of the most common reasons for presenting, being microcytic anemia the type most commonly referred to the gastroenterology service in order to identify its origin. The aim of this study was to determine the clinical characteristics of these patients and to analyze the endoscopic findings occurring most frequently.

**Material and approaches:** Observational, descriptive, retrospective study including patients diagnosed with microcytic anemia without gastrointestinal manifestations, referred from the Hematology Service to the Gastroenterology Service at the Jaen Hospital Complex, under study from March 2010 to December 2011.

**Results:** The study included 71 patients, 21 men and 50 women, whose mean age was  $63 \pm 14.9$ . The mean hemoglobin concentration in these patients was  $10.88 \pm 1.36$  g/dl and 8.5% of them required blood transfusion. 59.6% of patients were taking potentially harmful drugs (31%) and/or had an underlying disease (40%) that could be the reason for their anemia. In 80.3% of cases endoscopic findings were found. GI endoscopy showed pathological findings in 70.4% cases. In order to identify the origin of *Helicobacter pylori*, urease tests were performed in 30% of cases, half of them being positive. The most common findings in the esophagus were hiatal hernia (31%) and varices (4.2%). In 9.9% of cases there was more than one finding, the most frequent one being esophagitis and hiatal hernia or cardiac incompetence, while the examination was normal in 49.3% of cases. The most common findings in the stomach were acute gastritis or AGML (19.7%), chronic gastritis (9.9%) and neoplasm (4.2%). In 5.7% of cases there was more than one finding, being the most common association chronic gastritis and polyps and/or angiodysplasia, while examinations were normal in 56.3% of cases. The most common findings in the duodenum were acute lesions (7%) and ulcers and neof ormation (1.4%), the examinations being normal in up to 85% of cases. In colonoscopy, pathological findings were observed in 54.9% cases. The most common findings were polyps (12.7%), followed by diverticula (8.5%) and other findings (18.5%), the most common among the latter being inflammatory signs followed by angiodysplasia and internal hemorrhoids. Multiple entities were observed in 15.5% of cases, the most common combination being polyps and inflammatory signs.

**Conclusions:** The performance of GI endoscopy and/or colonoscopy is indicated in all patients with microcytic anemia, provided that other causes are ruled out, however the yield of these scans would be higher if patients were correctly selected (clinical manifestations, family and personal history, etc.).

**Key words:** microcytic anemia, upper gastrointestinal endoscopy, colonoscopy, gastrointestinal etiology.

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud se define como anemia a la disminución en la concentración de la hemoglobina intraeritrocitaria. La misma varía según el sexo, la edad y las condiciones ambientales<sup>1, 2</sup>. La concentración de hemoglobina (Hb) mide la saturación del transportador de oxígeno en la sangre completa. Los valores pueden ser expresados como gramos de hemoglobina por 100 ml de sangre total (g / dl) o por litro de sangre (g / L). Se están realizando estudios para determinar niveles de hemoglobina de una manera menos invasiva incluso permitiría la monitorización continua de este parámetro. El Hematocrito (Hto) es el porcentaje de una muestra de sangre total ocupado por glóbulos rojos intactos<sup>3</sup>. Según la OMS se considera anemia a valores de Hemoglobina y hematocrito, menores a 13 g/dl y 39 % en hombres, y 12 g/dl y 36 % en mujeres, aunque recientemente se consideran los mismos valores para hombres siendo más estrictos para el sexo femenino donde se sitúa el corte de Hb en 11,6 g/dl<sup>4, 5</sup>. Además estos valores pueden variar ligeramente con la edad e incluso con la raza siendo menos permisivos en personas mayores y en la raza negra, e incluso los niveles normales pueden ser distintos en determinadas condiciones vitales como pueden ser el embarazo y los pacientes hospitalizados<sup>5</sup>.

Las anemias se pueden clasificar en función del tamaño y cromía del hematíe determinado por VCM y HCM. Para este trabajo es más interesante la clasificación por VCM de las anemias y por tanto es a la que nos vamos a referir. De esta manera podemos clasificarlas en: Normocítica (VCM 80-100 fl), Macroscítica (VCM > 100 fl), Microscítica (VCM < 80 fl)<sup>6</sup>.

La Prevalencia de las anemias se encuentra infraestimada puesto que suele cursar de manera silente en casos de anemias leves y sin otra sintomatología acompañante, no obstante oscila desde un 60% en países subdesarrollados a un 15-20% en desarrollados, siendo la más frecuente las carenciales en países subdesarrollados y viéndose afectados en mayor medida mujeres y niños, mientras que en zonas desarrolladas las más frecuentes suelen ser las microscíticas y ferropénicas viéndose afectadas sobretodo las mujeres, máxime si se encuentran embarazadas así como las personas mayores de 65 años<sup>7, 8</sup>.

Las consecuencias clínicas de las anemias van a depender del grado de la misma así como de la velocidad de instauración. De esta manera puede oscilar desde una astenia y palidez mucocutánea leve hasta taquicardia, hipovolemia, letargia, confusión y shock hipovolémico e incluso angina de pecho o IAM en caso de anemias graves y de instauración rápida. Otros síntomas incluyen disnea de esfuerzo, disnea de reposo, en diversos grados de fatiga, y los signos y síntomas del estado hiperdinámico, tales como pulsos de delimitación, palpitaciones, y acúfenos<sup>6, 9</sup>.

Debido a que el objeto del este estudio son las anemias microscíticas de ahora en adelante nos referiremos a ella, y para comenzar vamos a clasificarlas atendiendo a la etiología en 4 grandes grupos:

1. En las talasemias y hemoglobinopatías la anemia es consecuencia de la disminución o alteración en la síntesis de las cadenas de globina. Atendiendo si la alteración en la síntesis de las globinas es en la cadena alfa o beta se pueden clasificar en alfa-talasemias y beta-talasemia mayor y menor. Además existen distintos tipos de hemoglobinopatías como mayor proporción de síntesis de hemoglobina H o E o la hemoglobinopatía de Lepore. El diagnóstico de este tipo de anemias se realiza por analítica y el de conformación es por inmunoelectroforesis<sup>10, 11</sup>.

2. En las anemias sideroblásticas es consecuencia de la alteración en la síntesis del grupo hemo. Estas se pueden clasificar en:

- Anemias sideroblásticas congénitas.
- Anemias sideroblásticas adquiridas:

Idiopática

Fármacos y químicos: plomo, etanol, tuberculostáticos, cloramfenicol, citostáticos

Complicaciones de otras enfermedades Hematológicas: anemias hemolíticas crónicas, mielofibrosis, etc.

Neoplásicas: linfoma.

Inflamatorias: artritis reumatoide.

Metabólicas: uremia, mixedema.

Anemia grave asociada a infección, inflamación o proceso maligno.

Para el diagnóstico de presunción se solicita un estudio hematimétrico y para el diagnóstico de certeza se emplea el estudio de médula ósea<sup>10</sup>.

3. En las anemias ferropénicas es por deficiencia de hierro. Es el tipo más frecuente de las anemias microcíticas y esta carencia puede ser debida a varias causas:

- Ingesta de hierro disminuida: sobre todo en la infancia.
- Disminución de la absorción de hierro:

Síndrome de malabsorción: Enfermedad celíaca, síndrome de Whipple, linfangiectasia, sobrecrecimiento bacteriano, atrofia gástrica.

Resección gástrica, resección o bypass intestinal.

Medicamentos: IBPs, anti-H2, antiácidos.

Dieta rica en fibra: sobre todo en vegetarianos, compuestos fenólicos del té, café y soja.

- Aumento de las necesidades de hierro: Embarazo, Hemólisis intravascular.

- Pérdida sanguínea:

Gastrointestinal: úlcera péptica, varices esofágicas, procesos malignos, helmintiasis, alteraciones vasculares, uso crónico de AINEs etc.

Genitourinarias: pérdida menstrual, fibromas uterinos, neoplasias malignas.

Otras: hemoptisis recurrente, atrapamiento de sangre en el equipo de diálisis<sup>6, 10</sup>.

En cuanto al diagnóstico el estudio del metabolismo del hierro permite no sólo hacer el diagnóstico diferencial entre ferropenia y rasgo talasémico, sino también con las anemias sideroblásticas y la anemia de los trastornos crónicos. La sideremia presenta valores en sangre marcadamente fluctuantes y también puede estar descendida en la anemia de los trastornos crónicos, por lo que no es útil para el diagnóstico diferencial. La transferrina y la saturación de la transferrina, aunque más útiles que el hierro sérico, tienen también sensibilidad baja, ya que sufren modificaciones en algunos estados como el embarazo y con la ingesta de ciertos fármacos. La ferritina sérica es un marcador apropiado para estimar el depósito de hierro en el organismo, y es uno de los parámetros de elección para el inicio del estudio de esta patología; valores de ferritina por encima de 100 ng/ml descartarían la deficiencia de hierro mientras que por debajo de 15 ng/ml la especificidad es del 99% para el diagnóstico de ferropenia. La sensibilidad, por el contrario, es marcadamente inferior (59%), debido a que la ferritina es un reactante de fase aguda. Se ha tomado el valor de 45 ng/ml como límite para llegar a la óptima relación sensibilidad/especificidad. Así, entre 45 ng/ml y 100 ng/ml resulta difícil diferenciar si la ferritina representa los niveles reales de depósito del hierro o está elevada a consecuencia de un proceso inflamatorio sistémico. En estas situaciones resultaría útil la determinación del nivel plasmático del receptor soluble de transferrina (que no se modifica por los procesos inflamatorios) y la relación entre éste y la ferritina: el índice R-Tfs/ferritina. Un resultado elevado apoya el diagnóstico de ferropenia<sup>12-14</sup>.

4. En la anemia de los trastornos crónicos es la "mala utilización" del hierro: esta suele ser normocítica aunque de manera ocasional podemos encontrar VCM bajos en pacientes con patologías crónicas que provocan anemia<sup>10</sup>.

En cuanto al tratamiento de las anemias microcíticas será principalmente el tratamiento de la patología de base e incluso si es necesario la transfusión de hemoderivados. Además en el caso especial de las ferropénicas se intentará reponer los depósitos férricos con la administración de sulfato ferroso, ya sea mediante administración oral o intravenosa.

El papel del Facultativo Especialista de Área en Aparato Digestivo en el estudio de las anemias microcíticas aparece cuando quiere identificarse la etiología de las anemias ferropénicas crónicas, para descartar alguna de las causas comentadas anteriormente, así como en el contexto de anemias por trastornos crónicos como puede aparecer en enfermos de enfermedad inflamatoria crónica intestinal o cirrosis hepática avanzada<sup>6, 15</sup>.

Debido a lo comentado anteriormente se plantea esta investigación con el objetivo de dilucidar las características clínicas de estos pacientes así como los hallazgos endoscópicos que con mayor frecuencia acontecen como resultado de la búsqueda etiológica.

### Material y métodos

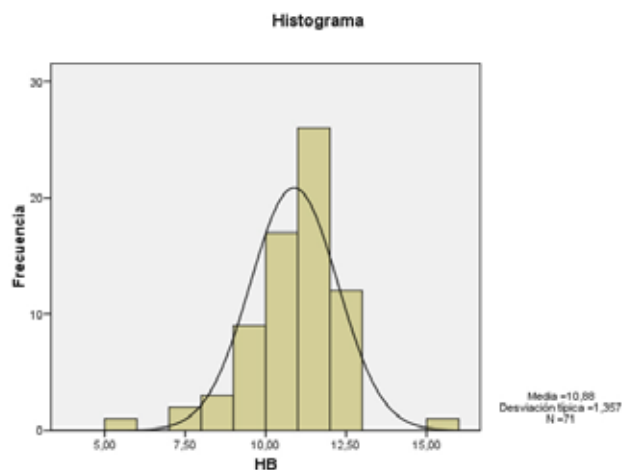
Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron pacientes diagnosticados de anemia microcítica, entendiéndose como aquellos que en el momento de evaluación en las consultas externas de UGC de Hematología presentaban, en caso del sexo masculino una hemoglobina menor de 13 g/dl y/o un hematocrito menor a 39%, y en caso de sexo femenino una hemoglobina menor a 12 g/dl y/o un hematocrito menor a 36%, y en ambos sexos que presentaran un volumen corpuscular medio (VCM) menor de 80 fl. Además de este criterio los pacientes eran derivados a las consultas externas de UGC de Aparato digestivo sin que previa o actualmente presentaran un síndrome constitucional evidente ni clínica digestiva, ya sea de tipo malabsortivo (pesadez, distensión abdominal, diarreas, etc) o de tipo pérdidas digestiva, ya sea de manera evidente (rectorragia, melenas, hematoquecia) u oculta. Tras ser valoradas en la unidad de Endoscopias Digestivas, del Complejo Hospitalario de Jaén se solicitaron endoscopia digestiva alta (EDA) y colonoscopia. Para la presente investigación se seleccionaron a todos los pacientes derivados desde Marzo del 2010 hasta Diciembre del 2011 a la Unidad de Endoscopias Digestivas con la petición de EDA y colonoscopia con el fin de averiguar el origen de la anemia microcítica.

### Resultados

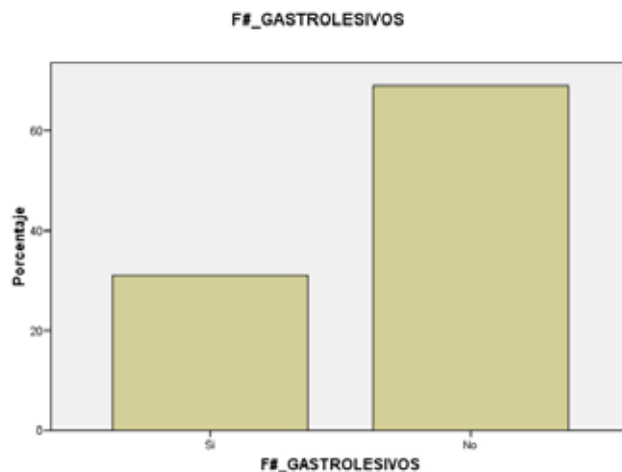
Se incluyeron 71 pacientes, 21 hombres y 50 mujeres, cuya media de edad se encontraba en  $63 \pm 14.9$  años. La hemoglobina media de estos pacientes era de  $10.88 \pm 1.36$  g/dl y precisaron transfusión de algún tipo de hemoderivado en el 8.5% de los casos (Figura 1). Además el 59.6% de los pacientes contaban en sus antecedentes personales que tomaban fármacos potencialmente lesivos (31% de los casos) del tipo AINES o AAS (Figura 2), y/o padecían patología de base (40% de los casos) que podría explicar la causa de su anemia (Figura 3).

Se encontró algún hallazgo endoscópico en el 80.3% de los casos. En EDA se encontraron hallazgos patológicos en el 70.4% de los casos. Además se realizó test ureasa para filiar la presencia de Helicobacter pylori en el 30% de los casos, obteniéndose un resultado positivo en la mitad de ellos. Si los hallazgos de la EDA los dividimos en los distintos órganos anatómicos que podemos explorar obtenemos los siguientes resultados:

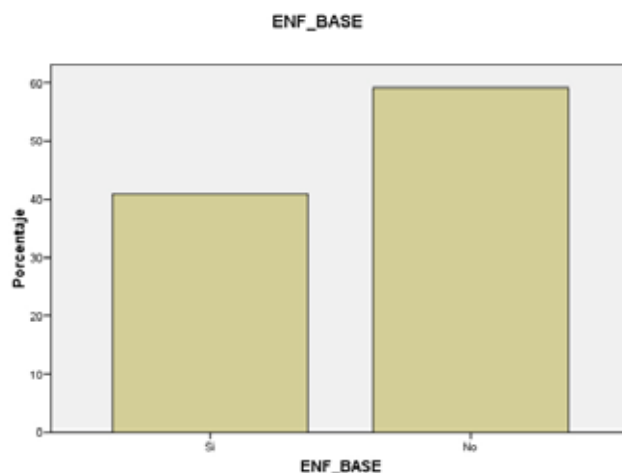
A nivel de esófago lo más frecuente fue la hernia de hiato en un 31% de los paciente y varices esofágicas en el 4.2% de las exploraciones, observándose más de un hallazgo en un 9.9% de los casos, siendo lo más frecuente esofagitis y hernia de hiato o incompetencia cardial (Figura 4).



**Figura 1** Niveles Hemoglobina.

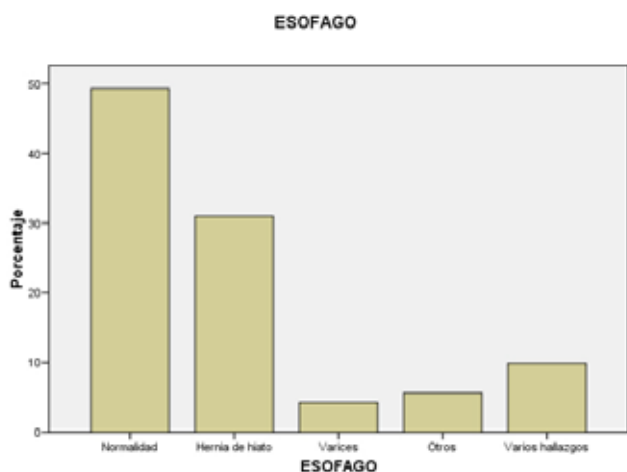


**Figura 2** Toma de fármacos gastrolesivos.

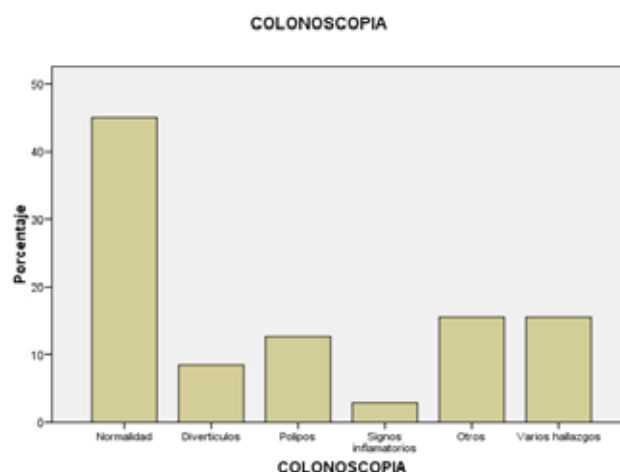


**Figura 3** Patología de base que explicaría la anemia.

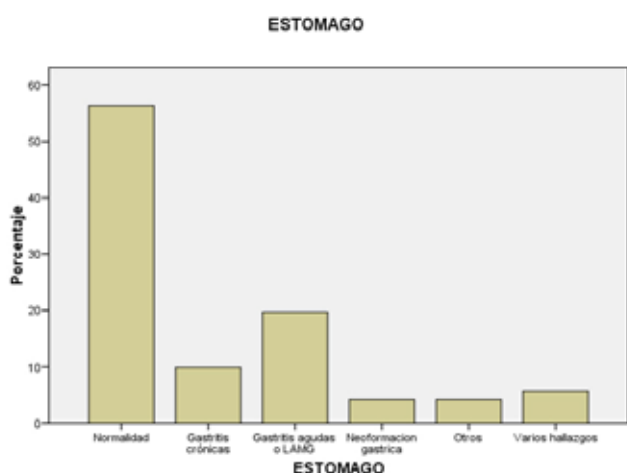
En el estómago lo más común fueron las gastritis agudas o lesiones agudas de mucosa gástrica (LAMG) que se visualizó en el 19.7% de los pacientes, gastritis crónicas en el 9.9% de los



**Figura 4** Hallazgos endoscópicos en esófago.



**Figura 6** Hallazgos colonoscópicos.



**Figura 5** Hallazgos endoscópicos en estómago.

casos y se objetivó la presencia de neoformación en el 4.2% de las exploraciones, visualizándose varios hallazgos en 5.7% casos siendo la asociación más común la presencia de gastritis crónica y pólipos y/o angiodisplasias de distinto tamaño (Figura 5).

A nivel de duodeno los hallazgos más frecuentes fueron las lesiones agudas de mucosa duodenal (LAMD) en 7% de las exploraciones y presencia de úlceras y neoformación en 1.4% de los casos respectivamente.

Las exploraciones fueron normales a nivel de esófago en el 49.3% de los casos, en el estómago en el 56.3% de los casos y en el duodeno en el 85% de los casos.

En cuando a los hallazgos acontecidos tras la realización de colonoscopia, se objetivaron hallazgos patológicos en el 54.9% de los casos. El hallazgo más frecuente fueron la presencia de pólipos en el 12.7% de las exploraciones sin distinguir entre sesiles o pediculados, seguido de la presencia de divertículos en el 8.5% de las exploraciones, encontrándose otros hallazgos en el 18.5% de los casos siendo el hallazgo más común la presencia de signos

inflamatorios seguido de las angiodisplasias y hemorroides internas, visualizándose varias entidades en el 15.5% de los pacientes, siendo la asociación más común la combinación de pólipos y signos inflamatorios (Figura 6).

### Discusión

La rentabilidad de la endoscopia se va a definir como el grado en el que la endoscopia, ya sea EDA y/o colonoscopia, va ser definitiva para dilucidar la causa de la anemia microcítica para el estudio que se ha llevado a cabo. En general y en vista de los resultados obtenidos en la misma observamos una baja rentabilidad de la endoscopia porque, si bien se han hallado algún tipo de hallazgo en el 70% de los casos en los que se realizaron EDA y hasta 55% de las colonoscopias realizadas, estos en la mayoría de los casos no son suficientes por si solos para explicar el origen de aparición de la anemia. Por tanto para aumentar la rentabilidad de la endoscopia así como para aumentar la efectividad en cuanto a la búsqueda etiológica de este tipo de anemias se deberá realizar una buena entrevista clínica y exploración para orientar la petición de exploraciones complementarias que nos ayuden a conseguir tal fin<sup>16</sup>.

De esta manera en primer lugar habría que hacer una buena entrevista clínica:

- En primer lugar hay que preguntar sobre los antecedentes familiares de anemia y sobre todo las de origen genético como pueden ser las hemoglobinopatías comentadas anteriormente<sup>17</sup>.
- El origen étnico del paciente y el país de origen pueden ser útiles porque existen talasemias y otras hemoglobinopatías que son particularmente comunes en los pacientes del litoral Mediterráneo, Oriente Medio, África subsahariana y el Sudeste de Asia<sup>17</sup>.
- Posteriormente habría que preguntar por la toma de fármacos de manera habitual, tanto de aquellos que ha sido

recetados por sus médicos como aquellos que toman por iniciativa propia (automedicación) puesto que existen determinados medicamentos que tomados de manera habitual pueden provocar una anemia de este tipo como pueden ser la aspirina o los AINES. También en este sentido es importante preguntar sobre transfusiones previas, tratamiento previo con hierro, toma de productos de herbolario así como la exposición en el trabajo a estancias tóxicas<sup>6, 10</sup>.

- Una evaluación del estado de nutrición es especialmente importante sobre todo en los ancianos y alcohólicos<sup>18</sup>.

- Además es interesante indagar sobre enfermedades de los pacientes que tengan un curso crónico y que puedan explicar esta anemia como pueden ser enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria crónica intestinal, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, artritis reumatoide, etc<sup>10, 16</sup>.

- Por último preguntar sobre la presencia de sintomatología sugerente que pudiera orientar a la petición de exploraciones complementarias y que ayuden a dilucidar el origen de la anemia, como pueden ser pérdidas crónicas digestivas (rectorragia, melenas, etc), pulmonares y ORL (hemoptisis, epistaxis), pérdidas genitourinarias (hematuria, etc) y ginecológicas (metrorragia, etc)<sup>10</sup>.

Posteriormente hay que hacer una buena exploración física:

- El principal objetivo en el examen físico es encontrar signos de afectación multisistémica para evaluar la gravedad del paciente, como pueden ser la taquicardia, disnea, fiebre, hipotensión postural.

- Si bien la evaluación de la ictericia y palidez es una parte básica de la exploración física, tales signos pueden ser mal interpretados.

Palidez: La sensibilidad y especificidad para la palidez en las palmas de las manos, las uñas, la cara o conjuntivas como un predictor de la anemia varía del 19 al 70 %<sup>18</sup>.

Ictericia: puede ser difícil de detectar en condiciones de iluminación artificial e incluso en condiciones óptimas es complicado si no vas buscándola<sup>19</sup>.

- Otros datos para buscar en el examen físico son la presencia o ausencia de adenopatías, hepatoesplenomegalia y sensibilidad ósea, especialmente sobre el esternón. El dolor óseo puede significar la expansión del espacio de médula debido a enfermedad infiltrativa, como en la leucemia mieloide crónica, o lesiones líticas como en el mieloma múltiple o metástasis<sup>18</sup>.

- También es importante buscar signos de otras anomalías hematológicas, incluyendo petequias por trombocitopenia, equimosis y otros signos de sangrado debido a alteraciones de la coagulación<sup>18</sup>.

Por último se van a solicitar una serie de exploraciones complementarias que se solicitarán orientadas a buscar el origen etiológico en función de la entrevista y exploración física.

- En primer lugar se solicitará una analítica completa con hemograma, bioquímica y coagulación, perfil de hierro, vitaminas (incluida vitamina B12 y ácido fólico), anticuerpos de celiaquía y de autoinmunidad, incluso individualizando los casos se podría solicitar test para detectar *Helicobacter pylori* y sangre oculta en heces (SOH)<sup>16</sup>.

- Como ya hemos comentado a lo largo del artículo las anemias microcíticas en las que puede intervenir de alguna manera el FEA de Aparato Digestivo son las ferropénicas por pérdidas y las de trastornos crónicos. Dado el objetivo de este estudio nos vamos a referir a las exploraciones complementarias a solicitar en caso de anemias microcíticas ferropénicas, de manera que una vez detectada la presencia de la misma es preciso investigar su origen porque puede ser producida por enfermedades de gran significación clínica. En este sentido podemos considerar que en ausencia de síntomas, la edad y el sexo van a determinar la causa más probable y así la exploración a solicitar.

Mujer Premenopáusica: Hay que prestar especial atención a las causas ginecológicas. De manera que si presenta síntomas digestivos, anormalidad analítica y/o SOH + se podrá solicitar EDA y/o Colonoscopia en función de si los síntomas son del tracto digestivo alto o bajo y realizar tratamiento específico si se halla alguna patología. En caso de negatividad de estas 2 exploraciones y/o ausencia de síntomas digestivos, ausencia de anormalidad analítica y/o SOH – se realizará ferroterapia y evaluación ginecológica. En caso de negatividad en los estudios ginecológicos practicados y máxime cuando la anemia ha requerido de transfusión de hemoderivados se deberán plantear la posibilidad de repetir estudios endoscópicos (EDA y/o colonoscopia) e incluso evaluar la posibilidad de descartar patología en intestino delgado mediante realización de enteroscopia o capsuloendoscopia<sup>16</sup>.

Varones o Mujeres postmenopáusicas: en función de si presenta síntomas del tracto digestivo superior o inferior se solicitará EDA y colonoscopia en una sesión o de manera secuencial. En caso de patología específica en estas exploraciones se realizará un tratamiento específico, y en caso de normalidad endoscópica se iniciará tratamiento con ferroterapia y si no responde a esta o incluso se llega a requerir transfusión de hemoderivados habría que plantearse la opción de repetir las exploraciones endoscópicas anteriores e incluso descartar patología en intestino delgado mediante la realización de enteroscopia o capsuloendoscopia<sup>16</sup>.

## Conclusiones

La realización de EDA y/o colonoscopia está indicada en todo paciente con anemia microcítica para filiar el origen de esta, siempre que se hayan descartado otras posibles causas, no obstante la rentabilidad de estas exploraciones sería mayor si se seleccionaran correctamente los pacientes tras una buena entrevista clínica y exploración física.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. WHO. Iron deficiency anemia. Tech Rep Sem 1959; 182- 184.
2. Vives Corrons JL, Besson I. Los valores de referencia en hematología. Sangre 1992; 38: 63-65.
3. Causey MW, Miller S, Foster A, et al. Validation of noninvasive hemoglobin measurements using the Masimo Radical-7 SpHb Station. Am J Surg 2011; 201: 592-8.
4. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
5. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood 2006; 107:1747-1750.
6. Muñoz Gómez M, Gómez Ramírez S, Cobos Díaz A, Martín Montañez E. Anemia y patología del aparato digestivo: prevalencia, etiopatogenia y diagnóstico. Anemia 2012; 4: 5-14.
7. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997; 277: 973-977.
8. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood 2004; 104: 2263-2269.
9. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA 1998; 279: 217-221.
10. Muñoz Rojas I, Bastos Oreiro B, López de la Guía A, Hernández Navarro F. Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas. Medicine. 2008; 10(20):1363-1365.
11. SangkitpornSK, Wangkakat K, Sangnoi A, Songkharm B, Charoenporn P, Sangkitporn S. Rapid diagnosis of alpha(o)-thalassemia using the relative quantitative PCR and the dissociation curve analysis. Clin Lab Haematol. 2003; 25: 359-365.
12. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med. 2005;352: 1011-1023.
13. Malope B, MacPhail A, Alberts M. The ratio of serum transferrin receptor and serum ferritin in the diagnosis of iron status. Br J Hematol. 2001;115:84-89.
14. Chen YC, Hung SC, TarngDC. Association between transferrin receptor-ferritin index and conventional measures of iron responsiveness in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2006;47:1036-1044.
15. Bermejo San José F, García López S. Cap. 45 Anemia crónica de origen digestivo. En: Ponce García J (Ed) Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Elsevier-DOYMA 2011: 537-551.
16. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron efficiency anemia in digestive diseases. World J Gastroenterol.2009; 15:4638-4643.
17. Steensma DP, Hoyer JD, Fairbanks VF. Hereditary red blood cell disorders in middle eastern patients. Mayo Clin Proc 2001; 76:285-291.
18. Hung OL, Kwon NS, Cole AE, et al. Evaluation of the physician's ability to recognize the presence or absence of anemia, fever, and jaundice. Acad Emerg Med 2000; 7:146-152.
19. Ruiz MA, Saab S, Rickman LS. The clinical detection of scleral icterus: observations of multiple examiners. Mil Med 1997; 162:560-568.

# De día y de noche

Almax<sup>®</sup> Forte + IBP's, ACIDEZ BAJO CONTROL LAS 24 HORAS<sup>(1,2,3)</sup>



Soluciones pensando en ti

# TUMORES DE LA ENCRUCIJADA BILIO-PANCREÁTICA: EPIDEMIOLOGÍA, CARCINOGENÉISIS Y FACTORES DE RIESGO.

E. Pérez-Ruiz, J.M. Navarro, J. Alcaide, A. Rueda.

Hospital Costa del Sol, Marbella. Málaga.

## Resumen

Los tumores de la encrucijada bilio-pancreática se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de neoplasias con diferente extirpe histológica pero con una evolución clínica ominosa. Su localización anatómica ha generado dificultades diagnósticas y terapéuticas que se han traducido en escasos avances clínicos en la última década. Además, la heterogeneidad en su clasificación, su baja incidencia y la dificultad para la toma de muestras tisulares han provocado que este grupo de neoplasias sean muy desconocidas a nivel etiopatogénico. Sin embargo, algunas novedades acontecidas en los últimos cinco años abren una puerta hacia la esperanza de un mejor conocimiento de esta enfermedad.

**Palabras clave:** cáncer de páncreas, tumores de la vía biliar, colangiocarcinomas, tumores de vesícula biliar, ampulomas, factores de riesgo, carcinogénesis, epidemiología.

## Summary

Pancreatic and bile duct cancers are characterized by a heterogeneous group of neoplasms with different histology

but with an ominous clinical course. Its anatomical location has generated diagnostic and therapeutic difficulties resulting in few clinical advances in the last decade. In addition, the heterogeneity in their classification, their low incidence and the difficulty to take tissue samples have made this group of tumors largely unknown at etiopathogenic level. However, some developments in the last five years have opened the door to hopefully achieve a better understanding of these tumors.

**Palabras clave:** pancreatic cancer, bile duct tumors, cholangiocarcinoma, gallbladder tumors, carcinoma of the ampulla of Vater, risk factors, carcinogenesis, epidemiology.

## Introducción

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos epidemiológicos, patogénicos y de factores de riesgo más importante que envuelven las neoplasias del páncreas y del árbol biliar.

Estos tumores de la encrucijada bilio-pancreática se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de neoplasias con tres aspectos comunes:

- Una localización anatómica de difícil manejo clínico, tanto para el diagnóstico como para la resección quirúrgica.
- Un diagnóstico en estadios avanzados como forma de presentación más común.

### CORRESPONDENCIA

Elisabeth Pérez-Ruiz, MD  
Departamento de Oncología Médica  
Hospital Costa del Sol  
Autovía A-7, Km 187 C.P. 29603 - Marbella, Málaga  
Teléfono fijo: 951976669  
elperu@hcs.es

- Un pronóstico ominoso a pesar de una cirugía radical con intención curativa.

Dentro de este grupo de neoplasias, nos encontramos diferentes histologías que confieren características a cada subtipo de tumor. Por ello, en esta revisión vamos a realizar una síntesis de los aspectos epidemiológicos, patogénicos y factores de riesgo de las variantes más frecuentes.

Comenzaremos con los tumores de páncreas, y dentro de estos, revisaremos las neoplasias exocrinas derivadas de la transformación maligna del epitelio ductal. En esta patología, el tipo histológico adenocarcinoma es el más frecuentemente diagnosticado (el 85% del total).

Por otro lado tenemos los tumores de la vía biliar que clásicamente habían sido divididos en tumores de la vesícula biliar, tumores extrahepáticos y tumores de la ampolla de Vater, mientras que los tumores intrahepáticos eran clasificados en el grupo de los tumores primarios hepáticos. Sin embargo, recientemente, el término de colangiocarcinoma ha sido empleado para hacer referencia a todos aquellos tumores que derivan de los conductos biliares. En este grupo nos encontramos:

- Colangiocarcinomas intrahepáticos (suponen 5-15%): son aquellos que se originan en los conductos biliares intrahepáticos proximales a la bifurcación de los conductos hepáticos derecho e izquierdo.

- Colangiocarcinomas perihiliares (60-70%): también conocidos como tumores de Klatskin y se dividen en cuatro subgrupos dependiendo de la afectación de los conductos hepáticos.

- Colangiocarcinomas distales o extrahepáticos (25%): son los que afectan la vía biliar distal a la unión de los conductos hepáticos derecho e izquierdo, es decir, al conducto hepático común y al colédoco.

## Epidemiología

El cáncer en general y las neoplasias bilio-pancreáticas en particular, suponen un importante problema de salud pública. En Estados Unidos, 1 de cada 4 personas fallecerá por cáncer. Según datos publicados recientemente<sup>1</sup> se estima que para este año 2013, se diagnostiquen 1.660.290 casos nuevos de cáncer y se produzcan un total de 580.350 muertes por esta enfermedad, sólo en EEUU.

Aproximadamente, 45220 casos corresponderán a tumores localizados en el páncreas (2,7%) y 40950, a tumores hepáticos y/o biliares (aproximadamente 2,4%). Aunque este grupo de neoplasias no son muy frecuentes, presentan tasas de mortalidad similares al número de casos diagnosticados, lo que hace a este tipo de tumor sea una patología con un pronóstico ominoso. De hecho, el cáncer de páncreas ocupa el 4º lugar a nivel mundial entre los tumores de mayor letalidad tanto en varones como en mujeres.

En la (Tabla 1) se muestra la distribución entre sexos.

Los tumores de la vía biliar, a nivel mundial, suponen un 3% del total de las neoplasias gastrointestinales. Sin embargo, estimar la incidencia en EEUU de cada uno de los tumores de este grupo es difícil a partir de los datos presentados en la tabla 1, ya que en este grupo se incluyen los tumores primarios hepáticos como el hepatocarcinoma<sup>2</sup>. A pesar de ser tumores poco frecuentes en los países desarrollados, tienen una elevada prevalencia en el este asiático como consecuencia de un mayor número de infecciones hepáticas<sup>3</sup>.

La distribución por sexos, tanto en el carcinoma de páncreas como en los tumores de la vía biliar, es homogénea a nivel mundial, con una incidencia ligeramente superior en el varón que en la mujer. Esto no ocurre con los tumores de la vesícula biliar, que suponen la neoplasia más frecuente del árbol biliar, con una incidencia superior en mujeres que en hombres. Además, mientras que la incidencia de los colangiocarcinomas es baja, y ocupan el 8º-9º lugar a nivel mundial como causa de muerte, el subgrupo de tumores que afectan a la vesícula biliar son muy frecuentes en países como Japón, Corea, India y países sudamericanos como Chile (aquí, las tasas de mortalidad por este tumor son las más elevadas de todo el mundo y supone la principal causa de muerte en mujeres)<sup>2</sup>.

En Europa, 62000 casos nuevos de cáncer de páncreas fueron diagnosticados al año en el periodo comprendido en el año 2000 y 2007. De estos, 30289 muertes ocurrieron en varones y 30365 ocurrieron en mujeres, lo que supone unas tasas de mortalidad en torno a los 7 casos / 100000 habitantes en varones y 4-5 casos/100000 habitantes en mujeres<sup>4</sup>. Los datos de los tumores de vía biliar son difícil de interpretar por la heterogeneidad en las agrupaciones (como ocurría en el caso de EEUU) pero se estiman tasas de mortalidad en torno a 1-2 casos / 100000 habitantes.

La incidencia de las neoplasias bilio-pancreáticas se ha visto incrementada en los últimos años a nivel mundial. Parece que este aumento ha sido debido a una mejora en los métodos diagnósticos. Por otro lado, las tasas de mortalidad se mantuvieron

Tabla 1. Número de casos nuevos / mortalidad estimada en Estados Unidos para año 2013.

	Número de casos nuevos (%)			Número de muertes (%)		
	Total	Varón	Mujer	Total	Varón	Mujer
Tumores hepáticos y de la vía biliar	40950 (2,5%)	27460 (67%)	13490 (33%)	24900 (4,3%)	16150 (54,9%)	8750 (35.1%)
Tumores pancreáticos	45220 (2,7%)	22740 (50,3%)	22480 (49,7%)	38460 (6,6%)	19480 (50,7%)	18980 (49,3%)

Tabla 2. Incidencia y mortalidad estimadas para las neoplasias bilio-pancreáticas en España para el año 2012.

CÁNCER	Total		Varón		Mujer	
	Incid. (T)	Mort. (T)	Incid. (T)	Mort. (T)	Incid. (T)	Mort. (T)
Hígado	5095 (5.8)	4631 (4.6)	1426 (2.5)	1344 (2.3)	3669 (9.6)	3087 (7.4)
Vesícula biliar	2001 (1.8)	1355 (1.2)	1162 (1.8)	832 (1.2)	---	---
Páncreas	5084 (5.5)	5043 (5.3)	2350 (4.1)	2341 (4.0)	2734 (7.0)	2682 (6.7)

Incid.: incidencia; Mort: mortalidad; (T): ratio por cada 100.000 habitantes; ---: datos no reportados.

estables en países centroeuropeos mientras que hubo una tendencia significativa al aumento de mortalidad en países como Croacia, Albania y España (en ambos sexos)<sup>5</sup>.

En España, los datos estimados para 2012 se describen en la (Tabla 2)<sup>6</sup>.

Como podemos observar, la incidencia y mortalidad de los tumores bilio-pancreáticos es mayor entre varones. Sin embargo, las estimaciones para los próximos años indican una estabilización de las tasas de mortalidad entre hombres con un ligero aumento en mujeres<sup>5</sup>.

Por tanto, podemos concluir que estamos ante un grupo de neoplasias con una incidencia baja pero con unas tasas de mortalidad a nivel mundial que igualan los diagnósticos a pesar de los avances terapéuticos de los últimos años. Esto hace que la neoplasia bilio-pancreática se transforme en uno de los retos clínicos más importantes.

## Proceso de carcinogénesis

En los últimos años, el avance de la biología molecular nos ha permitido descubrir nuevos mecanismos implicados en la carcinogénesis de este grupo de tumores. Sin embargo, estos avances no se han traducido aún en una mejora clínica por lo que se debe continuar investigando su mecanismo de producción.

La transformación maligna de las células que componen el epitelio de la vía biliar o el páncreas requiere un acúmulo de alteraciones genéticas y epigenéticas que dan lugar a la adquisición del fenotipo maligno. Sin embargo, esta secuencia no está bien establecida y difiere entre las neoplasias que componen este grupo, por lo que desarrollaremos por separado este apartado en cada una de ellas.

### Cáncer de páncreas

El estudio de las alteraciones genéticas, ya sean heredadas de la línea germinal o adquiridas, no ha sido fácil en el cáncer de páncreas debido a:

- La dificultad para obtener material biológico procedente del tumor.

- No existe una secuencia adenoma-carcinoma bien establecida.

- Variabilidad en la clasificación de las lesiones premalignas del páncreas exocrino<sup>7</sup>.

Sin embargo, sí se conocen múltiples mecanismos implicados en la adquisición del fenotipo maligno, que se resumen en la tabla 3 y que son los siguientes<sup>8</sup>:

- **Alteraciones en K-RAS:** las mutaciones de K-RAS están presentes en el 85% de los tumores pancreáticos esporádicos (PCa) y son eventos que ocurren de forma precoz en el desarrollo de esta neoplasia. La mutación más frecuente se sitúa en el codon 12 lo que genera una activación continua de la ruta de proliferación, con un crecimiento incontrolado de la célula tumoral.

- **Alteraciones en p16INK4:** la inactivación de p16 por deleciones o metilaciones ocurre en un 95% de los pacientes con PCa y generalmente acontece de forma tardía dentro del proceso de carcinogénesis. INK4 actúa como inhibidor de las quinasas dependientes de ciclinas (CDK4-6). Su inhibición genera una progresión continua e incontrolada del ciclo celular.

- **Alteraciones p53:** el guardian del genoma, como es conocido p53, también se ve alterado en el 50-75% de los PCa debido a deleciones o mutaciones puntuales. P53 es un regulador transcripcional de múltiples procesos celulares principalmente de la apoptosis, progresión ciclo celular y de la integridad del DNA.

- **Alteraciones en SMAD4:** SMAD4 es un importante gen supresor de tumores que se encuentra inactivado en el 55% de los PCa. Las deleciones o mutaciones son los principales mecanismos de alteración de este gen supresor.

- **Alteraciones en BRCA2:** En el proceso de carcinogénesis de PCa, este gen puede verse alterado de forma tardía en un 10% de los casos. Su alteración en la línea germinal puede ser responsable de tumores pancreáticos hereditarios<sup>9</sup>.

- **Alteraciones de MKK4:** la proteína quinasa 4 activada por mitógenos está mutada en el 4% de los PCa lo que origina una activación de la ruta de MAPK (asociada a proliferación celular).

- **Alteraciones de AKT2:** es un efector del fosfatidilinositol-trifosfato quinasa (PI3K) que está sobreexpresado en los PCa y que origina una mayor invasividad de las células tumorales al generar una sobreexpresión de IGR-1R.

Tabla 3. Alteraciones genéticas más frecuentes en la carcinogénesis CPa.

Gen	Tipo alteración	Frecuencia
K-RAS	Mutación	85%
P16INK4	Delección – metilación	95%
P53	Delección – mutación	50-75%
SMAD4	Delección – mutación	55%
BRCA2	Amplificación	10%
MKK	Mutación	4%
AKT2	Amplificación	10%
Otros	Mutaciones- delección- metilación	<5%

- **Otras alteraciones menos conocidas:** la inestabilidad microsatélite provocada por alteraciones de los genes de reparación del DNA es uno de los mecanismos que también se ha visto implicado en la patogénesis del PCa pero en un pequeño porcentaje.

- **Factores de crecimiento:** en el desarrollo de PCa se han visto implicados múltiples factores de crecimiento como TGF-beta (factor de crecimiento transformante beta), FGF (factor de crecimiento de fibroblastos), EGF (factor de crecimiento epidérmico), PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas) o IGF (factor de crecimiento insulínico) y sus respectivos receptores. Éstos pueden contribuir en la adquisición del fenotipo maligno a través un mecanismo autocrino/paracrino que estimule el crecimiento celular.

- **Ciclooxigenasa 2:** es un enzima capaz de producir prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. En el desarrollo del PCa diversos factores de crecimiento inducen una sobreexpresión de esta enzima que juega un papel importante en la progresión tumoral (Tabla 3).

La disponibilidad de modelos experimentales de CPa debería facilitar el estudio de los mecanismos genéticos y ambientales potencialmente implicados en la tumorigénesis pancreática. Sin embargo, cada uno de los modelos disponibles actualmente presenta particularidades que marcan diferencias respecto del adenocarcinoma “ductal” común<sup>10</sup>, lo que hace difícil descifrar con exactitud los mecanismos implicados.

### Ampulomas y los tumores de vesícula biliar

Los tumores periampulares o ampulomas son neoplasias que se pueden originar del páncreas, dudodeno, extremo distal de la vía biliar o de la vecindad de la ampolla de Vater. Su histología más frecuente son los adenocarcinomas de tipo intestinal que se originan como degeneración maligna de sus lesiones precursoras, los adenomas ampulares, lo que ha hecho pensar que el proceso de carcinogénesis ampular sea más parecido a la tumorigénesis colorectal según datos publicados<sup>11</sup>. En este tipo de neoplasias las mutaciones de K-RAS aparecen en un 37%<sup>12</sup> y la expresión de ciclooxigenasa-2 también es un hecho frecuente (similar a lo ocurrido en colorectal)<sup>8, 13</sup>. Alteraciones similares ocurren en la patogénesis de la vesícula biliar.

### Colangiocarcinoma

Al igual que los tumores presentados con anterioridad, el colangiocarcinoma (CC) es el resultado de una secuencia de alteraciones genéticas y epigenéticas del epitelio de los ductos biliares.

Aunque podemos encontrarnos CC que derivan de un epitelio normal, en la mayoría de ellos se produce una inflamación crónica y una colestasis con el consiguiente daño del epitelio (14). La siguiente figura resumen el mecanismo de acción en el ducto biliar (Figura 1).

Las alteraciones genéticas más frecuentemente encontradas en el colangiocarcinoma son:

- **Mutación de K-RAS:** como hemos visto en el caso de los CPa, las mutaciones de este gen dan lugar a una activación de la proliferación. A diferencia de los CPa, aquí las mutaciones más frecuentes afectan a los codones 12, 13 y 61, dando lugar, según algunos autores, a diferentes subtipos de CC<sup>15</sup>.

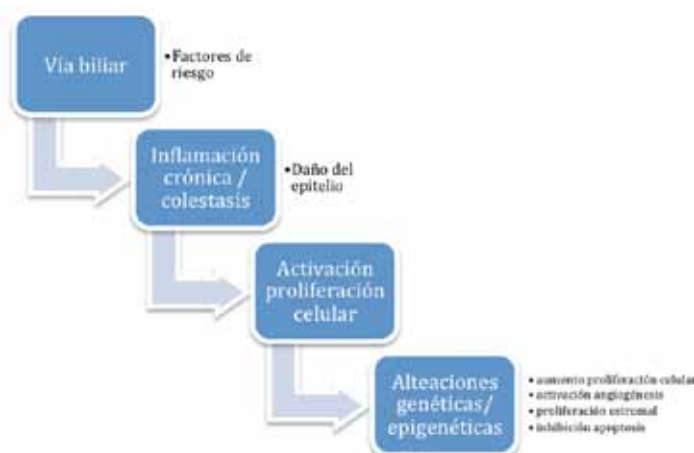


Figura 1 Carcinogénesis vía biliar.

- **Mutaciones de p53:** en los CC, en torno a un 20-80% de los casos presentan mutaciones del guardian del genoma con la consiguiente alteración del material genético.

- **Mutaciones p16INK4:** las mutaciones o deleciones de p16 son poco frecuentes en el CC.

- **Citoquinas:** una de las teorías de la carcinogénesis del CC es la producción por las células del microambiente de un conjunto de citoquinas a través de mecanismos autocrinos o paracrinos. Entre las citoquinas más importantes se encuentran IL-6, TGF-Beta, IL-8 y PDGF responsables de la regulación del ciclo de los colangiocitos<sup>16</sup>. Entre ellas, IL-6 provoca la activación de la ruta de JAK/STAT-3 que genera un mantenimiento del crecimiento tumoral.

- **C-MET/HGF:** en líneas celulares de CC se ha visto una sobreexpresión de c-MET asociado a un aumento del crecimiento e invasividad tumoral<sup>17</sup>.

Con el desarrollo de las técnicas de genotipado, recientemente se ha reportado un estudio con 109 muestras de CC resecaado donde se ha llevado a cabo un análisis masivo genómico que ha permitido diferenciar 4 subclases de CC. Este trabajo supone el primer paso hacia una clasificación molecular de los CC atendiendo a su variabilidad molecular y que permitirá el desarrollo de fármacos dirigidos frente a las dianas específicas con la consiguiente individualización de los tratamientos<sup>18</sup>.

## Factores de riesgo

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de neoplasias en la encrucijada bilio-pancreática son variados y en muchos casos controvertidos. Para un análisis más exhaustivo, describiremos los principales factores de riesgo en cada patología.

### Cáncer de páncreas

Dentro de los tumores pancreáticos, podemos distinguir dos grupos de factores de riesgo:

**1) Factores de riesgo no hereditarios:** dentro de este grupo nos encontramos con:

**1.1. Tabaco:** el consumo de cigarrillos es el factor de riesgo mejor establecido. Un meta-análisis publicado en el 2008 demostró que los fumadores tenían un riesgo 1.7 veces mayor que los no fumadores para desarrollar PCa<sup>19</sup>. En un estudio italiano, se estudió además la relación con el número de cigarrillos y el tiempo de consumo, objetivándose un aumento del riesgo si se incrementa el número de cigarrillos consumidos (RR=3.4 > 35 cigarrillos/día p<0.0001) y un incremento del riesgo si el tiempo de consumo era superior a 40 años (RR=2.4)<sup>20</sup>.

**1.2. Alcohol:** en consumo de alcohol es un factor de riesgo cuyo relación con el CPa es controvertida. Esta sustancia tóxica está asociada a pancreatitis crónica sobre todo en varones y en la mayoría de los casos, se asocia a un consumo de tabaco. Un

estudio prospectivo europeo publicado en 2009<sup>21</sup>, concluyó que no existía relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de CPa. Sin embargo, un grupo italiano recientemente ha publicado una relación directa entre un consumo abusivo de alcohol (más de 9 copas/día) y el desarrollo de esta neoplasia<sup>22</sup>, independientemente del consumo de tabaco o historia de pancreatitis previa. Los datos proceden del análisis de 10 estudios caso-control con más de 5585 casos de CPa y 11827 controles sanos.

**1.3. Diabetes:** es una enfermedad que está asociada al desarrollo de CPa, aunque la magnitud de esta asociación es controvertida. Los niveles elevados de glucosa o insulina se han relacionado con un mayor riesgo de CPa<sup>23</sup>. Esta relación podría ser debida a un incremento de los niveles de IGF que como ya vimos en el apartado de carcinogénesis, tiene un implicación directa. Sin embargo, los niveles séricos de IGF no se asociaron a mayor riesgo de desarrollo de CPa tras un estudio publicado por el grupo europeo<sup>24</sup>.

**1.4. Pancreatitis crónica:** la relación entre esta enfermedad y el mayor riesgo de CPa quedó establecida hace años tras el trabajo realizado por el grupo internacional de pancreatitis crónica<sup>25</sup>. En este trabajo se siguieron a 2015 pacientes con pancreatitis crónica durante una media de 7,4 años. Fueron diagnosticados 56 PCa. El riesgo acumulado de desarrollar CPa fue de 1.8% a los 10 años y 4% a los 20 años, independientemente del tipo de pancreatitis.

**1.5. Dieta:** en los últimos años se han llevado a cabo estudios que han intentado aclarar el papel de la dieta y los hábitos de vida en el desarrollo de tumores. En concreto, el grupo EPIC<sup>26</sup> presentó un estudio donde no se demostró relación alguna entre el consumo de pesado o carne y el desarrollo de CPa. Igualmente, un meta-análisis reciente ha puesto de manifiesto que no existe una relación entre el consumo de café y el desarrollo de CPa<sup>27</sup>.

**1.6. Ejercicio físico:** la actividad física se ha relacionado con una disminución de los niveles de glucosa y menor resistencia a la insulina postulándose el posible efecto protector del ejercicio físico ante el desarrollo de CPa. Un meta-análisis recientemente publicado<sup>28</sup> pone de manifiesto que una actividad moderada puede ser un factor protector para reducir el riesgo de CPa.

**2). Factores de riesgo hereditarios:** En los últimos años, se ha reconocido la importancia que tiene la predisposición genética como factor de mayor riesgo para el desarrollo de CPa. En torno a un 10% de los pacientes con CPa tendrá un familiar de primer o segundo grado con CPa<sup>29</sup>. Un pequeño porcentaje de ellos portará un síndrome hereditario conocido. Se ha observado, incluso, que cuanto mayor es el número de familiares de primer o segundo grado con CPa, mayor es el riesgo de desarrollar CPa<sup>30</sup>.

**2.1. Mutaciones BRCA1 o BRCA2:** un estudio realizado en mujeres portadoras de las mutaciones en los genes BRCA demostró que éstas tenían el doble de riesgo de padecer CPa<sup>31</sup>. El grupo de la doctora Ferrone publicó en el año 2008 el estudio realizado en una cohorte de 187 judíos Ashkenazi operados de CPa<sup>32</sup>. En este grupo se demostró la presencia de mutaciones de BRCA2 en un 5.5% de los pacientes intervenidos.

**2.2. Pancreatitis hereditaria:** enfermedad autosómica dominante asociada a un elevado riesgo de CPa, en edades más precoces.

**2.3. Síndrome de Peutz-Jeghers:** enfermedad provocada por una mutación germinal del gen PRSS1. Este síndrome está asociado a un mayor riesgo de desarrollar CPa<sup>33</sup>.

**2.4. Síndrome familiar de nevus múltiples atípicos-melanoma:** es un trastorno hereditario autosómico dominante caracterizado por la aparición de múltiples nevus atípicos y múltiples melanomas y que es debido a una mutación de p16. Como ya hemos visto en el apartado anterior, la mutación p16 está relacionada con la carcinogénesis del CPa. En este síndrome nevus-melanoma, el riesgo de desarrollar CPa con una edad superior a los 70 años es del 17%<sup>34</sup>.

**2.5. Ataxia-teleangiectasia:** esta enfermedad autosómica recesiva provocada por la mutación del gen ATM está asociada a un mayor riesgo de CPa<sup>35</sup>.

**2.6. Síndrome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar:** estas dos enfermedades están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar CPa pero sobre todo, de poliposis adenomatosa muy relacionada con el desarrollo de tumores de vesícula biliar<sup>36</sup>.

**2.7. Grupo sanguíneo:** recientemente se ha identificado una asociación entre grupo sanguíneo y el riesgo de padecer CPa. Sin embargo, los mecanismos que pueden justificar esta asociación son desconocidos. El grupo americano de Dana-Farber llevó a cabo un estudio del genotipado ABO en 1534 casos y 1583 controles que procedían de 12 estudios controlados realizados por PanScan<sup>37</sup>. Se objetivó una tasa de incidencia (por cada 100000 habitantes/año) de CPa de 28.9, 39.9, 41.8 y 44.5 para los subtipos serológicos O, A, AB y B. El riesgo relativo de padecer CPa comparando el genotipo OO frente a los genotipos AO, AA, BO y BB fue de 1.33, 1.61, 1.45 y 2.42. por tanto, se describe un mayor riesgo de desarrollar CPa en los grupos no-O.

## Colangiocarcinomas

En la mayoría de los pacientes que desarrollan un CC, no se identifica ningún factor de riesgo asociado. Sin embargo, se han descrito varios factores que pueden estar relacionados su desarrollo.

**Colangitis esclerosante primaria:** es una enfermedad inflamatoria del árbol biliar que provoca una fibrosis y una alteración de la estructura intra y extrahepática. En casi un 50% de los casos está asociado a la colitis ulcerosa<sup>38</sup>. El riesgo de desarrollar un CC en este grupo de pacientes es de 10-15% y generalmente aparece a edades más precoces (en torno a los 30-50 años). El pronóstico es similar a los CC esporádicos<sup>39</sup>.

**Quistes en colédoco:** son dilataciones congénitas del árbol bronquial que cuando son múltiples y afectan a los conductos intrahepáticos, se denomina enfermedad de Caroli<sup>40</sup>. La presencia de estas dilataciones está asociada a un mayor riesgo de desarrollar CC y vesícula biliar, en torno a un 28% si no son tratadas. El

mecanismo etiopatogénico es desconocido aunque se cree que puede estar provocado por un aumento del reflujo biliar y de la ectasis biliar<sup>41</sup>.

**Infección por parásitos:** es la zona oriental, principalmente en Taiwan es frecuente la infección por Clonorchis y Opisthorcis, unos parásitos que anidan en la vía biliar intrahepática y generan una inflamación crónica, dando lugar a un mayor riesgo de CC<sup>42</sup>.

**Hepatitis:** enfermedad de etiología desconocida que da lugar a la aparición de cálculos de bilirrubinato cálcico o de colesterol que se acumulan en la vía biliar intrahepática. Es una patología rara en los países occidentales. Sin embargo, en el sureste asiático y en Taiwan, hasta un 50-70% de los CC resecaos están asociados a esta enfermedad<sup>43</sup>.

**Cálculos en vesícula y colecistectomía:** un trabajo sueco publicado el año pasado, expuso los resultados de un estudio caso-control donde se objetivó que aquellos pacientes que presentaban cálculos vesiculares tenían 2 veces más riesgo de desarrollar CC intra o extrahepático. En los pacientes sometidos a colecistectomía, el riesgo de CC se incrementaba en los 4 años posteriores a la cirugía pero este riesgo desaparecía con un seguimiento mayor de 10 años<sup>44</sup>. La vesícula en porcelana es una manifestación infrecuente de la colecistitis crónica pero que se asocia a un mayor riesgo de carcinoma de vesícula<sup>45</sup>.

**Enfermedad crónica hepática:** la cirrosis asociada a infección o no está relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar CC. Igualmente, la infección por el virus C o B también está relacionada con el desarrollo de CC pero el riesgo es menor que para el desarrollo de hepatocarcinoma<sup>46, 47</sup>.

**Diabetes:** al igual que ocurre en el caso de los CPa, los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor riesgo de desarrollar CC según los datos reflejados del meta-análisis publicado en 2012<sup>48</sup>.

**Exposición a tóxicos:** en los años 50, se empleaba un contraste radiológico denominado Thorostast que fue retirado por su capacidad carcinogénica. Se ha demostrado que la administración de este contraste puede provocar la aparición de CC o tumores de la vesícula biliar<sup>49</sup>.

**Síndrome de Lynch:** los pacientes que padecen este síndrome hereditario tienen más riesgo de desarrollar otros tumores, no solo CPa como comentamos anteriormente, sino que tienen un riesgo incrementado de padecer CC<sup>50</sup>.

**Papilomatosis biliar:** es una alteración considerada una enfermedad premaligna dado el riesgo de desarrollo de CC, más del 85% de los casos<sup>51</sup>.

## Conclusiones

Como hemos podido extraer de los datos revisados, nos encontramos ante un grupo de neoplasias con una amplia heterogeneidad y un pronóstico ominoso. Aunque aún se desconoce

los factores etiopatogénicos de esta enfermedad, las mejoras en la biología y en las técnicas de genotipado, han permitido en los últimos años, conocer importantes alteraciones moleculares implicadas en el desarrollo tumoral. Muchas de estas alteraciones son comunes a otros tumores como el cáncer de colon lo que abre una puerta hacia un cambio en la terapéutica empleada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishasham D, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30
2. Jemal A, Bray F, Center M, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90
3. Shin HR, Oh JK, Masuyer E, et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma: an update focusing on risk factors. *Cancer Sci* 2010; 101: 579-585
4. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, et al. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Mol Carcinogenesis* 2012;51:3-13
5. Hariharan D, Saied A and Kocher HM. Analysis of mortality rates for pancreatic cancer across the world. *HPB* 2008;10:58-62
6. Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981–2012. *Ann Oncol*. 2010;21:30-36
7. Klöppel G and Longnecker DS. Hyperplastic and metaplastic changes in pancreatic ducts: nomenclature and preneoplastic potential. *Ann N.Y. Acad Sci* 1999;880:66-73
8. Koliopoulos A, Avgerinos C, Paraskeva C, et al. Molecular aspects of carcinogenesis in pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:345-356
9. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer* 2012;107:2005-2009
10. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Cosme A, et al. Mouse models of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2012;28:1286-1294
11. Kadmon M, Tandara A, Herfarth C. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis coli. A review of the literature and results from the Heidelberg Polyposis Register. *Int J Colorectal Dis* 2001;16:63
12. Howe JR, Klimstra DS, Cordon-Cardo C, et al. K-ras mutation in adenomas and carcinomas of the ampulla of Vater. *Clin Cancer Res* 1997;3:129
13. Perrone G, Santini D, Zagami M, et al. COX-2 expression of ampullary carcinoma: correlation with different histocytotypes and clinicopathological parameters. *Virchows Arch* 2006;449:334
14. Fava G, Marziani M, Benedetti A, et al. Molecular pathology of biliary tract cancer. *Cancer Lett* 2007;250:155-167
15. Wattanasirichaigoon S, Tasanakhjorn U, Jesadapatarakul S. Incidence of K-RAS codon 12 mutations in cholangiocarcinoma detected by polymerase chain reaction technique. *J Med Assoc Thai* 1998;81; 316-323
16. Isomoto H, Kobayashi S, Werneburg NW, et al. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells. *Hepatology* 2005;42:1329-1338
17. Fava G. Molecular mechanisms of cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2010;1:12-22
18. Andersen JB, Spee B, Blechacz BR, et al. Genomic and genetic characterization of cholangiocarcinoma identifies therapeutic targets for tyrosine kinase inhibitors. *Gastroenterology* 2012;142:1021-1031
19. Iode S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:535-545
20. Bosetti C, Lucenteforte E, Silverman D, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-control Consortium (Panc4). *Ann Oncol* 2012;23:1880-1888
21. Rohrmann S, Linseisen J, Vrieling A, et al. Ethanol intake and the risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control* 2009;20:785-794
22. Lucenteforte E, Vecchia C, Silverman D, et al. Alcohol consumption and pancreatic cancer: a pooled analysis in the international Pancreatic Cancer case-control consortium (PanC4). *Ann Oncol* 2012;23:374-382
23. Stolzenberg-Solomon RZ, Graubard BI, Chari S, et al. Insulin, glucose, insulin resistance and pancreatic cancer in male smokers. *Jama* 2005;294:2872-2878
24. Rohrmann S, Grote VA, Becker S, et al. Concentration of IGF-1 and IGFBP-3 and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer* 2012;106:1004-1010
25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7
26. Rohrmann S, Linseisen J, Nöthlings U, et al. Meat and fish consumption and risk of pancreatic cancer: results from the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer* 2013;132:617-624
27. Turati F, Galeone C, Edefonti V, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2012;23:311-318
28. O'Rourke MA, Cantwell MM, Cardwell CR, et al. Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;126:1957-2968
29. Jacobs EJ, Chanock SJ, Fuchs C, et al. Family history of cancer and risk of pancreatic cancer: A pooled analysis from the Pancreatic cancer cohort consortium (PanScan). *Int J Cancer* 2010;127:1421-1428
30. Olson SH, Kurtz R. Epidemiology of pancreatic cancer and the role of family history. *J Surg Oncol* 2013;107:1-7

31. Iqbal J, Ragone A, Lubinski J, et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *British J Cancer* 2012;107:2005-2009
32. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;27:433-438
33. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in Familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-1453
34. Vasen HFA, Gruis NA, Frants RR, et al. Risk of development pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with specific 19 deletion of p16. *Int J Cancer* 2000;87:809-811
35. Swift M, Morrell D, Massey RB, et al. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991;325:1831
36. Win AK, Young JP, Lindor NM, et al. Colorectal and other cancer risks for carriers and noncarriers from families with DNA mismatch repair gene mutation: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2012;30:958
37. Wolpin BM, Kraft P, Gros M et al. Genotype-Derived ABO blood group alleles and the risk of pancreatic cancer: data from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Res* 2010;70:1015-1023
38. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing colangitis. *J Hepatol* 2002;36:321
39. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM, et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing colangitis. *J Hepatol* 2009;50:158
40. Lipsett PA, Pitt HA, Colombani PM, et al. Choledochal cyst disease. A changing pattern of presentation. *Ann Surg* 1994;220:644
41. Dayton MT, Longmire WP, Tompkins RK. Caroli's disease: a premalignant condition? *Ann J Surg* 1983;145:41
42. Honjo S, Srivatanakul P, Sriplung H, et al. Genetic and environmental determinants of risk for cholangiocarcinomas via *Opisthorchis viverrini* in a densely infested area in Nakhon Phanom, northeast Thailand. *Int J Cancer* 2005;117:854
43. Kim YT, Byun JS, Kim J, et al. Factors predicting concurrent cholangiocarcinomas associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:8
44. Norddenstedt H, Mattsson F, El-Serag H et al. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *British J Cancer* 2012;106:1011-1015
45. Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer world-wide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591
46. Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of liver and other types of cancer in patients with cirrhosis: a nationwide cohort study in Denmark. *Hepatology* 1998;122:1849
47. Hsing AW, Zhang M, Rashid A, et al. Hepatitis B and C virus infection and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Int J Cancer* 2008;122:1849
48. Jing W, Jin G, Zhou X, et al. Diabetes mellitus and increased risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2012;21:24
49. Sahani D, Prasad SR, Tannabe KK, et al. Thorostrast-induced cholangiocarcinoma: case report. *Abdom Imaging* 2003;28:72
50. Mecklin JP, Järvinen HJ, Virolainen M. The association between cholangiocarcinomas and hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma. *Cancer* 1992;69:1112
51. Lee SS, Kim MH, Lee SK, et al. Clinopathologic review of 58 patients with biliary papillomatosis. *Cancer* 2004;100:783

# TRIPLE TERAPIA EN LA HEPATITIS CRÓNICA C: OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON FIBROSIS AVANZADA.

I. Carmona-Soria, P. Cordero-Ruiz, M. Rodríguez-Téllez, C. Duarte-Chang, J.M. Herrerías-Gutiérrez, Á. Caunedo-Álvarez

Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

## Resumen

La triple terapia constituye hoy en día una realidad en el tratamiento de pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC). Aunque los ensayos pivotaes demostraban un aumento significativo de las posibilidades de respuesta en todos los grupos de pacientes, también supone un aumento considerable de los efectos adversos. La evidencia disponible hasta el momento de la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis es menor, ya que ambos grupos están poco representados en los ensayos clínicos.

Las primeras cohortes de tratamiento en práctica clínica habitual han puesto de manifiesto una menor tasa de respuesta y un considerable aumento de los efectos adversos en pacientes con fibrosis avanzada /cirrosis. De forma paralela al desarrollo de estos primeros estudios post-comercialización, se han realizado numerosos sub-análisis de los ensayos de registro y estudios prospectivos que analizan el manejo adecuado de los principales efectos adversos, sobre todo la anemia y las lesiones cutáneas. La anticipación en el tratamiento de éstos y su correcto manejo supondrá una mayor posibilidad para los pacientes que realizan tratamiento con triple terapia de alcanzar respuesta virológica sostenida (RVS). La experiencia de los clínicos en el manejo de los fármacos, junto con las evidencias disponibles hasta el momento, permitirán en el futuro inmediato optimizar el tratamiento de los pacientes con HCC en la práctica clínica diaria.

**Palabras clave:** hepatitis c, triple terapia, telaprevir, boceprevir.

## Introducción

Hace algo más de un año de la aprobación de los primeros fármacos antivirales de acción directa (AAD) para la hepatitis crónica por VHC (HCC), los inhibidores de proteasas (IP) Telaprevir y Boceprevir. El desarrollo de ambos fármacos ha culminado con los estudios de registro que avalaron la autorización de su comercialización, publicados en revistas de alto índice de impacto que refrendan su calidad científica<sup>1-4</sup>.

La administración conjunta de los IP con Interferón Pegilado (PEG-IFN) y Ribavirina (RBV), la llamada triple terapia, ha demostrado un aumento muy significativo de las probabilidades de respuesta en todos los grupos de pacientes (naives y pre-tratados). Pero también, como era de esperar, un incremento notable de los efectos adversos del tratamiento<sup>1-4</sup>.

En la etapa post-comercialización de un fármaco es cuando comienzan a tratarse un gran número de pacientes a nivel mundial. Y es en esta fase cuándo es posible confirmar los datos de eficacia y seguridad en la práctica clínica habitual; también es importante la detección de efectos adversos que por su infrecuencia no habían sido observados en los ensayos clínicos. El diseño de estudios Fase IV (post-comercialización) permitirá explorar nuevos esquemas terapéuticos adaptados a la práctica clínica, así como optimizar de forma adecuada los tratamientos mediante un manejo adecuado de los efectos adversos.

### CORRESPONDENCIA

Isabel Carmona Soria  
C/Carlos Cañal 5-4ºD  
41001 Sevilla  
Teléfono: 955009048

icarmonasoria@gmail.com

Desde la publicación de los estudios de registro, se han presentado datos de numerosos subanálisis de dichos estudios que arrojan datos sobre el manejo de los fármacos, de sus efectos adversos y de los factores predictivos de respuesta. Y también se han comunicado o publicado los datos de las primeras cohortes de pacientes tratados en la práctica clínica habitual, que ponen de manifiesto la complejidad del manejo terapéutico en los pacientes con mayor grado de fibrosis.

### Eficacia y seguridad de la triple terapia en pacientes F3-F4

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos son rigurosamente seleccionados mediante estrictos criterios de inclusión y exclusión. En el caso de la HCC es la población de pacientes con mayor grado de fibrosis hepática –los pacientes cirróticos– la menos representada. Así, en los ensayos de registro de los IP encontramos un número de pacientes con fibrosis avanzada (F3-F4) escaso comparado con los pacientes que presentan un grado menor de fibrosis<sup>1,4</sup>.

Así, el análisis conjunto de los pacientes incluidos en los estudios pivotaes de triple terapia con Boceprevir, SPRINT-2 y RESPOND-2, recoge los datos de 178 pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis, en los que los resultados de eficacia (RVS) son significativamente menores que en pacientes con menor grado de fibrosis. Además, el estudio permite determinar la relación entre la cinética viral durante el tratamiento y la RVS, así como identificar factores predictivos basales de respuesta en pacientes con F3/F4. Y de forma adicional, se analiza la seguridad del tratamiento en este grupo<sup>5</sup>.

El estudio demuestra que la carga viral en semanas 4 y 8 tiene un alto valor predictivo de respuesta, de forma que una caída de < 1 log en semana 4 supone una probabilidad significativamente menor de alcanzar RVS (11-33% en F3 y 10-14% en F4). Por el contrario, los pacientes en los que la carga viral cae más de 1 log en esta semana 4 tienen entre 77-87% de RVS. La indetectabilidad de la carga viral en semana 8 supone un 90-93% de RVS<sup>5</sup>.

En cuanto a la seguridad, los pacientes cirróticos presentaron efectos adversos graves en el 16% de los casos, frente a un 11% en los que no tenían cirrosis, muchos de ellos relacionados con complicaciones secundarias a hepatopatía avanzada. La mayoría de los efectos adversos fueron similares a los que presentaron los pacientes del grupo control, salvo la disgeusia y anemia que se presentaron en el grupo de pacientes cirróticos con más de un 10% de diferencia. El uso de EPO y transfusiones fue también superior en comparación con los pacientes con menor grado de fibrosis<sup>5</sup>.

### Estudios de cohortes de tratamientos. CUPIC, EAP y Usos Compasivos

Los primeros datos de eficacia y seguridad de los nuevos tratamientos antivirales en práctica clínica proceden de los programas de acceso expandido (EAP) o uso compasivo para el

acceso a los fármacos antes de su comercialización. En todos ellos se permite el acceso a los fármacos para pacientes con un mayor grado de fibrosis (F3 o F4), siempre que presenten determinados criterios de inclusión-exclusión. El estudio CUPIC incluye a los pacientes del programa de uso compasivo francés, tratados con ambos IP, y es del que en el momento actual disponemos de datos de seguimiento más avanzados. Los datos del análisis preliminar del EAP para el Telaprevir y el Uso compasivo del Boceprevir han sido presentados recientemente en los Congresos de la AASLD y AEEH.

### EAP-Telaprevir<sup>6</sup>

Es un estudio multicéntrico (internacional) abierto, de acceso precoz a Telaprevir combinado con Peg-IFN y RBV. Se incluyeron más de 1900 pacientes de 16 países, con HCC genotipo 1 y fibrosis avanzada (F3 o F4), tanto naives como pre-tratados. El análisis preliminar se ha realizado sobre 609 pacientes que han completado la semana 16 de tratamiento. Las características basales de los pacientes incluidos se muestran en la [tabla 1](#).

La eficacia del tratamiento con triple terapia por intención de tratar en semana 12 muestra indetectabilidad de la carga viral en el 85% (naives y recidivantes), 77% (respondedores parciales) y 68% (respondedores nulos). Hay que señalar que a la hora de analizar los resultados de eficacia se diferencia entre la indetectabilidad de la carga viral y el valor de < 25 UI (detectable, no cuantificable), cuya distinción es fundamental para valorar la duración del tratamiento<sup>7</sup>. De forma global, el 55 y 79% de los pacientes tratados presentaban carga viral indetectable en semanas 4 y 12 de tratamiento respectivamente.

Los efectos adversos graves se presentaron en 85 pacientes (14%). Tres pacientes cirróticos fallecieron durante la fase de tratamiento con PEG-IFN y RBV, como consecuencia de fallo

Tabla 1. Características basales de pacientes incluidos en el EAP-Telaprevir (n= 609).

ARN-VHC basal	< 800.000 UI/ml >800.000 UI/ml	188 (30.9%) 399 (65.5%)
Fibrosis	F3 F4	271 (44.5%) 335 (55.0%)
Genotipo	1a 1b Desconocido	172 (28.2%) 411 (67.5%) 26 (4.3%)
IL28B	CC CT TT Desconocido	41 (6.7%) 114 (18.7%) 39 (6.4%) 415 (68.1%)
Respuesta tratamiento previo	Naives Recidivantes NR parcial NR nulos Breackthrough Desconocido	124 (20%) 171 (28%) 94 (15%) 176 (29%) 28 (5%) 16 (3%)

hepático y colitis isquémica con fallo multiorgánico. Los efectos adversos cutáneos aparecieron en 225 pacientes (42% rash grado 1-3, 1 paciente con síndrome de Stevens-Johnson). El tratamiento fue interrumpido en 30 pacientes (5%) como consecuencia de las lesiones cutáneas.

En semana 16, 359 pacientes (59%) desarrollaron anemia grados 1-4 (Hb < 11 g/dl o disminución de > 2,5 g/dl desde el valor basal), 189 pacientes (31%) grados 3-4 (Hb < 9 g/dl o reducción de > 4.5 g/dl). La dosis de RBV fue reducida en 171 pacientes (28%), 148 (24%) recibieron tratamiento con Eritropoyetina (EPO), 70 (11.5%) precisaron transfusiones y en 19 (3%) hubo de ser interrumpido el tratamiento como consecuencia de la anemia.

El estudio concluye en este primer análisis intermedio demostrando una alta eficacia del tratamiento con triple terapia con Telaprevir en pacientes con fibrosis avanzada y cirrosis compensada. Esta respuesta es menor en el grupo de pacientes con respuesta nula al tratamiento previo, comparado con los naives, recidivantes o respondedores parciales. Los efectos adversos graves ocurren en el 14% de los pacientes analizados, y la tasa de interrupción del tratamiento como consecuencia de la anemia y el rash es similar a la que se presenta durante los estudios de registro en fase III<sup>6</sup>.

### Uso compasivo- boceprevir<sup>8</sup>

Es un registro español, multicéntrico y prospectivo que ha incluido pacientes con HCC genotipo 1 (naives y fallo a un tratamiento previo) con fibrosis en puentes o cirrosis, que reciben tratamiento con triple terapia con Boceprevir según ficha técnica: genotipo 1 del VHC, naïve o tratados previamente, F3/F4 en biopsia ó Fibroscan >9.5 Kilopascasles, concentración de hemoglobina >12 g/dl en mujeres y >13 g/dl en hombres y hepatopatía compensada (Child-Pugh grado A).

El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y efectividad del tratamiento triple con Boceprevir, realizándose un primer análisis intermedio a las 12 semanas de tratamiento antiviral. Las características basales del grupo de tratamiento analizado a las 12 semanas se muestran en la [tabla 2](#).

Tabla 2. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio de Uso Compasivo con Boceprevir (semana 12).

Características Basales	N= 94
Varón (%)	63
Edad media (años)	55
Genotipo 1 <sup>a</sup> /1b (%)	19/81
ARN-VHC basal (media, log 10 UI/ml)	6.2 log
F4 (%)	86
Varices esofágicas (%)	22
No respondedores (%)	81
Recaída	33
Respuesta parcial	37
Respuesta nula	30

La indetectabilidad de la carga viral en semana 12 de tratamiento se obtiene, de forma global en el 58.5% de los pacientes (72% Naives, 76% recidivantes, 61% respondedores parciales, 26 % respondedores nulos). En cuanto a la seguridad, se comunicaron efectos adversos graves en 30 pacientes (31,9%), aunque la interrupción precoz del tratamiento como consecuencia de éstos ocurrió en 10 pacientes (10,6%). Entre los efectos adversos graves destacan las infecciones grado 3-4 en el 4,3% (3 neumonías y un shock séptico de origen pulmonar) y descompensación hepática en 4 pacientes (4,3%). Se produjeron 2 fallecimientos durante el tratamiento (shock séptico y fallo multiorgánico secundario a neumonía).

El análisis preliminar del estudio de uso compasivo de Boceprevir en España concluye que es un tratamiento muy eficaz en negativizar la viremia en semana 12 en pacientes con fibrosis avanzada, aunque asociado a una tasa elevada (30%) de efectos adversos graves.

### Estudio CUPIC (Compassionate Use of Protease Inhibitors in viral C Cirrhosis)<sup>9</sup>

Es un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico, en el que se recogen los datos de pacientes cirróticos (previamente no respondedores o recidivantes con terapia previa con IFN) tratados con triple terapia en el programa de acceso precoz francés a los fármacos IP. Hasta el momento actual, el estudio CUPIC representa la serie más amplia de pacientes cirróticos tratados con triple terapia, siendo además la única de la que se dispone de datos de respuesta virológica sostenida (semana 12 post-tratamiento).

Desde Febrero de 2011 hasta Abril de 2012 se incluyeron en el estudio 664 pacientes cirróticos compensados (estadio A de Child-Pugh), infectados por el genotipo 1 del VHC, y que habían fracasado en un tratamiento previo con IFN; aunque inicialmente sólo se incluyeron pacientes recidivantes y respondedores parciales, tras la aprobación de los IPs fue permitida también la inclusión de respondedores nulos (desde septiembre de 2011).

Los pacientes incluidos recibieron tratamiento con triple terapia, siendo la elección del IP a criterio del investigador; por tanto, no es un estudio aleatorizado que permita la comparación directa de ambos fármacos. La pauta de tratamiento y las reglas de parada son las que se especifican en la ficha técnica de los fármacos.

El análisis preliminar se ha realizado sobre los primeros 485 pacientes en semana 16 de tratamiento (datos en prensa)<sup>9</sup>; los datos de respuesta en semana 12 postratamiento han sido comunicados en la reciente reunión de la EASLD-2013<sup>10</sup>.

Las características demográficas y hematológicas basales así como de la enfermedad hepática de los pacientes incluidos en este estudio se muestran en las [tablas 3 y 4](#). A pesar de no ser un estudio aleatorizado, la distribución de pacientes tratados con ambos fármacos parece similar en cuanto a las características virológicas, fracaso en el tratamiento previo y estadio de la enfermedad hepática. Hay que señalar que un porcentaje importante de los pacientes hubieran sido excluidos de los ensayos

Tabla 3. Características demográficas basales de pacientes de estudio CUPIC.

	TELAPREVIR n= 295	BOCEPREVIR n= 190
Sexo varón n (%)	201 (68)	133 (70)
Edad (rango)	57 (27-83)	57 (34-79)
Genotipo n (%)		
1 <sup>a</sup>	98 (33)	77(41)
1b	162 (55)	96 (51)
Otro	33 (11)	16 (8)
ARN-VHC ≥ 800.000 UI/ml n (%)	182 (62)	122 (64)
Tratamiento previo n (%)		
Recidiva	116 (39)	85 (45)
Respuesta parcial	135 (46)	80 (42)
Respuesta nula	28 (10)	9 (5)
Otros	15 (5)	16 (8)
Criterios de exclusión n (%)		
REALIZE	99 (34)	52 (27)
RESPOND-2	137 ( 46)	73 (38)

Tabla 4. Características basales de enfermedad hepática y hematológicas de pacientes de estudio CUPIC.

	TELAPREVIR n= 295	BOCEPREVIR n= 190
Child-Pugh A/B, n (%)	280 (95)/6 (2)	177 (93)/1(1)
MELD, media (rango)	8.1 (6-22)	8.1 (6-28)
Tiempo protrombina, media % (rango)	86 (27-100)	87 (23-100)
Albúmina sérica g/l, media (rango)	40.0 (20.7- 53.2)	40.7 (27.0- 50.3)
Bilirrubina total μmol/l, media (rango)	15.5 (4.0- 73.0)	15.2 (4.0- 78.0)
Hemoglobina basal g/dl, media (rango)	14.5 (9.0- 19.7)	14.8 (10.8- 18.4)
Neutrófilos, media (rango) 10 <sup>9</sup>	3.3 (0.8- 8.5)	3.2 (0.5- 8.5)
Plaquetas, media (rango) 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	151 ( 18-604)	144 (34- 346)
Varices esofágicas n (%)	51/145 (35.2)	37/97 (38.1)

de registro de los fármacos (a causa de la edad o por los parámetros hematológicos basales).

El objetivo principal del estudio era analizar la eficacia y seguridad de los fármacos en práctica clínica habitual, teniendo en cuenta que el grupo de pacientes con cirrosis hepática está poco representado en los estudios de registro de ambos fármacos.

En el análisis por intención de tratar, en los 292 pacientes tratados con Telaprevir, la carga viral fue indetectable en 161 (55.1%), 236 (80.5%), 230 (78.8%) y 196 (67.1%) en semanas 4, 8, 12, 16 respectivamente. En semana 16, la tasa de respuesta fue significativamente mayor en recidivantes (74.8%) que en respondedores parciales (66.2%) y nulos (45.8%),  $p = 0.005$ .

En cuanto a los pacientes que recibieron tratamiento con Boceprevir, la respuesta virológica se alcanzó en el 2.4 (5 de 205), 37.6 (77 de 205), 54.6 (112 de 205), y 58.0% (118 de 205)

de los pacientes en semanas 4, 8, 12, 16, respectivamente. En semana 16, las tasas de respuesta fueron significativamente más altas en los pacientes recidivantes(69.0%) que en los respondedores parciales(50.0%) y nulos (22.2%),  $p = 0.001^{\circ}$ .

Los datos de respuesta postratamiento (semana 12) han sido comunicados en la reciente reunión de la EASLD de Abril de 2013<sup>10</sup>; en este nuevo análisis se incluyen los 485 pacientes de los que se disponen datos de finalización de tratamiento. Los resultados demuestran el mantenimiento de la respuesta virológica al final de tratamiento en el 56% de los pacientes tratados con Telaprevir (165/295), y en semana 12 postratamiento en el 40% (118/295).

Para Boceprevir, la respuesta virológica se mantiene en 108/190 (57%) al final de tratamiento y en 79/190 (41%) a las 12 semanas de finalizar la terapia.

Tabla 5. Perfil de seguridad de la triple terapia. Estudio CUPIC.

	TELAPREVIR n= 292	BOCEPREVIR n= 205
Efectos adversos graves n (%)	132 (45.2)	67 (32.7)
Suspensión prematura /secundaria a ef. Adversos graves, n (%)	66 (22.6) / 43 (14.7)	54 (26.3) / 15 (7.3)
Muertes, n (%)	5 (2.6)	1 (0.5)
Infección grado 3/4, n (%)	19 (6.5)	5 (2.4)
Descompensación hepática grado 3/4, n (%)	6 (2.0)	6 (2.9)
Astenia grado 3/4, n(%)	16 (5.5)	12 (5.8)
Rash grado 3/SCAR, n(%)	14 (4.8) / 0	0
Fallo renal (aclaram creatinina < 50 ml/min), n (%)	5 (1.7)	0
Anemia, n (%)		
Grado 2: 8.0 a 9.0 g/dl	55 (18.8)	48 (23.4)
Grado 3: < 8.0 g/dl	34 (11.6)	9 (4.4)
Uso EPO	157 (53.8)	95 (46.3)
Transfusiones	47 (16.1)	13 (6.3)
Reducción RBV o suspensión	50 (17.1)	30 (14.6)
Neutropenia, n (%)		
Grado 3: 500 a < 750 / mm3	6 (2.0)	2 (1.0)
Grado 4: < 500 / mm3	2 (0.7)	7 (3.4)
Uso Factores estimuladores	7 (2.4)	9 (4.4)
Trombocitopenia, n (%)		
Grado 3: 20.000 a <50.000/mm3	28 (9.6)	10 (4.9)
Grado 4: <20.000/mm3	9 (3.1)	3 (1.5)
Uso de Trombopoyetina	4 (1.4)	2 (1.0)
Reducción dosis de PEG-IFN o suspensión	89 (30.5)	71 (34.6)

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos graves en la 16 primeras semanas de tratamiento aparecen en 199 (40.0%) pacientes, precisando interrupción de los fármacos 58 (11.7%) (Tabla 5). Se produjeron 6 muertes durante este periodo de tratamiento, como consecuencia de infecciones graves (septicemia (n = 2), neumonía (n = 2) y endocarditis (n = 1)) y descompensación de la enfermedad hepática y sangrado por varices esofágicas.

El análisis multivariante de los factores asociados a complicaciones graves y anemia grado 3/4 o necesidades transfusionales identificó 4 factores basales relacionados con la anemia: sexo femenino (OR = 2.19, 95% CI 1.11-4.33, p = 0.024), no fase lead-in (OR = 2.25, 95% CI 1.15-4.39, p = 0.018), edad ≥ 65 años (OR = 3.04, 95% CI 1.54-6.02, p = 0.0014) y hemoglobina basal ≤ 12 g/dl en mujeres y ≤ 13 g/dl en varones (OR = 5.30, 95% CI 2.49-11.50, p = 0.0001)<sup>9</sup>.

El análisis multivariante identificó también dos factores basales predictores de muerte o complicaciones severas durante el tratamiento, que ocurrieron en 32 pacientes (6.4%): cifra de plaquetas basal ≤ 100.000 /mm3 (OR = 3.11, 95% CI 1.30-7.41, p= 0.0105) y albúmina sérica basal <35 g/dL (OR = 6.33, 95% CI 2.66-15.07, p=0.0001). Usando la combinación de estos dos factores predictivos, el riesgo oscila entre el 3.4 (ningún factor presente) al 44.1% (cuando el paciente presenta basalmente los dos factores).

Los resultados del estudio CUPIC, con las limitaciones que presenta al no ser un estudio aleatorizado, demuestran la dificultad del tratamiento en los pacientes cirróticos, en los que el riesgo de presentar complicaciones graves es alto. Además, presentan una tasa menor de RVS que la obtenida en los ensayos pivotales. La identificación de los factores predictores basales para el desarrollo de complicaciones graves o muerte durante el tratamiento permitirá realizar una selección rigurosa de los pacientes cirróticos candidatos a recibir tratamiento con IPs

### Manejo de efectos adversos

La seguridad durante el tratamiento con triple terapia es una de las principales preocupaciones de los clínicos que actualmente manejamos estos fármacos. La tasa de efectos adversos en los ensayos de registro era significativamente mayor que con la biterapia<sup>14</sup>. Y los primeros estudios de cohortes de pacientes tratados en la práctica clínica habitual, han puesto de manifiesto la complejidad del manejo de los fármacos especialmente cuando tratamos a pacientes con fibrosis avanzada/cirrosis<sup>6, 8, 9, 10</sup>. Por este motivo, resulta de vital importancia el correcto conocimiento de la toxicidad de los fármacos y sobre todo, al tratar a pacientes con cirrosis, tener en cuenta la posibilidad de presentar descompensaciones de la enfermedad hepática.

En este sentido, el manejo adecuado de los fármacos y sus posibles efectos adversos permitirá la optimización del tratamiento, fundamental para evitar suspensiones y así aumentar la posibilidad de obtener RVS.

Se han realizado hasta el momento numerosos sub-análisis de los estudios pivotaes de ambos fármacos, así como ensayos prospectivos específicamente diseñados para evaluar el manejo de los efectos adversos de los tratamientos, sobre todo de la anemia.

#### a. Lesiones cutáneas

El rash asociado al tratamiento con Telaprevir apareció en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados durante los ensayos en fase II y III<sup>1, 2</sup>. Afortunadamente, el 90% fueron reacciones leve-moderadas (grado I-II) que no progresaron y no afectaron al curso habitual del tratamiento. En un reciente meta-análisis que incluye los principales estudios aleatorizados de tratamiento con triple terapia con Telaprevir se demuestra que estos pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar prurito (RR = 1.56; p = 0.0006) y lesiones cutáneas (RR = 1.60; p < 0.0001) que los que son tratados con biterapia. Del mismo modo, la tasa de suspensión como consecuencia de las lesiones dermatológicas inducidas por el fármaco fue de un 6% en los ensayos de fase II y III<sup>11</sup>.

El espectro clínico de las manifestaciones cutáneas asociadas a Telaprevir abarca desde lesiones leves, localizadas e incluso autolimitadas hasta formas graves de afectación cutánea (Sd de Steven Johnson y Sd DRESS) (Tabla 6)<sup>12</sup>.

La vigilancia y el manejo precoz de las lesiones cutáneas evita su posible progresión. Así, durante los ensayos de fase III la tasa de suspensión del Telaprevir como consecuencia de las lesiones cutáneas fue menor que en los de fase II. El manejo de las reacciones cutáneas leve-moderadas puede realizarse mediante la correcta hidratación cutánea, así como la administración de corticoides tópicos y anti-histamínicos orales para controlar el prurito. Pero lo fundamental es la vigilancia del paciente, para detectar de forma precoz cualquier signo de progresión o alarma que nos sugiera el

posible desarrollo de formas graves de afectación cutánea (Sd de Steven Johnson, Sd DRESS) que precisarían la interrupción definitiva de los fármacos; el correcto tratamiento de estas formas graves debe hacerse tras consultar con Dermatólogo, siendo precisa la administración de corticoides sistémicos. El manejo de las lesiones cutáneas se resume en la tabla 6<sup>12</sup>.

#### b. Anemia

La anemia secundaria al tratamiento antiviral en la HCC era causada fundamentalmente por la hemólisis inducida por la RBV en la biterapia. Pero la introducción de los IPs ha supuesto un incremento significativo de los pacientes que sufren este efecto adverso durante el tratamiento: hasta un 20% más de anemia en pacientes naives<sup>1, 3</sup> y, en pacientes pre-tratados, un incremento del 15% en los que reciben triple terapia con Telaprevir y entre 23-26% en los que son tratados con Boceprevir. Y a la mayor frecuencia de aparición de este efecto adverso hay que añadir la rápida velocidad de instauración de la misma (a veces en 2-4 semanas) así como la severidad<sup>4, 2</sup>.

Los pacientes con anemia presentan una evidente disminución de su calidad de vida, dependiendo de la magnitud y sobre todo de la velocidad de instauración de la misma. Así como un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, sobre todo en pacientes de mayor edad y con factores de riesgo. Pero lejos de tener un impacto negativo en la probabilidad de alcanzar respuesta virológica sostenida (RVS), el desarrollo de este efecto adverso se ha relacionado con una mayor eficacia del tratamiento. Esto ha sido demostrado con análisis retrospectivos en la biterapia<sup>13</sup>, pero también cuando se han analizado los estudios de registro de triple terapia. Así, los pacientes tratados con Boceprevir presentaban una probabilidad significativamente mayor de alcanzar RVS cuando desarrollaban anemia durante el tratamiento<sup>14</sup>. La influencia que el desarrollo de anemia durante el tratamiento con triple terapia tenga sobre la RVS deberá ser analizado en estudios prospectivos específicamente diseñados para ello.

En los ensayos pivotaes ya se aborda de forma diferente el manejo terapéutico de la anemia. Así, en la triple terapia con Telaprevir no se permitió el uso de EPO y el tratamiento de la anemia

Tabla 6. Clasificación y manejo de las lesiones cutáneas secundarias a Telaprevir.

Características		Manejo terapéutico
Reacción leve	Erupción cutánea localizada y/o erupción con distribución limitada (hasta varios lugares aislados del cuerpo)	Vigilancia hasta la resolución de la erupción, para detectar posible progresión o aparición de síntomas sistémicos
Reacción moderada	Erupción que afecta a ~50% de la superficie corporal	- Vigilancia hasta la resolución de la erupción, para detectar posible progresión o aparición de síntomas sistémicos.
Reacción grave	Extensión de la erupción a > 50% de la superficie corporal o asociada a: - Síntomas sistémicos - Úlcera de la mucosa - Lesiones en escarapela - Desprendimiento epidérmico	- Interrumpir Telaprevir - Consultar Dermatólogo - Vigilar al paciente hasta la resolución de la reacción, para detectar posible progresión o aparición de síntomas sistémicos - Puede continuarse con PEG-IFN y RBV. Si no hay mejoría tras la interrupción de Telaprevir, debe valorarse la interrupción definitiva de todo el tratamiento.

se basó en la bajada de dosis de RBV y transfusiones cuando fueron precisas<sup>1,2</sup>. Por el contrario, los ensayos de registro de Boceprevir si permitían el uso de EPO, que fue utilizada a criterio del investigador de forma conjunta o como alternativa a la reducción de RBV y transfusiones cuando fue preciso<sup>3,4</sup>. Los análisis retrospectivos de los estudios ADVANCE, REALIZE e ILLUMINATE demuestran que durante la triple terapia con Telaprevir la reducción de dosis de RBV como consecuencia de la anemia no repercute negativamente en la probabilidad de alcanzar RVS; por el contrario, los pacientes con anemia (y por tanto, en los que se realizó bajada de dosis de RBV) presentaron una probabilidad significativamente mayor de alcanzar RVS<sup>5-17</sup>. De la misma forma, en el análisis retrospectivo de los estudios SPRINT-2 y RESPOND-2, el manejo de la anemia durante la triple terapia con Boceprevir no influyó en la probabilidad de alcanzar RVS. Pero en estos estudios los pacientes con anemia fueron tratados a criterio del investigador mediante bajada de dosis de RBV, administración de EPO o ambas opciones, con lo que no era posible la comparación de ambas estrategias terapéuticas<sup>14</sup>. Para explorar esta estrategia terapéutica, se ha realizado un estudio aleatorizado específicamente diseñado para investigar el manejo de la anemia en pacientes que desarrollaban anemia (Hb < 10 g/dl) para ser tratados mediante reducción de dosis de RBV (hasta 400-600 mg) o administración de EPO (40.000 UI/semana). Si a pesar de esta primera intervención los niveles de Hb descendían por debajo de 8,5 g/dl, estaba permitida la segunda intervención terapéutica. El tratamiento se suspendía si el paciente presentaba niveles de Hb por debajo de 7,5 g/dl. Los resultados de este estudio demuestran tasas de RVS similares en ambos grupos, independientemente de la opción empleada para el tratamiento de la anemia<sup>18</sup> o el grado de fibrosis<sup>19</sup>.

Por tanto, la bajada de dosis de RBV debe ser la primera opción para el manejo de la anemia en pacientes tratados con triple terapia, sin que suponga una reducción de las posibilidades de alcanzar RVS. Pero el comenzar precozmente durante el tratamiento con la reducción de dosis de RBV sí puede tener un impacto negativo sobre las posibilidades de respuesta, sobre todo si el paciente tiene viremia detectable en ese momento<sup>16</sup>.

En un sub-análisis del estudio REALIZE en pacientes tratados con triple terapia con Telaprevir, la anemia (Hb < 10 g/dl) se presentó en el 38% de los pacientes, y fue más frecuente a partir de la semana 2. Ésta fue más frecuente entre las mujeres (64% vs 27%) en parte como consecuencia de menores niveles de Hb basales. El análisis multivariante identificó tres factores basales relacionados de forma independiente con el desarrollo de anemia: mayor edad (OR: 0.92, 95% CI 0.88, 0.96), IMC bajo (OR: 0.91, 95% CI: 0.86, 0.97) y Hb basal baja (OR: 0.58, 95% CI: 0.44, 0.77). El estudio también evidenció que la cifra de Hb en la semana 2 de tratamiento por debajo de 13 g/dl era un factor predictor del desarrollo de anemia, con un nivel de precisión del 69%<sup>20</sup>.

## Manejo de la triple terapia en pacientes cirróticos

La respuesta al tratamiento antiviral modifica el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática, disminuyendo el riesgo de complicaciones y aumentando de forma significativa

la supervivencia. Pero sin duda, constituyen el grupo de pacientes con mayor complejidad a la hora del manejo terapéutico por el mayor porcentaje de efectos adversos, a lo que se une la posibilidad de descompensación de la hepatopatía y una considerable menor probabilidad de respuesta<sup>21</sup>.

En este sentido, los estudios de cohortes de práctica clínica habitual han puesto de manifiesto menores tasas de RVS y sobre todo, un incremento muy considerable de los efectos adversos graves<sup>6, 8, 9, 10</sup>. Es por esto que la decisión de instaurar tratamiento en estos pacientes con triple terapia deba ser cuidadosamente individualizada, tratando de seleccionar a los pacientes con mayores posibilidades de respuesta (recidivantes) y sobre todo, aquellos con hepatopatía compensada y parámetros hematológicos basales según recomendaciones de la ficha técnica de los fármacos. Los factores predictivos basales de efectos adversos graves/muerte identificados en el estudio CUPIC (cifra de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> y albúmina basal < 3,5 g/dl) deberían ser analizados antes de tomar la decisión de tratar a estos pacientes<sup>9</sup>.

Durante el tratamiento los pacientes deben ser rigurosamente monitorizados, con frecuentes controles hematológicos (cada dos semanas al inicio de la terapia), para así poder identificar precozmente los efectos adversos, y manejarlos convenientemente para evitar suspensiones precoces. La mayor evidencia disponible en el momento actual acerca del tratamiento de los efectos adversos, sobre todo la anemia, mejorará la calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento, aunque deberá ser confirmado en estudios prospectivos su repercusión sobre la RVS. La posibilidad de descompensación de la hepatopatía debe hacernos elegir para el tratamiento a pacientes compensados y con buena funcionalidad hepática (estadio A de Child-Pugh). Y por último, el mayor riesgo de complicaciones infecciosas de estos pacientes debería ser motivo del diseño de estudios prospectivos en los que se explore el potencial beneficio de profilaxis antibiótica durante el tratamiento

## Conclusiones

El tratamiento de los pacientes con HCC con triple terapia constituye hoy en día una realidad, que ha supuesto un incremento considerable de las posibilidades de respuesta. El correcto manejo de los fármacos y sus efectos adversos es fundamental para tener una probabilidad mayor de alcanzar RVS. Los pacientes con fibrosis avanzada /cirrosis representan un grupo especialmente susceptible de presentar complicaciones durante el tratamiento con IP, por lo que deben ser monitorizados estrechamente para detectar precozmente los efectos adversos y tratarlos convenientemente. Los primeros estudios de cohortes de práctica clínica habitual han puesto de manifiesto la complejidad del tratamiento con IPs en este grupo de pacientes, pero también han permitido identificar factores predictivos del desarrollo de efectos adversos graves que nos permiten seleccionar adecuadamente a los pacientes candidatos a recibir tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2010; 364: 2405–16.
2. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28
3. Poordad F, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1195–206.
4. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207–1217.
5. Bruno S, Vierling J, Esteban R, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis /cirrhosis. *J Hepatol* 2013; 58: 479-487.
6. Colombo M, Fernandez I, Abdurakhmanov D, et al. Treatment of hepatitis C genotipo 1 patients with severe fibrosis or compensated cirrhosis: The Internacional Telaprevir Early Access Program. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1)
7. P.R. Harrington, W. Zeng, and L. K. Naeger. Clinical relevance of detectable but not quantifiable Hepatitis C Virus RNA during Boceprevir or Telaprevir treatment. *Hepatology* 2012; 55: 1048-1057.
8. JL Calleja, JM Pascasio, B. Ruiz Antorán, et al. Eficacia y seguridad de la triple terapia con PEGInterferón, Ribavirina y Boceprevir en uso compasivo en pacientes con hepatitis C genotipo 1 con fibrosis avanzada: análisis intermedio a las 12 semanas. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 21.
9. Triple therapy in treatment-experienced patients with hcv-cirrhosis in a multicentre cohort of the french early access programme (anrs co20-cupic) -nct01514890. *J Hepatol* 2013 (in press).
10. Fontaine, C. Hèzode, , D. Dorival, et al. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 485 cirrhotic non responders treated in the French Early Access program (ANRS Co20-CUPIC). *J Hepatol* 2013; 58 (Suppl 1): S27
11. H. Qin, H. Li, X. Zhou, et al. Safety of Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Infection. A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig* 2012; 32 (10): 665-672
12. P Cacoub, M. Bourlière, J. Lübbe, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012; 56: 455- 463.
13. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology*. 2010; 139(5):1602-1611.
14. Sulkowski MS, Poordad F, Mann MP, et al. Anemia During Treatment With Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin and Boceprevir: Analysis From the Serine Protease Inhibitor Therapy 2 (SPRINT-2) Trial. *Hepatology* 2013; 57: 974-984.
15. Roberts S, Andreone P, Pol S, et al. Impact of anemia and ribavirin dose reduction on SVR in a telaprevir-based regimen in patients with HCV genotype 1 and prior peginterferon/ribavirin treatment failure in the phase III REALIZE study. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1), Abs 1366
16. Sulkowski MS, Reddy R, Afdhal NH, et al. Anemia had no effect on efficacy outcomes in treatment-naïve patients who received telaprevir-based regimens in the ADVANCE and ILLUMINATE phase 3 studies. *J Hepatol*. 2011;54(suppl 1):S195.
17. Sulkowski MS, Roberts S, Afdhal N, et al. Ribavirin dose modification in treatment-naïve and previously treated patients who received telaprevir combination treatment: no impact on sustained virologic response in phase 3 studies. *J Hepatol*. 2012;56(suppl 2):S459-S460
18. Poordad FF, Lawitz EJ, Reddy KR, et al. Timing and Magnitude of Ribavirin Dose Reduction do not impact SVR with Boceprevir + Peginterferon / Ribavirin in the Anemia Management Study in HCV G1 Patients. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1), Abs 154
19. E Lawitz, S Zeuzem, L Nyberg, et al. Boceprevir Combined with Peginterferon Alfa-2b/Ribavirin in Treatment-Naïve HCV G1 Patients with Compensated Cirrhosis: SVR and Safety Subanalyses from the Anemia Management Study. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1), Abs 50
20. Zeuzem S, de Masi R, Baldini A, et al. Factors predictive of anemia development in treatment experienced patients receiving Telaprevir plus Peginterferon/Ribavirin in the REALIZE trial. *Hepatology* 2012; 56 (Suppl S1). Poster 771
21. A van del Meer, B Veldt, J Feld, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.

# APORTACIÓN DE LAS NUEVAS TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS AL SÍNDROME DEL NEVUS AZUL

I. Gutiérrez-Domingo, R. León-Montañés, T. López-Ruiz, J.L. Márquez-Gálan

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

## Resumen

El Síndrome del Nevus Azul (SNA) es una enfermedad poco frecuente, que se caracteriza por múltiples malformaciones vasculares, sobre todo a nivel de la piel y el tracto gastrointestinal, donde habitualmente se manifiestan en forma de hemorragia digestiva, oculta o franca, con anemia secundaria a la misma, y cuyo manejo es complejo. Asimismo, otros órganos pueden verse afectados, presentando diferentes manifestaciones clínicas tales como artralgias, epistaxis, hemoptisis, hematuria, hemotórax, trombocitopenia leve, coagulopatía de consumo, y deformidades óseas, entre otros. Presentamos el caso de una paciente de 41 años, sin antecedentes de interés, remitida a nuestro Servicio para screening de cáncer colorrectal, y que se diagnostica como hallazgo casual de Síndrome del Nevus azul.

**Palabras clave:** Síndrome del Nevus azul. Capsuloendoscopia. Ecoendoscopia.

## Abstract

Blue Nevus Syndrome (BNS) is a rare condition characterized by multiple vascular malformations, especially at the level of the skin and gastrointestinal tract, where it usually manifests as occult or frank gastrointestinal bleeding, anemia secondary to it, and whose management is complex. Similarly, other organs may be affected, presenting different clinical manifestations such as arthralgia, epistaxis, hemoptysis, hematuria, hemothorax, mild thrombocytopenia, consumptive coagulopathy, and bone deformities, among others. We report the case of a 41-year-old patient, with no history of interest, referred to our service for colorectal cancer screening, diagnosed as an incidental finding of Blue Nevus Syndrome.

**Key words:** Blue Nevus Syndrome. Capsule endoscopy. Endoscopic ultrasound.

## Introducción

El SNA es un raro trastorno vascular sistémico caracterizado por la presencia de múltiples malformaciones venosas, y que puede tener implicación multiorgánica<sup>1</sup>. Aproximadamente unos 200 casos de SNA a nivel mundial, han sido reportados desde la primera presentación en Gascoyen en 1860<sup>2</sup>. El SNA puede ocurrir en varios órganos, tales como el músculo esquelético, las

### CORRESPONDENCIA

Rafael Leon Montañés  
C/Arjona N12 escalera 1 4ªA  
41001 Sevilla  
Teléfono móvil: 670335919

rafa\_leon1@hotmail.com

articulaciones, el hígado, los pulmones, los ojos, riñones y el sistema nervioso central<sup>1,2</sup>. Sin embargo, los órganos más frecuentemente implicados son la piel y el tracto gastrointestinal (GI)<sup>1,2</sup>. Las lesiones gastrointestinales del SNA pueden causar hemorragia aguda o crónica, y su tratamiento es difícil. Presentamos un caso de un SNA con afectación cutánea y GI extensa y que fue manejado de forma conservadora, tras hallazgo incidental en contexto de Screening de Ca colorectal.

## Presentación del caso

Se trata de una paciente con antecedentes familiares de primer grado de cáncer colorectal (CCR), motivo por el que acude a consulta para screening de CCR. La paciente presenta como antecedentes más relevantes, haber sido estudiada por Dermatología por múltiples angiomas cutáneos con exéresis de tres angiomas glúteos (Figura 1).

Fue atendida en consultas, donde narra un cuadro de 3 meses de evolución con molestias en epigastrio acompañadas de pirosis postprandial, acompañado de un cambio del hábito intestinal, alternando despeños diarreicos sin productos patológicos con estreñimiento.

Se solicitó una colonoscopia, donde se identifican numerosas lesiones sésiles de unos 5 mm de tamaño, de aspecto protuberancial angiomaso o vascular con color rojo vinoso, sin sangrado activo ni estigmas de hemostasia reciente en ninguna de ellas. Estaban localizadas en recto y colon izquierdo, y no se identificaron otras lesiones hasta el ciego (Figura 2).

Tras este hallazgo, y ante la sintomatología descrita en consulta, se realiza una endoscopia oral con vistas a mapear el tracto digestivo, describiéndose en cámara gástrica, tres lesiones elevadas de 10 mm, color azulado y tacto blando, una de ellas erosionada con restos hemáticos en su cúspide (Figura 3).



**Figura 1** Lesión cutánea en glúteo derecho protuberancial de unos 10 mm de diámetro.



**Figura 2** Lesión protuberancial violácea, de aspecto vascular, de unos 5-10 mm, en cólon transverso.



**Figura 3** Lesión protuberancial vascular, de unos 10-15 mm de diámetro, de superficie erosionada, con mínimo restos de hemo en su superficie.

En duodeno descendente presenta una lesión de casi 2 cm y otra a nivel de tercera porción duodenal. Tienen características similares a las descritas en estómago y colon, sugiriendo SNA (Figura 4).

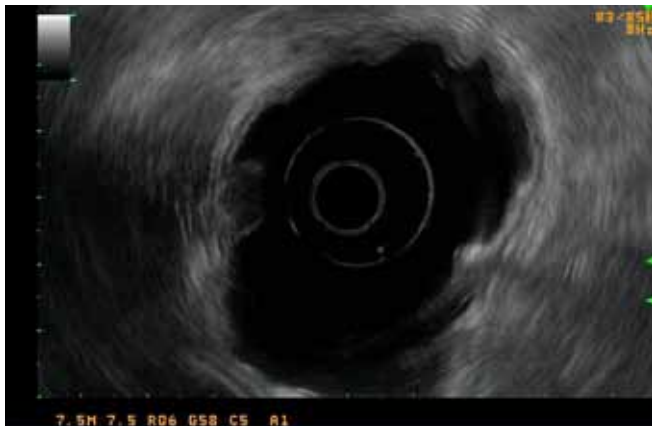
A continuación se realiza ecoendoscopia oral para conocer si las lesiones son transmurales, con vistas a la necesidad de un tratamiento endoscópico en el futuro. Las lesiones de cámara gástrica y duodeno proximal estaban localizadas en capas superficiales de la pared (mucosa-submucosa) sin contacto con muscular propia (Figuras 5 y 6).

Finalmente, para el estudio del intestino delgado se realizó una videocápsula endoscópica, que mostró múltiples lesiones de



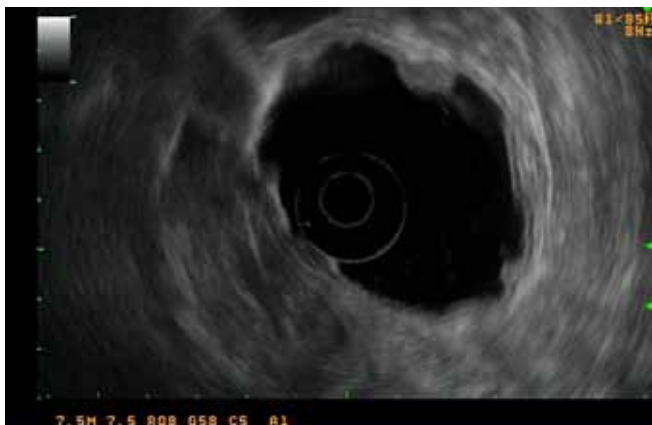
**Figura 4**

Lesión similar a las previas, típica del SNA, de unos 10 mm, en segunda porción duodenal.



**Figura 5**

Las lesiones de cámara gástrica localizadas en capas superficiales de la pared (mucosa-submucosa) sin contacto con muscular propia.



**Figura 6**

Lesión de cámara gástrica localizada en capas superficiales de la pared (mucosa-submucosa) sin contacto con muscular propia.

características similares a las descritas en la endoscopia oral y en la colonoscopia, que se agrupan en duodeno y segmento proximal de yeyuno, y tramos distales de ileón terminal, no complicadas (Figuras 7-9).



**Figura 7**

Imagen de nevus azul de unos 5 mm aprox., las dos sin sangrado activo y ubicada en ileon.



**Figura 8**

Imagen de nevus azul de unos 5 mm aprox., las dos sin sangrado activo y ubicada en ileon.



**Figura 9**

Imagen de nevus azul de unos 10 mm, sin sangrado activo y ubicada en yeyuno.

## Discusión

El síndrome del Nevus azul, también llamado hemangioma cavernoso cutáneo<sup>2</sup>, presenta una herencia autosómica dominante, aunque se han identificado varios casos familiares con vínculo a un locus del cromosoma 9p. La mayoría de los casos son esporádicos, y la etiología y la patogénesis de este síndrome se desconocen aún<sup>1</sup>. El diagnóstico diferencial de la hemangiomatosis gastrointestinal debe incluir el SNA, síndrome de Osler-Weber-Rendu, síndrome de Maffucci, y síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber<sup>3, 4</sup>. El síndrome de Osler-Weber-Rendu se caracteriza por epistaxis recurrentes, telangiectasia, y su herencia autosómica dominante. El síndrome de Maffucci también se acompaña de encondromas/linfangiomas. Las tres principales características de Klippel-Trenaunay-Weber son nevus flammeus, malformación venosa / linfática, y la hipertrofia de tejidos blandos. En este sentido, se instauró el diagnóstico de SNA para nuestra paciente.

Se sabe que el SNA no tiene predilección por ningún sexo y puede ocurrir a cualquier edad<sup>5</sup>. La morbilidad y la mortalidad dependen de la extensión y el número de lesiones viscerales, y la mayoría de los casos severos, se manifiestan en forma de hemorragia digestiva grave<sup>6</sup>.

Una recopilación de 39 pacientes con SNA reveló que los órganos más frecuentemente afectados eran piel (39 pacientes), tracto gastrointestinal (31 pacientes), cerebro (7 pacientes), las articulaciones (2 pacientes), hígado (2 pacientes), los ojos (1 paciente), riñón (1 paciente), y bazo (1 paciente)<sup>7</sup>. Las lesiones cerebrales pueden causar neuropatía craneal, por tanto, la evaluación cerebral mediante resonancia magnética en pacientes sin sintomatología neurológica, es necesaria<sup>8</sup>. Las lesiones de la piel por lo general no causan problemas, aparte del aspecto estético<sup>2</sup>. Sin embargo, las lesiones articulares pueden ser molestas.

SNA GI puede ser variable con respecto a la ubicación, el número y las formas de las lesiones. El hemangioma GI es más común en el intestino delgado (100%), seguido por el colon (74%) y estómago (26%), pero puede afectar a cualquier parte del tracto GI con varios cientos de lesiones<sup>5, 7</sup>. Aunque la asociación no es definitiva debido a la rareza de SNA, no parece haber una correlación positiva entre el número de lesiones gastrointestinales y el número de hemangiomas cutáneos<sup>7</sup>. Esto es consistente con el número relativamente pequeño de lesiones GI en nuestro paciente. El SNA gastrointestinal pueden presentarse en diversas formas, incluyendo polilobulada, nodular, pediculada sésiles, o ulcerada<sup>1, 2</sup>.

Los signos o síntomas gastrointestinales del SNA pueden ser diferentes según la localización de la lesión y pueden incluir dolor abdominal vago, anemia crónica o coagulopatía de consumo, invaginación, vólvulo, infarto intestinal, melena o rectorragia, pudiendo provocar en el peor de los casos, shock hipovolémico provocado por sangrado por rotura de las lesiones gastrointestinales<sup>1, 2</sup>.

Para el SNA GI, la endoscopia es la herramienta diagnóstica de primera línea y permite inmediatas opciones terapéuticas. Sin embargo, otras modalidades de diagnóstico, tales como enteroscopia, cápsula endoscópica, ecoendoscopia<sup>10-12</sup> pueden ser necesarias para su estudio, ya que el SNA GI puede afectar a cualquier tramo del intestino delgado, y pueden no ser accesibles por endoscopia convencional.

La cápsula endoscópica puede desempeñar un papel importante para determinar la extensión y distribución de las lesiones, información necesaria básica para la resecabilidad quirúrgica de las mismas. Así mismo tiene un papel relevante en el caso de hemorragia digestiva aguda de intestino delgado, ya que permite su localización<sup>12</sup>.

La ecoendoscopia tienen un papel relevante en el caso de estudio de lesiones accesibles a esta técnica, para así determinar si las lesiones son transmurales<sup>2</sup>, lo que va a condicionar el manejo terapéutico endoscópico de las mismas.

El tratamiento de SNA GI se determina por la extensión de la afectación intestinal y la gravedad de la enfermedad. Si no hay sangrado de las lesiones, los pacientes con SNA GI pueden ser vigilados de forma estrecha<sup>10</sup>. Sin embargo, en la actualidad existe un debate sobre el tratamiento óptimo de los eventos hemorrágicos. Si se produce una hemorragia procedente de una lesión SNA GI, algunos autores sugieren tratamiento conservador, como el tratamiento con hierro, transfusión o intervención endoscópica, para el sangrado leve o intermitente. Por el contrario, otros apoyan la necesidad de una intervención quirúrgica en caso de hemorragia manifiesta. Esta lógica parece convincente a primera vista. Sin embargo, incluso cuando la hemorragia digestiva es menor, si es continua, los suplementos de hierro y/o transfusiones continuas no pueden ser la terapia de por vida. Esto, además de tener un elevado coste, constituye un importante menoscabo en la calidad de vida.

Los hemangiomas gástricos o de colon sin afectación del intestino delgado pueden ser fácilmente resecados por procedimientos endoscópicos, pero la resección quirúrgica debe

ser considerada en caso de que existan pequeños hemangiomas intestinales debido a las dificultades y riesgos de los procedimientos endoscópicos.

Aunque algunos autores sugieren que las intervenciones endoscópicas, como el argón plasma coagulación, la ligadura con bandas elásticas, electrocauterización, o inyección histoacryl, producen buenos resultados, es cierto que ante la relativamente delgada pared del intestino delgado, se puede provocar perforación intestinal o hemorragia recurrente<sup>7, 9</sup>. En caso de sangrado evidente, y ante la dificultad de localizar el punto sangrante, si existe compromiso vital, la cirugía puede ser la única opción, con o sin asistencia del endoscopista mediante una enteroscopia intraoperatoria<sup>10</sup>. Estas no son las circunstancias más favorables para realizar la cirugía, pero puede ser una alternativa ineludible. En este sentido, la extirpación quirúrgica en cuña o resección segmentaria de intestino delgado tiene buenos resultados y remisión clínica sostenida según trabajos recientes<sup>7, 10</sup>.

Por tanto, en resumen, lo más importante es individualizar cada caso y tener bien estudiadas las lesiones, tanto su localización como su distribución (colonoscopia, endoscopia oral y capsuloendoscopia) y si es posible determinar si las lesiones son transmurales (ecoendoscopia) para así, si presentara algún evento hemorrágico o anemia crónica de difícil manejo, tomar la mejor alternativa terapéutica posible.

Aún así, la intervención quirúrgica temprana puede estar justificada por hemorragia GI SNA antes de producirse una hemorragia severa. Dos condiciones deben cumplirse para que la resección quirúrgica sea ideal: 1) el número y distribución de las lesiones gastrointestinales deben ser bien identificados, para que a través de la endoscopia intraoperatoria se realice la resección intestinal, y 2) las lesiones gastrointestinales no deben ser demasiado extensas. Si cientos de lesiones GI se distribuyen uniformemente a lo largo de todo el intestino, la resección quirúrgica no es factible debido al riesgo de provocar un síndrome de intestino corto.

Tan sólo ha sido reportado un caso de degeneración maligna a partir de una lesión cutánea, pero no ha habido ninguna transformación maligna de SNA GI<sup>1</sup>.

Todos los pacientes con SNA deben ser seguidos estrechamente debido al riesgo de hemorragia grave. Se debe realizar una actuación médica o quirúrgica en función de los síntomas y signos clínicos y la extensión de la enfermedad.

Un enfoque multidisciplinario es la mejor forma de determinar la extensión de la enfermedad y el plan terapéutico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Domini M, Aquino A, Fakhro A, Tursini S, Marino N, Di Matteo S, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome and gastrointestinal haemorrhage: which treatment? *Eur J Pediatr Surg*. 2002;12:129–133. [PubMed]
- Hasosah MY, Abdul-Wahab AA, Bin-Yahab SA, Al-Rabeaah AA, Rimawi MM, Eyon YA, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome: extensive small bowel vascular lesions responsible for gastrointestinal bleeding. *J Paediatr Child Health*. 2010;46:63–65. [PubMed]
- Shepherd V, Godbolt A, Casey T. Maffucci's syndrome with extensive gastrointestinal involvement. *Australas J Dermatol*. 2005;46:33–37. [PubMed]
- Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome) *Am J Med Genet*. 2000;91:66–67. [PubMed]
- Deng ZH, Xu CD, Chen SN. Diagnosis and treatment of blue rubber bleb nevus syndrome in children. *World J Pediatr*. 2008;4:70–73. [PubMed]
- Agnese M, Cipolletta L, Bianco MA, Quitadamo P, Miele E, Staiano A. Blue rubber bleb nevus syndrome. *Acta Paediatr*. 2010;99:632–635. [PubMed]
- Wong CH, Tan YM, Chow WC, Tan PH, Wong WK. Blue rubber bleb nevus syndrome: a clinical spectrum with correlation between cutaneous and gastrointestinal manifestations. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:1000–1002. [PubMed]
- Tomelleri G, Cappellari M, Di Matteo A, Zanon T, Colato C, Bovi P, et al. Blue rubber bleb nevus syndrome with late onset of central nervous system symptomatic involvement. *Neurol Sci*. 2010;31:501–504. [PubMed]
- Ng WT, Wong YT. Blue rubber bleb nevus syndrome: more lessons to be learnt. *Eur J Pediatr Surg*. 2007;17:221–222. [PubMed]
- Kopacova M, Tacheci I, Koudelka J, Kralova M, Rejchrt S, Bures J. A new approach to blue rubber bleb nevus syndrome: the role of capsule endoscopy and intra-operative enteroscopy. *Pediatr Surg Int*. 2007;23:693–697. [PubMed]
- Romao Z, Pontes J, Lopez H, Vasconcelos H, Portela F, Andrade P, Leitao MC, Donato A, Freitas D. Endosonography in the diagnosis of "blue rubber bleb nevus syndrome": an uncommon cause of gastrointestinal tract bleeding. *J Clin Gastroenterol* 1999 Apr;28(3):262-5.
- Lopes L, Ramada J, Certo M. Blue rubber bleb nevus syndrome: capsule endoscopy in a patient with GI bleeding. *Gastrointestinal Endosc* 2007 Jan;65(1):151-2.

# OBSTRUCCIÓN INTESTINAL SECUNDARIA AL USO DE LA CÁPSULA ENDOSCÓPICA EN PACIENTE CON ESTENOSIS POR ENTERITIS ACTÍNICA

C. Núñez-Sousa, H. Pallarés-Manrique, D. Bejarano, M. Ramos-Lora

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

## Resumen

Para poder diagnosticar una enteritis actínica, no solo hay que sospecharla, sino demostrarla, y en numerosas ocasiones e incluso tras realizar múltiples pruebas no es posible su diagnóstico.

La cápsula endoscópica ha demostrado ser una tecnología extraordinariamente útil para diagnosticar patología del intestino delgado que pasa desapercibida con otro tipo de pruebas. Le mostramos a continuación un caso que sirve de ejemplo.

**Palabras clave:** Cápsula endoscópica, obstrucción intestinal, enteritis actínica, estenosis intestinal.

## Abstract

In order to diagnose radiation enteritis, suspicion is not enough and diagnosis must be demonstrated. However, on numerous occasions and even after multiple tests, it has not been possible to diagnose it.

### CORRESPONDENCIA

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

cinuso@hotmail.com

Capsule endoscopy has proven to be an extremely useful technique to diagnose pathologies of the small bowel that go unnoticed with other tests. We describe below a case that provides an example of this.

**Key words:** Capsule endoscopy, intestinal obstruction, radiation enteritis, intestinal stenosis.

## Presentación del caso

Mujer de 42 años de edad, alérgica a sulfamidas, fumadora de 1 paquete/día, diagnosticada en Marzo del 2008 de adenocarcinoma de endometrio, realizándose histerectomía con doble anexectomía con posterior radioterapia y braquiterapia. Desde finales de ese mismo año comienza con dolores abdominales de forma crónica y recurrente, tipo cólico, que mejoraba durante el ayuno prolongado acompañado de pérdida ponderal y anemia, precisando seguimiento por la Unidad de Nutrición. Durante su estudio se le realizó endoscopia oral, colonoscopia completa, tránsito intestinal y TAC abdominal sin evidenciarse hallazgos que justificasen su patología.

Ante la persistencia de la sintomatología y la ausencia de un claro diagnóstico, se solicita la realización de una cápsula endoscópica.

A las 24 horas de la ingesta de la cápsula comienza con dolor abdominal intenso acompañado de vómitos. Al reinterrogarla refiere no haberla expulsado por lo que se realiza una radiografía simple de abdomen donde se aprecian niveles hidroaéreos así como la cápsula en el interior de un asa intestinal. Se lleva a cabo una lectura rápida de la grabación y se aprecia que ésta se encuentra detenida en una estenosis concéntrica blanquecina hasta la finalización de la vida de la batería sin que pueda progresar a través de la misma (Figura 1).

Pocas horas después del inicio de la clínica se decide intervención quirúrgica urgente ya que la situación clínica de la paciente no permitía la posibilidad de tratamiento médico. Se reseca el segmento de intestino delgado donde se localiza la estenosis y la cápsula impactada resolviéndose así el cuadro. En el estudio histológico se aprecian tres estenosis a nivel de intestino delgado y cuya histología es compatible con enteritis actínica (Figura 2).

La paciente evolucionó de forma favorable, desapareciendo el dolor y ganando peso. Actualmente se encuentra asintomática desde el punto de vista digestivo.



**Figura 1**  
Estenosis por enteritis actínica.



**Figura 2**  
Cápsula endoscópica impactada en intestino delgado.

## Discusión

La cápsula endoscópica ha demostrado ser una tecnología extraordinariamente útil para diagnosticar patología del intestino delgado que pasa desapercibida con otro tipo de pruebas<sup>1</sup>, alcanzando, por ejemplo, una sensibilidad y especificidad del 88.9% y 95% respectivamente en el caso de hemorragia digestiva de origen oscuro<sup>2</sup>. La retención de la cápsula es la complicación más importante de estos dispositivos y aunque su incidencia es baja, del 1,4%<sup>3</sup>, es el principal motivo de preocupación para los médicos, ya que tiene el potencial de causar obstrucción del intestino delgado y raramente perforación, que puede conducir a una necesidad de cirugía, como hemos mostrado en nuestro caso clínico. No obstante, la mayoría de los casos se resuelve de forma espontánea o con tratamiento médico, principalmente con dieta absoluta y corticoides siendo la resolución quirúrgica la menos frecuente según las distintas series. La causa más frecuente para la retención de la cápsula es la enfermedad de Crohn (35,3%) seguido de lesión neoplásica (22%), enteropatía inducida por AINES (18%), la estenosis postquirúrgica (7%), adherencias (2,9%), tuberculosis (2,2%), isquemia (1,5%) y la enteritis actínica (2,2%)<sup>4</sup>.

Por el momento, todos los pacientes deben ser advertidos acerca de esta complicación y de la posibilidad de su tratamiento quirúrgico para subsanarlo, lo cual también hay que señalar que en el 80% de los pacientes tratados quirúrgicamente se obtiene un claro beneficio al resolverse el problema subyacente, pues es la retención de la cápsula en la zona estenótica la que permite diagnosticar la patología del paciente que había pasado desapercibida a las distintas pruebas diagnósticas realizadas, esto se conoce en la literatura como “complicación terapéutica”<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. ASGE Technology Status Report: Wireless capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006;63:539-45.
2. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology* 2004;126: 643-53.
3. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2010;71:280-286.
4. Li F, Gurudu SR, De PG, Sharma VK, Shiff AD, Heigh RI, et al. Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc* 2008;68:174-180.
5. Baichi MM, Arifuddin RM, Mantry PS. What we have learned from 5 cases of permanent capsule retention. *Gastrointest Endosc* 2006;64:283-287.

# PSEUDOPOLIPOSIS GIGANTE SIMULANDO UN TUMOR VELLOSO. RESPUESTA A INFLIXIMAB.

E. Leo-Carnerero, I. Gutiérrez-Domingo, C. Trigo-Salado, M.D. De la Cruz, M.D. Lazo-Alonso, J.M. Herrera-Justiniano, J.M. Bozada-García, J.L. Márquez-Galán

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

## Resumen

La pseudopoliposis gigante localizada es una complicación extremadamente rara de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn de larga evolución. Esta lesión representa un acúmulo exuberante localizado de pseudopólipos que forman una masa colónica intraluminal de aspecto neoplásico que puede simular un adenoma vellosos o un carcinoma polipoides, lo que motiva con frecuencia el tratamiento quirúrgico. Aunque se han comunicado diferentes tratamientos farmacológicos alternativos este es el primer caso descrito de tratamiento con infliximab, con respuesta clínica y endoscópica rápida y mantenida. De forma interesante, nuestro paciente desarrolla esta masa inflamatoria sobre una enfermedad inflamatoria intestinal de poco tiempo de evolución clínica y asocia marcada elevación del antígeno carcinoembrionario que se normaliza paralelamente al control de la actividad inflamatoria.

**Palabras clave:** Pseudopoliposis, Enfermedad inflamatoria intestinal, Infliximab, Adenoma vellosos.

## Abstract

Localized giant pseudopolyposis is an extremely rare complication of long-standing ulcerative colitis or Crohn's disease. This lesion represents a localized exuberant accumulation of pseudopolyps that form an intraluminal colonic mass with a neoplastic appearance that may mimic a villous adenoma or a polypoid carcinoma, which frequently prompts its surgical treatment. Although different alternative pharmacological treatments have been reported, this is the first case described that is treated with infliximab, with a fast and sustained clinical and endoscopic response. Interestingly, our patient developed this inflammatory mass on top of a short-standing inflammatory bowel disease and associated a marked elevation of carcinoembryonic antigen levels that normalized in a concomitant way to the control of the inflammatory activity.

**Key words:** Pseudopolyposis, Inflammatory bowel disease, Infliximab, villous adenoma.

## Introducción

Los pseudopólipos inflamatorios representan "estructuras polipoides de mucosa edematosa, en islotes de mucosa regenerativa entre áreas de ulceración o tejido de granulación cubierto por epitelio glandular" (Dukes, 1954), siendo muy frecuentes en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) con tasas de incidencia que oscilan entre el 12,5 y el 74% en la colitis ulcerosa (CU)<sup>1, 2</sup> variando en función de los diferentes criterios diagnósticos. Pueden verse en

### CORRESPONDENCIA

Ignacio Gutiérrez Domingo  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Av. Manuel Siurot s/n, 41013 Sevilla  
Teléfono fijo: 955 012 000

ignaciogutierrezdomingo@hotmail.com

la fase activa o inactiva de la enfermedad y pueden ser difusos o locales en la distribución.

La pseudopoliposis gigante es una entidad rara descrita tanto en enfermedad de Crohn (EC) como en CU, que al igual que los pseudopólipos suele aparecer en la enfermedad crónica de larga evolución. Se define por la presencia de lesiones polipoides no neoplásicas resultantes del proceso regenerativo de la mucosa colónica inflamada dando lugar a una gran masa protuyente (formada por un gran pólipo o un racimo de estos) que ocupa la luz del colon simulando un adenoma vellosos o un adenocarcinoma<sup>3</sup>. Esto, unido a que pueden manifestarse por la obstrucción parcial o completa del colon o invaginación intestinal, hace que generalmente el tratamiento de elección sea la cirugía<sup>4</sup>. Sin embargo, son lesiones sin potencial maligno, por lo que el tratamiento farmacológico se erige como una alternativa con la que se han descrito buenos resultados.

Presentamos un caso en el que destacamos la aparición de una pseudopoliposis gigante sobre EC de reciente debut, asociada a elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA). Sin embargo, la ausencia de neoplasia en las múltiples biopsias y la normalización del CEA con el tratamiento esteroideo nos hicieron decidir iniciar tratamiento con infliximab, con magnífica y rápida respuesta clínica y endoscópica no antes descrita con este fármaco en esta entidad.

### Presentación del caso

Paciente varón de 54 años de edad, fumador, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes e intervención de hernia discal. Diagnosticado mediante rectoscopia y gammagrafía con leucocitos marcados de CU izquierda, en el brote de debut además de la elevación de los reactantes inflamatorios se detectó marcada elevación del CEA - 53 ng/ml (normal < 3) - que se atribuyó a la actividad inflamatoria. Respondió clínicamente al tratamiento con esteroides intravenosos y al alta el CEA era de 28,7 ng/ml.

Cuatro meses después presentó nuevo brote grave que requirió ingreso hospitalario. Análíticamente destacaba trombocitosis (504000 plaquetas), PCR 77 mg/l (normal < 3) y fibrinógeno 7,4 g/l (normal < 4), siendo el CEA de 3,6 ng/ml. Una colonoscopia no apreció lesiones en rectosigma, apreciando a los 50 cm una gran masa polipoide con obstrucción luminal casi completa (Figura 1). La histología fue informada como EII con ulceración marginal sugestiva de CU, con displasia glandular de bajo grado y Ki67 con índice proliferativo alto en criptas glandulares y tejido de granulación, con estudio de CMV negativo. Una TAC informó de la existencia de una masa estenosante de colon de aproximadamente 3 cms en la unión de colon descendente con sigmoides y actividad inflamatoria en colon descendente, hallazgos similares a los apreciados en el enema de bario (Figura 2). En un segundo control tras tratamiento esteroideo (metilprednisolona 60 mg/día) y antibiótico (piperacilina-tazobactam 4,5 gs/ 8 horas) intravenoso se superó parcialmente el área estenótica progresando a una mucosa severamente afectada con múltiples pseudopólipos y ulceraciones profundas en los 20 cms explorados, sugestivo de E de Crohn, así como la histología que no muestra displasia.



Figura 1

Gran masa polipoide con obstrucción luminal casi completa.



Figura 2

Masa estenosante de colon de aproximadamente 3 cms en la unión de colon descendente con sigmoides y actividad inflamatoria en colon descendente.

Ante la persistencia de los síntomas pese al tratamiento, de acuerdo con el paciente y el equipo quirúrgico, se trató con infliximab tras una tercera toma de muestras que descarta degeneración maligna, realizando la inducción según protocolo habitual (5 mgs/kg a las 0-2-6 semanas) con excelente respuesta clínica. Se realiza posteriormente mantenimiento con infliximab cada 8 semanas junto a azatioprina 2 mg/kg de peso y mesalazina 3 gs, con controles endoscópicos frecuentes que superan el área afecta confirmando la curación de la mucosa y la afectación limitada al colon izquierdo con histología de EC, con pseudopólipos residuales (Figura 3). Además se toman múltiples biopsias que descartan la presencia de focos de displasia o carcinoma. El CEA se mantiene estable por debajo de 5 ng/ml, dentro de rango normal en pacientes fumadores.



**Figura 3**

Curación de la mucosa con pseudopólipos residuales.

## Discusión

La presencia de Pseudopólipos es probablemente la complicación local más común de la colitis ulcerosa<sup>1, 2</sup>, pudiendo aparecer de forma difusa o dando lugar al desarrollo de una entidad infrecuente denominada pseudopoliposis gigante localizada cuando se produce un acúmulo localizado de pseudopólipos conformando una gran masa inflamatoria. Estas alteraciones son más frecuentes en enfermedad crónica de larga evolución, extensa y generalmente agresiva. Lo primero que queremos destacar de nuestro caso es lo excepcional de su presentación en estadios iniciales o bien su aparición sobre una enfermedad crónica que ha cursado durante años de forma asintomática.

Con frecuencia cursan de forma asintomática y son diagnosticados incidentalmente en exploraciones endoscópicas o radiológicas, y cuando existen síntomas asociados suelen ser debidos a la actividad de la propia EII (diarrea, sangrado rectal, dolor abdominal, fiebre, anemia and pérdida de peso) como en nuestro caso, aunque ocasionalmente pueden dar lugar a cuadros obstructivos<sup>5</sup>.

Endoscópicamente, la lesión está compuesta de numerosas excrecencias mucosas de aspecto vellosa, libres e interconectadas y pueden llegar a tener entre 12-15 cm de tamaño, características que pueden hacerlo confundir con un adenoma vellosa o un adenocarcinoma<sup>3</sup>, si bien el adenocarcinoma sobre EII suele ser más de tipo infiltrativo, anaplásico y estenosante, que vegetante y el adenoma vellosa suele aparecer a nivel rectal, mientras que son anecdóticos los casos de pseudopoliposis gigante rectal<sup>6, 7</sup>.

La histología muestra hallazgos propios de pseudopólipos inflamatorios, que consisten en bandas de tejido epitelial fibrovascular revestido que se proyectan y se limitan a la mucosa.

El epitelio de revestimiento contiene glándulas normales o hiperplásicas sin evidencia de transformación neoplásica con un grado leve a moderado de infiltración no específica asociada a la inflamación aguda y crónica que suele estar presente en la lámina propia y submucosa. Aunque en nuestro caso la primera biopsia informa sobre la presencia de displasia glandular, ésta es de dudoso valor al ser tomadas sobre mucosa con gran actividad inflamatoria, y de hecho no está presente en determinaciones posteriores. Estas lesiones no tienen potencial maligno, pero se ha descrito la presencia de displasia o adenocarcinoma oculto en la masa inflamatoria<sup>8</sup>.

Otro de los puntos de interés de nuestro caso es la marcada elevación inicial del CEA –superior a lo apreciado habitualmente en pacientes con EII<sup>9</sup> - otro motivo más para plantear seriamente el diagnóstico diferencial con adenocarcinoma colónico. En estudios donde los niveles plasmáticos de CEA circulante fueron medidos en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal crónica, éstos estaban elevados en el 40% de los pacientes con EII y relacionados con mayor severidad de la enfermedad, mayor extensión de la enfermedad, edades más tempranas, y evolución más corta de la enfermedad. Sin embargo, un único valor de CEA en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica no es un indicador fiable del riesgo de cáncer. En nuestro paciente la elevación del CEA nos hizo plantear la posibilidad de resección quirúrgica, pero el descenso del CEA con el tratamiento esteroideo inicial y la ausencia de displasia o carcinoma en biopsias posteriores nos hizo demorarla hasta evaluar respuesta al tratamiento frente a la EII de acuerdo con el paciente y nuestro equipo quirúrgico. Aunque en nuestro caso al ser una EC limitada a colon izquierdo podría realizarse una resección segmentaria, el hecho de que generalmente aparezca en enfermedad extensa y crónica y sobre todo en colitis ulcerosa, conllevaría la colectomía con anastomosis ileoanal como la opción terapéutica más razonable. Esto ha hecho que en algunos casos se opte por la opción farmacológica para el control de la lesión<sup>5, 7</sup>.

Las lesiones localizadas más distales al ángulo esplénico se pueden beneficiar de tratamiento local. Las formulaciones tópicas de mesalazina han demostrado eficacia y pueden ser empleadas como terapia de primera línea. La falta de respuesta a la mesalazina local es, sin embargo posible, y una terapia de segunda línea basada en corticosteroides por vía oral o rectal puede ser una alternativa adecuada. La gravedad clínica en la segunda hospitalización fue el principal problema en el manejo de nuestro paciente, e hizo imposible el empleo de otra terapéutica que el tratamiento biológico e inmunomodulador, con magníficos resultados clínicos y endoscópicos, que además se obtuvieron precozmente.

Para finalizar queremos hacer hincapié en que en caso de usar terapia inmunomoduladora creemos imprescindible informar al paciente de los riesgos de la misma y realizar controles endoscópicos e histológicos frecuentes para descartar la presencia de displasia.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. De Dombal FT, Watts J, Watkinson G, Goligher JC. Local complications of ulcerative colitis: stricture, pseudo-polyposis and carcinoma of colon and rectum. *Br Med J* 1966; 5501: 1442–1447
2. Jalan KN, Sircus W, Walker RJ, McManus JP. Pseudo-polyposis in ulcerative colitis. *Lancet* 1969; 2: 555–559.
3. Marks RD, Roberts-Thomson IC. Gastrointestinal: Colonic pseudopolyposis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:213.
4. Chew MH, Goh MH, Ooi BS, Eu KW. Giant pseudopolyposis in Crohn's disease mimicking malignancy. *Int J Colorectal Dis* (2008) 23:823–824.
5. Di Febo G, Gizzi G, Cappello IP. Unusual case of colonic sub-obstruction by giant pseudopolyposis in Crohn's colitis. *Endoscopy*. 1981 Mar;13(2):90-2.
6. Huristone DP. Large bowel obstruction secondary to localized rectal giant pseudopolyposis complicating ulcerative colitis: First reported case. *Endoscopy* 2002; 34: 1025
7. Pilichos C, Preza A, Demonakou M, Kapatsoris D, Bouras C. Topical Budesonide for Treating Giant Rectal Pseudopolyposis. *Anticancer research* 2005;25:2961-2964.
8. J Wyse, e Lamoureux, pH Gordon, a Bitton. occult dysplasia in a localized giant pseudopolyp in Crohn's colitis: a case report. *Can J Gastroenterol* 2009;23(7):477-478.
9. Rule AH, Goleski-Reilly C, Sachar DB, Vandevoorde J, Janowitz HD. CEA: Relationship to clinical status of patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1973;14:880-4.

# TROMBOFLEBITIS SÉPTICA DE LA VENA PORTA (PILEFLEBITIS): DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO A PROPÓSITO DE DOS CASOS.

M. Ostiz-Llanos<sup>1</sup>, S. Ostiz-Zubieta<sup>2</sup>, J.M. Zozaya-Urmeneta<sup>3</sup>, M.P. Huarte-Muniesa<sup>3</sup>, J.L. García-Sanchotena<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía.

<sup>2</sup>Servicio de Radiología. <sup>3</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Navarra.

## Resumen

**Fundamento:** la pileflebitis, o trombosis séptica de la vena porta, es una rara complicación de algunas infecciones intraabdominales y está asociada a una elevada morbimortalidad. El diagnóstico precoz mediante ecografía doppler y TC abdominal han mejorado el pronóstico de estos pacientes. El tratamiento se basa en antibioterapia de amplio espectro durante 4-6 semanas. El uso concomitante de anticoagulación es controvertido. Generalmente no está indicado en trombosis portal única, aunque podría utilizarse en estados de hipercoagulabilidad o en trombosis extensas con afectación de vena mesentérica, de cara a prevenir una isquemia intestinal.

**Casos clínicos:** se presentan dos casos de pileflebitis, el primero ocurrido tras una diverticulitis aguda y el segundo secundario a un absceso hepático consecuencia de una CPRE previa, con extensión de la inflamación por contigüidad y trombosis séptica portal secundaria. El primer paciente recibe tratamiento antibiótico y anticoagulante, pero desarrolla como secuela una trombosis crónica portal. El segundo recibe únicamente antibioterapia y evoluciona sin complicaciones.

**Conclusión:** la pileflebitis puede tener diversos orígenes y presentaciones clínicas. Debería considerarse esta entidad en todo paciente febril con bacteriemia asociada y evidencia de infección intraabdominal. Un diagnóstico precoz es esencial para instaurar un tratamiento dirigido y eficaz.

**Palabras clave:** Pileflebitis; trombosis séptica vena porta; anticoagulación

## Abstract

**Background:** pylephlebitis, also known as septic thrombosis of the portal vein, is a rare complication of intra-abdominal infections associated to high morbidity and mortality. Its early diagnosis by doppler ultrasonography and abdominal CT scan has improved the prognosis of these patients. Treatment includes a 4-6 week therapy with broad-spectrum antibiotics. The concomitant use of anticoagulants is still controversial. It is not generally indicated in isolated portal thrombosis but it could be used in hypercoagulable states or in extensive thrombosis with involvement of superior or inferior mesenteric vein in order to prevent intestinal ischemia.

**Clinical cases:** We present two cases of pylephlebitis, one of them secondary to acute diverticulitis and the other secondary to a liver abscess after an ERCP, which produced local inflammation and secondary septic thrombosis of the portal vein. The first patient

### CORRESPONDENCIA

Miriam Ostiz Llanos

Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía.

Carretera Tarazona km 3. 31500 Tudela. Navarra.

Teléfono fijo: 848434000

miriam.ostiz@gmail.com

was treated with antibiotics and anticoagulants, but developed a chronic portal thrombosis. The second patient was treated only with antibiotics for 4 weeks and progressed without complications.

**Conclusion:** Pylephlebitis can have different origins and clinical manifestations. It should be considered in any patient with fever, bacteremia and evidence of intra-abdominal infection. Early diagnosis is essential to establish an efficient treatment.

**Key words:** Pylephlebitis; septic thrombosis of the portal vein; anticoagulation.

## Introducción

La pyleflebitis o tromboflebitis séptica de la vena porta es un cuadro poco frecuente, con morbimortalidad significativa, que puede surgir como complicación de infecciones abdominales de diversa etiología<sup>1</sup>.

El diagnóstico precoz mediante técnicas de imagen y la disponibilidad de antibióticos de amplio espectro han disminuido drásticamente la mortalidad asociada a esta entidad, a pesar de que ésta sigue siendo muy alta, en torno a un 30%<sup>2,3</sup>. Esto se debe a las manifestaciones variables y muchas veces inespecíficas de la enfermedad y al bajo índice de sospecha en una gran parte de los casos.

El objetivo de este trabajo es revisar la patogenia, presentación clínica y tratamiento de esta patología, presentando dos casos clínicos con diferente origen y evolución.

## Presentación del caso 1

Mujer de 58 años, diabética tipo 2, con un episodio previo de diarrea y dolor hipogástrico autolimitado, que ingresa 4 semanas después por aparición de dolor sordo a nivel de hipocondrio derecho (HCD), acompañado de fiebre de hasta 39°C con episodios de tiritona, náuseas, vómitos y pérdida de unos 5 kg de peso en ese tiempo. A la exploración física destaca dolor a la palpación en hipocondrio derecho, sin masas ni megalias, ni signos de irritación peritoneal. Analíticamente presenta leucocitosis (13.200), aumento de reactantes de fase aguda, discreta elevación de transaminasas (GOT 33, GPT 38) y colestasis disociada con GGT 111 y FA 164. Hemocultivos negativos. Se realiza TC abdominal, que objetiva trombosis portal aguda derecha, y varias lesiones focales hepáticas hipocaptantes, sugestivas de abscesos hepáticos (Figuras 1 y 2). Se visualizan también divertículos en sigma-descendente con discretos signos inflamatorios. Un estudio por parte de Hematología descarta otras causas de trombofilia. El diagnóstico final es de pyleflebitis secundaria a diverticulitis aguda. Recibe tratamiento antibiótico con Piperacilina-Tazobactam durante 6 semanas, y anticoagulación inicial con HBPM durante 15 días y posteriormente con Adenocumarol v.o. Al mes de tratamiento se realiza colonoscopia que confirma diverticulosis en sigma y TC de control que muestra resolución de abscesos hepáticos previos aunque con persistencia de trombosis portal. La paciente evoluciona hacia una oclusión

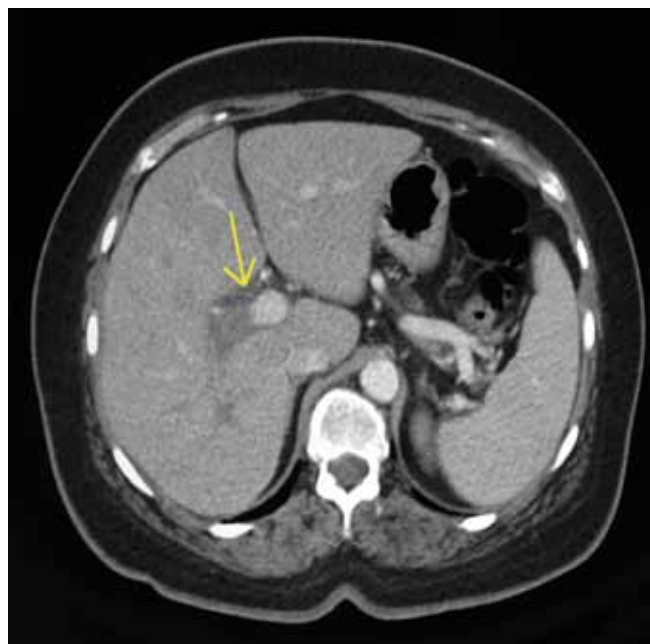


Figura 1

Porta intrahepática aumentada de calibre, sin flujo, con imagen de trombo en su interior (flecha).

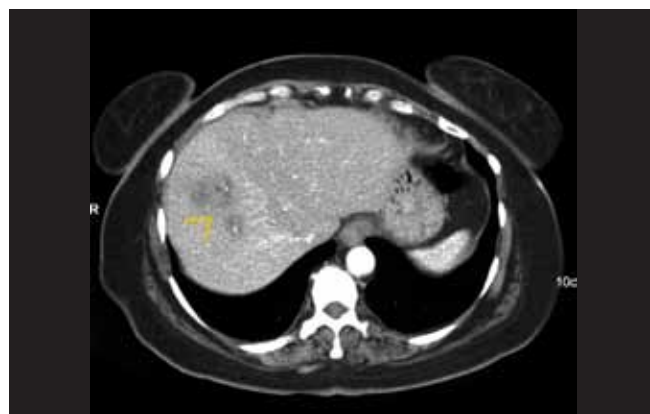


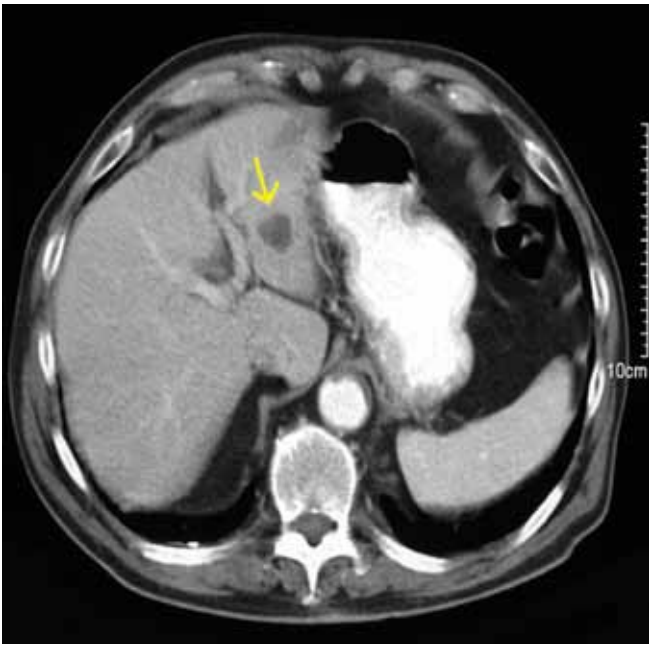
Figura 2

Borrosidad de ramas portales periféricas, con pequeñas colecciones intrahepáticas mal definidas que corresponden a abscesos hepáticos (punta de flecha).

postrombótica de ramas portales anterior y posterior de lóbulo hepático derecho, desarrollando una trombosis crónica obstructiva a ese nivel con hipertrofia compensatoria del lóbulo izquierdo. Desde entonces está siendo controlada con ecografía doppler periódica. Un año después persiste la lesión portal derecha, aunque sin datos de hipertensión portal. La paciente está asintomática.

## Presentación del caso 2

Varón de 78 años, con antecedentes de adenocarcinoma de próstata tratado con braquiterapia e isquemia crónica en



**Figura 3**

TC abdominal antiguo del paciente, donde se objetiva un quiste hepático simple en lóbulo hepático izquierdo (flecha).



**Figura 4**

Trombo ocupando la luz portal (punta de flecha). El quiste previo presenta una borrosidad de contornos y existe una hipercaptación hepática adyacente.

MMII. Ingresa en Digestivo por cólico biliar complicado con coledocolitiasis que se resuelve mediante CPRE, sin incidencias. El paciente evoluciona inicialmente sin complicaciones, pero 5 días después presenta un nuevo episodio de dolor abdominal, con ictericia y coluria acompañantes. Se le realiza ecografía abdominal que muestra un quiste simple en lóbulo hepático izquierdo (ya conocido de años atrás, (Figura 3)), así como colelitiasis múltiple y dilatación de vía biliar intra y extrahepática. Es sometido a una segunda CPRE con nueva limpieza de vía biliar y posterior realización de colecistectomía laparoscópica durante el ingreso. Es dado de alta, pero ingresa una semana después por aparición de fiebre persistente, con picos vespertinos de hasta 39°C. Analíticamente presenta elevación VSG (79) sin leucocitosis, y alteración de analítica hepática (GOT 70, GPT 78, GGT 293, FA 390, BR 3.9,

BD 2.8). Se recogen hemocultivos que son positivos para *Enterobacter Cloacae* sensible a ciprofloxacino y se realiza un TC abdominal donde se objetivan cambios a nivel del quiste hepático ya conocido, compatibles con sobreinfección, así como una trombosis aguda a nivel de vena porta izquierda (Figura 4). Recibe tratamiento con Ciprofloxacino y Metronidazol durante 4 semanas, con posterior resolución de la lesión hepática y repermeabilización completa de la vena porta. Analítica de control al mes sin alteraciones.

## Discusión

La tromboflebitis séptica de la vena porta y sus ramas, también llamada pileflebitis, es una complicación rara de algunos procesos inflamatorios intraabdominales que tienen lugar en el territorio drenado por el sistema portal.

La diverticulitis aguda es la causa más frecuentemente asociada a este proceso, seguida por la apendicitis aguda y la colangitis<sup>1</sup>. Así mismo se han descrito casos excepcionales en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal<sup>4</sup>, antecedente de rectosigmoidoscopia y/o colocación de bandas hemorroidales<sup>5, 6</sup>, infecciones pélvicas, obstrucción intestinal, y pancreatitis necrosante<sup>7</sup>.

La verdadera incidencia de la pileflebitis es difícil de estimar, aunque ésta ha ido aumentando en los últimos años, debido fundamentalmente a un incremento en su detección mediante técnicas de imagen, tales como ecografía y TC abdominal.

En todos los casos mencionados el proceso infeccioso se extiende a través de las ramas mesentéricas periféricas, alterando el endotelio vascular, lo cual condiciona la formación de trombos en los territorios drenados por el sistema venoso portal. Cuando esto ocurre se forman émbolos sépticos que llegan hasta el hígado, bloqueando los capilares venosos y provocando intensa reacción inflamatoria con formación, en los casos más graves, de abscesos hepáticos, que suelen localizarse sobre todo en el lóbulo hepático derecho debido al flujo de la vena mesentérica superior hacia dicho lóbulo.

Así mismo se han visto algunos casos de pileflebitis secundaria a abscesos hepáticos previos, en los cuales el proceso infeccioso se extiende a la porta por contigüidad desde el parénquima hepático, como ocurre en el paciente del Caso clínico N°2.

Los gérmenes más frecuentemente implicados en el proceso son los bacilos gram negativos, sobre todo *E. Coli*, pero también otras bacterias como *Bacteroides Fragilis*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Proteus Mirabilis* y *Enterobacter spp*<sup>8, 9</sup>.

La pileflebitis puede adoptar diversas formas clínicas, e ir desde una enfermedad subclínica hasta un shock séptico que curse con insuficiencia hepática grave.

Los síntomas más comunes son la fiebre y el dolor abdominal, que puede ser difuso o bien focalizado en HCD, en

ocasiones acompañado de náuseas y vómitos. A la exploración física pueden encontrarse hepatomegalia e ictericia, que es menos frecuente, y aparece sobre todo en formas avanzadas con abscesos hepáticos múltiples o daño hepático importante<sup>9</sup>. Tan sólo un tercio de los pacientes presentan signos clínicos que orienten hacia el foco primario de infección<sup>9</sup>.

Analíticamente suele existir leucocitosis y leve alteración de pruebas de función hepática. Como ya se ha comentado la elevación de bilirrubina es poco común. Hasta un 88% de pacientes presentan hemocultivo positivo para alguno de los gérmenes mencionados<sup>1, 10</sup>.

Previamente a la era antibiótica la mortalidad de este cuadro rondaba el 100%, siendo actualmente la cifra del 11-50%<sup>1, 3, 11</sup>. Por ello el diagnóstico precoz sigue siendo fundamental a la hora de marcar el pronóstico de esta patología.

Dicho diagnóstico requiere la demostración de una trombosis venosa portal en un paciente febril, generalmente acompañada de bacteriemia<sup>12</sup>. La presencia de un foco infeccioso intraabdominal apoya el diagnóstico.

La técnica diagnóstica más útil es el TC abdominal, ya que permite una buena valoración del parénquima hepático y de la vascularización abdominal. En ocasiones puede también detectar el foco infeccioso primario.

El tratamiento consiste en antibioterapia de amplio espectro durante unas 4 semanas, cubriendo gérmenes aerobios y anaerobios. Los pacientes con abscesos hepáticos deberán recibir al menos 6 semanas de antibioterapia<sup>13</sup>. Si son abscesos mayores de 3 cm se recomienda drenaje<sup>14</sup>.

El uso concomitante de anticoagulantes es controvertido, y los estudios realizados muestran resultados dispares. Así, en un estudio realizado por Condat et al<sup>15</sup> se observó una tasa de recanalización de la vena porta significativamente más alta en el grupo de anticoagulantes que en el grupo control. Sin embargo otros autores insisten en que la terapia anticoagulante debería usarse únicamente en casos seleccionados debido al riesgo de complicaciones que puede tener este tratamiento si se utiliza de forma sistemática, hasta en un 20% de pacientes<sup>3</sup>. Por tanto no hay una indicación clara de anticoagulación en casos de trombosis aislada de la vena porta<sup>16</sup>, aunque se ha sugerido que la terapia anticoagulante podría ser útil en pacientes con estados de hipercoagulabilidad, en casos de progresión del trombo o en pyleflebitis extensa con oclusión venosa mesentérica superior o inferior, de cara a prevenir una isquemia intestinal.

Con el tratamiento adecuado se consigue una recuperación completa en dos tercios de los casos, pudiendo quedar en ocasiones una trombosis portal residual, que en algunos casos puede originar una hipertensión portal permanente.

Hemos querido presentar estos dos casos de pyleflebitis porque creemos que ambos tienen interés clínico debido a su diferente origen (en el primer caso el foco infeccioso primario corresponde a una diverticulitis aguda, mientras que en el segundo caso el foco primario es un quiste hepático sobreinfectado tras

manipulación repetida de la vía biliar, extendiéndose el proceso por contigüidad hacia la vena porta) y también por sus diferentes presentaciones clínicas y analíticas (presencia o ausencia de leucocitosis o ictericia, hemocultivo positivo o negativo) etc...

Así mismo hay que resaltar la diferente evolución en ambos casos, con curación completa en uno de los dos pacientes y con oclusión permanente de ramas portales en el otro caso, a pesar de que fue justamente dicho paciente el que había recibido anticoagulación concomitante.

Por ello queremos insistir en la importancia de una sospecha clínica y radiológica precoz de esta patología, que permita un reconocimiento de la enfermedad y la instauración de un tratamiento dirigido y eficaz para disminuir la importante morbimortalidad a la que se asocia esta entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Plemmons RM, Dooley DP, Longfield RN. Septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis) : Diagnosis and management in the modern era. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1114-20
2. Granero P, Raposo L, Moreno M, Prieto A, Granero J, González JJ et al. Pylephlebitis as a complication of acute appendicitis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2010 Mar;102:217-8
3. Baril N, Wren S, Ralls P, Strain S. The role of anticoagulation in pylephlebitis. *Am J Surg* 1996;172:449-53
4. Baddley JW, Singh D, Correa P, Perish NJ. Crohn's disease presenting as septic thrombophlebitis of the portal vein (pylephlebitis): a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:847-49
5. Patel RT, Deen KI, Fielding JW. Portal pyaemia following flexible sigmoidoscopy. *Br J Surg* 1994 Sep;81(9):1337
6. Chau NG, Bhatia S, Raman M. Pylephlebitis and pyogenic liver abscesses: a complication of hemorrhoidal banding. *Can J Gastroenterol* 2007;21:601-3
7. Nouira K, Bedioui H, Azaiez O, Belhiba H, Messaoud MB, Ksantini R, et al. Percutaneous drainage of suppurative pylephlebitis complicating acute pancreatitis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; 30:1242-4
8. Kanellpopoulou T, Alexpopoulou A, Theodossiades G, Koskinas J, Archimandritis AJ. Pylephlebitis: an overview of non cirrotic cases and factors related to outcome. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 804-11
9. Balthazar EJ, Gollapudi P. Septic thrombophlebitis of the mesenteric and portal veins. CT imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2000; 24:755-60
10. Vanamo K, Kiekara O. Pylephlebitis after apendicitis in a child. *J Pediatr Surg* 2001; 36:1574-76
11. Chang TN, Tang L, Keller K. Pylephlebitis, portal-mesenteric thrombosis and multiple liver abscesses owing to perforated apendicitis. *J Pediatr Surg* 2001;36:19-21

12. Dean WJ, Trerotola SO, Harris VJ. Percutaneous management of suppurative pylephlebitis. *J Vasc Interv Radiol* 1995;6:585-8
13. Chang YS, Min SY, Joo SH. Septic thrombophlebitis of the portomesenteric veins as a complication of acute appendicitis. *World J Gastroenterol* 2008;28:4580-2
14. Álvarez R, González R, Gutiérrez G. Tromboflebitis séptica de la vena porta. *Rev Chil Cir* 2002; 54: 676-680.
15. Condat B, Pessione F, Helene Denninger M, Hillaire S, Valla D. Recent portal or mesenteric venous thrombosis: increased recognition and frequent recanalization on anticoagulant therapy. *Hepatology* 2000 Sep;32(3): 466-70
16. Singh P, Yadav N, Visvalingam V, Indaram A, Bank S. Pylephlebitis: Diagnosis and management. *Am J Gastroenterol* 2001; 32:326-8

# LEIOMIOSARCOMA DE SIGMA CON METÁSTASIS HEPÁTICA SECUNDARIA

Y. Nuñez-Delgado, M. Eisman-Hidalgo, A. Galera-García, P. Gómez\_Ángulo-Montero, G. López- Martín, E. Celestino-Cañete

Empresa Pública Hospital de Poniente.

## Resumen

El leiomioma (LMS) gastrointestinal es un tumor infrecuente que se origina de las células del músculo liso de la pared intestinal, se localiza con mayor frecuencia en el estómago<sup>1, 2</sup>. Representa menos del 1% de los tumores malignos colorrectales. La histología e inmunohistoquímica son fundamentales para su diagnóstico. Son tumores de mal pronóstico, con tendencia a la recidiva local y sistémica, la diseminación metastásica se produce fundamentalmente por vía hematogena, siendo el hígado el lugar más afectado<sup>2, 3</sup>; la resección quirúrgica radical es el único tratamiento potencialmente curativo<sup>2</sup>.

Presentamos un caso de metástasis hepática a los doce meses de la cirugía en una paciente con el diagnóstico previo de un LMS de sigma.

**Palabras clave:** Leiomioma de colon. Tumores gastrointestinales raros.

## Abstract

Gastrointestinal leiomyosarcoma (LMS) is a rare tumor originating from smooth muscle cells of the intestinal wall, most often located in the stomach<sup>1,2</sup>. This type of tumor accounts for less than 1% of colorectal cancers. Histology and immunohistochemical analysis are essential for its diagnosis. These tumors have poor prognosis, with a tendency for local and systemic recurrence. The metastatic spread occurs primarily via the blood, the liver being the most affected organ<sup>2, 3</sup>; radical surgical resection is the only potentially curative treatment<sup>2</sup>.

We present the case of a patient with liver metastasis twelve months after undergoing surgery with a previous diagnosis of sigmoid LMS.

**Key words:** Colon leiomyosarcoma. Rare gastrointestinal tumors.

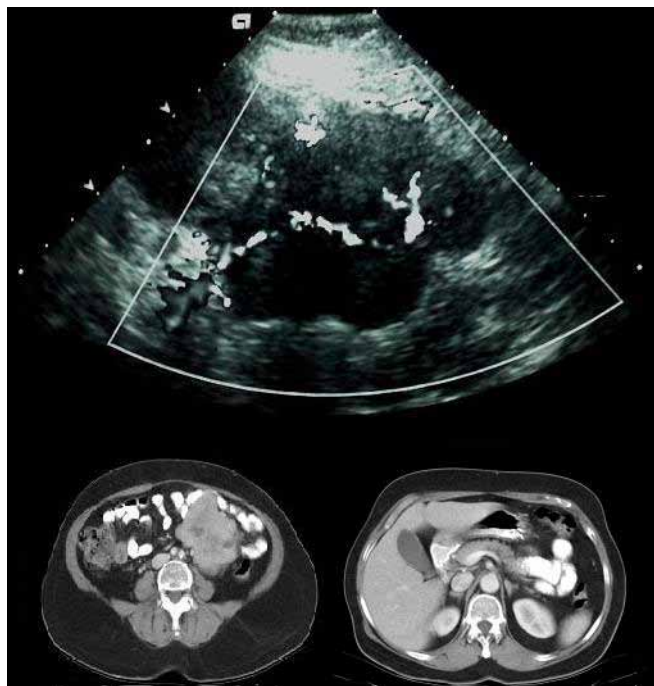
## Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 54 años de edad con antecedentes personales de trastorno depresivo y dislipemia en tratamiento farmacológico específico que acude a urgencias por dolor abdominal en fosa iliaca izquierda de unas dos semanas de evolución sin otros síntomas acompañantes. En la exploración del abdomen se apreciaba una masa en hemiabdomen izquierdo dolorosa a la palpación.

### CORRESPONDENCIA

Yolanda Nuñez Delgado  
C/ Jimena, nº 7. 7ºB  
18014 Granada

yolandadelgado69@hotmail.com



**Figura 1**

Ecografía y TC abdominopélvico con contraste oral e intravenoso en fase portal: En el flanco izquierdo se aprecia una masa (90mm x 90mm x 100mm) de predominio sólido con áreas necróticas en su interior y contornos polilobulados, que produce un desplazamiento anterior de las asas de intestino delgado y que posteriormente se extiende hasta el músculo psoas izquierdo



**Figura 2**

TC abdominopélvico con contraste oral e intravenoso en fase portal: Lesión focal en segmento VI hepático, de unos 50mm de eje mayor, de densidad heterogénea con áreas de necrosis, compatible con metástasis.

La ecografía evidenció una masa sólida de unos 10 cm de tamaño aproximado en flanco izquierdo, hallazgo confirmado en la TC abdominopélvica (Figura 1).

Se realizó intervención quirúrgica programada, sigmoidectomía parcial. El postoperatorio transcurrió sin incidencias y la paciente pudo ser dada de alta a los 7 días de la intervención.

El examen histológico describió una pieza de colectomía parcial de unos 6 cm que acompañaba grasa, en un extremo de la misma se observaba una formación de aspecto neoplásico bien delimitada de unos 10 cm de diámetro de consistencia elástica, la cual mostraba una mucosa con bordes libres. El índice mitótico fue 20 mitosis por 10 campos de gran aumento. El índice de proliferación (Ki 67) del 80%. Se identificaron 7 adenopatías sin infiltración tumoral. Inmunohistoquímicamente el tumor era negativo para CD117 (C-KIT) y CD34, débilmente positivo para S100 y positividad clara para la desmina. El diagnóstico anatomopatológico final fue de leiomiosarcoma de sigma con mucosa libre y bordes de resección no afectados.

En un control radiológico mediante TC abdominopélvico realizado a los 12 meses del diagnóstico se apreció una metástasis hepática (Figura 2).

## Discusión

Los LMS del tubo digestivo son tumores raros que asientan con mayor frecuencia en el estómago<sup>1, 2</sup>. Representa menos del 1% de los tumores malignos colorrectales<sup>1</sup>.

Los síntomas de presentación y los hallazgos endoscópicos no son específicos. El síntoma más frecuente es el dolor abdominal pero también puede manifestarse como masa abdominal palpable, alteración del hábito intestinal o complicaciones como hemorragia, perforación u obstrucción<sup>3, 4</sup>.

El diagnóstico se basa en el estudio histológico e inmunohistoquímico de la pieza quirúrgica. El grado histológico determinado por el número de mitosis/campo es el criterio más importante para el diagnóstico de LMS<sup>3</sup>. La determinación de c-KIT es negativa, a diferencia de los tumores del estroma gastrointestinal, mientras que la inmunohistoquímica es positiva para actina, vimentina y desmina<sup>1, 2</sup>.

La recidiva tras cirugía radical se ha cifrado en el 40%, siendo el tiempo medio de aparición de 9 meses<sup>2</sup>. La diseminación metastásica se produce fundamentalmente por vía hematogena, siendo el hígado el lugar de asiento más frecuente<sup>2, 3</sup>.

La cirugía es el tratamiento de elección para este tipo de tumores<sup>2</sup>.

Tanto la radioterapia como la quimioterapia no han sido útiles en el tratamiento de estos tumores<sup>1, 2, 3</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pilliado Páez H, Charua Guindic L, Avendaño Espinosa O, Montes Villalobos J. Leiomiomas colorrectal. Reporte de dos casos. An Med Asoc Med Hosp ABC 2000; 45(3): 140-4.
2. Flores Pastor B, Pellicer Franco E, Navarro Martínez MN, Carrasco González L, Aguayo Albasini JL. Metástasis hepáticas secundarias a leiomiomas de recto. Presentación de un caso. Cir Esp 2000; 67: 394-5.
3. Cerdán FJ, Díez M, Mugüerza JM, Molina LM, Moreno G, Martínez S et al. Leiomiomas de colon: controversias y manejo terapéutico. Cir Esp 1993; 53: 313-315.
4. Martínez E, del Valle E, Turégano F, Pérez MD. Invaginación sigmoideorrectal secundaria a un leiomiomas. Cir Esp 1995; 58: 467-468.

# OBSTRUCCIÓN DE INTESTINO DELGADO SECUNDARIA A PARASITACIÓN POR ANISAKIS

Y. Nuñez-Delgado, M. Eisman-Hidalgo, G. Martín-López, B. Parra-García

Empresa Pública Hospital de Poniente.

## Resumen

La anisakiasis es una zoonosis causada por larvas de *Anisakis simplex* (AS). El hombre entra en el ciclo biológico de este parásito al consumir pescado crudo poco cocinado infestado, siendo los boquerones en vinagre la fuente de contagio más habitual<sup>1</sup>.

La gran mayoría de las infestaciones cursan de modo asintomático o bien se manifiestan por fenómenos de hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE. Las manifestaciones clínicas comprenden formas gastrointestinales (desde cuadros leves con sintomatología inespecífica a formas más agresivas como úlcera gastroduodenal, obstrucción intestinal o ascitis hemorrágica), formas alérgicas, formas mixtas y formas invasivas en otros órganos.

Presentamos un caso de obstrucción de intestino delgado por anisakis tras ingesta de boquerones en vinagre.

**Palabras clave:** Anisakis. Obstrucción intestinal.

## CORRESPONDENCIA

Yolanda Nuñez Delgado  
C/ Jimena, nº 7. 7ªB  
18014 Granada

yolandadelgado69@hotmail.com

## Abstract

Anisakiasis is a zoonosis caused by *Anisakis simplex* (AS) larvae. The man enters the life cycle of this parasite by eating undercooked infested raw fish, pickled anchovies being the most common source of infection<sup>1</sup>.

Most infestations are asymptomatic or manifest by immediate hypersensitivity phenomena, mediated by IgE. Clinical manifestations include gastrointestinal manifestations (from mild cases with nonspecific symptoms to more aggressive cases, such as gastroduodenal ulcer, intestinal obstruction or hemorrhagic ascites), as well as allergic, mixed and invasive manifestations in other organs.

We present the case of a patient with small bowel obstruction caused by anisakiasis after the ingestion of pickled anchovies.

**Key words:** Anisakis. Intestinal obstruction.

## Caso clínico

Paciente varón de 56 años con antecedentes personales de portador de prótesis valvular mitral metálica y en tratamiento anticoagulante oral, que acude al Servicio de Urgencias por cuadro clínico de dolor epigástrico irradiado al resto del abdomen de 48 horas de evolución, continuo, de intensidad creciente y acompañado



**Figura 1** ~~~~~

Rx de abdomen simple: dilatación gástrica y de asas de intestino delgado con escaso gas rectal. Clips de esternotomía media.

de vómitos y deposiciones líquidas escasas en las últimas horas. Refería un episodio de similares características autolimitado hacía dos meses. A la exploración destacaba un abdomen ligeramente distendido, blando, depresible, doloroso a la palpación difusa con ruidos abdominales escasos.

En la analítica de urgencias realizada solo destacaba una leucocitosis de 13.800 con 87% de neutrófilos.

En la radiografía de abdomen simple se apreciaba dilatación gástrica y de asas de intestino delgado (Figura 1). Se



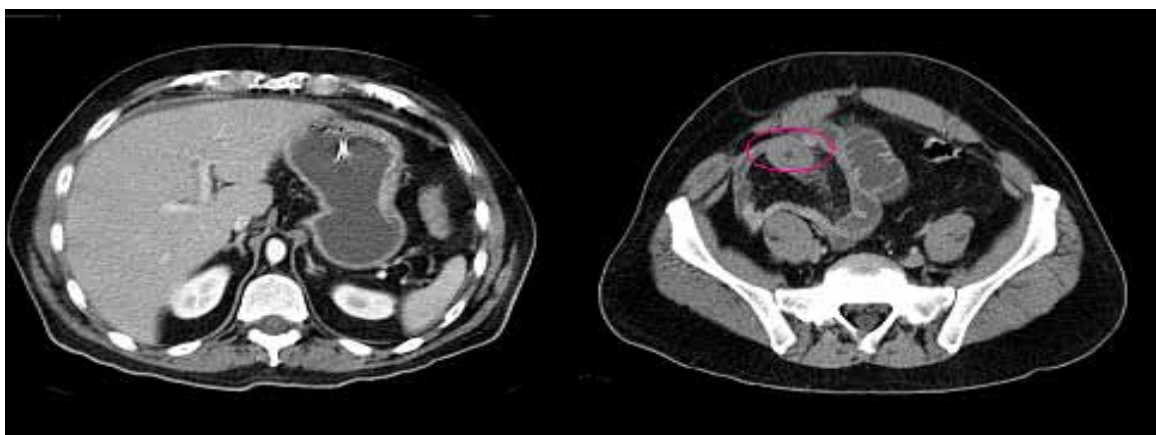
**Figura 2** ~~~~~

Ecografía: imagen en "diana" en región de fosa iliaca derecha.

realizó ecografía abdominal en la que a nivel de fosa iliaca derecha se observaba una imagen en "diana" sugerente de invaginación intestinal (Figura 2). Se completó estudio con TC abdominopélvico con contraste intravenoso en la que se apreció mínima cantidad de líquido libre perihepático, dilatación gástrica así como dilatación de asas de delgado hasta fosa iliaca derecha donde se observaba engrosamiento parietal de un segmento de íleon (Figura 3).

Ante el antecedente epidemiológico de ingesta de boquerones se determinaron niveles de IgE total: 417 UI/ml (normal < 200) y de IgE específica para AS: 58 UI/ml (normal < 0,35).

El paciente evolucionó favorablemente con tratamiento conservador (sonda nasogástrica, dieta absoluta, sueroterapia y omeprazol) iniciándose tolerancia oral al tercer día del ingreso, y fue dado de alta cuatro días después.



**Figura 3** ~~~~~

TC abdominopélvico con CIV: mínima cantidad de líquido libre perihepático, dilatación gástrica (sonda nasogástrica en su interior), así como, dilatación de asas de delgado hasta fosa iliaca derecha donde se observaba engrosamiento parietal de un segmento de íleon.

## Discusión

El *Anisakis simplex* es un parásito helminto perteneciente a la clase de los Nematodos, de color blanquecino y de hasta 3 cm de longitud. Las tasas de parasitación de los pescados que consumimos son muy elevadas, oscilando entre el 40% y el 80% dependiendo de las especies, según datos de los mercados centrales<sup>1</sup>. Se adquiere tras la ingesta de pescados parasitados con larvas vivas que se enganchan a la mucosa gastrointestinal.

El *Anisakis* puede producir enfermedad en el ser humano mediante dos mecanismos: a) mediante el efecto local del parásito sobre la pared del tubo digestivo y b) el debido a la hipersensibilidad inmediata mediada por IgE.

### a) Acción local directa:

**Forma luminal:** Sólo existe adherencia del parásito a la mucosa. Suele cursar de forma asintomática, aunque pueden aparecer ligeros trastornos digestivos por un proceso irritativo. El parásito se elimina espontáneamente por la boca o las heces.

**Formas invasivas:** Las larvas penetran hasta la submucosa. Se distinguen:

- La forma gástrica. Es la más frecuente (60%), los síntomas se producen entre las 12 y 48 horas tras la ingesta de pescado y cursa con epigastralgia, náuseas, vómitos e incluso hemorragia digestiva alta por úlcera gastroduodenal, fiebre y eosinofilia.

- La forma intestinal. Habitualmente de curso crónico, presenta engrosamiento y edema en la pared intestinal y son frecuentes los granulomas eosinófilos que pueden tener restos del parásito en su interior. El segmento más afectado es el íleon distal<sup>2</sup>. Los síntomas suelen aparecer al séptimo día y comienza como un cuadro de abdomen agudo, obstrucción intestinal, ascitis hemorrágica por serositis o síndromes malabsortivos. El diagnóstico diferencial incluye enfermedad de Crohn, enteritis eosinófila primaria, otras infecciones parasitarias (*strongyloides*, *ascaris*, *toxocara*, *ancylostoma*), infecciones bacterianas (*yersinia*, tuberculosis), intususcepción e isquemia.

- Las localizaciones extraintestinales (hepática, esplénica, mesentérica...) o extradigestivas son excepcionales.

### b) Reacciones de hipersensibilidad inmediata:

Las manifestaciones alérgicas abarcan todo el rango de posibilidades de reacción de hipersensibilidad tipo I (mediada por IgE): urticaria, angioedema, hipotensión y shock anafiláctico, e incluso asma o empeoramiento de un asma previo. Su grado de intensidad es muy variable y lo único característico es el antecedente de ingesta de pescado poco cocinado y el intervalo libre de algunas horas<sup>3</sup>. De modo característico, las manifestaciones alérgicas suelen preceder a las digestivas, en caso de existir estas últimas.

El diagnóstico de estos cuadros exige un alto índice de sospecha por parte del médico. En nuestro medio el consumo de boquerones en vinagre es la fuente de la mayoría de los casos.

El diagnóstico de las formas gastroduodenales es fundamentalmente endoscópico. La endoscopia permite la observación directa del parásito anclado a una mucosa engrosada.

En la forma intestinal, como en nuestro caso, las técnicas de imagen muestran signos inespecíficos. El hallazgo más característico es la aparición de defectos filiformes de relleno, de unos 30 mm de longitud en el tránsito baritado<sup>4</sup>. Con frecuencia, se constata la presencia de un edema mucoso, que produce un engrosamiento con un estrechamiento irregular de la luz intestinal (aspecto "en empalizada") en los segmentos afectados. En el colon se han observado a veces imágenes de seudotumor. Los hallazgos ecográficos más frecuentes son el engrosamiento de un segmento intestinal y, a veces, una dilatación proximal. Es frecuente la presencia de líquido libre intraperitoneal que, característicamente, es muy abundante en eosinófilos.

La respuesta inmunológica se puede detectar mediante pruebas cutáneas o por determinación de IgE específica contra AS e IgE total en suero. El gold estándar es la prueba de provocación con larvas no viables, aunque en la práctica clínica habitual no se realiza. Las pruebas cutáneas se realizan por inoculación intradérmica de extracto de AS. La detección de IgE específica en suero permite valorar el grado de sensibilización según el nivel de la misma<sup>5</sup>.

El diagnóstico de certeza se basa en la identificación de las larvas halladas en el vómito, las heces, la visualización endoscópica o por el estudio histológico de la pieza reseca.

La mayor parte de los cuadros de parasitación son autolimitados, ya que la larva se elimina espontáneamente (forma luminal). En la fase aguda de las formas invasivas el tratamiento de elección es la extracción endoscópica, tras la cual las lesiones se resuelven en 2-3 semanas y remite la clínica alérgica si la hubiese. En las formas intestinales puede ser preciso reseca el segmento afectado. El tratamiento con antihelmínticos (mebendazol o tiabendazol) no ha demostrado ser eficaz. Las manifestaciones alérgicas se tratan igual que las reacciones de hipersensibilidad de otra etiología, con antihistamínicos, corticoides o adrenalina si fuera necesario. Además, se recomienda la exclusión total de pescado si los niveles de IgE específica son muy elevados, hasta que descendan dichos niveles, reintroduciendo después pescado ultracongelado y fresco muy cocinado<sup>5,6</sup>.

El mejor tratamiento frente a la anisakiasis son las medidas profilácticas que eviten ingerir pescado crudo o cocinado de forma que permita la viabilidad de la larva (calentar a más de 60 °C o congelar a -20° C). El Reglamento (CE) Nº 853/2004 del Parlamento europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativo a la higiene de los productos alimenticios, establece la obligación de que los operadores que comercialicen productos de la pesca crudos o prácticamente crudos, sometan a esos productos a congelación a -20 °C durante un periodo de al menos 24 horas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. C. de Burgos Lunar, M.A. de Diego Villalón, E. Llorente Díaz y S. Novo del Castillo. Obstrucción intestinal por Anisakis simplex. Situaciones clínicas 2006; 32(3):141-5
2. Obispo J, Herrero JJ, Borobia LE, Chivato R, Laguna J, Baquedano J. Obstrucción intestinal producida por la larva de Anisakis. Cirugía Esp. 2000;67:368-71.
3. Zuloaga J, et al. Anisakiasis digestiva. Aspectos de interés para el cirujano Cir Esp 2004;75(1):9-13.
4. Sugimachi K, Inokuchi K, Ooiwa T, Fujino T, Ishii Y. Acute gastric anisakiasis. Analysis of 178 cases. JAMA 1985;253:1012-3.
5. Rubio M, Zubeldia JM, Baeza ML, López MP. Seguimiento de los niveles de IgE sérica total y específica a Anisakis simplex en pacientes con anafilaxia, urticaria aguda y urticaria crónica. Alergol Inmunol Clin. 2000;15:247-54.
6. Domínguez Ortega J, Martínez-Cócera C. Guía de actuación en patología producida por Anisakis. Alergol Inmunol Clin. 2000;15:267-72.