

# RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

## 01 ORIGINALES

### P. 274

¿Evaluar la tolerancia a la fructosa nos resulta de utilidad en la práctica clínica habitual?

M. Lozano-Lanagrán, E.V. Toscano-Castilla, F. Martín-Ocaña, J. Cotta-Rebollo, M.C. López-Vega, P. Rosón- Rodríguez, A. Pérez-Aisa

### P. 284

Escala pronóstica en pancreatitis aguda.

M.I. del Castillo-Codes, M. Tercero-Lozano, F. Padilla-Ávila, E. Baeyens-Cabrera, A. Israel Carrión-Martel

## 02 REVISIONES TEMÁTICAS

### P. 293

Insuficiencia hepática crónica reagudizada. Revisión de un nuevo concepto.

E. Moreno-Rincón, P. Aguilar-Melero, M. Muñoz-García-Borruel, P. Barrera-Baena, E. Fraga-Rivas, G. Costán-Rodero, E. Poyato-González, J.L. Montero-Álvarez, M. De la Mata-García

### P. 298

Espectro de los trastornos inducidos por gluten: revisión de nueva clasificación y definiciones.

A. Pérez-Aisa, M. González-Bárceñas

## 03 CASOS CLÍNICOS

### P. 306

Trastornos autoinmunes asociados al tratamiento con IFN y ribavirina en paciente con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC).

P. De La Torre- Rubio, M.A. López- Garrido, V. Martos- Ruiz, F.J. De Teresa – Galván

### P. 309

Diagnóstico de Fitobezoar yeyunal mediante enteroscopia de pulsión.

Rafael León-Montañés, I. Gutiérrez-Domingo, J.M. Alcívar-Vásquez, I. Moreno-García, T. López-Ruiz, J.L. Márquez-Galán

### P. 313

Proctitis sífilítica.

A. García-Robles, F. Morales-Alcázar, G. Carrillo-Ortega, E. Cabrera-González, E. Baeyens-Cabrera

### P. 316

Porfiria aguda intermitente como causa de abdomen agudo no quirúrgico. Reto diagnóstico.

M. Rivas-Rivas, B. Zapata-García, A. de los Santos-Moreno, M.D. Durán-López, C. Rodríguez-Ramos

## 04 IMAGEN DEL MES

### P. 319

Extirpación endoscópica de cuerpo extraño en colon: extraña localización de hueso de pollo.

V.M. Aguilar-Urbano, J. Gonzalo-Marín, C. Montes-Aragón, C.M. De Sola-Earle

### P. 322

Pseudoaneurismas esplénicos postraumáticos: hallazgos en ecografía y TC.

M. Eisman-Hidalgo, Y. Núñez-Delgado, L. Carrasco-Chinchilla, J.M. Garófano-Jerez

### P. 324

Enfermedad de Castleman retroperitoneal tipo hialin vascular.

M. Eisman-Hidalgo, Y. Núñez-Delgado, P. García-Villanova Ruiz



ÓRGANO OFICIAL DE LA  
SOCIEDAD ANDALUZA DE  
PATOLOGÍA DIGESTIVA

[www.sapd.es](http://www.sapd.es)



# Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 36 • Número 5  
SEPTIEMBRE- OCTUBRE 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](mailto:sulime@sulime.net)  
Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

## ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

### DIRECTOR

J. Romero Vázquez

### DIRECTOR ADJUNTO

J.M. Navarro Jarabo

### SUBDIRECTORES

M. Macías Rodríguez

J.F. Suárez Crespo

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

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

J.M. Pérez Pozo  
J.J. Puente Gutiérrez  
J.G. Martínez Cara  
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

R. Andrade Bellido

#### VICEPRESIDENTE

M. Rodríguez-Téllez

#### VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA ORIENTAL

M. Valenzuela Barranco

#### VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA OCCIDENTAL

E. Fraga Rivas

#### SECRETARIO

F. J. Romero Vázquez

#### VICESECRETARIO

A. Sánchez Yagüe

#### TESORERO

F. Argüelles Arias

#### DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

F. J. Romero Vázquez

#### DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

P. Hergueta Delgado

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-bsoorción 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 |

# ¿EVALUAR LA TOLERANCIA A LA FRUCTOSA NOS RESULTA DE UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL?

M. Lozano-Lanagrán, E.V. Toscano-Castilla, F. Martín-Ocaña, J. Cotta-Rebollo, M.C. López-Vega, P. Rosón- Rodríguez, A. Pérez-Aisa

Unidad de Digestivo. Hospital Quirón. Málaga.

## Resumen

**Introducción:** La malabsorción a la fructosa asocia síntomas que se pueden encuadrar en la esfera de la patología funcional. El test de hidrógeno espirado con sobrecarga de fructosa (TAF) ha demostrado ser el gold standard para el diagnóstico de intolerancia a la fructosa (IF). A pesar de ser una herramienta asequible esta entidad es habitualmente infradiagnosticada por parte de los gastroenterólogos.

**Objetivo:** Determinar el número de diagnósticos de IF, la respuesta al tratamiento dietético y el seguimiento de los pacientes en nuestra unidad.

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo-retrospectivo que analiza los TAF realizados en la Unidad de Motilidad del Hospital Quirón Málaga entre marzo de 2012 y enero de 2013. Se realiza TAF siguiendo protocolo habitual con administración de una sobrecarga de 25 gr de fructosa y determinación de hidrógeno (H2) con o sin metano (CH4) basales y cada 30 minutos hasta completar 3 horas. Se consideran positivos incrementos de H2 mayores a 15 ppm ó 10 ppm de CH4 respecto al basal. Se utiliza un score de síntomas con cuestionario dirigido durante la prueba con el sumatorio de los

siguientes ítems: 0 sin síntomas, 1 disconfort general, 2 disconfort abdominal, 3 distensión abdominal, 4 dolor abdominal, 5 diarrea. Posteriormente se adiestra sobre dieta y se realiza seguimiento clínico.

**Resultados:** Se realizan 85 TAF (57 mujeres, 28 hombres). La edad media es 38.8 años (6-74). Los síntomas de indicación de TAF son distensión abdominal (18%, 16 pacientes), dolor abdominal (14%, 12 pacientes), diarrea (13%, 11 pacientes). El TAF resulta positivo en 21 (19 en H2 y 2 en CH4), 62 negativas y 2 dudosas. De los 21 con IF, 18 presentaron score positivo >0, los 3 restantes no presentaron clínica. Presentan intolerancia a lactosa asociada a IF 5 pacientes (6%). Se obtiene respuesta completa a medidas dietéticas con desaparición de los síntomas en 12 (57%), 2 pacientes no presentaron mejoría y se desconoce la respuesta en 7. El tiempo medio de seguimiento tras la recomendación de dieta exenta de fructosa fue de 4.5 meses (1-10), un 28% (6 pacientes) de los pacientes abandonan el seguimiento tras el diagnóstico.

**Conclusión:** En nuestra serie la IF aparece en el 24.7% de los pacientes con síntomas gastrointestinales sugerentes de patología funcional asociándose a intolerancia a lactosa en un 6%. El 57% de los pacientes con IF respondieron a las medidas de restricciones dietéticas indicadas.

**Palabras clave:** intolerancia, fructosa, test de aliento.

### CORRESPONDENCIA

Angeles Pérez Aisa  
Unidad de Digestivo  
Agencia Sanitaria Costa del Sol  
Autovía A7 Km 187, 29600 Marbella. Málaga.

drapereza@hotmail.com

## Abstract

**Summary:** Fructose malabsorption is associated with symptoms that may fall within the area of functional pathology. The fructose hydrogen breath test (FHBT) has proven to be the gold standard for the diagnosis of fructose malabsorption (FM). Despite being an affordable tool, it is often underdiagnosed by gastroenterologists.

**Aims of this study:** To determine the number of patients diagnosed with FM, their response to dietary treatment and follow-up in our unit.

**Material and approaches:** Retrospective descriptive study that analyzes the FHBTs carried out at the Motility Unit of the Quiron Hospital in Malaga between March 2012 and January 2013. FHBTs were performed following standard protocols giving each patient 25 g of fructose, measuring basal levels and then taking readings of hydrogen (H<sub>2</sub>) with or without methane (CH<sub>4</sub>) at 30 minutes intervals over the course of at least 3 hours. An increase in H<sub>2</sub> and CH<sub>4</sub> levels of more than 15 ppm and 10 ppm respectively are considered positive test results. A symptom score index questionnaire was used during the test with the following items: 0 no symptoms, 1 general discomfort, 2 abdominal discomfort, 3 bloating, 4 abdominal pain, 5 diarrhea. Patients were later given dietary instructions and followed-up.

**Results:** There were 85 patients who underwent FHBTs (57 women, 28 men) whose mean age was 38.8 (6-74). Symptoms after FHBTs performance include: bloating (18%, 16 patients), abdominal pain (14%, 12 patients), diarrhea (13%, 11 patients). FHBTs was positive in 21 cases (19 for H<sub>2</sub> and 2 for CH<sub>4</sub>), negative in 62 cases and there were 2 dubious cases. From the 21 patients with FM, 18 had a positive score > 0 and the other 3 showed no symptoms. There were 5 patients (6 %) who showed lactose intolerance associated with FM. Complete response to dietary measures with disappearance of symptoms was obtained in 12 patients (57 %), 2 patients had no improvement and response to dietary measures was unknown in 7 cases. The mean follow-up time after patients were instructed to go on a fructose free diet was 4,5 months (1-10); 6 patients (28%) did not continue follow-up after diagnosis.

**Conclusions:** In our study, FM appears in 24,7% of patients with gastrointestinal symptoms suggestive of functional pathology, associated with lactose intolerance in 6% of cases. 57 % of patients with FM responded to the dietary restrictions indicated.

**Keywords:** malabsorption, fructose, breath test.

## Introducción

La fructosa es un monosacárido que está ampliamente presente en la dieta en forma de fructosa libre, sucrosa y fructanos. La malabsorción de fructosa se produce por el déficit del transportador intestinal específico para la fructosa GLUT5, una proteína codificada genéticamente presente en el borde en cepillo de los enterocitos y cuya misión es introducir la fructosa desde la luz del intestino delgado al interior de éstos<sup>1</sup>.

Se denomina intolerancia a fructosa (IF) a la clínica asociada a esta malabsorción, ya que la fructosa no absorbida pasa al colon, donde las bacterias intestinales la someten a un proceso de fermentación con la liberación de gases como hidrógeno, dióxido de carbono y metano, así como ácidos grasos de cadena corta y agua. Este es el origen de los síntomas asociados a la malabsorción de fructosa. Estos consisten fundamentalmente en dolor, distensión abdominal, meteorismo, flatulencia y con cierta frecuencia diarrea. Algunos pacientes pueden presentar náuseas con vómitos, cefaleas y en ocasiones incluso puede agravar el estreñimiento<sup>2,3</sup>. Este tipo de síntomas los podemos englobar en la esfera de los atribuibles a trastornos funcionales digestivos (dispepsia o síndrome de intestino irritable).

Una búsqueda dirigida mediante un interrogatorio directo sobre la asociación de síntomas con la ingesta de determinados alimentos nos puede ayudar en la sospecha diagnóstica de una posible intolerancia a la fructosa. Disponemos además, de una prueba diagnóstica no invasiva, con bajo coste y exenta de riesgos como es el test de aliento espirado con sobrecarga de fructosa (TAF)<sup>4</sup>.

Los objetivos de este trabajo son evaluar la presencia de IF en una serie de pacientes remitidos a la Unidad de Funcionales, determinar el síntoma clínico predominante por lo que se indicó el TAF, la respuesta al tratamiento dietético y el seguimiento de los pacientes en nuestra unidad.

## Material y métodos

Se realiza un análisis descriptivo-retrospectivo de los tests de aliento para malabsorción de fructosa (TAF), realizados en la Unidad de Motilidad y pruebas funcionales del Hospital Quirón Málaga entre marzo de 2012 y enero de 2013.

Para minimizar la excreción basal de hidrógeno el paciente debe seguir durante las 48 horas previas a la realización del test una dieta pobre en fibra. Se evita también el consumo de carbohidratos (pasta y pan). Acude a la cita en ayuno de al menos 8 horas, sin fumar desde la noche anterior, recomendando no realizar ejercicio previamente. Los pacientes sometidos recientemente a preparación intestinal para estudio endoscópico y/o radiológico así como los que han tomado antibióticos, deben posponer la realización del test durante al menos 4 semanas.

Se recoge una muestra alveolar basal de aliento inmediatamente antes de la ingestión de un preparado con fructosa. Esta muestra debe ser inferior a 10 ppm de H<sub>2</sub>. Si la basal determinada es superior a 20 ppm se considerará que hay sobrecrecimiento bacteriano. Valores entre 10 y 20 sugieren ayuno incompleto antes de la prueba o ingesta de comida de lenta digestión el día anterior a la prueba. Se administra una dosis de 25 gr. de fructosa en forma de fórmula isosmótica (200 ml). Posteriormente se recogen y miden muestras alveolares de hidrógeno o metano cada 30 minutos durante 3 horas después de que la dosis de fructosa haya sido ingerida. La medición de hidrógeno se realiza con dispositivo H<sub>2</sub>-GASTROLIZER® y para realizar la medición de hidrógeno y metano se remite a un laboratorio de referencia



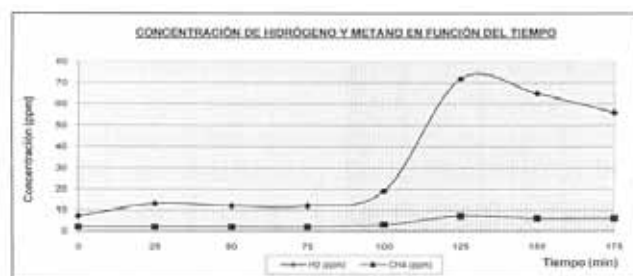
**Figura 1** Cromatógrafo de gas (CH<sub>4</sub>- MICROLIZER®; H<sub>2</sub>-GASTROLIZER®, ISO-MED).

(cromatógrafo de gas (CH<sub>4</sub>-MICROLIZER®; H<sub>2</sub>-GASTROLIZER®, ISO-MED)(Figura 1).

La interpretación de resultados se hará con variables categóricas: Positivo cuando se detecta un pico por encima de 15 ppm de la determinación basal de hidrógeno o 10 ppm en el caso del CH<sub>4</sub> respecto al basal. Se considerará negativo en caso contrario (Figura 2).

Durante la realización del test, se emplea un score de síntomas estructurado basado en un cuestionario dirigido acerca de la clínica presentada en el transcurso de la prueba que consiste en el sumatorio de los siguientes ítems: 0 sin síntomas, 1 disconfort general, 2 disconfort abdominal, 3 distensión abdominal, 4 dolor abdominal, 5 diarrea. Se recogieron variables demográficas y epidemiológicas según Historia Clínica Informatizada.

Una vez establecido el diagnóstico se adiestra a los pacientes en cuanto a las recomendaciones dietéticas e instrucciones de eliminación de algunos componentes adicionales



| Tiempo (min) | H <sub>2</sub> (ppm) | CH <sub>4</sub> (ppm) | CO <sub>2</sub> (%) |
|--------------|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 0            | 7                    | 2                     | 4,4                 |
| 25           | 13                   | 2                     | 4,8                 |
| 60           | 12                   | 2                     | 4,7                 |
| 75           | 12                   | 2                     | 4,6                 |
| 100          | 19                   | 3                     | 4,8                 |
| 125          | 72                   | 7                     | 4,1                 |
| 150          | 65                   | 6                     | 4,3                 |
| 175          | 56                   | 6                     | 4,3                 |

**Figura 2**

Test de tolerancia a fructosa con medición en hidrógeno y metano. Curva patológica en los niveles de hidrógeno (por encima de 15ppm).

como el sorbitol. De forma sistemática se evalúa la mejoría clínica en función de la desaparición de síntomas como la diarrea, la distensión abdominal, el meteorismo, el dolor abdominal y la aerofagia mediante interrogatorio estructurado dirigido.

## Resultados

Durante el período del estudio se realizan un total de 85 TAF, 75 en hidrógeno y 10 con análisis simultáneo de hidrógeno y metano. Se incluyen 57 mujeres y 28 hombres con una edad media de 38.8 años (6-74).

Los síntomas predominantes por los que se indica el TAF son distensión abdominal (18%, 16 pacientes), dolor abdominal (14%, 12 pacientes) y diarrea asociada a dolor abdominal (13%, 11 pacientes). El resto de los pacientes presentaron síntomas más inespecíficos como meteorismo, flatulencia o combinación de los previos (Figura 3).



**Figura 3**

Síntomas que motivan la realización de TAF ( test de aliento tolerancia a fructosa).



**Figura 4** Coexistencia de intolerancia fructosa con otras patologías.

De los pacientes incluidos en el estudio, 27 (31%) se habían diagnosticado previamente de otras patologías digestivas, pero presentaban una mala respuesta a los tratamientos habituales por lo que se planteó la sospecha diagnóstica de IF. Así, 14 pacientes presentaban dispepsia funcional, 7 síndrome de intestino irritable, 2 enfermedad celiaca, 2 colitis microscópica, 2 colitis eosinofílicas y 2 sobrecrecimiento bacteriano (Figura 4).

En sólo 2 pacientes las cifras basales de H<sub>2</sub> espirado fueron elevadas (>10ppm) al no haber realizado dieta exenta de fibra las 24 horas previas, por lo que se pospuso la realización del test.

De los TAF realizados se obtuvo un resultado positivo en 21 pacientes (19 en H<sub>2</sub> y 2 en CH<sub>4</sub>), 62 curvas resultaron negativas y 2 dudosas. De los 21 pacientes con curva compatible con IF, 18 presentaron síntomas durante el trascurso de la prueba (score positivo>0) y los 3 restantes se mantuvieron asintomáticos. Los dos pacientes con curvas dudosas presentaron síntomas tras la toma del reactivo, con lo que se estableció el diagnóstico clínico de IF.

Por otra parte, 11 pacientes con curva negativa en hidrógeno, refirieron clínica digestiva durante la realización de la prueba. De todos ellos, solo se realizó en 1 paciente el TAF con análisis simultáneo en hidrógeno y en metano, que resultó positivo.

Finalmente resaltar que del total de la muestra, 5 pacientes (6%) presentan malabsorción de lactosa asociada a IF.

Tras el diagnóstico de IF se inicia restricción de fructosa en la dieta, obteniéndose respuesta completa con desaparición de los síntomas en 12 pacientes (57%), 2 pacientes no presentaron mejoría y se desconoce la respuesta en 7 (28%), ya que abandonaron el seguimiento o realizaron dicho seguimiento en otro centro. El tiempo medio de seguimiento tras recomendar dieta exenta de fructosa fue de 4.5 meses (1-10 meses).

## Discusión

En los países industrializados se ha descrito un incremento sustancial en la ingesta de fructosa en los últimos años. Se ha estimado que el umbral fisiológico para la absorción de fructosa

es de 25 g al día, sin embargo en promedio se estima que la dieta occidental contiene hasta 50 g de fructosa.

Existen dos tipos fundamentales de malabsorción: primaria y secundaria. La malabsorción primaria se produce por un déficit de la enzima transportadora y podría estar mediada genéticamente, desarrollándose a lo largo de la vida. La intolerancia secundaria no está codificada genéticamente y es consecuencia del daño del borde en cepillo de los enterocitos en el contexto de una enfermedad intestinal<sup>5</sup>. Así es común en gastroenteritis, sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad inflamatoria intestinal, enteritis por radiación y celiacía. La capacidad de absorción de fructosa no solo depende de la cantidad ingerida, sino también de la ingesta simultánea de otros azúcares. La ingesta concomitante de glucosa, galactosa y algunos aminoácidos incrementan la absorción de fructosa mientras que el sorbitol la reduce. Estas premisas conllevan implicaciones para las recomendaciones dietéticas en los pacientes con intolerancia a fructosa ya que alimentos que contienen fructosa pueden ser bien tolerados si contienen glucosa y peor tolerados si contienen sorbitol. Además hay que tener en cuenta que tanto el grado de malabsorción (que depende del déficit de enzima transportadora y de la mezcla de azúcares en la luz intestinal) como el grado de intolerancia (que depende de la sensibilidad intestinal) es variable de unos pacientes a otros y no siempre van relacionados.

Para el diagnóstico de IF se precisa un alto grado de sospecha, debiéndose incluir en el diagnóstico diferencial de todas las enfermedades digestivas que cursen con síntomas predominantes de dolor y distensión abdominal, así como en aquellos casos en los que además hay alteraciones del ritmo intestinal. Recientemente se ha descrito que la intolerancia a la fructosa es una condición altamente prevalente en pacientes con Síndrome de intestino irritable (SII). Rao y colaboradores demostraron que hasta 40% de los pacientes con diagnóstico de SII son intolerantes a la fructosa, demostrada mediante pruebas de aliento y, aún más, los síntomas mejoran significativamente si se elimina dicho disacárido de la dieta<sup>6,7</sup>.

Los datos obtenidos en nuestra serie ponen de manifiesto que hasta un 24.7% de los pacientes con síntomas gastrointestinales sugerentes de patología funcional pueden presentar IF, siendo la distensión abdominal el más significativo. También se demuestra la coexistencia de IF con otras entidades orgánicas (celiacía, colitis microscópica) con mala respuesta a los estándares terapéuticos establecidos de allí que se deba incluir en ese proceso diagnóstico. En hasta un 6% de los pacientes coexisten IF con intolerancia a la lactosa.

Nuestros datos demuestran que el TAF es un método diagnóstico práctico (sólo en dos pacientes los datos basales hicieron que no fuesen evaluables y establecieron la necesidad de repetir la prueba), siendo el score de síntomas durante la realización del TAF una herramienta útil para establecer el diagnóstico final. Se reserva la medición simultánea de hidrógeno y metano en situaciones con dudas en la curva de hidrógeno o ante sospecha de que se trate de un paciente productor de metano (no productor de hidrógeno), otro gas sumamente importante relacionado con la producción de gas y síntomas gastrointestinales.

El tratamiento de la intolerancia a la fructosa consiste en una dieta pobre en fructosa, teniendo en cuenta que una dieta demasiado estricta implica un cumplimiento difícil y eventuales problemas carenciales. Existen estudios que demuestran que la eliminación de la fructosa de la dieta puede mejorar los síntomas de los pacientes hasta en un 80%<sup>8-10</sup>. Los datos de respuesta a las recomendaciones dietéticas en nuestra serie fueron de mejora sintomática en el 57% de los pacientes con IF llamando la atención la pérdida de seguimiento de un 27% en probable relación con el ámbito privado de la serie.

En nuestro estudio se deben reconocer varias limitaciones, una de ellas que el tamaño muestral puede resultar escaso, por otro lado el hecho de realizar mediciones de hidrógeno espirado de forma sistemática reservando el análisis conjunto de hidrógeno metano para situaciones de alta sospecha. Un aspecto a considerar sería la evaluación simultánea de la tolerancia a fructosa y sorbitol ya que ambos disacáridos se ingieren conjuntamente de forma habitual<sup>11, 12</sup>.

En esta entidad quedan grandes aspectos por resolver como son elevar el grado de sospecha diagnóstica, la dificultad de unificar el tratamiento dietético y sobre todo la escasez, casi ausencia, de estudios controlados con placebo lo que deja abiertas muchas controversias.

En conclusión debemos de incrementar el grado de sospecha diagnóstica de IF puesto que además de ser prevalente, fácil de diagnosticar mediante TAF y asociarse a otras intolerancias unas adecuadas recomendaciones dietéticas modifican significativamente los síntomas de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1- Levin RJ. Digestion and absorption of carbohydrates-from molecules and membranes to humans. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(3 Suppl):690S-698S.

2- Skoog SM, Bharucha AE. Dietary fructose and gastrointestinal symptoms: A review. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2046.

3- Choi Y.K, Johlin F. C, Jr, Summers R et al. Fructose intolerance: an under-recognized problem. *Am J Gastroenterol*. 2003;98: 1348–1353.

4- Simrén M, Stotzer PO. Use and abuse of hydrogen breath tests. *Gut*. 2006; 55(3): 297–303.

5- Barrett JS, Irving PM, Shepherd SJ et al. Comparison of the prevalence of fructose and lactose malabsorption across chronic intestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(2):165-174.

6- Shepherd S. J, Parker F. C, Muir J. G., et al. Dietary triggers of abdominal symptoms in patients with irritable bowel syndrome: Randomized placebo-controlled evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6: 765–771.

7- Choi YK, Kraft N, Zimmerman B, Jackson M, Rao SS. Fructose intolerance in IBS and utility of fructose-restricted diet. *J Clin Gastroenterol* 2008;42: 233-8.

8- Johlin F. C., Jr, Panther M., Kraft N. Dietary fructose intolerance: Diet modification can impact self-rated health and symptom control. *Nutr Clin Care*. 2004;7:92–97.

9.- Ledochowski M, Widner B, Bair H, et al. Fructose and sorbitol-reduced diet improves mood and gastrointestinal disturbances in fructose malabsorbers. *Scand J Gastroenterol*. 2000;35: 1048–1052.

10.-Fernández-Bañares F, Rosinach M, Esteve M, et al.: Sugar malabsorption in functional abdominal bloating: a pilot study on the long-term effect of dietary treatment. *Clin Nutr* 2006, 25:824–831.

11.-Gibson PR, Newnham E, Barrett JS, et al.: Review article: fructose malabsorption and the bigger picture. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:349–363.

12.-Fernández Bañares F, Esteve M, Viver J. Fructose–sorbitol malabsorption. *Current Gastroenterology Reports* 2009, 11:368–374

# 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

Continúa en el reverso

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

#### **MONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC**

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

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

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

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

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

#### **INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4**

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

#### **USO EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEREDITARIOS RAROS**

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

#### **EFFECTOS PROARRÍTMICOS**

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

#### **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

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

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

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

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

Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos 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)<br>Itraconazol, posaconazol, voriconazol              | boceprevir AUC ↑ 131% boceprevir C <sub>max</sub> ↑ 41% boceprevir C <sub>min</sub> N/A<br>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)<br><b>Triazolam</b> (administración oral) | midazolam AUC ↑ 430% midazolam C <sub>max</sub> ↑ 177% (inhibición de CYP3A4/5)<br>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.**

# ESCALA PRONÓSTICA EN PANCREATITIS AGUDA

M.I. del Castillo-Codes<sup>1</sup>, M. Tercero-Lozano<sup>1</sup>, F. Padilla-Ávila, E. Baeyens-Cabrera<sup>1</sup>, A. Israel Carrión-Martel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Complejo Hospitalario de Jaén. <sup>2</sup>Colegio de farmacéuticos de Jaén.

## Resumen

**Introducción:** La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio del páncreas con afectación variable de los tejidos peripancreáticos que puede afectar a otros órganos. Su gravedad es variable y fue definida en el Simposio Internacional de Atlanta en el año 1992. Un 80 a 85% de los episodios son leves, con mínima o nula disfunción orgánica y presentan una recuperación espontánea. Sin embargo, el 15-20% restante son graves, con desarrollo de fallo orgánico o complicaciones locales (como son necrosis, absceso o pseudoquiste).

**Objetivo:** Ante un episodio de pancreatitis aguda el objetivo principal debe ser detectar forma precoz los pacientes que evolucionarán a pancreatitis aguda grave, para poder aplicar desde el principio, un tratamiento intensivo.

**Materiales y métodos:** Para ello, es necesario un sistema de predicción precoz de gravedad que posea elevada sensibilidad y valor predictivo positivo, que sea precoz para detectar necrosis (primeras 48 horas), rápido de realizar, disponible, barato e independiente del observador.

Durante los últimos años se ha buscado un marcador único de gravedad, una sustancia cuya presencia en sangre u orina se asocie precozmente a la pancreatitis aguda grave y sólo a ella.

La TAC abdominal constituye la exploración radiológica de elección en la valoración de la gravedad de la pancreatitis aguda mediante el índice de Balthazar.

El objetivo del presente estudio es crear un sistema pronóstico de gravedad de pancreatitis aguda que englobe los criterios bioquímicos, criterios únicos y hallazgos de la TAC.

Para ello, realizamos un estudio prospectivo en el que se recogieron de forma consecutiva todos los pacientes ingresados con diagnóstico de pancreatitis aguda durante el periodo de estudio, a los que se realizó analítica al ingreso, a las 24-48 horas, así como TAC abdominal en las primeras 72 horas. Posteriormente se clasificaron en leves o graves según los criterios de Atlanta. Se procedió al análisis estadístico de los datos para la elaboración de una escala pronóstica que englobara criterios analíticos y de imagen.

**Resultados:** Durante el periodo de estudio hemos recogido un total de 203 pancreatitis agudas, de las cuales 122 pacientes eran varones y 81 mujeres. 104 episodios fueron leves y 99 graves. Al comparar ambos índices de Balthazar se obtuvo que Balthazar I (clásico) se comporta como mejor predictor de gravedad que Balthazar II (modificado). Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables que de manera independiente influyen en la gravedad en ausencia de Balthazar, quedando seleccionada la alfa-1-antitripsina. Después se buscó una tercera variable que complete la escala pronóstica, y esta variable fue la urea a las 24 horas. Obtenemos así un modelo final con las 3 variables (Balthazar I, alfa-1-antitripsina y urea a las 24 horas) con un área bajo la curva ROC de 0.995.

**Palabras clave:** Pancreatitis aguda, alfa-1 antitripsina, Balthazar.

### CORRESPONDENCIA

M<sup>a</sup> Isabel del Castillo Codes  
Calle Rey Alí nº2 2C 23007 Jaén  
Teléfono fijo: 953961396  
Teléfono móvil: 653195255

israelcarrion@yahoo.es

## Abstract

**Summary:** Acute pancreatitis is an inflammatory process of the pancreas with variable involvement of peripancreatic tissues that can affect other organs. Its severity is variable and was defined in the International Symposium on Acute Pancreatitis held in Atlanta in 1992. 80 to 85 % of episodes are mild, with little or no organic dysfunction and have spontaneous recovery. However, the 15-20% remaining episodes are severe, with development of organ failure or local complications (such as necrosis, abscess or pseudocyst).

**Aims of this study:** In an episode of acute pancreatitis, the main goal should be to detect, at an early stage, patients whose episode could progress to a severe acute pancreatitis, in order to apply an early intensive treatment.

**Material and approaches:** To do this, it is necessary a highly sensitive system for the early assessment of disease severity with positive predictive value, designed for the early detection of necrosis (within the first 48 hours), quick to perform, available, cheap and independent from the observer.

In the last few years, it has been tried to determine a single marker of severity, a substance whose presence in blood or urine could be associated only to severe acute pancreatitis at an early stage.

An abdominal CT scan is the radiological examination of choice to assess acute pancreatitis by means of the Balthazar index of severity in acute pancreatitis.

The aim of this study is to create an assessment system of severity in acute pancreatitis including biochemical criteria, unique criteria and CT scan findings.

To do this, a prospective study was carried out collecting data from all consecutive patients admitted with a diagnosis of acute pancreatitis during the study period, who had a full set of blood and/or urine tests performed at admission within the first 24-48 hours, as well as an abdominal CT scan within the first 72 hours. They were subsequently classified as mild or severe according to the Atlanta classification of acute pancreatitis. A statistical analysis of data was then performed for the development of a prognostic score including criteria from the laboratory test results and imaging.

**Results:** During the study period, data from a total of 203 cases of acute pancreatitis were collected, 122 being men and 81 women. 104 episodes were classified as mild and 99 as severe. When Balthazar scores were compared, the results for Balthazar I (classic) were that it behaved better as a predictor of severity than Balthazar II (modified). A logistic regression analysis was then performed to determine the variables that independently influence severity, in the absence of Balthazar I, being this variable alpha-1-antitrypsin. A third variable was included to complete the prognostic score, this variable being urea within the first 24 hours. A final model was created with three variables (Balthazar I, alpha-1-antitrypsin and urea within the first 24 hours), with an area under the ROC curve of 0.995.

**Keywords:** Acute pancreatitis, alpha-1 antitrypsin, Balthazar.

## Introducción

La pancreatitis aguda es un proceso inflamatorio del páncreas con afectación variable de los tejidos peripancreáticos que puede afectar a otros órganos. Su gravedad es variable y fue definida en el Simposio Internacional de Atlanta en el año 1992. Un 80 a 85% de los episodios son leves, con mínima o nula disfunción orgánica y presentan una recuperación espontánea. Sin embargo, el 15-20% restante son graves, con desarrollo de fallo orgánico o complicaciones locales (como son necrosis, absceso o pseudoquiste)<sup>1, 2</sup>.

Con respecto a la fisiopatología de esta enfermedad, el paso inicial se cree que consiste en la activación del tripsinógeno en tripsina dentro de las células acinares<sup>1, 3, 4</sup>. La tripsina a su vez activa a otras proenzimas como la elastasa, la fosfolipasa A2 y la carboxipeptidasa, cuya acción dentro del propio páncreas provoca daño celular con edema y en ocasiones necrosis pancreática<sup>3</sup>.

Asimismo, otros mecanismos que contribuyen el daño pancreático podrían ser el estrés oxidativo, alteraciones en la microcirculación del páncreas, liberación de citocinas y activación de células inflamatorias<sup>5</sup>.

Se ha postulado la importancia de la respuesta al estrés del retículo endoplásmico y un desequilibrio en el balance proteasa-antiproteasa como eventos iniciadores de una pancreatitis aguda, que producen una importante activación del tripsinógeno<sup>4, 6</sup>.

La pancreatitis aguda tiene una incidencia en España que oscila entre 30-50 casos por 100000 habitantes-año<sup>7</sup>. Constituye una de las causas más frecuentes de dolor abdominal agudo de consulta urgente. Afecta sobre todo a mujeres de mediana edad.

En cuanto a la etiología, la litiasis biliar y el alcohol constituyen las entidades más frecuentes de una larga lista de posibles causas.

Ante un episodio de pancreatitis aguda el objetivo principal debe ser detectar forma precoz los pacientes que evolucionarán a pancreatitis aguda grave, para poder aplicar desde el principio un tratamiento intensivo ya que, aunque la mayoría de los episodios son leves, un pequeño porcentaje sigue un curso desfavorable con la aparición de complicaciones y muerte.

Para ello, es necesario un sistema de predicción precoz de gravedad que posea elevada sensibilidad y valor predictivo positivo, que sea precoz para detectar necrosis (primeras 48 horas), rápido de realizar (disponible en urgencias), barato e independiente del observador.

Un sistema de gravedad basado exclusivamente en criterios clínicos no es eficaz, ya que a menudo es tardío, poco específico y depende de la agudeza clínica del observador.

Con respecto a los criterios bioquímicos, en primer lugar tenemos los parámetros de bioquímica general, que suelen alterarse en las pancreatitis graves de forma más evidente como es el caso del calcio, glucosa, leucocitos, urea, oxígeno y albúmina. Ninguno de ellos constituye por sí solo un buen predictor precoz de gravedad.

A continuación se han descrito numerosos sistemas pronósticos que combinan datos clínicos y bioquímicos, entre los que destacan el sistema de Ranson, extensamente utilizado, Glasgow, Imrie, Blamey y APACHE-II.

Todos ellos comparten el inconveniente de poseer escasa sensibilidad y especificidad, ser tardíos en la valoración precoz de la gravedad, a excepción de APACHE, que permite evaluación desde el ingreso, pero es un sistema muy complejo de realizar ya que consta de numerosos parámetros en su valoración.

Durante los últimos años se ha buscado un marcador único de gravedad, una sustancia cuya presencia en sangre u orina se asocie precozmente a la pancreatitis aguda grave y sólo a ella. Numerosos marcadores han sido propuestos para tal fin, entre los que figuran: proteína C reactiva, alfa-1-antitripsina, interleucinas, TNF-alfa, elastasa, procalcitonina, etc<sup>8,9</sup>.

Los marcadores de necrosis y activación de enzimas pancreáticas son una serie de variables que miden la activación del tripsinógeno, de las que destacan la alfa-2-macroglobulina, metahemábumina, ribonucleasa pancreática, péptido activador del tripsinógeno urinario y péptido activador de la carboxipeptidasa, entre otros.

Con respecto a la alfa-1-antitripsina, su función es la inactivación en sangre de la tripsina activada

Para un punto de corte de 4.5 g/l se estableció una sensibilidad del 83% en la detección de necrosis<sup>10</sup>. También se ha observado que niveles superiores a 275 mg% al ingreso discrimina pacientes con buen y mal pronóstico (S = 71%, E = 85%)<sup>11</sup>.

Existe un acentuado incremento de alfa 1 antitripsina en pancreatitis agudas graves, sin embargo algunos autores no encuentran relación estadísticamente significativa entre los niveles de alfa 1 antitripsina y la evolución clínica<sup>12</sup>.

La alfa-2-macroglobulina, incluida en el grupo de marcadores de activación enzimática, es una antiproteasa que se une de forma irreversible a enzimas proteolíticos activados. Se han observado niveles séricos disminuidos de manera gradual desde el ingreso en pancreatitis graves, con significación a las 48 horas de evolución<sup>13</sup>. Sin embargo es un marcador cuya medición es cara y no aporta ventajas respecto a la proteína C reactiva.

La TAC abdominal constituye la exploración radiológica de elección en la valoración de la gravedad de la pancreatitis aguda, ya que además de las colecciones líquidas, nos permite conocer la presencia de necrosis pancreática y otras complicaciones como absceso y pseudoquistes. Permite además la realización de aspiración y drenaje percutáneo.

En el año 1985, Balthazar creó un sistema pronóstico de gravedad basado en hallazgos de TAC, con una serie de grados que van desde la normalidad del páncreas hasta cambios que afectan al páncreas y zonas adyacentes. Cada uno de estos grados se corresponde con una puntuación<sup>14</sup>.

A continuación estableció una correlación entre el grado de gravedad en la TAC con la evolución clínica. Así, pacientes con grados A, B y C presentaban una mortalidad del 0% y morbilidad del 4%, mientras que los grados D y E se asocian con aumento considerable tanto de morbilidad como mortalidad.

La principal limitación de esta clasificación es que al no realizarse con contraste intravenoso no es posible detectar la presencia de necrosis. Por ello, en 1990 surge el sistema de Balthazar modificado o índice de gravedad por TAC, el cual, a la puntuación obtenida en el Balthazar clásico se le suma la presencia de necrosis. Dicha necrosis se cuantifica en función de la extensión, de manera que a necrosis menor del 30% le corresponden 2 puntos, entre 30 y 50, 4 puntos y 6 puntos para necrosis mayor del 50% del parénquima pancreático<sup>15</sup>.

La resonancia magnética cada vez adquiere mayor protagonismo en la valoración de la pancreatitis aguda. Es una opción útil en pacientes alérgicos al contraste y no conlleva el riesgo de exposición a radiaciones ionizantes. Presenta una eficacia similar a la TAC en la detección de necrosis y es superior a ésta en la diferenciación entre necrosis focal y colección líquida perinecrotica. Informa sobre la constitución interna de masas inflamatorias así como de la integridad/disrupción del conducto pancreático principal. Permite detectar la presencia de colelitiasis. Es una exploración más cara y menos disponible que la TAC.

Recientemente es objeto de estudio el papel de la ecoendoscopia en la predicción precoz de la gravedad de la pancreatitis aguda, observándose en el estudio de Cho et al, una asociación entre el hallazgo de áreas hiperecoicas en el parénquima pancreático y formas graves<sup>16</sup>.

## Objetivo

Crear un sistema pronóstico de gravedad de pancreatitis aguda que englobe los criterios bioquímicos, criterios únicos y hallazgos de la TAC.

## Pacientes y métodos

Hemos realizado un estudio prospectivo de cohortes de pacientes atendidos con cuadro de pancreatitis aguda por el Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario de Jaén durante los periodos comprendidos del 1 de octubre de 2009 a 30 de septiembre de 2011.

La población elegible la forman los pacientes con diagnóstico de pancreatitis aguda que cumplen los siguientes criterios de inclusión:

- La presencia de dolor epigástrico irradiado a espalda y ambos hipocondrios

- Niveles de amilasa superiores a 300 UI/l

- Signos de inflamación pancreática en ecografía o en TAC

Se excluyeron los pacientes en los que se daban cualquiera de las dos condiciones siguientes:

- Determinaciones analíticas realizadas pasadas 48 horas

- Pacientes con alergia a contraste yodado

La población de estudio quedó configurada por los pacientes consecutivos que cumplían los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.

Dispusimos de tres fuentes de datos: una historia clínica detallada, la analítica, realizada en urgencias y a las 24-48 horas y radiografías simples (de tórax y abdomen) en urgencias así como ecografía y TAC abdominal en las primeras 72 horas, realizados una vez que el paciente fue informado y firmara el consentimiento.

Después, los episodios se clasificaron en leves o graves según los criterios de Atlanta y desde un punto de vista etiológico en pancreatitis litiásica, etílica o idiopática.

Análisis estadístico:

Los datos se introdujeron en un protocolo diseñado con epiinfo 6.04. Desde este programa se exportaron para ser procesados mediante el programa stata 8/se. Los datos se depuraron para disminuir los errores cometidos durante su introducción. Una vez depurada la información se procedió al análisis estadístico.

En el procedimiento seguido para la elaboración de la escala hemos usado la regresión logística con las siguientes etapas:

1.- Elección del índice de Balthazar que mejor predice gravedad (clásico o Balthazar I versus modificado o Balthazar II).

2.- Determinación de los predictores independientes de gravedad sin Balthazar.

3.- Determinación de los predictores que añaden información al Balthazar seleccionado antes.

4.- Adición independiente de cada predictor al índice Balthazar seleccionado.

5.- Se seleccionó el predictor más significativo y se repitió el proceso.

Se configuró una escala para ser usada de forma simple en la clínica mediante el redondeo y simplificación de los coeficientes de los modelos de regresión logística multivariable. En todas estas situaciones se realizó una curva ROC y se estimó el área bajo la curva.

## Resultados

La población de estudio (Tabla 1) queda constituida por 203 pacientes con pancreatitis aguda, 122 varones y 81 mujeres,

Tabla 1. Descripción de la población total.

| Variable                                  |             |
|---|-------------|
| Sexo, varones, n (%)                      | 122 (60.1)  |
| Etiología                                 |             |
| Litiásica, n (%)                          | 96 (47.3)   |
| Alcohólica, n (%)                         | 43 (21.2)   |
| Idiopática, n (%)                         | 57 (28.1)   |
| Edad, años, m (DE)                        | 58 (18)     |
| Glucosa, mg/dl, m (DE)                    | 157 (51)    |
| Urea, mg/dl, m (DE)                       | 41 (23)     |
| Creatinina, mg/dl, m (DE)                 | 1.2 (1.1)   |
| Sodio, meq/l, m (DE)                      | 137 (4)     |
| Potasio, meq/l, m (DE)                    | 4 (0.6)     |
| Calcio, meq/l, m (DE)                     | 9 (0.5)     |
| Amilasa, UI/l, m (DE)                     | 2940 (3099) |
| <b>Determinaciones a las 24-48 horas</b>  |             |
| Glucosa, mg/dl, m (DE)                    | 128 (54)    |
| Urea, mg/dl, m (DE)                       | 40 (29)     |
| Creatinina, mg/dl, m (DE)                 | 1.2 (1.2)   |
| Sodio, meq/l, m (DE)                      | 139 (3.5)   |
| Potasio, meq/l, m (DE)                    | 4 (0.7)     |
| Calcio, meq/l, m (DE)                     | 8.8 (0.6)   |
| Amilasa, UI/l, m (DE)                     | 816 (1061)  |
| GOT, UI/l, m (DE)                         | 56 (83)     |
| Albúmina, g/l, m (DE)                     | 3.5 (0.6)   |
| Triglicéridos, mg/dl, m (DE)              | 114 (139)   |
| LDH, UI/l, m (DE)                         | 387 (183)   |
| VSG, mm, m (DE)                           | 32 (28)     |
| $\alpha$ -1-antitripsina, g/l, m (DE)     | 2.1 (0.7)   |
| $\alpha$ -2-macroglobulina, mg/dl, m (DE) | 164 (63)    |
| Proteína C reactiva, mg/l, m (DE)         | 151 (130)   |
| Elastasa, m (DE)                          | 131 (94)    |
| Balthazar I, m (DE)                       | 1.9 (1.5)   |
| Balthazar II, m (DE)                      | 3.5 (3.6)   |
| Ranson, m (DE)                            | 2 (1.4)     |
| Blamey, m (DE)                            | 2 (1.4)     |

con una edad media de 58 años y desviación estándar de ± 18 años. 104 episodios fueron leves y 99 graves. En cuanto a la etiología, la más frecuente fue la litiasica (96 pacientes), seguida de la idiopática (57) y en tercer lugar la etílica (43).

Nuestro objetivo es elaborar una escala pronóstica de pancreatitis aguda en la que, además de Balthazar, figuren criterios analíticos.

En primer lugar, hemos realizado un análisis de regresión logística para ver cuál de los dos índices de Balthazar predice mejor la gravedad. Para ello se optó por un análisis de residuales. Se hizo una regresión lineal entre los dos índices de Balthazar, utilizando el II como variable dependiente y la recta de regresión que se obtuvo fue:

$$\text{Balthazar II} = -0.6561208 + 2.140922 * \text{Balthazar I}$$

El r<sup>2</sup> de este modelo fue 0.843, lo que significa que el Balthazar I determina un 84.3% de la variabilidad del II.

Con la información dada por la recta de regresión se calculan los residuales del Balthazar II no predicho por el I:

$$\text{Residuales del BII} = \text{Balthazar II} + 0.6561208 - 2.140922 * \text{Balthazar I}$$

Los residuales del Balthazar II se introdujeron en un modelo de regresión logística junto a Balthazar I y los resultados se muestran en la [tabla 2](#). Los residuales de Balthazar II no añaden capacidad predictiva a Balthazar I de forma significativa. El proceso se invirtió y se utilizó como variable dependiente al Balthazar I y como independiente al Balthazar II. La recta de regresión dio los valores:

$$\text{Balthazar I} = 0.5637446 + 0.3941722 * \text{Balthazar II}$$

Luego se calcularon los residuales del Balthazar I con los valores predichos del Balthazar I por el Balthazar II. Los residuales del Balthazar I constituyen la parte del Balthazar I que no está predicha por el II. Se incluyeron los residuales del Balthazar I con el Balthazar II en un modelo de regresión logística ([Tabla 3](#)). A

Tabla 2. Modelo de regresión logística de Balthazar I con los residuales de Balthazar II.

|                 | Odds ratio | IC 95%      | P       |
|-----------------|------------|-------------|---------|
| Balthazar I     | 35.45      | 8.24-152.38 | < 0.001 |
| ResBalthazar II | 2.08       | 0.96-4.52   | 0.062   |

Tabla 3. Modelo de regresión logística de Balthazar II con los residuales de Balthazar I.

|                | Odds ratio | IC 95%     | P       |
|----------------|------------|------------|---------|
| Balthazar II   | 4.57       | 2.38-8.80  | < 0.001 |
| ResBalthazar I | 7.32       | 1.79-29.91 | 0.006   |

Tabla 4. Modelo de regresión con las tres variables significativas.

|                           | Odds ratio | IC 95%      | P       |
|---------------------------|------------|-------------|---------|
| Balthazar I               | 54.13      | 7.91-370.22 | < 0.001 |
| Alfa-1-antitripsina (g/l) | 27.16      | 2.25-326.60 | 0.009   |
| Urea 24 horas (mg/dl)     | 1.05       | 1.01-1.09   | 0.007   |

Tabla 5. Modelo de regresión según puntos de corte.

|                                 | Odds ratio | IC 95%      | P       |
|---------------------------------|------------|-------------|---------|
| Balthazar I                     | 46.00      | 8.82-239.80 | < 0.001 |
| Alfa-1-antitripsina-C-2.5 (g/l) | 36.63      | 2.80-479.26 | 0.006   |
| Urea 24 horas-C-60 (mg/dl)      | 21.28      | 1.10-408.90 | 0.043   |

diferencia del anterior modelo, los residuales del Balthazar I sí añaden información al Balthazar II. La interpretación conjunta de los análisis anteriores indica que el Balthazar I es mejor predictor y que el Balthazar II no añade información significativa a la proporcionada por el Balthazar I.

En segundo lugar hemos realizado un análisis para determinar las variables que de manera independiente influyen en la gravedad, en ausencia de Balthazar.

Ello se ha hecho mediante un análisis de regresión logística escalonado hacia delante teniendo en cuenta las variables con pérdidas sustanciales. Las variables seleccionadas se forzaron en el modelo y estos son los resultados: neutrófilos 24 horas, sodio, amilasa y alfa 1 antitripsina quedan como variables candidatas a añadir información predictiva al Balthazar I.

Cuando a este modelo le añadimos el Balthazar I resulta que sólo la alfa-1-antitripsina añade información, quedando por lo tanto como 2ª variable junto con Balthazar I en nuestra escala pronóstica.

Por lo tanto, ahora partimos de un modelo con 3 variables, en las que 2 de ellas son siempre Balthazar I y alfa -1- antitripsina y cada vez se va añadiendo otra variable.

Con las variables que salen significativas se realiza un modelo saturado que revienta por un problema muy grave de colinealidad.

Entonces eliminamos variables que interaccionan entre sí y se repite el modelo.

Resulta que la candidata a ser la 3ª variable de la escala es la urea 24 horas.

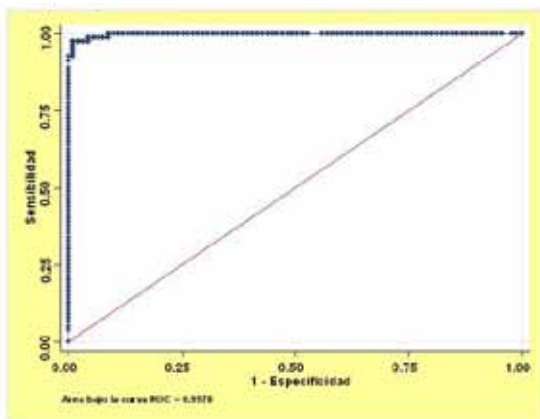


Figura 1

Curva ROC del modelo creado con urea a las 24 horas, alfa-1 antitripsina y Balthazar I.

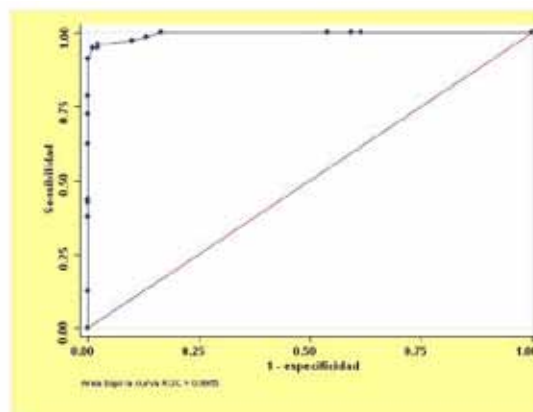


Figura 3

Curva ROC correspondiente a la escala 1.

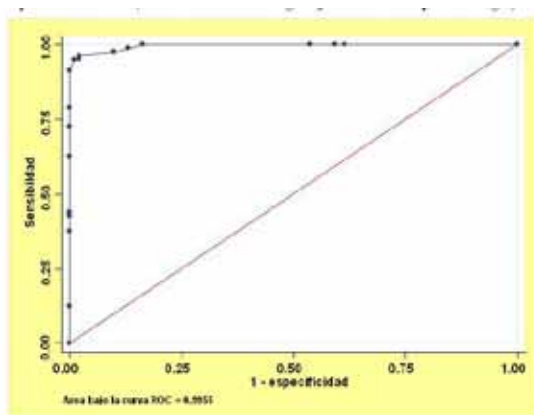


Figura 2

Curva ROC del modelo creado con las tres variables según puntos de corte (urea a las 24 horas 60 mg/dl y alfa-1 antitripsina 2.5 g/l).

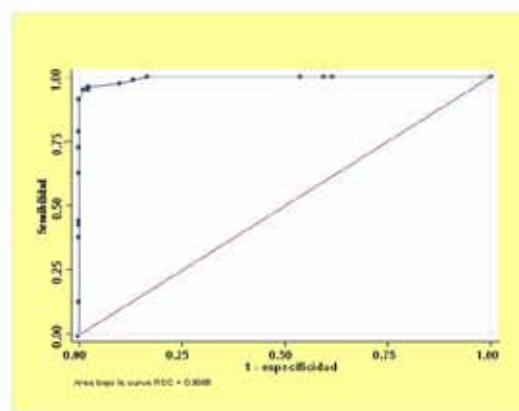


Figura 4

Curva ROC correspondiente a la escala 2.

Obtenemos así un modelo final con las 3 variables: Balthazar I, alfa-1-antitripsina y urea a las 24 horas y su curva ROC correspondiente con un área bajo la curva de 0.9978 (Figura 1).

Los modelos con variables continuas son difíciles de implementar en la práctica. Por ello se utilizaron puntos de corte. Se utilizó una aproximación heurística y los puntos seleccionados para la alfa 1 antitripsina fue 2.5 y para la urea 24 horas de 60. Se repitió el modelo de regresión logística y se obtuvo un área bajo la curva ROC de 0.955 (Figura 2).

Después se procede a operativizar el modelo para facilitar su manejo en la clínica. Para ello se crean tres escalas con las tres variables del modelo:

Escala 1: Esta escala 1 se basa en el redondeo de los coeficientes de logístico de 46 a 45 en Balthazar I, de 36 a 35 en la alfa-1-antitripsina y de 21 a 20. El máximo común divisor para obtener enteros es 5. Se simplifican los coeficientes dividiéndolos por 5 y resultan 9 puntos por cada nivel de Balthazar I (partiendo de 0), 7 si la alfa-1-antitripsina >2.5 g/l y 4 si la urea 24 horas > 60 mg/dl. En la figura 3 se muestra la curva correspondiente a esta escala.

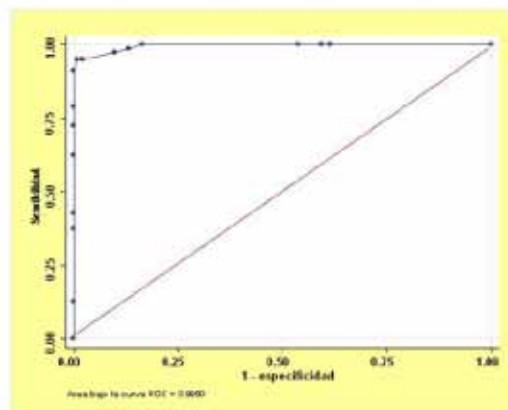


Figura 5

Curva ROC correspondiente a la escala 3.

Escala 2: Esta escala 2 se basa en el redondeo de los coeficientes de logístico de 46 a 50 en Balthazar I, de 36 a 40 en la alfa-1-antitripsina y de 21 a 20. El máximo común divisor para obtener enteros es 10. Se simplifican los coeficientes dividiéndolos

por 10 y resultan 5 puntos por cada nivel de Balthazar I (partiendo de 0), 4 si la alfa-1-antitripsina >2.5 g/l y 2 si la urea 24 horas > 60 mg/dl. En la [figura 4](#) se muestra la curva correspondiente a esta escala.

Escala 3: Esta escala 3 se basa en el redondeo de la escala 2, si se divide por 2 los valores de la escala 2 resultan 2.5 puntos por cada nivel de Balthazar I (partiendo de 0) y éste se redondea a 3, 2 si la alfa-1-antitripsina >2.5 g/l y 1 si la urea 24 horas > 60 mg/dl. En la [figura 5](#) se muestra la curva correspondiente a esta escala.

Finalmente se compararon las curvas ROC de las escalas. Entre la escala 1 y la escala 2 no existen diferencias significativas. Tampoco existen entre la escala 1 y la escala 3 ( $p = 0.3476$ ). Al comparar la escala 2 con la escala 3 se obtiene una  $p$  de 0.3476.

## Discusión

En la mayoría de los casos, la pancreatitis aguda es una enfermedad leve y autolimitada con una recuperación del paciente sin incidentes y una mortalidad menor del 2%<sup>17</sup>.

Resulta llamativo que en nuestro grupo de pacientes el sistema de Balthazar clásico sea más útil que el modificado, donde se incluye como nuevo criterio de gravedad la presencia y extensión de necrosis. Una explicación para estos hallazgos es que tal vez la gravedad sobrevenga de la infección de la necrosis<sup>18</sup> y no sólo de la presencia de la misma, y es esta infección la que provoca el fallo multiorgánico<sup>19</sup> y el desarrollo de complicaciones sistémicas<sup>20</sup>. Bollen et al en 2011 realizaron un estudio en el que compararon ambos índices en la valoración de la gravedad de las pancreatitis agudas, sin encontrar diferencias significativas entre ambos<sup>21</sup>.

A lo largo de los años, múltiples autores han ido creando variados sistemas pronósticos más o menos complicados, todos con la pretensión de obtener la mayor sensibilidad y especificidad posible para la detección precoz de una pancreatitis grave<sup>22,24</sup>. Sin duda, los criterios de Ranson han sido y son los más utilizados en las urgencias de los hospitales a pesar de que sistemas posteriores han demostrado igual o mayor eficacia. La irrupción de las imágenes en la patología pancreática comenzaron a sustituir a la analítica, pero, como siempre, la virtud se encuentra en el término medio y probablemente el futuro se encuentre en el hallazgo de un sistema que englobe los criterios clínicos, bioquímicos y de imagen en un sistema sencillo, que sea fácil de recordar y que pueda ser utilizado de forma universal.

Tras realizar un exhaustivo estudio estadístico se encuentra en nuestros datos que, entre los criterios bioquímicos generales, el parámetro que más aporta a aumentar la potencia del sistema es la urea determinada a las 24 horas del ingreso. La urea es utilizada por otros autores en sistemas complejos, como los criterios de Hong-Kong<sup>25</sup>, aunque usaban las cifras al ingreso, en los criterios de gravedad de Blamey<sup>26</sup>, de Imrie<sup>27</sup>, el sistema de Glasgow<sup>28</sup>, que los valoran dentro de las primeras 24 horas del ingreso, y se coincide plenamente con los hallazgos de Ranson y otros, los cuales también valoran el aumento de urea a las 48 horas<sup>29</sup>. La urea al ingreso se relaciona con el estado renal

preexistente y con el grado de deshidratación previo al tratamiento médico, por lo que parece más correcto el uso de este valor una vez pasadas las primeras horas y corregidas estas variables que puedan influir en la valoración de la gravedad, tal y como se ha mostrado estadísticamente en nuestro grupo de pacientes.

En cuanto a los parámetros de inflamación, se encuentra que la alfa-1-antitripsina era la que más aportaba al sistema con valores por encima de 2.5g/l. La alfa-1 antitripsina tiene como función, junto a la alfa-2 macroglobulina, la inactivación en sangre de la tripsina activada, con elevada fiabilidad para la detección de necrosis<sup>10</sup>. No existen muchos estudios en la bibliografía sobre este parámetro, siendo el más interesante el trabajo de De la Peña et al<sup>11</sup>, en el que se encontraban una aceptable sensibilidad y especificidad, con una buena correlación con el índice de Ranson en el ingreso, pero no a las 48 horas.

En lo que respecta a los hallazgos de imagen, ya se ha insistido en el hallazgo en nuestro grupo de pacientes de la mayor utilidad del inicial sistema de Balthazar con mayor utilidad que la modificación posterior.

En conjunto se ha obtenido una escala con un área bajo curva ROC de 0.9955, con lo que se podría concluir que es un sistema extremadamente útil para detectar la gravedad en nuestro grupo de pacientes, muy difícil de superar.

En la práctica diaria de nuestro hospital resulta fácil utilizar la urea y los hallazgos de la TAC en las primeras 48 horas, ya que están al alcance de cualquier médico en los hospitales de cualquier nivel. La adición de un parámetro inflamatorio a este sistema resulta más complicada. En nuestro servicio hemos utilizado la alfa-1 antitripsina al haber demostrado ser el de mayor utilidad en nuestra población, pero, probablemente, no sea imprescindible el uso de esta enzima en concreto, sino que parece más lógico que cada hospital utilice el parámetro que le resulte más cómodo en su práctica diaria (PCR, elastasa, interleucinas, procalcitonina, etc.). Lo que sí hemos mostrado de forma sugestiva es que con el uso de un sistema que englobe los tres grandes grupos de criterios de gravedad (bioquímicos, criterios únicos y de imagen), la posibilidad de predecir que una pancreatitis pueda ser grave es máxima y difícil de superar con el uso de estos criterios por separado.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Banks PA (2000). Pancreatitis aguda y crónica. En: Enfermedades gastrointestinales y hepáticas, 6ª edición. Dir: Sleisenger & Fordtran. Ed: Panamericana: 864-920.
- 2.- Fernández-Cruz L, Lozano-Salazar R, Olvera C, Higuera O, López-Boado MA, Astudillo E et al. Pancreatitis aguda grave: alternativas terapéuticas. *Cir Esp* 2006; 80: 64-71.
- 3.-Am Gastroenterological Association . Pancreatitis aguda. En: DDSEP III 2003 : 82-94.
- 4.- Pandol SJ . Acute pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2006; 22: 481-486.

- 5.- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002; 223: 603-613.
- 6.- Dugernier T, Laterre PF, Reynaert M, Deby-Dupont G. Compartmentalization of the protease-antiprotease balance in early severe acute pancreatitis. *Pancreas* 2005; 31: 168-173.
- 7.- Martín Ruiz JL, López-Andrade Jurado A. Pancreatitis aguda grave: factores pronósticos y tratamiento. *Rev And Pat Dig* 2002; 25: 7-19.
- 8.- Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, Canena JM, Horta DV, Papolia AL et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25(7):784-9.
- 9.- Fisić E, Poropat G, Bilic-Zulle L, Licul V, Milic S and Stimac D. The role of IL-6, 8 and 10, sTNF $\alpha$ , CRP, and pancreatic elastase in the prediction of systemic complications in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology Research and practice* 2013, article ID 282645, 6 pages.
- 10.- Buchler M. Objectification of the severity of acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 101-108.
- 11.- De La Peña J, De Las Heras G, Galo Peralta F, Casafont F, Pons Romero F. Estudio prospectivo del valor pronóstico de la PCR, alfa-1 antitripsina y alfa-1 glicoproteína ácida en la pancreatitis aguda. *Rev Esp Enf Dig* 1991; 79: 337-340.
- 12.- Lindner J, Skokanova V. Acute phase proteins in acute pancreatitis. *Rozhl Chir* 1995; 74: 21-24.
- 13.- Domínguez Muñoz JE, Carballo F, García MJ, Miguel de Diego J, Gea F, Yanguela J et al. Monitoring of serum proteinase-antiproteinase balance and systemic inflammatory response in prognostic evaluation of acute pancreatitis. Results of a prospective multicenter study. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 507-513.
- 14.- Balthazar EJ, Ranson JHC, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute Pancreatitis: prognosis value of CT. *Radiology* 1985; 156: 767-772.
- 15.- Balthazar EJ, Robinson J, Megibow A, Ranson J. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990; 174: 331-336.
- 16.- Cho JH, Jeon TJ, Choi JS, Kim HM, Park JY, Kim YJ et al. EUS finding of geographic hyperechoic area is an early predictor for severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2012; 12(6): 495-501.
- 17.- Beger HG, Rau B, Mayer J, Pralle U. Natural course of Acute Pancreatitis. *World J Surg* 1997; 21: 130-135.
- 18.- Bank S, Singh P, Pooran N, Stark B. Evaluation of factors that have reduced mortality from acute pancreatitis over the past 20 years. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 50-60.
- 19.- Murphy JO, Mehigan BJ, Keane FBV. Acute pancreatitis. *Hosp Med* 2002; 63: 487-492.
- 20.- Cuschieri A. Pancreatic Necrosis: Pathogenesis and Endoscopic Management. *Seminars in Laparoscopic Surg* 2002; 9: 54-63.
- 21.- Bollen TL, Singh VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Banks PA et al. Comparative evaluation of the modified CT severity index and CT severity index in assessing severity of acute pancreatitis. *Am J Roentgenol* 2011; 197(2):386-92.
- 22.- Kapoor K, Repas K, Vikesh K, Conwell DL, Morteale KJ, Wu BU et al. Does the duration of abdominal pain prior to admission influence the severity of acute pancreatitis?. *Journal of the Pancreas* 2013; 14(2): 10 pages.
- 23.- Papachristou GI, Muddana V, Yadav D, O'Connell M, Sanders MK, Slivka A et al. Comparison of BISAP, Ranson's, APACHE-II, and CTSI scores in predicting organ failure, complications and mortality in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(2): 435-41.
- 24.- Bollen TL, Sing VK, Maurer R, Repas K, van Es HW, Morteale KJ. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(4): 612-9.
- 25.- Fan ST, Lai EC, Mok FP. Prediction of the severity of acute pancreatitis. *Am J Surg* 1988; 166: 262-269.
- 26.- Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, Gilmour WH, Carter DC. Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut* 1984; 25: 1340-1346.
- 27.- Imrie CW, Benjamin IS, Ferguson JC. A single centre double-blind trial of Trasylol therapy in primary acute pancreatitis. *Br J Surg* 1978; 65: 337-341.
- 28.- Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RC. Prediction of severity in acute pancreatitis: Prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet* 1985; 2: 403-407.
- 29.- Ranson JHC (1982). Etiological prognostic factors in human acute pancreatitis. Review. *Am J Gastroenterol* 77: 633-638.

# 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

# INSUFICIENCIA HEPÁTICA CRÓNICA REAGUDIZADA. REVISIÓN DE UN NUEVO CONCEPTO.

E. Moreno-Rincón, P. Aguilar-Melero, M. Muñoz-García-Borrueal, P. Barrera-Baena, E. Fraga-Rivas, G. Costán-Rodero, E. Poyato-González, J.L. Montero-Álvarez, M. De la Mata-García

Sección de Hepatología. UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

## Resumen

El concepto de insuficiencia hepática crónica reagudizada (IHCA) o, en inglés, "acute on chronic liver failure" (ACLF), surgió de forma relativamente reciente para describir a una serie de pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática que presentaban un deterioro rápidamente progresivo de su función hepática (secundario a un factor precipitante) y que evolucionaba en la mayor parte de los casos a un fracaso multiorgánico, con una elevada mortalidad asociada. Hasta la fecha, la falta de una definición homogénea y el desconocimiento de las bases fisiopatológicas de su desarrollo caracterizan a esta entidad. Numerosos estudios están surgiendo en los últimos años con la intención de unificar conceptos, fisiopatología, factores pronósticos y diagnósticos, con el fin de conocer más a fondo esta patología. El objetivo de la siguiente revisión temática es definir este nuevo concepto y clarificar aspectos referentes a su epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Insuficiencia hepática reagudizada, cirrosis hepática descompensada.

## Summary

The acute-on-chronic liver failure (ACLF) concept emerged relatively recently to describe a series of patients diagnosed with liver cirrhosis who had a rapidly progressive deterioration of their liver function (secondary to a precipitating factor) that led in most cases to multiple organ failure with a high mortality. To date, this entity is characterized by the lack of a uniform definition and the ignorance of the pathophysiological basis of its development. Numerous studies have been published in recent years with the intention of unifying concepts, pathophysiology, prognostic and diagnostic factors, in order to learn more about this disease. The aim of the following thematic review is to define this new concept and clarify aspects related to its epidemiology, etiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis, prognosis and treatment.

**Keywords:** Insuficiencia hepática reagudizada, cirrosis hepática descompensada.

## Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en 2015 la cirrosis hepática y sus complicaciones derivadas será la quinta causa más frecuente de muerte en el mundo Occidental<sup>1</sup>. Una buena parte de esta mortalidad es causada por la insuficiencia hepática crónica reagudizada (IHCA, "Acute on Chronic Liver Failure"). Esta entidad, de reciente introducción y objeto de especial interés por los autores en los últimos años, hace referencia al deterioro rápidamente progresivo de la función hepática en pacientes con hepatopatía crónica previa, acompañándose

### CORRESPONDENCIA

Estefanía Moreno Rincón  
Sección de Hepatología. UGC de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Avda. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba.  
Teléfono fijo: 957 010 450 - Teléfono móvil: 655776878  
estefania.mr.86@gmail.com

de una intensa respuesta inflamatoria sistémica, y asociado frecuentemente a fracaso multiorgánico y una elevada mortalidad (50-90%)<sup>2</sup>.

**Definición**

El término IHCA fue introducido en 1995 por la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) y la European Association for the Study of the Liver (EASL) y se definió como “el deterioro agudo de la función hepática en un paciente con hepatopatía crónica previa, generalmente secundario a un factor precipitante (intra o extrahepático) y con un elevado riesgo de mortalidad asociada en tres meses debido a un fracaso multiorgánico”<sup>3</sup>. Jalan y Williams han propuesto que la IHCA se caracteriza por un “deterioro agudo de la función hepática en un corto período (de 2 a 4 semanas) que conduce a un grave deterioro clínico con una alta puntuación en las escalas SOFA y APACHE II, y que se asocia a ictericia, encefalopatía o fallo renal”<sup>4</sup>. Más recientemente, la guía de práctica clínica de la Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) excluía de la IHCA la hemorragia digestiva o las infecciones intercurrentes como factores precipitantes, por lo cual probablemente no haya alcanzado suficiente unanimidad<sup>5</sup>. Sin embargo, la mayoría de los autores aceptan que en la fisiopatología de esta entidad pueden actuar como eventos desencadenantes factores de origen extrahepático (hemorragia digestiva por varices esofágicas con repercusión hemodinámica, disfunción renal, procesos infecciosos) o factores de origen intrahepático (hepatotoxicidad, sobreinfección por virus hepatotropos...etc).

No hay actualmente consenso para definir claramente este proceso, pero se han logrado grandes avances en su conocimiento que han merecido la atención por parte de importantes publicaciones recientes.

Es importante diferenciar la IHCA de la descompensación hepática crónica, para lo cual se debe mencionar que el deterioro de la función hepática en la IHCA es mucho más rápido que en la descompensación hepática crónica (más progresivo) y además la existencia de la oportunidad de recuperación de la función hepática en la IHCA, sobre todo si se establece un diagnóstico precoz que permita adoptar las medidas terapéuticas adecuadas<sup>6</sup>.

**Epidemiología**

Existen pocos datos epidemiológicos de la IHCA. Las enfermedades hepáticas constituyen la décima causa más frecuente de muerte en los EEUU, suponiendo además su manejo específico un elevado gasto añadido (alrededor del 1% del total del presupuesto de sanidad)<sup>7</sup>. En un estudio reciente realizado en 2011 en 29 centros hospitalarios de 8 países europeos se reclutaron a 1343 pacientes cirróticos hospitalizados con el objeto de clarificar los criterios diagnósticos para la IHCA, así como su evolución y pronóstico<sup>8</sup>. En este trabajo se puede comprobar cómo los pacientes con un diagnóstico establecido de IHCA son más jóvenes, la etiología es en mayor medida etílica y la prevalencia de cirrosis

secundaria a hepatitis C es menor. Además, destacaron la elevada prevalencia de este síndrome (30.9% de los pacientes cirróticos hospitalizados) así como su alta mortalidad a los 28 días (15 veces superior a los pacientes cirróticos sin IHCA), constituyendo una importante causa de muerte en los pacientes cirróticos.

**Fisiopatología**

La IHCA se produce como consecuencia de la acción de un factor precipitante en el contexto de un paciente con cirrosis hepática establecida, que ejerce su acción bien directamente sobre el hígado (hepatotoxicidad, sobreinfección por virus de la hepatitis, hepatitis alcohólica, hepatitis isquémica, trombosis portal...) o bien de forma indirecta (cirugía mayor, infecciones, hemorragia digestiva secundaria a hipertensión portal...). La consecuencia final es una descompensación grave de la hepatopatía crónica previamente compensada (Figura 1).

En algunos estudios se ha objetivado que hasta en un 43% de los pacientes no se llega a identificar el factor desencadenante de la IHCA, lo que indica la falta de conocimiento que existe sobre esta entidad en la actualidad<sup>8</sup>.

Se han propuesto tres mecanismos fisiopatológicos claves para el desarrollo de la IHCA: la disfunción del sistema inmune, la translocación bacteriana a nivel intestinal y la característica disfunción circulatoria presente en estos pacientes. Con respecto al primer mecanismo, de sobra es conocido el papel del hígado en la correcta funcionalidad del sistema inmune innato (las células de Kupffer suponen en torno al 85% de los macrófagos tisulares en el cuerpo humano), responsable de establecer la primera línea de defensa contra múltiples toxinas y microorganismos ajenos al organismo a través de una primera respuesta inflamatoria no específica, que puede ser alterada ante un empeoramiento de la función hepática<sup>9</sup>.

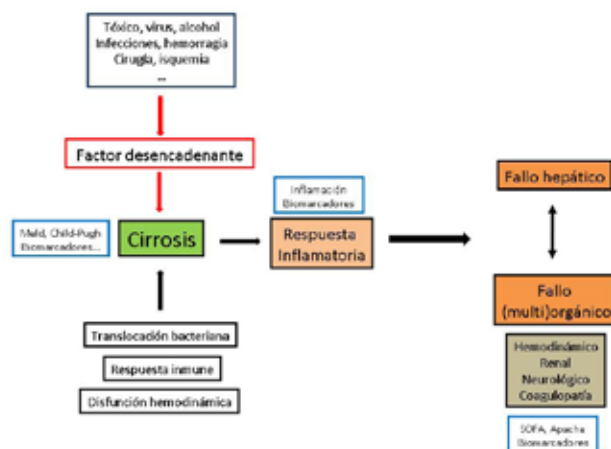


Figura 1: Fisiopatología de la IHCA

Figura 1

Fisiopatología de la insuficiencia hepática crónica reagudizada.

La translocación bacteriana es otro proceso habitual en pacientes cirróticos avanzados y consiste en el progreso de migración de microorganismos desde la luz intestinal hasta los ganglios linfáticos del mesenterio o a estructuras adyacentes, lo que condiciona un mayor riesgo de aparición de infecciones (sobre todo, peritonitis bacteriana espontánea)<sup>10</sup>. La hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas supone una descarga importante de proteínas y productos potencialmente tóxicos en el tubo digestivo, lo que favorece la translocación y, consecuentemente, el riesgo de infección y desarrollo de deterioro agudo de la función hepática<sup>11</sup>. Diferentes estrategias se han ensayado para intentar disminuir este riesgo, como el uso de antibióticos específicos (norfloxacino a dosis de 400 mg al día por vía oral o rifaximina a dosis de 1200 mg al día por vía oral)<sup>12</sup>.

La disfunción cardiocirculatoria de los enfermos con cirrosis e hipertensión portal es consecuencia de una circulación hiperdinámica, con un gasto cardíaco elevado y una disminución de las resistencias vasculares periféricas, lo que conlleva en muchas ocasiones a una hipoperfusión renal. A modo de compensación, se produce una activación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, produciéndose una retención de sodio y agua para intentar compensar esta hipovolemia efectiva<sup>13</sup>. A pesar de producirse con intención de compensación, estos mecanismos se retroalimentan entre sí ocasionando finalmente un mayor aumento de la presión portal, perpetuando esta situación en el tiempo. Cuando ocurre un desequilibrio causado por un factor estresante (hemorragia digestiva, infección de cualquier etiología, cirugía, hepatotoxicidad, etc.), se produce una nueva situación clínica inestable, que puede abocar a un fracaso multiorgánico rápidamente progresivo con un desenlace mortal en una elevada proporción de pacientes. Los eventos precipitantes que más se han estudiado en relación con el desarrollo de una IHCA han sido la cirugía y la sobreinfección viral por hepatitis<sup>14</sup>.

Las infecciones son una causa frecuente de IHCA que complican la historia natural de este proceso, elevando de forma considerable su morbimortalidad<sup>15</sup>. Casi el 50% de las admisiones totales de pacientes cirróticos en el hospital son causadas por un proceso infeccioso y en torno al 30% de los pacientes cirróticos ingresados pueden desarrollar una infección nosocomial. La infección es un factor precipitante común de encefalopatía hepática, disfunción renal y hemorragia digestiva<sup>16</sup>.

## Factores pronósticos

La IHCA tiene una mortalidad muy elevada (50-90 %)<sup>2</sup>. Establecer el pronóstico de este proceso a partir de estudios retrospectivos es difícil debido a la heterogeneidad y ambigüedad en las definiciones, diferentes etiologías y a la escasa fiabilidad de los datos recogidos en la mayoría de los trabajos.

Dos tipos de modelos pronósticos son los que se usan habitualmente en la práctica clínica. En un primer lugar, aquellos que evalúan la gravedad de la enfermedad, como el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II y III y el Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II y, en segundo término, los que se dedican a evaluar el número de órganos o sistemas

afectados, como el Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) y el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). Se admite que los modelos pronósticos que se centran en determinar el pronóstico de la enfermedad hepática exclusivamente (Child-Pugh y MELD) tienen un valor limitado<sup>17</sup>. De hecho, una vez establecido el fallo multiorgánico extrahepático, la mortalidad viene determinada más por el grado de esta disfunción que por la gravedad de la hepatopatía de base en sí<sup>18</sup>. Como se ha demostrado en un estudio de cohortes reciente que reclutó pacientes cirróticos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos desde 2005 a 2008, la mortalidad en pacientes que presentaban menos de tres sistemas afectados se cifró en torno al 70%, mientras que los que presentaban tres o más sistemas afectados presentaban una mortalidad que ascendía al 89%<sup>19</sup>.

La búsqueda de marcadores determinantes de un diagnóstico precoz y por tanto un mejor tratamiento y pronóstico continúa. En una revisión sistemática realizada en 2011 dirigida a identificar los factores pronósticos que podrían establecerse para la IHCA se reclutaron 2382 estudios, de los cuales solo 19 se incluyeron en el análisis<sup>20</sup>. Se extrajeron 73 indicadores pronósticos clasificados en siete categorías: generales (edad, género, presencia de encefalopatía, hemorragia digestiva, ascitis, síndrome hepatorenal, bacteriemia...), virales (DNA VHB basal, HBeAg, mutante precore...), biomarcadores (bilirrubina total, INR, albúmina, ALT, recuento plaquetario, AFP, hemoglobina, triglicéridos...), hemodinámicos (gradiente de presión venosa hepática), histológicos (fibrosis, hialina de Mallory, apoptosis celular, colestasis, esteatosis, fibrosis pericelular...), sistemas de puntuación (MELD, Child-Pugh, APACHE II, SOFA, Glasgow Coma Scale, índice de Maddrey...) y terapéuticos (terapia antiviral, MARS, terapia sustitutiva renal...). Factores como la edad, encefalopatía hepática, nivel de bilirrubina sérica, puntuación MELD y el nivel de INR han sido propuestos como indicadores pronósticos a tener en cuenta para futuros estudios.

## Manifestaciones clínicas y fallo multiorgánico

El fracaso multiorgánico que sigue al deterioro de la función hepática es la característica principal de la IHCA. La insuficiencia hepática que conlleva se asocia con un deterioro importante de la función desintoxicante hepática, lo que se traduce en hiperbilirrubinemia, encefalopatía hepática y reducción de la síntesis hepática (hipoalbuminemia y coagulopatía), aunque las bases fisiopatológicas de este proceso permanecen en su mayor parte desconocidas. La consecuencia es un rápido desarrollo de un fallo multiorgánico con disfunción hemodinámica, insuficiencia renal, deterioro cognitivo y un aumento de la susceptibilidad a infecciones.

- **Disfunción hemodinámica:** La hipertensión portal de la cirrosis hepática da lugar a un aumento del flujo sanguíneo a este nivel y en todo el territorio esplácnico, compensado a su vez por una situación de circulación hiperdinámica<sup>13</sup>. Cualquier factor intercurrente puede alterar estos mecanismos, desencadenando un fallo circulatorio caracterizado por un empeoramiento de ese estado hiperdinámico, con perfusión tisular inadecuada y con la aparición de acidosis láctica por hipoperfusión periférica y un

fracaso funcional multiorgánico si no se llevan a cabo precozmente las medidas de soporte adecuadas<sup>21</sup>.

- **Disfunción renal:** La insuficiencia renal empeora de forma significativa el pronóstico en estos pacientes. La causa prerrenal es la más frecuente (60%) y es debida a una importante depleción de volumen tras un episodio de hemorragia digestiva de origen varicoso, ingestión excesiva de diuréticos, vómitos o diarrea. La vasoconstricción arteriolar renal se produce en los estadios avanzados de la cirrosis hepática constituyendo el síndrome hepatorenal, con unos criterios diagnósticos ampliamente aceptados en la actualidad<sup>22</sup>. Dos tipos de síndrome hepatorenal se distinguen clínicamente: el tipo I (de curso rápidamente progresivo y con una mortalidad de hasta el 80% en las primeras dos semanas) y el tipo II (que hace referencia a la disfunción renal que se presenta de forma crónica en pacientes con ascitis refractaria)<sup>23</sup>. Se ha comprobado que la circulación hiperdinámica característica de la cirrosis es esencial para mantener un volumen arterial efectivo y una correcta perfusión renal, al menos hasta el momento en que el gasto cardíaco disminuye; ya que es en este punto donde los mecanismos compensatorios desfallecen y se inicia el deterioro de la función renal<sup>24</sup>.

- **Disfunción cerebral:** La encefalopatía hepática ocurre en un tercio de los pacientes cirróticos a lo largo de su evolución y es consecuencia de un fracaso de la función cerebral en ausencia de causa orgánica<sup>25</sup>. El espectro clínico puede variar desde la agitación psicomotriz hasta un estado comatoso profundo y suele ser una manifestación común de la IHCA. Varios factores influyen en la aparición de este síndrome neurológico, entre ellos el deterioro agudo de la función hepática, la aparición de edema cerebral y un aumento secundario de la presión intracraneal<sup>26</sup>. La amoniemia es considerada un factor clave en esta entidad aunque no se ha encontrado una relación directa entre los niveles séricos de amonio y la gravedad de la encefalopatía hepática<sup>27</sup>. El pronóstico de los pacientes con encefalopatía hepática admitidos en UCI depende fundamentalmente de la presencia o no de fracaso multiorgánico asociado. En un estudio reciente se ha comprobado que la mortalidad de los pacientes con encefalopatía hepática aislada es del 10%, mientras que en los casos en que se asocia fracaso de otros órganos ésta puede ascender al 80%<sup>28</sup>. Otra consecuencia de la encefalopatía puede ser la broncoaspiración secundaria a la disminución del nivel de consciencia, seguida de neumonía, y que frecuentemente presenta una alta tasa de mortalidad.

- **Susceptibilidad a las infecciones:** En pacientes hospitalizados no cirróticos, la incidencia de infecciones bacterianas se sitúa en torno al 7%, tasa que contrasta con la que se da en pacientes cirróticos hospitalizados, donde puede alcanzar el 32-34%, e incluso el 45% en aquellos que ingresan por un episodio agudo de hemorragia digestiva. La hemorragia digestiva, insuficiencia hepática avanzada y la hipoalbuminemia son factores determinantes para la aparición de complicaciones infecciosas. Los procesos infecciosos que aparecen con mayor frecuencia van a ser, por orden, la peritonitis bacteriana espontánea (25%), las infecciones del tracto urinario (20%) y las infecciones respiratorias neumónicas (15%)<sup>29</sup>. A pesar de que la etiología bacteriana es la más conocida y frecuente, no hay que olvidar los procesos infecciosos de origen fúngico o viral.

## Tratamiento

El manejo de la IHCA consiste principalmente en contener el fracaso multiorgánico con medidas de soporte mientras se trata el factor precipitante o desencadenante y se recupera la función hepática deteriorada. Un adecuado soporte ventilatorio y hemodinámico con fluidoterapia intensiva y drogas vasoactivas junto al hepático con o sin dispositivos extrahepáticos como el MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) y sustitutivo renal (continuo o con hemodiálisis intermitente) será de importancia vital para mejorar el pronóstico<sup>30</sup>.

El manejo clínico debería llevarse a cabo de forma ideal en Unidades de Cuidados Intensivos, donde la vigilancia estrecha juega un papel fundamental en el tratamiento. El pronóstico general de los pacientes cirróticos ingresados en UCI es muy pobre, por lo cual es controvertida su admisión. La posibilidad de un trasplante hepático inminente es uno de los factores que más va a jugar a favor de estos pacientes. No obstante, varias series han demostrado unos resultados relativamente satisfactorios en cuanto a supervivencia en pacientes cirróticos críticos cuidadosamente seleccionados<sup>19</sup>. En general, los pacientes cirróticos con una función hepática conservada (MELD inferior a 15) deberían ser subsidiarios de admisión en una Unidad de Cuidados Intensivos. Por el contrario, pacientes cirróticos con una mala función hepática (MELD por encima de 30), fracaso de tres o más órganos y sin posibilidad para trasplante hepático tienen una elevada mortalidad que hace dudar de la efectividad del manejo intensivo por su evolución fatal en la inmensa mayoría de los casos<sup>20</sup>. La individualización de cada paciente es, pues, una cuestión importante a considerar en este proceso.

## Conclusiones

La IHCA es una entidad clínica que representa actualmente un reto importante para el manejo clínico diario por la falta de homogeneidad y ambigüedad de su definición actual, su elevada prevalencia, morbimortalidad y la escasez de tratamientos específicos (a excepción, por supuesto, del trasplante hepático), que se limitan a un soporte intensivo mientras se identifica y trata el factor desencadenante. A pesar de lo anterior, varios puntos parecen clave: la presencia de un factor desencadenante, un deterioro rápidamente progresivo de la función hepática asociado a un fallo de otros órganos y sistemas, una mortalidad elevada a corto plazo y una potencial reversibilidad del proceso. Son necesarios más y mejores estudios específicos para arrojar luz sobre esta entidad, sobre todo en cuanto a su fisiopatología, factores diagnósticos, pronósticos y futuras posibles dianas terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442.
2. Katoonzadeh A, Laleman W, Verslype C, Wilmer A, Maleux G, Roskams T, Nevens F. Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study. *Gut*. 2010; 59(11):1561-9.

3. Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17(2):165-9.
4. Wendon JA, Kramer DJ, Arroyo V, Jalan R, Garcia-Tsao G, Kamath PS. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology*, 2011; 54: 1864-1872.
5. Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, Chawla YK, Fan ST, Garg H, de Silva HJ, Hamid SS, Jalan R, Komolmit P, Lau GK, Liu Q, Madan K, Mohamed R, Ning Q, Rahman S, Rastogi A, Riordan SM, Sakhuja P, Samuel D, Shah S, Sharma BC, Sharma P, Takikawa Y, Thapa BR, Wai CT, Yuen MF. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatology*. 2009; 3(1):269-82.
6. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; (22):2:5-13.
7. Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 12:227-242.
8. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-Chronic Liver Failure Is a Distinct Syndrome That Develops in Patients With Acute Decompensation of Cirrhosis. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1426-1437.
9. Leber B, Mayrhauser U, Rybczynski M, Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121:732-744.
10. Garcia-Tsao G: Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:353-372.
11. Pascual S, Such J, Esteban A, Zapater P, Casellas JA, Aparicio JR, Girona E, Gutierrez A, Carnices F, Palazon JM, Sola-Vera J, Perez-Mateo M. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2003; 50:1482-1486.
12. Vlachogiannakos J, Saveriadis AS, Viazis N, Theodoropoulos I, Foudoulis K, Manolakopoulos S, Raptis S, Karamanolis DG: Intestinal decontamination improves liver haemodynamics in patients with alcohol-related decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:992-999.
13. Laleman W, Landeghem L, Wilmer A, Fevery J, Nevens F: Portal hypertension: from pathophysiology to clinical practice. *Liver Int* 2005; 25:1079-1090.
14. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG. SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008; 34:496-504.
15. Linderoth G, Jepsen P, Schonheyder HC, et al. Short-term prognosis of community-acquired bacteremia in patients with liver cirrhosis or alcoholism: a population-based cohort study. *Alcohol Clin Exp Res* 2006; 30: 636-641.
16. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001; 33:41-48.
17. Rajiv Jalan, Vanessa Stadlbauer, Sambit Sen, Lisa Cheshire, Yu-Mei Chang and Rajeshwar P Mookerjee. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-onchronic liver failure: a prospective cohort study. *Critical Care* 2012; 16:R-227.
18. Aggarwal A, Ong JP, Younossi ZM, Nelson DR, Hoffman-Hogg L, Arroliga AC. Predictors of mortality and resource utilization in cirrhotic patients admitted to the medical ICU. *Chest* 2001; 12:1489-1497.
19. Das V, Boelle PY, Galbois A et al. Cirrhotic patients in the medical intensive care unit: early prognosis and long-term survival. *Crit. Care Med* 2010; 38:2108-2116.
20. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int.* 2013; 33(1):40-52.
21. Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl.* 2001; 1034-1039.
22. Moreau R, Lebrec D. Acute kidney injury: new concepts. Hepatorenal syndrome: the role of vasopressors. *Nephron. Physiol.* 2008; 109:73-79.
23. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 1310-1318.
24. Cárdenas A, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: the kidneys. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:184-189.
25. Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illnesses. *Crit. Care Med.* 1993; 21:98-103.
26. Jalan R, Dabos K, Redhead DN, Lee A, Hayes PC. Elevation of intracranial pressure following transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt for variceal haemorrhage. *J Hepatol* 1997; 27:928-933.
27. Shawcross DL, Sharifi Y, Canavan JB, Yeoman AD, Abeles RD, Taylor NJ, et al. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis. *J Hepatol* 2011; 54:640-649.
28. Fichet J, Mercier E, Genee O et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J. Crit. Care* 2009; 24:364-370.
29. Fernandez J, Navasa M, Gomez J et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-148.
30. Pere Ginès, Javier Fernández, François Durand, Faouzi Saliba. Management of critically-ill cirrhotic patients. *Journal of Hepatology* 2012; S13-S24.

# ESPECTRO DE LOS TRASTORNOS INDUCIDOS POR GLUTEN: REVISIÓN DE NUEVA CLASIFICACIÓN Y DEFINICIONES.

A. Pérez-Aisa, M. González-Bárceñas

Unidad de Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

## Resumen

Durante estos últimos años estamos asistiendo a grandes novedades en el espectro de los trastornos inducidos por el gluten. Los nuevos conocimientos de la fisiopatología ayudan a establecer una nueva nomenclatura y queda como reto integrarla de forma práctica en nuestra clínica habitual. En esta revisión además de repasar todas estas entidades nos centramos en la enfermedad celiaca. Se pretende actualizar e integrar las últimas recomendaciones establecidas por los expertos en relación al enfoque clínico, a las herramientas diagnósticas de las que disponemos y clarificar cuales serían los criterios diagnósticos. El último apartado es el relativo al tratamiento, al manejo de las complicaciones y la situación de refractariedad que estos pacientes pueden presentar.

**Palabras clave:** Gluten, enfermedad celiaca, Criterios Oslo.

## Summary

In the last few years the world has witnessed major developments in the spectrum of gluten-induced disorders. New knowledge in pathophysiology has helped establishing a new nomenclature and the challenge now is to integrate it into our routine clinical practice. In this review, in addition to reviewing all

these we focus on celiac disease. The aim is to update and integrate the latest recommendations made by experts in relation to the clinical approach, the diagnostic tools available as well as to clarify the diagnostic criteria. The last section of this review is related to treatment, management of complications and the refractory status that these patients may have.

**Keywords:** Gluten, celiac disease, Oslo Criteria.

## Introducción

Los límites entre los diversos trastornos inducidos por el gluten es difícil de determinar, motivo por el cual estas patologías se tienden a englobar en dos núcleos principales: enfermedad celiaca y alergia al trigo. Dados los avances en los conocimientos sobre la fisiopatología de estas enfermedades y las variantes asociadas a ellas, la comunidad científica reconoce actualmente que existe un espectro de trastornos inducidos por gluten más amplio. Sapone et al<sup>1</sup> recientemente han publicado un consenso que clasifica estos trastornos en función del tipo de inmunidad que media en cada trastorno e incluye una nueva nomenclatura al respecto.

Adicionalmente, la falta de unanimidad entre la terminología utilizada para denominar las diferentes formas de presentación de la enfermedad celiaca y otros trastornos asociados al gluten ha impulsado la publicación, prácticamente en paralelo al anterior consenso, de "The Oslo definitions", publicadas recientemente por Ludvigsson et al<sup>2</sup>, cuya finalidad es definir una terminología uniforme con el fin de facilitar la investigación y comunicación al respecto.

### CORRESPONDENCIA

Ángeles Pérez Aisa  
Unidad de Digestivo  
Agencia Sanitaria Costa del Sol  
Autovía A7 Km 187, 29600 Marbella. Málaga.  
Teléfono fijo: 951976746 - Teléfono móvil: 661432189  
drapereza@hotmail.com

En base a estos dos consensos decidimos realizar esta revisión, y así integrar de forma práctica la estructura y definiciones de los trastornos inducidos por gluten según se ha publicado recientemente, con un enfoque especial sobre la enfermedad celiaca.

## **Clasificación de trastornos inducidos por gluten en función de la fisiopatología inmunológica<sup>1</sup>**

### **- Reacciones de hipersensibilidad: alergia al trigo**

Son reacciones de inicio en minutos u horas tras la exposición al trigo: urticaria de contacto, alergia alimentaria, anafilaxia inducida por ejercicio dependiente del trigo y alergia respiratoria. Su diagnóstico se basa en la positividad de pruebas cutáneas frente al trigo. Como otras reacciones de hipersensibilidad está mediada por IgE. Las proteínas implicadas en su patogénesis no están bien definidas en el momento actual. En concreto, para las alergias respiratorias (asma ocupacional “del panadero” y rinitis alérgica), los alérgenos más importantes se encuentra en el subgrupo de las proteínas inhibidoras de las  $\alpha$ -amilasas, aunque también existen otras proteína minoritarias, como peroxidasa y proteínas de transferencia de lípidos, también relacionadas con alergia alimentaria al trigo<sup>3,5</sup>.

### **Anafilaxia inducida por trigo dependiente del ejercicio:**

Aunque en países europeos la principal causa de la anafilaxia inducida por alimentos dependiente del ejercicio es la ingesta y digestión de verduras, especialmente el tomate, el trigo es la principal causa de esta patología en Japón y en Europa. Se ha descrito un aumento en su incidencia en estos países<sup>6</sup>. Tras la ingesta y digestión de alimentos que contienen trigo, el ejercicio físico actúa como factor precipitante de la reacción de hipersensibilidad al aumentar la absorción del alérgeno a nivel gastrointestinal. Esto conlleva la aparición de un amplio espectro de manifestaciones que abarcan desde una urticaria generalizada hasta la anafilaxia<sup>1</sup>. En este caso, la gliadina y la gluteína juegan un papel fundamental como agente tóxico<sup>6</sup>.

### **- Reacciones autoinmunes**

En este grupo se incluyen 3 entidades: ataxia por gluten, dermatitis herpetiforme y enfermedad celiaca. Se produce meses o años tras la exposición al gluten.

### **Enfermedad celiaca y dermatitis herpetiforme**

La enfermedad celiaca se define como una enteropatía crónica de base inmunológica que afecta al intestino delgado en pacientes predispuestos genéticamente<sup>2</sup>. Esta patología será expuesta detalladamente en un apartado aparte. La dermatitis herpetiforme es la manifestación cutánea de la enfermedad celiaca<sup>4,7</sup>. Se presenta como un eritema papulovesicular muy pruriginoso, de distribución simétrica en áreas de extensión, generalmente en codos y antebrazos (90%) rodillas, glúteos y cara. Solo un 10% de los pacientes van a presentar manifestaciones gastrointestinales, aunque la atrofia vellositaria suele detectarse

en 2/3 de los pacientes con una única biopsia y hasta en un 95% de los casos con biopsias múltiples<sup>2</sup>. Es necesario tener en cuenta que las biopsias duodenales en estos casos no son indispensables para el diagnóstico de enfermedad celiaca<sup>8</sup>. Es característico encontrar en biopsias cutáneas depósitos de IgA en el vértice de las papilas dérmicas. Con este hallazgo y la detección de anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso se confirma el diagnóstico. La herencia genética es detectada en casi la totalidad de los pacientes, presentando HLA DQ2 en 90% y DQ8 en 5% de los pacientes. Las manifestaciones cutáneas suelen remitir tras la introducción de una dieta sin gluten.

### **Ataxia por gluten**

Sapone et al<sup>1</sup> incluyen esta patología dentro de la categoría de enfermedades mediadas por autoinmunidad, aunque originalmente se define como una ataxia de aparición esporádica e idiopática. Se manifiesta como una ataxia cerebelosa producida por depósitos de anticuerpos antigliadina secundaria a una reacción cruzada entre epitopos de células de Purkinje y gluten<sup>9</sup>. En un 10% de los casos van a coexistir manifestaciones gastrointestinales, y la tercera parte de los pacientes presentará atrofia vellositaria asociada. Sin embargo, las biopsias duodenales están indicadas si existe elevación de anticuerpos antitransglutaminasa asociados (principalmente IgG) para descartar la existencia de una enfermedad celiaca, estos se elevan en un 38% de los casos. La respuesta a la dieta sin gluten va a depender del tiempo de evolución de la enfermedad previa a su implantación, ya que la pérdida de células de Purkinje a nivel cerebeloso es irreversible.

### **- No alérgica/no autoinmune**

### **Sensibilidad al gluten no celiaca**

Ludvigsson et al<sup>2</sup> denominan así en “The Oslo definitions” a la “sensibilidad al gluten” y recomiendan emplear el término más completo dado que “sensibilidad al gluten” se ha utilizado como sinónimo de enfermedad celiaca o como nombre genérico que engloba diversos trastornos inducidos por gluten. La sensibilidad al gluten no celiaca es una entidad que está en probable relación con una respuesta de inmunidad innata en la cual los pacientes van a presentar manifestaciones gastrointestinales similares a las presentes en la enfermedad celiaca tras la ingesta de alimentos que contienen gluten<sup>10</sup>, con predominio de manifestaciones extraintestinales, como artralgias, calambres musculares, parestesias, fatiga crónica y alteraciones del comportamiento. Su diagnóstico es de exclusión, ya que no existen autoanticuerpos característicos de enfermedad celiaca<sup>11</sup> ni positividad para pruebas inmunoalérgicas, la histología duodenal es normal y solo la mitad de los pacientes presentan predisposición genética. A pesar de estos hallazgos, el tratamiento es la dieta sin gluten y los pacientes suelen tener buena respuesta a la misma.

## **Enfermedad celiaca**

La enfermedad celiaca o enteropatía sensible al gluten es una enteropatía de base inmunológica debida a una intolerancia permanente al gluten, que afecta a individuos genéticamente

predispuestos. Se incluye dentro del grupo de las enfermedades autoinmunes según Sapone et al<sup>1</sup>.

## - Epidemiología

La enfermedad celiaca ha tenido un aumento de la prevalencia en las últimas décadas que actualmente varía del 0,3 a 1% de la población adulta a nivel mundial<sup>12</sup>. En Europa y Estados Unidos se estima que la prevalencia ronda entre 0,5% y 1,26%<sup>13</sup>. Aunque clásicamente se describía como una patología que afectaba principalmente a población de raza blanca, recientemente se han publicado datos que ponen de manifiesto que se trata de un trastorno común en países del norte de África, Medio Oriente, e India<sup>14, 15</sup>. La causa específica de este incremento es desconocida, pero se cree que los avances en métodos diagnósticos, factores ambientales y la occidentalización de la dieta que está adquiriendo una distribución universal son factores influyentes<sup>13</sup>. Afecta mayoritariamente a mujeres con una ratio de 2:1. Su diagnóstico se realiza a cualquier edad, aunque se diagnostica con mayor frecuencia en la edad adulta que en la infancia, con picos de incidencia en la primera infancia, mujeres en la 4ª década de vida y en hombres en la 5ª década de vida.

## - Etiología

La causa de la enfermedad celiaca es desconocida, aunque se sabe que intervienen diferentes factores genéticos y ambientales que, tras la exposición al gluten por medio de la ingesta, desencadenan la enfermedad.

### Factores genéticos

Existe una gran asociación entre la enfermedad celiaca y los genes que codifican moléculas HLA-DQ. Aproximadamente el 90% de los pacientes con enfermedad celiaca expresan el heterodímero HLA-DQ2 (codificado por DQA1\*05 y DQB1\*02) frente a un 20% de la población general. El resto poseen variantes genéticas que codifican HLA-DQ8 (DQA1\*03 y DQB1\*0302) (6%) o un solo alelo del HLA-DQ2 (4-6%). Debido a que hasta un 30% de la población expresa estos alelos, se estima que el efecto de la carga genética en la aparición de la enfermedad celiaca es del 53%<sup>16, 17</sup>. Por tanto, la ausencia de HLA-DQ2 y HLA-DQ8 hace que la celiacía sea altamente improbable (elevado valor predictivo negativo). El estudio genético es útil para delimitar aquella población de riesgo susceptible de estudios adicionales.

Se han descrito otros genes no relacionados con la codificación de moléculas HLA-DQ y que estarían asociados en menor medida con la enfermedad celiaca<sup>13</sup>.

### Factores ambientales

Dentro de los factores ambientales se encuentra la alimentación en la infancia. La Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición en Pediatría (European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition ESPGHAN) recomienda la introducción de pequeñas cantidades de gluten en la dieta en lactantes durante los primeros 4 y 7 meses de vida<sup>15</sup>. Las infecciones tras el nacimiento también influyen en la aparición de la enfermedad celiaca. Dentro de ellas se incluye

la infección por virus de la hepatitis C (VHC) y del adenovirus<sup>12</sup>, aunque este último no está tan claro. La infección por rotavirus parece que también podría actuar como factor precipitante al aumentar la permeabilidad de la mucosa intestinal<sup>13</sup>.

## Gluten

El gluten es una glucoproteína estructural procedente del trigo. El 50% de su composición lo forman diferentes prolaminas, principalmente gliadinas y gluteínas, fracciones que actúan como agente inmunogénico y tóxico, causante de los diversos trastornos inducidos por el gluten. Este equivalente tóxico es compartido con otras prolaminas que contienen otro tipo de cereales, como la secalina del centeno, la hordeína de la cebada, la espelta o el triticale (derivado sintético entre centeno y trigo)<sup>4</sup> y en conjunto se les engloba dentro del término "gluten" al referirnos a una dieta sin gluten<sup>2</sup>. Clásicamente la avena se incluye dentro de este grupo de cereales con equivalencia toxigénica. Se ha demostrado que la mayoría de los pacientes con enfermedad celiaca puede ingerirla sin producirse una reacción inmunológica ya que en menos del 5% de los casos actúa como equivalente al gluten. Sin embargo, es frecuente que exista contaminación de la avena con trigo, por lo que no se recomienda incluirla en la dieta sin gluten<sup>5</sup>.

## - Fisiopatología

Los péptidos del gluten, gliadinas y gluteínas van a atravesar el epitelio de la luz intestinal hasta alcanzar la lámina propia, donde son desaminados por transglutaminasas tisulares para posteriormente ser presentados por células presentadoras de antígenos DQ2+ y DQ8+ a linfocitos T CD4+. Una vez activados, estos linfocitos van a inducir una respuesta inmune por la liberación de citocinas proinflamatorias, produciendo un infiltrado a nivel intraepitelial y de la lámina propia, hiperplasia de criptas y atrofia vellositaria<sup>18</sup>.

## - Manifestaciones clínicas

La enfermedad celiaca tiene un espectro muy amplio de manifestaciones clínicas, tanto gastrointestinales como extraintestinales. Las manifestaciones clásicas de la enfermedad celiaca incluyen la presencia de diarrea crónica, distensión abdominal y desnutrición, siendo más presentes en niños. Otras manifestaciones aún más frecuentes son dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, pirosis, entre otra sintomatología inespecífica. Dentro de las manifestaciones extraintestinales se debe tener en cuenta la anemia ferropénica, osteopenia, astenia, irritabilidad, hipertransaminasemia, insuficiencia pancreática exocrina, entre otros. Este amplio espectro de sintomatología puede dificultar y en ocasiones retrasar el diagnóstico de esta enfermedad.

Las presentaciones clínicas de la enfermedad celiaca se representan gráficamente en una pirámide o "iceberg" (témpano de hielo) para facilitar su interpretación<sup>19, 20</sup>. La cima del témpano que se asoma por encima del nivel del agua representa la enfermedad celiaca manifiesta, asociado a resultados positivos de serología, histología y estudio genético. Por debajo del nivel del agua se encuentran los pacientes asintomáticos (la mayoría de ellos) que se distribuyen en tres grupos: enfermedad silente, latente o potencial. Estos grupos se diferencian según los resultados de las

pruebas diagnósticas. La enfermedad silente es aquella en la que la serología, la histología y el estudio genético indican un diagnóstico de enfermedad celiaca, pero el paciente se encuentra asintomático. La enfermedad latente es aquella en la que el estudio genético e histológico coincide con una enfermedad celiaca, pero los niveles de anticuerpos de celiacía no concuerdan con el diagnóstico. Finalmente, la enfermedad potencial engloba el grupo de pacientes que únicamente tienen un estudio genético positivo, con biopsias normales y serología negativa.

A pesar de esta simplificación de las definiciones de las formas de presentación de la enfermedad celiaca, actualmente existen más definiciones en relación con cada estrato de la pirámide que se solapan entre sí, impidiendo que exista una comunicación certera en la práctica clínica y en la investigación. Ludvigsson et al<sup>2</sup> proponen con las "The Oslo definitions" una organización de la nomenclatura utilizada hasta ahora para definir las diferentes presentaciones clínicas de la enfermedad celiaca, fomentando el empleo de algunos términos y recomendando el desuso de otros con el fin de conseguir un lenguaje uniforme y que sea útil comparativamente facilitando la comunicación.

De forma simplificada, las definiciones para las presentaciones clínicas de la enfermedad celiaca del consenso de Oslo son las siguientes:

#### Enfermedad celiaca sintomática

Aquella en la que existen manifestaciones gastrointestinales y/o extraintestinales.

#### Enfermedad celiaca asintomática

Los pacientes no presentan síntomas (no los reconocen al ser preguntados directamente por los síntomas). El diagnóstico se realiza por medio de programas de cribado en situaciones de alto riesgo (familiares de primer y segundo grado o pacientes con trastornos asociados con alto riesgo de desarrollar enfermedad celiaca).

Es sinónimo de la enfermedad silente, por lo que se recomienda no utilizar este último término.

Dentro de la enfermedad asintomática se encuentra la enfermedad celiaca potencial, que definen como pacientes asintomáticos con diagnóstico serológico positivo e histología normal (definición previa de enfermedad latente por lo que se recomienda eliminar este último término)

**Manifestaciones clásicas:** Manifestaciones características de malabsorción. Se recomienda no utilizar la palabra típicas como sinónimo puesto que ésta última alude a manifestaciones mayoritarias, en contraposición a lo que se describe en la clínica habitual.

**Manifestaciones no clásicas:** Manifestaciones no características de malabsorción. Incluye a pacientes monosintomáticos. Se recomienda no utilizar como sinónimo atípica ya que las manifestaciones no clásicas son las más frecuentes.

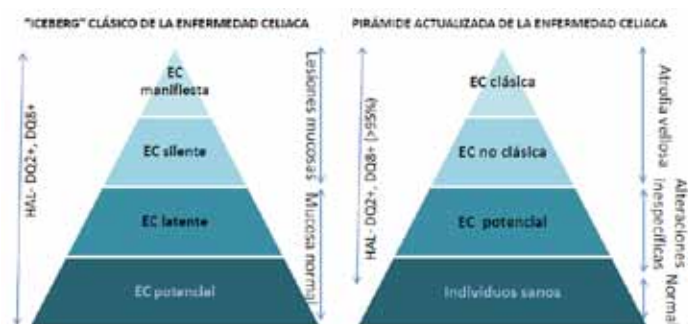


Figura 1

Comparación entre dos pirámides de las presentaciones de la enfermedad celiaca. A) "Iceberg" clásico. El umbral determina el límite entre los pacientes sintomáticos y los asintomáticos. Incluye la EC silente, latente y potencial. B) Pirámide modificada en base a la nomenclatura propuesta por "The Oslo definitions"<sup>4</sup>. El umbral separa la enfermedad celiaca clásica de la no clásica.

**Enfermedad celiaca subclínica:** enfermedad por debajo del umbral de detección rutinaria, es decir, aquellos con signos y síntomas que no son suficientes para hacer sospechar una enfermedad celiaca de entrada. Incluye también a pacientes asintomáticos.

Si trasladamos estas definiciones y excluimos el vocabulario no recomendado, la nueva pirámide incluiría en la cima a los pacientes con enfermedad celiaca clásica, y en los estratos inferiores a éste la enfermedad celiaca no clásica, la enfermedad celiaca potencial y en el estrato más bajo a los individuos sanos con predisposición genética (Figura 1).

#### - Diagnóstico

El diagnóstico de la enfermedad celiaca se basa en tres pilares: serología, histología y estudio genético. Las alteraciones macroscópicas al realizar la endoscopia son infrecuentes aunque pueden ser de utilidad en determinados casos.

#### Serología

Desde hace más de 20 años se utilizan pruebas serológicas específicas para el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Su utilidad radica principalmente en seleccionar pacientes en quienes se deben realizar biopsias duodenales y, por el contrario, para confirmar hallazgos histológicos típicos de enfermedad celiaca<sup>21</sup>. Su título debe ser alto para ser significativo y no constituyen en sí un diagnóstico definitivo por sí solos<sup>2</sup>.

Los autoanticuerpos recomendados en la práctica clínica habitual son los anticuerpos IgA antitransglutaminasa tisular (anti-TGt) y antiendomiso (anti-EMA). Utilizados en conjunto en zonas poblacionales con alta prevalencia para la enfermedad celiaca, estos anticuerpos tienen una sensibilidad y especificidad combinada de más del 90%, disminuyendo a un 80% aproximadamente en zonas donde la prevalencia es menor del 1%<sup>22, 23</sup>. No obstante, se recomienda la detección de IgA anti TGt como prueba inicial y reservar las IgA anti-EMA para confirmación del diagnóstico<sup>1</sup>. Es necesario cuantificar los niveles de IgA totales, ya que un título bajo

como ocurre en el déficit de IgA puede dar resultados negativos erróneos.

Se ha descrito que la detección de anticuerpos anti péptidos desaminados de la gliadina (anti DGP) de tipo IgG tiene una sensibilidad y especificidad similar a la de los anti TGt y anti EMA. Su utilidad radica probablemente en paciente con déficit de IgA y en niños menores de 3 años<sup>24, 25</sup>.

**Histología**

Las alteraciones histológicas características, aunque no patognomónicas, de la enfermedad celiaca incluyen atrofia vellositaria parcial o total, hiperplasia de criptas, infiltrado linfocitario intraepitelial  $\geq 25/100$  enterocitos, cambios estructurales de las células epiteliales e infiltrado mononuclear a nivel de la lámina propia<sup>12</sup>. La clasificación de Marsh modificada<sup>26</sup> es la más empleada para caracterizar las alteraciones descrita a nivel microscópico (Tabla 1).

Dado que está descrito que la afectación puede ser parcheada, actualmente se recomienda tomar de 4 a 6 biopsias duodenales: 3 a 4 de la segunda porción y al menos una del bulbo.

**Estudio genético**

La alta predisposición genética es evidente en el contexto de la enfermedad celiaca. Prácticamente la totalidad de los pacientes diagnosticados de enfermedad celiaca son portadores de haplotipos HLA-DQ2 (>95%) y DQ8, lo que le confiere un alto valor predictivo negativo con una sensibilidad para el DQ2 del 91% y combinado del 96%<sup>26</sup>. Se recomienda el uso del estudio genético en pacientes en los que exista duda sobre el diagnóstico de

enfermedad celiaca, por ejemplo pacientes con serología positiva e histología normal o serología negativa con alteraciones histológicas presentes o en niños en los que exista una alta sospecha diagnóstica a los que no se les realizará biopsia.

El estudio genético también se recomienda como prueba de cribado en pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad celiaca, como son aquellos con familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celiaca confirmada o por presentar otras patologías de origen autoinmune y no autoinmune (diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, hepatopatía autoinmune, déficit IgA, Síndrome de Down, Síndrome de Turner, entre otros)<sup>26</sup>.

**Hallazgos endoscópicos**

Aparte de su utilidad por la obtención de muestras duodenales, por medio de la endoscopia puede valorarse alteraciones morfológicas macroscópicas como “pliegues en sierra”, fisuras, patrón en mosaico, aplanamiento de pliegues o disminución de su tamaño/desaparición ante una insuflación máxima. Probablemente la mayor utilidad de esta detección radica en endoscopias solicitadas por otra indicación<sup>12</sup>.

**Secuencia diagnóstica**

Varios estudios han demostrado que la búsqueda intencionada en pacientes con síntomas o grupos de riesgo (Tabla 2) incrementa significativamente el número de casos diagnosticados de enfermedad celiaca. Para ello la determinación serológica debe ser la primera aproximación diagnóstica y ha demostrado que es coste-eficaz. Un estudio genético negativo (todos los alelos negativos) y serología negativa, prácticamente excluye el diagnóstico (más de un 99% de posibilidades de no tener enfermedad celiaca). Se realizaría biopsia duodenal con dos objetivos: establecer el diagnóstico inicial y asegurar el cumplimiento de la dieta sin gluten tras el diagnóstico y en segundo lugar para evaluar una respuesta inadecuada a la dieta tras el diagnóstico.

Un reto diagnóstico son aquellos pacientes con serología negativa pero clínica de riesgo (Tabla 2) sobre todo si se incluyen en un grupo de riesgo, de entre ellos destacar a los familiares de primer y segundo grado (7 y 3% de serología positiva respectivamente) que son subsidiarios de una especial atención.

Aunque existe una gran variabilidad de algoritmos para el diagnóstico de la enfermedad celiaca con su utilidad en la práctica diaria, pueden resultar deficientes para su empleo en pacientes con menos probabilidades diagnósticas. En este grupo de pacientes se incluyen aquellos con serología positiva e histología normal o con alteraciones mínimas, pacientes seronegativos con histología y estudio genético compatibles, niveles de anticuerpos elevados pero limítrofes, estudio genético negativo (descrito hasta en un 0,4% de pacientes)<sup>27</sup>, y niños con riesgo de presentar enfermedad celiaca pero con niveles fluctuantes de autoanticuerpos. Por este motivo Catassi y Fasano<sup>28</sup> publicaron en 2010 sus Reglas simples para el diagnóstico de la enfermedad celiaca. Definen que es necesario que se cumplan 4 de los 5 siguientes criterios para poder realizar el diagnóstico de enfermedad celiaca:

Tabla 1. Clasificación de Marsh modificada<sup>26</sup>

| Marsh modificado (Marsh-Oberhuber 1997) | Morfología histológica de mucosa duodenal   |
|---|---|
| Tipo 0                                  | - Normal o aumento de linfocitos intraepiteliales $\geq 25/100$ enterocitos                                       |
| Tipo 1                                  | - Normal o aumento de linfocitos intraepiteliales $\geq 40/100$ enterocitos                                       |
| Tipo 2                                  | - Normal o aumento de linfocitos intraepiteliales $\geq 40/100$ enterocitos<br>- Hiperplasia de criptas           |
| Tipo 3                                  | Patrón destructivo  |
| Tipo 3a                                 | Atrofia vellositaria parcial:<br>Ratio de aplanamiento y acortamiento de vellosidades: hiperplasia de criptas 1:1 |
| Tipo 3b                                 | Atrofia vellositaria subtotal:<br>Vellosidades atróficas aunque persisten separados y reconocibles                |
| Tipo 3c                                 | Atrofia vellositaria total:<br>Vellosidades rudimentarias o ausentes. Mucosa similar a mucosa de colon.           |

Tabla 2. Situaciones clínicas en las que se debería evaluar una posible enfermedad celiaca.

| Niños y adultos que presenten cualquiera de los siguientes signos o síntomas                             | Niños o adultos con cualquiera de estas situaciones clínicas | Niños o adultos con cualquiera de las siguientes patologías |
|--|--|---|
| Diarrea crónica o intermitente   | Enfermedad tiroidea autoinmune                               | Enfermedad de Addison                                       |
| Retraso de crecimiento o de desarrollo   | Dermatitis herpetiforme                                      | Estomatitis aftosa  |
| Síntomas gastrointestinales persistentes o de causa no aclarada incluyendo náuseas o vómitos y dispepsia | Síndrome de intestino irritable                              | Miocarditis autoinmune                                      |
| Astenia prolongada   | Diabetes mellitus tipo I                                     | Púrpura trombocitopénica crónica                            |
| Dolor abdominal cólico y/o hinchazón (distensión) de carácter recidivante                                | Familiares de primer grado                                   | Defectos de esmalte dental                                  |
| Pérdida de peso súbita o inesperada  |  | Depresión o trastorno bipolar                               |
| Anemia ferropénica u otros estados de anemia "inespecífica"  |  | Síndrome de Down-Turner-Williams                            |
|  |  | Epilepsia con o sin calcificaciones                         |
|  |  | Fracturas con traumatismo mínimo                            |
|  |  | Enfermedad ósea metabólica/densidad mineral ósea reducida   |
|  |  | Linfoma   |

- Síntoma típicos presentes (incluyendo diarrea crónica, alteración del crecimiento en niños o pérdida de peso en adultos o anemia ferropénica).

- Título alto de anticuerpos anti TGt o anti EMA de tipo IgA.

- Genotipos HLA-DQ2 o DQ8.

- Histología compatible con enteropatía celiaca.

- Respuesta a dieta sin gluten.

#### - Tratamiento

El único tratamiento para la enfermedad celiaca es la dieta estricta sin gluten de por vida, es decir una dieta libre de trigo, centeno, triticale, cebada y sus derivados. Se debe comenzar una vez se confirme el diagnóstico. Aunque se ha demostrado que más del 95% de los pacientes puede consumir avena sin que se desencadene una reacción inmunológica ya que en menos del 5% de los casos la aveína actúa como equivalente al gluten, es frecuente que exista contaminación de la avena con trigo, por lo que no se recomienda este cereal en el régimen sin gluten<sup>4</sup>. Con esta dieta se obtiene una mejoría sintomática, histológica y serológica. Un 70% de los pacientes presentan mejoría sintomática en las primeras 2 semanas<sup>29</sup>, mejoría serológica en las primeras 6-12 semanas y mejoría histológica en los primeros 2 años<sup>20</sup>.

La dieta estricta sin gluten es de difícil seguimiento puesto que conlleva una limitación alimentaria importante, posibilidades de contaminación cruzada de alimentos originalmente exentos de esta glucoproteína, la adherencia a la misma es baja e implica un alto coste económico. La organización Mundial de Gastroenterología

(WGO) ha publicado a principios de 2013 una guía para el manejo de la enfermedad celiaca<sup>12</sup>. En ella recomiendan realizar un seguimiento conjunto con nutricionistas para asegurar una mayor adherencia al régimen al implementar una educación alimentaria con respecto a la dieta que deben seguir. De esta forma se facilita la adaptación de los pacientes a su nuevo estilo de vida, asegurando un aporte adecuado de nutrientes y reforzando la adherencia a la misma.

#### - Seguimiento

Tras el diagnóstico, los pacientes deben ser valorados inicialmente cada 3-6 meses con revisión de títulos de anticuerpos IgA antiTGt. Los IgA anti DGP también pueden ser valorados. Con esto se consigue monitorizar la adherencia a la dieta sin gluten. Si al año el paciente se encuentra estable sintomática y serológicamente, se recomienda continuar con un seguimiento anual. No es necesario realizar biopsias de seguimiento<sup>12</sup>.

#### - Complicaciones

##### Riesgo de malignización

Los pacientes con enfermedad celiaca tienen 1.3 veces más riesgo de malignización que la población general, especialmente por aparición de linfomas<sup>30</sup>, como el linfoma intestinal de células T, linfoma no Hodgkin y adenocarcinoma intestinal.

##### Enfermedades autoinmunes asociadas

El riesgo de padecer otras enfermedades autoinmunes es 3 a 10 veces mayor que el de la población general, y viceversa, la enfermedad celiaca es más frecuente en pacientes con determinadas enfermedades autoinmunes.

## - Enfermedad celiaca refractaria

La persistencia de la sintomatología suele ser secundaria a una ingesta continuada de gluten, en ocasiones de forma inadvertida por el desconocimiento del contenido del mismo en algunos productos.

Una vez descartada que esta sea la causa de la persistencia o de reaparición de la sintomatología, y tras 12 meses de seguimiento continuo del paciente, se puede considerar que el paciente padece de una enfermedad celiaca refractaria (ECR). Esta se asocia a alteración histológica persistente. Se estima que aproximadamente un 5% de los pacientes no tiene mejoría tras la instauración de dieta sin gluten.

Existen dos tipos de ECR: tipo 1 y tipo 2. El tipo I, se suele presentar en pacientes más jóvenes y la clínica es menos marcada. Con frecuencia se pueden asociar otros trastornos autoinmunes, infecciones o fenómenos tromboembólicos. En el tipo II, la edad media es mayor (50-60 años) y la clínica suele ser más marcada, con malabsorción severa y pérdida ponderal. En algunos pacientes se pueden presentar lesiones cutáneas principalmente en extremidades, similares al pioderma gangrenoso y también infecciones o fiebre sin causa conocida. La pérdida de peso y la diarrea persistente a consecuencia de la malabsorción, se presentan hasta en un 80% de los casos y obligan a descartar una ECR en el paciente celiaco. La tipo 1 tiene mejor pronóstico que la tipo 2, con una supervivencia a 5 años de 88%-96% y 44 a 58% respectivamente<sup>31, 32</sup>, puesto que el riesgo de desarrollar linfoma en pacientes con ECR de tipo 2 es más elevado debido a la existencia de la expansión clonal que generan linfocitos intraepiteliales aberrantes<sup>13</sup>. Además, la ECR tipo 1 responde a corticoides (prednisona) asociado o no a azatioprina, mientras que no se dispone de tratamiento eficaz para la ECR tipo 2.

## Conclusión

La enfermedad celiaca es una enteropatía prevalente en nuestro medio, cuya naturaleza se ha podido conocer en los últimos tiempos. Debido a estos avances, la comunidad científica reconoce actualmente que existen más patologías derivadas del contacto con el gluten, por lo que es necesario reestructurar y organizar estos trastornos para que los nuevos avances al respecto puedan ser recogidos de forma comparativa y así fomentar la investigación en este campo, además de fomentar el uso de un lenguaje común que facilite esta tarea. Las nuevas propuestas concretadas en el trabajo de Sapone et al y la nomenclatura propuesta en las "definiciones de Oslo" por Ludvigsson et al encontramos las primeras herramientas en esta dirección.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Catassi C, and Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012; 10:13. doi: 10.1186/1741-7015-10-13.
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013 Jan;62(1):43-52.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002.
- Koskinen O, Villanen M, Korponay-Szabo I, et al. Oats do not induce systemic or mucosal autoantibody response in children with coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 559-65.
- Tatham AS, Shewry PR: Allergens in wheat and related cereals. *Clin Experiment Allergy* 2008, 38:1712-1726.
- Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2009 Dec;58(4):493-8.
- Zone JJ. Skin manifestations of celiac disease. *Gastroenterology* 2005;128 (4 Suppl 1):S87-91.
- Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous Immunopathology: Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009, 23:633-638.
- Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GAB, Grünewald RA, Not T, Sanders DS, Simpson JE, Tongiorgi E, Williamson CA, Woodroffe NM: The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 2002, 58:1221-1226.
- Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, et al. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-14
- Massari S, Liso M, De Santis L, et al. Occurrence of nonceliac gluten sensitivity in patients with allergic disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 389-94.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppan D, Farthing M, Catassi C, Greco L, Cohen H, Ciacci C, Eliakim R, Fasano A, González A, Krabshuis JH, LeMair A. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013 Feb;47(2):121-6.
- Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, Mulder CJ. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;7(4):204-13.
- Catassi C, Ratsch IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet*. 1999;354:647-648.
- Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of CD among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21:1622-1625.
- Agostoni, C. et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 46,99-110 (2008).

17. Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: current concepts and practical applications. *ClinGastroenterolHepatol*2005; 3: 843–51.
18. Di Sabatino A, Corazza GR. Coeliac Disease. *Lancet* 2009; 373: 1480-1493
19. Logan RFA. Problems and pitfalls in epidemiological studies of coeliac disease. *Dyn Nutr Res* 1992;2:14–24.
20. Protocolo de diagnóstico precoz del Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Disponible en: <http://bit.ly/13lVaO6>
21. Leffler D, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2520–2524.
22. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for coeliac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007;334(7596):729.
23. Hill ID. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations? *Gastroenterology* 2005;128(4 Suppl 1):S25–32.
24. Prince HE: Evaluation of the INOVA diagnostics enzyme-linked immunosorbent assay kits for measuring serum immunoglobulin G (IgG) and IgA to deamidated gliadin peptides. *Clin Vaccine Immunol* 2006,13(1):150-151.
25. Liu E, Li M, Emery L, Taki I, Barriga K, Tiberti C, Eisenbarth GS, Rewers MJ, Hoffenberg EJ: Natural history of antibodies to deamidated gliadin peptides and transglutaminase in early childhood celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007, 45:293-300.
26. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A, Zimmer KP; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012 Jan; 54(1):136-60.
27. Karel K, Louka AS, Moodie SJ, et al. HLA type in celiac disease patients not carrying the DQA1\*05-DQB1\*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol*. 2003;64:469-477.
28. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med*. 2010 Aug;123 (8):691-3.
29. Nachman F, Sugai E, Vázquez H, et al. Serological tests for celiac disease as indicators of long-term compliance with the gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23: 473–480.
30. Card, T. r., west, J. & Holmes, G. K. risk of malignancy in diagnosed coeliac disease: a 24-year prospective, population-based, cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2004; 20; 769–775.
31. Rubio-Tapia A, Kelly DG, Lahr BD, Dogan A, Wu TT, Murray JA. Clinical staging and survival in refractory celiac disease: a single center experience. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):99-107;
32. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, Bouhnik Y, Colombel JF, Delchier JC, Allez M, Cosnes J, Lavergne-Slove A, Meresse B, Trinquart L, Macintyre E, Radford-Weiss I, Hermine O, Brousse N, Cerf-Bensussan N, Cellier C. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II. *Gastroenterology*. 2009 Jan;136(1):81-90.

# TRASTORNOS AUTOINMUNES ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON IFN Y RIBAVIRINA EN PACIENTE CON HEPATITIS CRÓNICA POR VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).

P. De La Torre - Rubio, M.A. López - Garrido, V. Martos - Ruiz, F.J. De Teresa - Galván

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de Las Nieves. Granada.

## Resumen

El virus de la hepatitis C (VHC) puede causar hepatitis aguda y crónica. El proceso agudo es autolimitado, por lo que rara vez causa insuficiencia hepática, y por lo general conduce a infección crónica. La infección crónica por el VHC a menudo sigue un curso progresivo durante muchos años y en última instancia puede resultar en cirrosis, carcinoma hepatocelular, y la necesidad de un trasplante hepático. De ahí la importancia del tratamiento del VHC, cuyo objetivo es la erradicación del ARN del VHC, lo que se logra mediante una respuesta virológica sostenida.

Entre los agentes terapéuticos disponibles, está el interferón, uno de los primeros fármacos empleados con eficacia terapéutica demostrada y efectos secundarios mínimos.

Los interferones, son por tanto, un grupo de proteínas que presentan diversos efectos, entre los que destacan una actividad antiviral exitosa, y una amplia variedad de efectos inmunomoduladores, pudiendo modificar o inducir la

autoinmunidad, e incluso conducir al desarrollo de fenómenos autoinmunes durante ciclos prolongados de tratamiento<sup>1</sup>.

Los principales órganos implicados en estos trastornos autoinmunes son la glándula tiroides y el hígado. A nivel del tiroides, la anomalía más frecuentes es el desarrollo de anticuerpos antitiroideos sin enfermedad clínica (5-40%), y sólo un 5-10% de los pacientes desarrollarán una enfermedad tiroidea clínicamente evidente<sup>2</sup>. Asimismo, se ha descrito, con una frecuencia menor al 1%, que el tratamiento con interferón en la hepatitis viral crónica puede exacerbar o inducir una amplia variedad de enfermedades neuromusculares mediadas inmunológicamente (neuropatías axonales, enfermedades nerviosas desmielinizantes, neuritis múltiples y miastenia gravis).

**Palabras clave:** Interferón. Mielitis. Hipotiroidismo. Autoinmunidad.

## Summary

The hepatitis C virus (HCV) can cause acute and chronic hepatitis. The acute process is self-limited, so it rarely causes liver failure, however it usually leads to chronic infection. Chronic HCV infection often follows a progressive course during several years

### CORRESPONDENCIA

Paloma De La Torre  
Calle Pampaneira, Nº 15, 2º F. Cp: 18002. Granada.  
Teléfono móvil: 652642190.

paloma\_ptr@hotmail.com

and can ultimately lead to cirrhosis, hepatocellular carcinoma and the need for liver transplantation. Hence the importance of HCV treatment, aimed at the eradication of HCV RNA, which is achieved through a sustained virologic response.

Among the available therapeutic agents, interferon is one of the first drugs used with proven therapeutic efficacy and minimal side effects.

Interferons are groups of proteins that have various effects, the most important being their successful antiviral activity and a variety of immunomodulatory effects able to modify or induce autoimmunity, and even to lead to the development of autoimmune phenomena during long treatment cycles<sup>1</sup>.

The main organs involved in these autoimmune disorders are the thyroid gland and the liver. At thyroid level, the most common disorder is the development of antithyroid autoantibodies without clinical manifestations (5-40%), and only 5-10% of patients will develop a clinically overt thyroid disease<sup>2</sup>. Likewise, it has been described that, with a frequency lower than 1%, treatment with interferon in chronic viral hepatitis can exacerbate or induce a wide variety of immunologically mediated neuromuscular diseases (axonal neuropathies, demyelinating nerve diseases, multiple neuritis and myasthenia gravis).

**Keywords:** Gluten, Celiac Disease, Oslo Criteria.

## Caso

Mujer de 31 años de edad sin antecedentes personales de interés. En seguimiento en consultas externas de Hepatología y Trasplante hepático por hepatitis crónica activa (G2, E2) secundaria a VHC genotipo 1, adquirido por transfusión sanguínea en el primer parto.

La paciente estuvo en tratamiento con interferón (IFN) alfa estándar y ribavirina durante un año, con respuesta completa (bioquímica y virológica) al finalizarlo, pero con recidiva posterior, tras la supresión del mismo.

Como efecto adverso al IFN, durante el tratamiento con el mismo, desarrolló un hipotiroidismo subclínico, que se trató con levotiroxina sin necesidad de suspender el tratamiento ni de modificar las dosis<sup>3</sup>. Se amplió el estudio con el fin de descartar patología autoinmune asociada, detectándose anticuerpos antitiroglobulina y antiTPO positivos; los autoanticuerpos ANA, AMA, SMA y LKM1 fueron negativos; el valor de la TSH fue de 13.2.

Tres años después de finalizar el primer tratamiento, la paciente mostraba en la ecografía abdominal datos de hepatopatía crónica, y analíticamente la función tiroidea ya era normal, las transaminasas estaban elevadas, y la carga viral del VHC positiva (ARN VHC 6.14 log/ UI), por lo que se decidió iniciar nuevamente tratamiento antiviral, prescribiéndole IFN pegilado alfa 2a (180 mcg 1 vial subcutáneo 1 vez en semana) y ribavirina (400 mg vía oral cada 12 horas)<sup>4</sup>.

La paciente presentó respuesta virológica precoz a la 12 semana de tratamiento, con una disminución de más de 2 log la carga viral<sup>5</sup>, por lo que continuó con la misma pauta de tratamiento anterior. Pero a los 3 meses, es decir, al sexto mes de tratamiento, fue ingresada en Neurología por presentar cuadro de mieloneuritis óptica C5-T1 tras un episodio de mielitis aguda extensa. Se trató con metilprednisolona en bolo y posteriormente pauta descendente de prednisona. Se solicitó valoración a Medicina Interna, que descartó una enfermedad autoinmune como causa de la mielitis.

Tras la administración de corticoides mejoró significativamente, presentando al alta, fuerza normal en ambos miembros inferiores (MMII), deambulación autónoma y, como secuelas, trastornos sensitivos hasta cintura pelviana, arreflexia de MMII, y trastornos esfinterianos que precisaron de sondaje vesical intermitente. En tratamiento ambulatorio con pregabalina por dolor neuropático, micofenolato mofetilo y rehabilitación, la paciente ha ido mejorando, encontrándose en el momento actual con una alteración intermitente de la sensibilidad, sin déficit motor asociado, y una vejiga neurógena secundaria a mielitis (con urgencia miccional pero sin incontinencia)<sup>6</sup>. La resonancia magnética cervical y dorsal ha normalizado la señal medular, y los potenciales evocados visuales son normales de forma bilateral<sup>8</sup>.

Desde el punto de vista digestivo se decidió suspender el tratamiento antiviral por toxicidad neurológica secundaria. Tras la suspensión, la paciente presentó nueva recidiva del VHC con positividad de carga viral, quedando contraindicado el retratamiento por la patología neurológica existente<sup>5</sup>. En el momento actual se encuentra clínicamente estable y en revisiones periódicas de su hepatopatía.

## Discusión

El IFN forma parte del tratamiento estándar frente al VHC tanto en la terapia clásica como en la triple terapia, con una eficacia demostrada y un perfil de seguridad aceptable.

No obstante, hay que tener en cuenta, que aunque raro, la terapia con IFN puede agravar una autoinmunidad preexistente, desenmascarar procesos autoinmunes silentes, o incluso inducir el desarrollo de nuevas enfermedades autoinmunes, problema que se complica aún más en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, que se acompañan de una alta incidencia espontánea de características autoinmunes. Es por todo ello prioritario que los pacientes que reciben terapia a largo plazo con IFN sean cuidadosamente monitorizados para detectar el posible desarrollo de auto-anticuerpos y trastornos autoinmunes, de manera que TSH y autoanticuerpos se debieran reevaluar cada tres meses durante el tratamiento o antes si presentan síntomas.

A pesar de esto, la mayoría de estos trastornos, se van a recuperar tras completar la terapia antiviral, y rara vez va a ser necesario suspender el tratamiento.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferón beta – 1a in patients with a first clinical desmyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:33.
2. Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al. Interferon – induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24:1017.
3. Muratori L, Bogdanos DP, Muratori P, et al. Susceptibility to thyroid disorders in hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 595.
4. Flori N, Funakoshi N, Dony Y, et al. Pegylated interferón alfa 2 a and ribavirin versus pegylated interferón alfa 2 b in chronic Hepatitis C: Meta – Analysis. *Drugs* 2013; 73: 263.
5. Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa – 2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferón alfa / ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618.
6. Gaiofatto A, Monaco S, Fiorini M, et al. Assessment of outcome predictors in first – episode acute mielitis: a retrospective study of 53 cases. *Arch Neurol* 2010; 67: 724.
7. Naismith RT, Tutlan NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009; 73: 46.
8. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long – Term effect of early treatment with interferón beta – 1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5 – year active treatment extension of the phase 3 BENEFICT trial. *Lancet Neurol* 2009; 8:987.

# DIAGNÓSTICO DE FITOBEZOAR YEYUNAL MEDIANTE ENTEROSCOPIA DE PULSIÓN

Rafael León-Montañés<sup>1</sup>, I. Gutiérrez-Domingo<sup>1</sup>, J.M. Alcívar-Vásquez<sup>1</sup>, I. Moreno-García<sup>2</sup>, T. López-Ruiz<sup>1</sup>, J.L. Márquez-Galán<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UGC Enfermedades Digestivas. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

<sup>2</sup>UGC Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

## Resumen

El fitobezoar es el tipo de bezoar más común, y está compuesto por fibras vegetales. Su localización más frecuente es la gástrica, y actualmente no hay consenso acerca de su tratamiento. Presentamos el caso de un varón de 57 años con cuadros suboclusivos de repetición provocados por un fitobezoar yeyunal, en los que las pruebas de imagen (TAC, ecografía abdominal y tránsito gastro-intestinal) y una laparotomía exploradora no fueron diagnósticas, llegándose al diagnóstico a través de enteroscopia de pulsión.

**Palabras clave:** Fitobezoar; Suboclusión intestinal; Enteroscopia de pulsión.

## Summary

Phytobezoars are the most common type of bezoars, consisting of plant fibers. Their most common location is the stomach, and there is currently no consensus on their treatment. We report the case of a 57 year old man with recurrent subocclusive episodes caused by a phytobezoar in the jejunum, for whom imaging tests (CT scan, abdominal ultrasound and gastrointestinal

transit study) and a exploratory laparotomy were not helpful to make a diagnosis. Diagnosis could be eventually made thanks to a push enteroscopy.

**Keywords:** Phytobezoar; Partial bowel obstruction; Push enteroscopy.

## Caso

Presentamos el caso de un paciente de 57 años de edad, que como único antecedente de interés presenta una gastrectomía Billroth I debido a un ulcus péptico perforado 20 años atrás y apendicectomía. Estudiado en consultas de aparato digestivo por dolor abdominal y episodios de vómitos post-prandiales tardíos, además presenta una pérdida de 5kg de peso en las últimas semanas, acudiendo a urgencias hasta en 3 ocasiones, donde recibe el alta médica tras descartar patología urgente. Durante su estudio en consultas se realizó una endoscopia oral, que mostró una gastroenteroanastomosis tipo Billroth I, con un marcado reflujo biliar y una analítica básica, que fue normal.

Posteriormente ingresa por empeoramiento de la sintomatología, consistente en dolor abdominal y vómitos. En el estudio radiológico inicial, se objetivan abundantes niveles hidroaéreos en intestino delgado (**Figura 1**), siendo manejado inicialmente de forma conservadora, con dieta absoluta y colocación de sonda nasogástrica. Se realizó una TAC abdominal de forma preferente, por sospecha de obstrucción a nivel de intestino delgado, que evidenció una hernia de pared abdominal derecha (hernia de Spiegel), en la que se introducen algunas asas

### CORRESPONDENCIA

Ignacio Gutiérrez Domingo  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Av. Manuel Siurot s/n. 41013 Sevilla, España.  
Phone: +34 955 012 000

ignaciogutierrezdomingo@hotmail.com

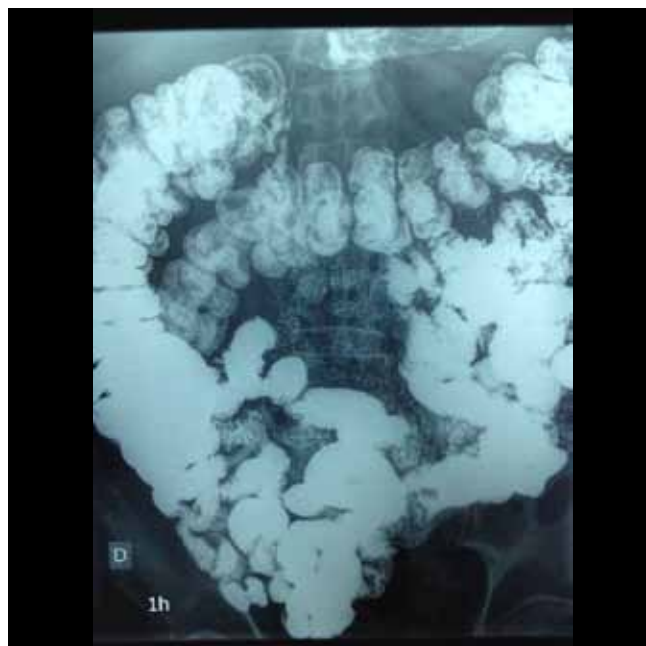


**Figura 1**  
Numerosos niveles hidroaéreos de Intestino Delgado.

de colon sin signos obstructivos, y una imagen de posible bezoar intestinal. Se repitió la endoscopia oral, con resultado superponible al previo. Tras una semana de manejo conservador y ausencia de mejoría del cuadro, se decide repetir la TAC abdominal, que no mostró imagen de obstrucción intestinal, con desaparición del bezoar y describiendo una hernia de Spiegel, con pequeña cantidad de líquido libre. Finalmente tras 15 días de manejo conservador infructuoso, se decide realizar una laparotomía media exploradora, en la que se objetiva un síndrome adherencial muy marcado, y una hernia de Spiegel, realizándole adhesiolisis y herniorrafia derecha, cursando el postoperatorio sin incidencias, siendo dado de alta para su seguimiento en consulta.

Durante su seguimiento, a los 8 meses de la intervención, el paciente refiere el inicio de forma insidiosa de episodios esporádicos de dolor y distensión abdominal con vómitos, compatible con cuadros suboclusivos, que se autolimitan de forma espontánea. Reinterrogando al paciente, nos refiere que sigue una dieta muy rica en vegetales y alimentos con gran contenido en fibra y que realiza una masticación deficiente, por ausencia de piezas dentarias. Se realiza entonces un tránsito gastrointestinal baritado (Figura 2), que no mostró hallazgos de interés, sin evidencia de estenosis, por lo que decide seguir un manejo conservador expectante, con una dieta exenta de residuos.

Más tarde, un año después de la intervención quirúrgica, ingresa por un nuevo cuadro suboclusivo, con distensión abdominal y vómitos. La radiografía de abdomen mostró escasos niveles hidroaéreos de intestino delgado. Dados los antecedentes personales, se decide mantener en dieta absoluta y colocar una sonda nasogástrica, que mantiene un débito biliar muy abundante. A las 12 horas de su colocación, la radiografía abdominal mejora, desapareciendo los niveles hidroaéreos, por lo que se realiza un estudio radiológico con gastrografín oral, pasando éste de forma adecuada a colon.

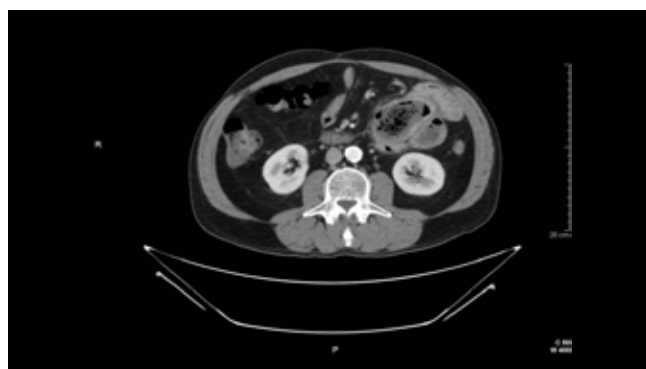


**Figura 2**  
Tránsito G.I. baritado normal.

Al reiniciar la dieta líquida, la sintomatología persiste, reapareciendo la distensión abdominal y los vómitos de forma inmediata, por lo que se deja de nuevo en dieta absoluta y se coloca sonda nasogástrica, que muestra un cuantioso débito bilioso.

Se sospecha que el nivel de la obstrucción parece depender de tramos altos de intestino delgado, por lo que se realizó una enteroscopia diagnóstica, objetivando a nivel de yeyuno medio una masa compacta redondeada amarillenta/verdosa, que ocupa toda la luz intestinal, ocasionando una cierta dilatación del intestino proximal y varias úlceras superficiales fibrinadas por el decúbito prolongado del mismo, compatible con un fitobezoar.

Tras la enteroscopia, con vistas a la cirugía, se realizó una enteroTAC abdominal para conocer con más exactitud el tamaño y las características del fitobezoar, mostrando una imagen intraluminal de 90x42mm (Figura 3), localizada en asa yeyunal



**Figura 3**  
Fitobezoar de 90x40 mm en yeyuno con moderada dilatación retrógrada.



**Figura 4** ~~~~~

Resección del asa yeyunal que presentaba signos de sufrimiento y que contiene el gran fitobezoar.

sugestiva de bezoar, que asocia moderada dilatación retrógrada en asas de yeyuno y duodeno, con persistencia y/o recidiva de adherencias peritoneales en las asas yeyunales adyacentes, con moderada dilatación de asas retrógradamente.

Finalmente se realizó una laparotomía media, con resección del asa yeyunal que contenía el fitobezoar (Figura 4), realización de adhesiolisis y anastomosis laterolateral mecánica, con excelente evolución, siendo dado de alta con seguimiento posterior sin incidencias.

## Discusión

El bezoar es una masa dura de material no digerido. Su localización más frecuente es la gástrica, seguida del intestino delgado, siendo muy infrecuente la localización en el intestino grueso<sup>1,2</sup>.

Según el material principal que los compone, se pueden clasificar en cuatro tipos; lactobezoar (se produce en niños por la ingesta de leche muy espesa), tricobezoar (pelos), farmacobezoar (fármacos) y el fitobezoar, que es el más frecuente, producido por ingesta de fibras vegetales que no se pueden digerir<sup>1,2</sup>.

De acuerdo con un informe de 1983 por DeBakey y Ochsner, la incidencia de fitobezoares está en relación con la edad del paciente, ocurriendo más del 70% de las ocasiones en pacientes de más de 30 años de edad<sup>1</sup>. Además de la edad, los fitobezoares pueden producirse con más frecuencia cuando haya una disminución de la motilidad gastrointestinal, con lo que el tiempo de tránsito intestinal aumenta, como en la gastropatía diabética, la atrofia muscular, el infarto cerebral, o cuando se ingieren ciertos medicamentos que disminuyen la motilidad gastrointestinal<sup>1,2</sup>. Otro factor de riesgo descrito es la deficiente masticación, que unido a una dieta rica en fibra favorece el desarrollo de fitobezoares<sup>2,3</sup>.

La cirugía gastrointestinal es otros de los factores de riesgo para la formación de bezoares. El intervalo entre la cirugía y el desarrollo del fitobezoar oscila entre los 9 meses y los 30 años<sup>2</sup>. Así, los pacientes con una gastrectomía subtotal o una

cirugía laparoscópica con vagotomía troncular posterior, son más susceptibles a la formación de bezoares por la reducción de la motilidad gastrointestinal, disminución de la secreción de ácido gástrico y por la pérdida del esfínter pilórico<sup>1,2</sup>. Además, otros tipos de cirugía gastrointestinal pueden favorecer la formación de bezoar, sobre todo cuando produzcan estenosis del calibre de la luz intestinal a nivel de la anastomosis, por acodamiento de éstas, o por producción de adherencias en la evolución posterior<sup>1,3</sup>.

En nuestro caso, el paciente tenía múltiples factores de riesgo para la formación de bezoares. Al antecedente de una gastrectomía tipo Billroth I hace 20 años, se une la realización de una dieta rica en fibra con pobre masticación por ausencia de piezas dentales, la disminución del contenido ácido gástrico (por el marcado reflujo biliar y la realización de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones) y la existencia de múltiples adherencias intestinales por las cirugías previas (gastrectomía y apendicectomía).

La complicación más frecuente del fitobezoar es la obstrucción intestinal, y en algunos casos el daño de la mucosa adyacente. La obstrucción intestinal secundaria a fitobezoar representa el 0.4-4%, siendo en su mayoría en el estómago, seguida de la intestinal, principalmente a nivel de ileon terminal.

Cuando se produce a nivel de intestino delgado, la gran mayoría son secundarios al paso de un bezoar gástrico al intestino delgado, aunque también es posible que se formen primariamente en el intestino por la existencia previa de estenosis intestinales secundarias a adherencias, tumores, infecciones (tuberculosis) o divertículos<sup>2,4,5</sup>. La obstrucción a nivel de colon es muy rara, aunque descrita en la literatura, y en su mayoría se producen a estenosis a ese nivel<sup>1,2</sup>.

Los bezoares gástricos pueden ser asintomáticos durante años. Sin embargo, los bezoares localizados a nivel de intestino delgado suelen producir mayor sintomatología, siendo el dolor epigástrico, la hinchazón abdominal, las náuseas y vómitos y la obstrucción/suboclusión intestinal, los síntomas principales. La presentación como abdomen agudo quirúrgico secundaria a obstrucción intestinal es muy rara, en torno al 1%<sup>6</sup>, dado que sigue un curso insidioso y progresivo. También pueden presentar anorexia, pérdida de peso, disfagia y hemorragias digestivas secundarias a úlceras por decúbito o incluso perforación<sup>1,3,6</sup>.

El diagnóstico de la obstrucción intestinal causada por un bezoar puede resultar muy difícil, ya que es una entidad muy poco frecuente<sup>1,5</sup>. La primera prueba diagnóstica a realizar para el diagnóstico una obstrucción intestinal es una radiografía de abdomen, aunque no nos dará información acerca de la causa de la obstrucción. Para esto, si la obstrucción es completa, está contraindicado la administración de contrastes baritados orales. Si la obstrucción no es completa, se podría administrar contraste oral, aunque si el bario no pasara la estenosis podría artefactar las pruebas de imágenes radiológicas posteriores<sup>2</sup>.

La tomografía axial computerizada nos ayudará a conocer la causa y el nivel de la obstrucción, permitiendo descartar la existencia de posibles complicaciones (isquemia, estrangulación, perforación), por lo que debe de ser la primera prueba de imagen

a realizar tras la confirmación en una radiografía de abdomen la existencia de obstrucción intestinal<sup>1, 2, 5</sup>. La administración de contraste oral en la TAC abdominal (enteroTAC abdomen) nos permite su mejor delimitación ya que el contraste se deposita alrededor de la lesión, aunque a veces es muy difícil diferenciarlos de tumores o intususcepciones.

La ultrasonografía abdominal puede identificar el bezoar en manos de radiólogos expertos, y cuando no haya interposición de gas, objetivando una masa intraluminal hiperecogénica, con sombra acústica posterior, pudiendo confundirlas en ocasiones con piedras<sup>2, 5</sup>.

La enteroscopia simple, o de doble balón es una técnica sencilla, con pocas complicaciones y se debe tener en cuenta como una herramienta diagnóstica, más cuando la sospecha es alta, y las técnicas de imagen no son concluyentes, estando descrita además su resolución tras fragmentación del mismo<sup>5, 7</sup>.

El diagnóstico de obstrucción intestinal secundaria a fitobezoar requiere un tratamiento quirúrgico precoz, ya que su retraso conlleva a una elevada morbilidad<sup>2</sup>. El tratamiento quirúrgico habitual es la fragmentación del fitobezoar manualmente, y el ordeño del mismo hacia el ciego. En los casos en los que no es posible, la enterotomía es la técnica de elección. La resección intestinal queda reservada cuando existen complicaciones, como la necrosis intestinal o la gran incrustación del fitobezoar en la pared intestinal. Está indicada la revisión del estómago y el resto del intestino, ya que el porcentaje de presencia de otro fitobezoar es alrededor del 20%, con un porcentaje de recurrencia es del 13.8%<sup>2</sup>. La técnica laparoscópica es una alternativa a considerar, ya que disminuye la estancia hospitalaria, la formación de adherencias y deja menos cicatrices, aunque puede aumentar el riesgo de perforación intestinal por la distensión y la manipulación intestinal y en ocasiones es muy dificultosa por la existencia de cirugías previas.

Hay descritos otros métodos terapéuticos para su manejo, como son la degradación enzimática mediante lavados gástricos con celulasa<sup>9</sup> o cocacola<sup>4, 10</sup> y la fragmentación endoscópica mediante enteroscopia de doble balón<sup>5, 7</sup>. Se debe conocer la posibilidad de producir una obstrucción intestinal en tramos más distales tras una degradación enzimática no completa, cuyos consecuencias potenciales pueden ser catastróficas<sup>4</sup>.

La recurrencia es común, a menos que la condición subyacente que predispone a su formación, se corrija. La prevención incluye evitar alimentos ricos en fibra, mejorar la masticación y la introducción de medicación profiláctica para mejorar el vaciado gástrico<sup>2</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sang Seok Yoon, Min Seong Kim, Dong Yoon Kang, Tack Su Yun, ET AL. A Case of Successful Colonoscopic Treatment of Colonic Obstruction Caused by Phytobezoar. *J Korean Soc Coloproctol* 2011;27(4):211-214
2. Yakan S, Sirinocak A, Telciler KE, et al. A rare cause of acute abdomen: small bowel obstruction due to phytobezoar. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010 Sep;16(5):459-63.
3. Zin T, Maw M, Pai DR, et al. Efferent limb of gastrojejunostomy obstruction by a whole okra phytobezoar: Case report and brief review. *World J Gastrointest Endosc.* 2012 May 16;4(5):197-200
4. Seung Soo H, Hyun Suk Lee, Min Kyu Jung, et al. Acute Intestinal Obstruction Caused by a Persimmon Phytobezoar after Dissolution Therapy with Coca-Cola . *Korean J Intern Med.* 2007 December; 22(4): 300–303.
5. Osada T, Shibuya T, Kodani T, et al. Obstructing small bowel bezoars due to an agar diet: diagnosis using double balloon enteroscopy. *Intern Med.* 2008;47(7):617-20. Epub 2008 Apr 1
6. Sammut SJ, Majid S, Shoab S. Phytobezoar: a rare cause of late upper gastrointestinal perforation following gastric bypass surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2012 Mar;94(2)
7. Chou JW, Lai HC. Obstructing small bowel phytobezoar successfully treated with an endoscopic fragmentation using double-balloon enteroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Sep;7(9):e51-2.
8. Salemis NS, Panagiotopoulos N, Sdoukos N, et al. Acute surgical abdomen due to phytobezoar-induced ileal obstruction. *J Emerg Med.* 2013 Jan;44(1)
9. Fernández Morató J, Ilzarbe Sánchez L, Bessa Caserras J, et al. Cellulase treatment in 3 cases of large phytobezoars. *Farm Hosp.* 2009 Mar-Apr;33(2):100-3.
10. Ertuğrul G, Coşkun M, Sevinç M, et al. Treatment of gastric phytobezoars with Coca-Cola given via oral route: a case report. *Int J Gen Med.* 2012;5:157-61

# PROCTITIS SIFILÍTICA

A. García-Robles, F. Morales-Alcázar, G. Carrillo-Ortega, E. Cabrera-González, E. Baeyens-Cabrera

Complejo Hospitalario Ciudad de Jaén

## Resumen

En los últimos años se ha producido un incremento en la incidencia de enfermedades venéreas. Las lesiones anales y genitales producidas por la sífilis son las más comunes, pero existen manifestaciones poco frecuentes de la sífilis secundaria, como la sífilis rectal, especialmente en varones homosexuales. Endoscópicamente la proctocolitis luética se manifiesta con hiperemia, ulceraciones y friabilidad de la mucosa, incluso simulando lesiones neoplásicas. Pero carece de síntomas y/o signos patognomónicos, por lo que es difícil de diagnosticar, tratándose a veces inadecuadamente. Presentamos el caso de un varón de 33 años, cuya sintomatología inicial fue estreñimiento pertinaz, hematoquecia ocasional y síndrome febril. El TAC de abdomen mostraba engrosamiento circunferencial de la pared de recto con múltiples adenopatías perirrectales, lo que podía sugerir posible carcinoma rectal. La rectosigmoidoscopia mostró hallazgos compatibles con proctitis. La serología luética dio resultado positivo, lo que permitió un tratamiento adecuado con Penicilina Benzatina.

**Palabras clave:** Sífilis, *Treponema pallidum*, proctitis.

### CORRESPONDENCIA

Adelina García Robles  
C/ La Malahá, 9- piso 5-A, 18006 Granada  
Teléfono fijo: 958295397  
Teléfono móvil: 677004901

adelingrobles@hotmail.com

## Summary

The incidence of venereal diseases have steadily increased over the years. Anal and genital lesions caused by syphilis are the most common ones, but unusual manifestations of secondary syphilis, such as rectal syphilis, have also been described, especially among homosexual men. Endoscopically, luetic proctocolitis usually manifests with hyperemia, ulcerations and friability of the mucosa and it can even manifest mimicking neoplastic lesions, but it lacks pathognomonic clinical symptoms and/or signs and it is, therefore, difficult to diagnose and occasionally treated inappropriately. We report the case of a 33-year-old man, whose initial symptomatology was persistent constipation, occasional hematochezia and fever. The abdominal CT scan revealed circumferential thickening of the rectal wall with numerous perirectal lymph nodes suggesting the possibility of rectal carcinoma. The rectosigmoidoscopy showed signs consistent with proctitis. A positive result in syphilis serology led us to treat it properly with penicillin G benzathine.

**Keywords:** Syphilis, *Treponema pallidum*, proctitis.

## Introducción

En los últimos años se ha producido un incremento en la incidencia de sífilis. Los varones homosexuales representan el grupo de más alto riesgo de contraer esta enfermedad sistémica de transmisión sexual, incrementándose además en portadores del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH)<sup>1</sup>. La sífilis rectal es

una rara manifestación de la enfermedad, y la ausencia de signos o síntomas patognomónicos hacen necesaria una alta sospecha clínica para obtener el diagnóstico.

### Observación clínica

Varón de 33 años sin antecedentes personales de interés. Soltero, vive sólo. No fumador, bebedor social. Reconoce relaciones homosexuales sin protección.

Acude al Servicio de Urgencias por cuadro de estreñimiento de 7 días de evolución, asociado a tenesmo rectal, dolor abdominal difuso y emisión de hebras muco-sanguinolentas al intentar defecar, lo que había sido tratado en Atención Primaria como una fisura anal. Síndrome febril de hasta 38°C.

A la exploración, paciente consciente y orientado, apirético, normotenso y eupneico. La auscultación cardiorrespiratoria era normal. Abdomen discretamente distendido, doloroso a la palpación difusa especialmente en flanco izquierdo, con defensa voluntaria en la zona pero sin signos de irritación peritoneal, no se palpan visceromegalias o masas.

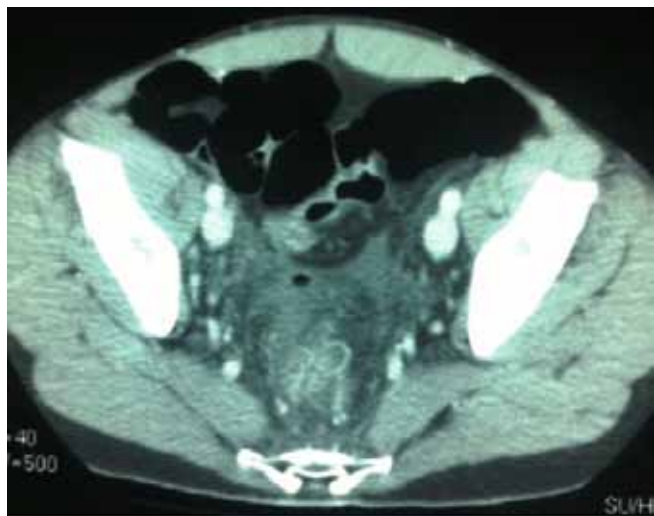
En el Servicio de Urgencias se realizaron las siguientes Pruebas Complementarias:

- La analítica mostraba: Hemograma y coagulación normales. Creatinina 1.4 mg/dl; Sodio 133 mEq/L; GOT: 61 U/L; GPT: 38 U/L; PCR ultrasensible: 150 mg/L

- Rx tórax: sin alteraciones.

- Ecografía abdominal: normal.

- TAC Abdominal (Figura 1): A nivel de recto se aprecia engrosamiento parietal con imagen de baja atenuación adyacente,



**Figura 1**

Engrosamiento parietal de recto, aumento de atenuación y desdibujamiento de la grasa perirrectal e imágenes sugerentes de adenopatías necrosadas.

que se acompaña de aumento de atenuación y desdibujamiento de la grasa perirrectal, en contexto de proceso inflamatorio y/o neofornativo; así como presencia de imágenes redondeadas de diferentes tamaños con centro más hipodenso, sugerentes de adenopatías necrosadas.

Ante estos hallazgos el paciente es ingresado en la Unidad de Digestivo para completar estudio, con las siguientes exploraciones y pruebas complementarias:

- Rectosigmoidoscopia: Mucosa rectal intensamente congestiva y edematosa, de aspecto pseudotumoral con úlceras irregulares y abundante fibrina.

- Anatomía Patológica de recto: Colitis crónica con áreas inflamación aguda y obstrucción glandular, con afectación submucosa. Técnica de CMV negativa.

- Cultivo de biopsia rectal: Enterococcus faecium.

- Serologías:

\*Hepatitis: IgM del virus hepatitis A (IgM-VHA), Antígeno de superficie del virus hepatitis B (HBsAg), y Anticuerpo del core de virus hepatitis B (IgM-HBc) y anticuerpos frente al virus de la hepatitis C (Ac-VHC): negativos.

\*Citomegalovirus: IgG-CMV: positivo; IgM-CMV: negativo (infección pasada)

\*Virus Epstein-Barr: IgG-VEB: positivo; IgM-VEB: negativo (infección pasada)

\*VIH (RNA-PCR cuantificación): positivo.

- Carga viral VIH: 24600 copias/mL.

- Poblaciones linfocitarias: CD4 886,69 (37%)

\*Sífilis: CLIA (inmunoensayo quimioluminiscente) y RPR (Rapid Plasma Reagin, no cuantificada): positivos; por lo que solicitamos TPHA (microhemaglutinación) para confirmación: positivo 1/640.

- Fondo de ojo: normal.

En un interrogatorio posterior reconoció la práctica de relaciones homosexuales sin protección.

### Discusión

La sífilis representa un importante problema de salud pública. Treponema pallidum, el agente etiológico de la sífilis, puede afectar a gran variedad de órganos. Los más frecuentes son la piel, genitales, retina y sistema nervioso central. Pero existen otras manifestaciones más infrecuentes, como la sífilis rectal, que constituye una entidad rara pero de creciente incidencia por el significativo aumento de casos de sífilis entre varones homosexuales.

Un estudio retrospectivo de la proctitis en esta población demostró que la sífilis estaba presente en el 2% de los pacientes con síntomas rectales<sup>2</sup>. La sífilis rectal primaria clásicamente se presenta, entre 9 y 90 días tras la exposición, como un chancro indoloro en el sitio de inoculación, lo que puede pasar desapercibido para el paciente. En otras ocasiones puede provocar dolor, disconfort, prurito, sangrado o tenesmo rectal<sup>3</sup>. Es una entidad de difícil diagnóstico porque sus manifestaciones son similares a la amebiasis, enfermedad de Crohn, linfoma o carcinoma. Y es que la inflamación granulomatosa puede conducir a la aparición de una masa rectal, tanto en la sífilis primaria como en la secundaria<sup>4</sup>. Así, la proctitis sífilítica es una entidad que carece de síntomas y/o signos específicos.

En nuestro caso, las manifestaciones clínicas podrían hacernos pensar en una enfermedad inflamatoria intestinal. Los hallazgos en el TAC abdominal, la con colonoscopia y las biopsias no lo confirmaron. Afortunadamente, el resultado positivo en los test serológicos TRUST y TPTA nos permitieron reevaluar al paciente y obtener el diagnóstico de proctitis sífilítica, lo que se confirmó tras finalizar con éxito la terapia con penicilina G benzatina, con desaparición de los síntomas y lesiones. Y es que la demostración de anticuerpos en el suero es actualmente el pilar del diagnóstico de sífilis, pues el *Treponema pallidum* no puede ser cultivado. Así, los test serológicos son de dos tipos: no específicos frente al complejo antígeno cardiolipina-lectina-colesterol, colecol (Venereal Disease Research Laboratory: VDRL, y Rapid Plasma Reagin: RPR) -que son usados para el diagnóstico de sífilis primaria y secundaria y para monitorizar la respuesta al tratamiento- y las pruebas treponémicas (enzima inmunoensayo: EIA, microhemaglutinación frente al *Treponema pallidum*: TPHA, método de absorción de anticuerpos treponémicos fluorescentes: FTA-ABS), que permanecerán positivas incluso después de finalizar el tratamiento, pero constituyen un adecuado marcador de sífilis latente en sujetos no tratados. La inmunoglobulina IgM anti-T *pallidum* puede detectarse a las dos semanas de la infección y la IgG se positivizará a las 4 semanas<sup>5</sup>.

En resumen, se precisa una alta sospecha diagnóstica. Los síntomas más frecuentes son hematoquecia, tenesmo rectal, emisión de mucosidad y cambios en el hábito intestinal. Los hallazgos endoscópicos pueden variar desde edema, eritema, friabilidad, úlceras, incluso la presencia de masas simulando neoplasias. Las biopsias rectales, en muchas ocasiones muestran signos de inflamación crónica inespecíficos. Las imágenes radiológicas tampoco son específicas. Por todo lo anterior, los test serológicos para la detección de sífilis se convierten en una de las pocas herramientas que ayudan en el proceso diagnóstico de esta entidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fenton K, Breban R, Vardavas R, Okano J, Martín T. Infectious syphilis in high-income settings in the 21st century. *The Lancet Infectious Diseases* 2008; 8: 224-253.
2. Hamlyn E, Taylor C. Sexually transmitted proctitis. *Post-grad Med J* 2006; 82: 733-736.
3. Mindel A, Tobey SJ, Timmins DJ, Williams P. Primary and secondary syphilis. 20's years experience. 2. Clinical features. *Genitourin Med* 1989; 65 (1): 1-3.
4. Bassi O, Cossa G, Colavolpe A, Argentieri R. Primary syphilis of the rectum. Endoscopic and clinical features. Report of a case. *Dis colon rectum* 1991; 34 (11): 1024-1026.
5. Hamlyn E, Taylor C. Sexually transmitted proctitis. *Postgrad Med J* 2006; 82 (973): 733-736.

# PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE COMO CAUSA DE ABDOMEN AGUDO NO QUIRÚRGICO. RETO DIAGNÓSTICO.

M. Rivas-Rivas<sup>1</sup>, B. Zapata-García<sup>3</sup>, A. de los Santos-Moreno<sup>2</sup>, M. Dolores Durán-López<sup>1</sup>,  
C. Rodríguez-Ramos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

<sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

<sup>3</sup>Facultad de Medicina Universidad de Cádiz.

## Resumen

La porfiria es una alteración metabólica en la que existe una carencia total o parcial de las enzimas involucradas en la síntesis del grupo hem, lo que causa aumento de precursores tóxicos que se depositan en los tejidos. Su incidencia es de 1-5 casos por 100.000 habitantes. Debido a su baja prevalencia y sus manifestaciones clínicas similares a las de otras enfermedades, se conoce como “la gran imitadora”. El síntoma más común es el dolor abdominal, puede acompañarse de manifestaciones psiquiátricas, fallo respiratorio, hipertensión, taquicardia e hiponatremia.

Mujer de 22 años que presentaba dolor abdominal de una semana de evolución acompañado de vómitos y estreñimiento, además refería palpitations y temblores. A la exploración presentaba buen estado general, con tensión arterial de 200/120mmHg y frecuencia cardiaca de 112 lpm. El abdomen era doloroso a la palpación de manera difusa, con defensa, ausencia de ruidos hidroaereos y timpanismo. En analítica completa solo destacaba hiponatremia. En la tomografía axial computarizada de abdomen no se encontraron hallazgos patológicos. El

empeoramiento clínico de la paciente, aparición de neuropatía motora, necesidad de nutrición enteral y la ausencia de respuesta a tratamiento médico, además coincidiendo con el periodo de ovulación del ciclo menstrual, hizo sospechar la presencia de crisis de porfiria. La determinación de porfirina en orina de 24 horas fue positiva, la respuesta a la administración de arginato de hemina intravenosa fue espectacular con rápida resolución del cuadro. Tras varios años la paciente se encuentra asintomática, aunque con secuela neurológica del debut de su enfermedad.

**Palabras clave:** Porfiria aguda intermitente – dolor abdominal – abdomen agudo.

## Summary

Porphyria is a metabolic disorder in which there is a total or partial lack of enzymes involved in the synthesis of heme, which cause an increase of toxic precursors that are deposited in the tissues. Its incidence is 1-5 cases per 100000 population. Because of its low prevalence and clinical manifestations similar to those of other diseases, it is known as “the great imitator”. The most common symptom is abdominal pain which may be accompanied by psychiatric manifestations, respiratory failure, hypertension, tachycardia, and hyponatremia.

### CORRESPONDENCIA

Marta Rivas

Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario Puerta del Mar  
Av. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz.

marta.rivas2@gmail.com

22 year old woman who had abdominal pain of one week duration accompanied by vomiting and constipation, with palpitations and tremors. On examination, the patient showed a good general condition, with 200/120 mmHg blood pressure and a heart rate of 112 bpm. She had diffuse abdominal pain to palpation, with defensive movements, no bowel sounds and bloating. Only hyponatremia was remarkable in her complete laboratory test results. The abdominal CT scan did not show any pathological findings. The patient's clinical worsening, the occurrence of motor neuropathy, the need for enteral nutrition and the lack of response to medical treatment, coinciding with the period of ovulation in the menstrual cycle, made the patient suspicious of porphyric crisis. After a 24-hour urine test the result for porphyrins was positive. The response to the administration of intravenous haem arginate was spectacular, with a rapid disappearance of symptoms. After several years the patient is asymptomatic, although with neurological sequelae caused by the debut of the disease.

**Keywords:** Acute intermittent porphyria, abdominal pain, acute abdomen.

## Introducción

La porfiria es una alteración metabólica en la que existe una carencia total o parcial de las enzimas involucradas en la síntesis del grupo hem, lo que causa aumento de precursores tóxicos que se depositan en los tejidos. La porfiria aguda intermitente es una enfermedad autosómica, recesiva, que resulta del defecto de la enzima porfobilinógeno deaminasa, su incidencia es de 1-5 casos/ 100.000 habitantes, de un promedio de 100 pacientes con el defecto genético, quizás 10-20 secreten un exceso de precursores porfirínicos, y sólo 1-2 tienen síntomas<sup>1,2</sup>. Debido a su baja prevalencia y sus manifestaciones clínicas similares a las de otras enfermedades, se conoce como "la gran imitadora". El síntoma más común es el dolor abdominal que puede acompañarse de manifestaciones psiquiátricas, neuropatías, fallo respiratorio, hipertensión, taquicardia e hiponatremia pero a diferencia de la mayoría de las porfirias, esta no tiene rash<sup>3</sup>. Se hace énfasis en la porfiria aguda intermitente, ya que su forma de presentación y especialmente su sintomatología abdominal, la hacen una de las causas no quirúrgicas de dolor abdominal agudo y, por otra parte, los procedimientos quirúrgicos pueden precipitar también una crisis en pacientes sensibles a ella<sup>4</sup>. El diagnóstico de la crisis porfirica aguda está basado en la cuantificación en orina del ácido delta aminolevulinico, porfobilinogeno y uroporfirinas<sup>2</sup>.

## Caso

Mujer de 22 años que presentaba dolor abdominal de una semana de evolución acompañado de vómitos y estreñimiento, refería además palpitations y temblores de miembros superiores. A la exploración física presentaba buen estado general con tensión arterial de 200/120mmHg, saturación de oxígeno 99% y frecuencia cardiaca de 112 lpm. El abdomen era doloroso a la palpación de manera difusa, con defensa, ausencia de ruidos hidroaereos y timpanismo. En la analítica el hemograma, la bioquímica y la

coagulación eran normales, salvo la presencia de hiponatremia (Na126 mEq/L). En las pruebas complementarias la ecografía describió distensión y ocupación del marco cólico por restos fecales con ausencia de peristaltismo, y sin evidencia de causa obstructiva. Dada la persistencia del dolor y falta de respuesta a tratamiento médico se realizó tomografía axial computarizada abdominal, en la que no se encontraron anomalías. El estudio ginecológico fue normal. La paciente presentaba empeoramiento clínico con persistencia del dolor abdominal, astenia, anorexia, insomnio y agitación psicomotriz por lo que se procedió a la colocación de una vía central para nutrición parenteral total. La aparición de episodios de hormigueo en miembro superior derecho con temblor, hizo solicitar un electromiograma en el que no se hallaron anomalías. A pesar de tratamiento médico, no hubo mejoría clínica y la paciente comenzó con debilidad muscular de miembros inferiores y espasmos musculares, que obligaron a replantear el caso. El intenso dolor abdominal en una paciente joven, coincidiendo con el periodo de ovulación del ciclo menstrual, la presencia de taquicardia, hipertensión, hiponatremia, nerviosismo y neuropatía periférica motora, hizo sospechar la presencia de una crisis de porfiria. Se determinaron las porfirinas en orina de 24 horas, porfirinas totales de 597 microgramos (normales hasta 200), confirmando el diagnóstico.

Tras diagnóstico de porfiria aguda intermitente, se retiraron fármacos como antiinflamatorios no esteroideos y metoclopramida que pudieron prolongar y empeorar la sintomatología, se aseguró un aporte mínimo de 400 mg de glucosa al día y se administró arginato de hemina 3mg /Kg durante 4 días presentado a la tercera ampolla de arginato de hemina una mejoría espectacular con resolución total del cuadro. Tras la desaparición del dolor abdominal se reintrodujo la nutrición enteral con buena tolerancia. La hipertensión arterial fue tratada con labetalol. La paciente fue dada de alta con resolución del cuadro clínico, actualmente tras varios años de seguimiento se encuentra asintomática con secuela neurológica de neuropatía motora, temblor de miembro superior derecho e hiporreflexia, afortunadamente sin necesidad de rehabilitación. Se realizó estudio familiar a los hermanos de la paciente con determinación de porfobilinógeno deaminasa eritrocitaria, con resultado negativo.

## Conclusión

El caso clínico de esta paciente evidencia el debut de una porfiria aguda con características clínicas clásicas que no se reconocieron con rapidez en las consultas previas, la porfiria aguda intermitente es una de las causas de dolor abdominal no quirúrgico que se debe tener en cuenta al momento de evaluar a un paciente joven con dolor abdominal. Entre los factores desencadenantes de las crisis agudas de porfiria, se encuentran un alto número de fármacos, dietas hipocalóricas, el ayuno prolongado y cambios hormonales secundarios al ciclo menstrual; en algunas mujeres es necesario tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina que evita la ovulación y producción de progesterona<sup>5</sup>. Debido a su baja prevalencia y sus manifestaciones clínicas similares a las de otras enfermedades, puede pasar desapercibida con un diagnóstico tardío y un fatal desenlace clínico. Es importante el diagnóstico y tratamiento precoz de las crisis de

esta entidad, porque una vez establecidas las complicaciones neurológicas y autonómicas la probabilidad de secuelas futuras, y la letalidad aumentan considerablemente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hift RJ, Meissner PN, Kirsch Re. The clinical diagnosis, prevention and management of the hepatic porphyries. *Trop Gastroenterol.* 1997; 18: 41-44.
2. Lecha M, Herrero C, Ozalla D. Diagnosis and treatment of the hepatic porphyrias. *Dermatol Ther.* 2003; 6: 65-72.
3. Bustamante M, Moll JL, Sarrion JV, et al. Porfiria intermitente aguda: una posible causa de dolor abdominal. *Gastroenterol Hepatol.* 1999; 22: 497-500
4. Torregrosa L, Ayala JC, Cervera S, et al. La porfiria aguda intermitente y el cirujano: un reto diagnóstico. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Colomb Cir.* 2011; 26: 131-137
5. De Block CE, Leew IH, Gaal LF. Premenstrual attacks of acute intermittent Porphyria: hormonal and metabolic aspects. *Eur J Endocrinol.* 1999; 141:50-54.

# EXTIRPACIÓN ENDOSCÓPICA DE CUERPO EXTRAÑO EN COLON: EXTRAÑA LOCALIZACIÓN DE HUESO DE POLLO

V.M. Aguilar-Urbano, J. Gonzalo-Marín, C. Montes-Aragón, C.M. De Sola-Earle

Hospital Quirón Marbella, Marbella. Málaga.

## Resumen

La ingestión de cuerpos extraños es un problema frecuente en la infancia, aunque también puede presentarse a otras edades sobre todo en pacientes con patología neurológica o psiquiátrica. La mayor parte de ellos avanza por el tubo digestivo sin inconvenientes, siendo un número reducido los que requieren una conducta terapéutica activa<sup>1</sup>.

Existen localizaciones más habituales, dependiendo de las variaciones naturales del lumen del tracto gastrointestinal (músculo cricotiroides, cardias, píloro, íleon, sigma y recto). La presentación clínica es muy variada dependiendo de la localización y la sospecha de la misma. Dependiendo de la clínica y características del cuerpo extraño, la endoscopia será el método de elección para su extracción<sup>2</sup>.

A continuación presentamos el caso de un varón de 62 años con dolor en hipogástrico y leve sangrado rectal, que presentaba impactado en sigma un hueso de pollo que pudo ser extraído mediante endoscopia.

### CORRESPONDENCIA

Víctor Manuel Aguilar Urbano  
Hospital Quirón-Marbella, Endoscopias Digestivas  
Dirección: Avda. Severo Ochoa, 22, 29630-Marbella  
Tlf: 616282431 - Fax: 952774282

vmaurbano@hotmail.com

**Palabras clave:** Cuerpo extraño en colon, Dolor abdominal.

## Summary

The ingestion of foreign bodies is a common childhood problem, but it may also occur at other ages, especially in patients with neurological or psychiatric disease. Most of them move through the digestive tract without obstacles, and only a reduced number require an active therapeutic approach<sup>1</sup>.

The most common locations vary depending on the natural variations of the lumen of the gastrointestinal tract (cricothyroid muscle, cardia, pylorus, ileum, sigmoid and rectum). The clinical presentation is varied depending on the location and the suspicion of it. Depending on the clinical manifestations and on the characteristics of the foreign body, endoscopy is the method of choice for removal<sup>2</sup>.

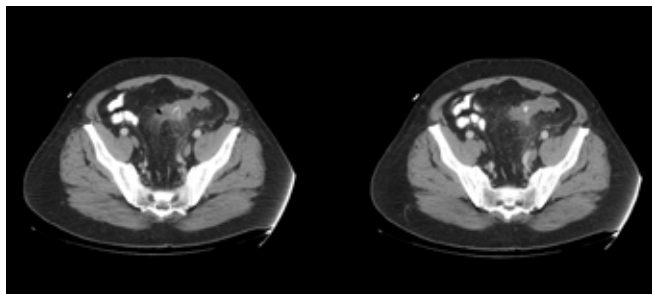
We present the case of a 62-year-old man with hypogastric pain and mild rectal bleeding, and a chicken bone impacted in the sigmoid that could be removed endoscopically.

**Keywords:** Foreign body in the colon, Abdominal pain.

**Caso clínico**

Varón de 62 años sin antecedentes quirúrgicos de interés, que acude a urgencias por dolor en hipogástrico intermitente que ha aumentado de intensidad en relación con estreñimiento y expulsión de mucosidad y sangrado rectal. A la exploración presenta abdomen doloroso a la palpación en hipogástrico, sin signos de peritonismo. En el estudio analítico presenta leucocitosis y aumento de la PCR. Se realiza ecografía abdominal que demuestra engrosamiento de pared de colon a nivel de sigma y recto, por lo que se decide realización de TAC abdomino-pélvico (Figura 1) en el que se identifica una imagen con forma de "V" y densidad calcio, de 3 cm de diámetro localizada en la luz de colon sigmoide. Dicha imagen se asocia a cambios inflamatorios y engrosamiento del segmento de colon afectado y mínima burbuja de aire extraluminal, sin líquido libre intraperitoneal.

Ante los hallazgos reinterrogamos al paciente y refiere masticación mínima de los alimentos de forma habitual e ingesta de pollo en los días previos al cuadro. Se realiza control mediante TAC y al observarse la no modificación de la localización del hueso, se decide su extracción mediante endoscopia (Figuras 2 y 3). Se realiza colonoscopia visualizándose hueso en forma de "V" con vértice distal impactado en la mucosa y procedemos a su retirada con asa de polipectomía (Figura 4), colocándolo con el vértice hacia la zona distal del colon para evitar lesiones de la mucosa.



**Figura 1** Imagen de TAC abdominal con visualización de imagen densidad calcio en la luz colónica.



**Figura 3** Misma imagen anterior tras insuflación y visualización de no enclavamiento en mucosa de colon.



**Figura 4** Extracción con asa de polipectomía del hueso de pollo.



**Figura 2** Visión endoscópica de hueso de pollo en colon sin insuflación.

**Discusión**

La ingestión de cuerpos extraños supone una consulta frecuente en los servicios de urgencias y constituye la segunda causa de realización de endoscopia digestiva alta urgente. La localización más frecuente es la esofágica y aunque hasta el 90% de los cuerpos extraños se eliminan espontáneamente se recomienda su extracción endoscópica precoz una vez identificados para evitar complicaciones (perforación, hemorragia, aspiración, neumomediastino, mediastinitis). Sólo el 1% de los cuerpos extraños ingeridos pueden producir perforación, pero como de éstas el 35% son producidas por objetos agudos o cortantes, en lo posible deberán extraerse antes de franquear el píloro<sup>3,4</sup>.

Nuestro paciente se presentó con dolor abdominal y sólo tras el hallazgo radiológico, el paciente nos informó sobre la posibilidad de ingesta accidental de hueso de pollo. La falta de deglución del paciente y lo inadvertido de su ingesta, no hizo posible el diagnóstico temprano ni el intento de extracción desde cavidad gástrica del mismo.



**Figura 5** Imagen comparativa de tamaño del hueso de pollo con aguja de inyección intramuscular.

Los cuerpos extraños en el colon y recto se encuentran en dos situaciones: cuerpos extraños que hayan sido ingeridos y progresado, o cuerpos extraños que han sido introducidos a través del canal anal. Los cuerpos extraños ubicados a nivel de la válvula ileocecal y del colon se extraen con el colonoscopio, previa preparación del colon para asegurar una visualización adecuada<sup>5</sup>.

La localización de un hueso es extraña en colon, ya que si es capaz de pasar por ileon sin dificultad, normalmente saldrá por vía natural. En nuestro caso, debido a la forma peculiar del hueso, paso por ileon y quedo enclavado en sigma. Es importante la valoración endoscópica en estos casos, si la situación clínica del paciente lo permite, pues los hallazgos radiológicos pueden supraestimar las lesiones. En nuestro caso, en la imagen de TAC había signos de una posible microperforación contenida, aunque clínicamente el paciente se encontraba asintomático. La retirada cuidadosa con adecuación de la postura del hueso, nos permitió su extracción sin daños para el paciente y evitando una eventual cirugía (Figura 5).

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Johnson D, Condon V. Foreign bodies in the pediatric patient. *Curr Probl Surg* 1998; 35: 332-364.
- 2.- Henderson CT, Engel J, Schlesinger P. Foreign body ingestion: Review and suggested guidelines for management. *Endoscopy* 1987;19:68-71
3. Llopart A, Reyes J, Ginard D, Barranco L, Riera J, Gayá J, et al. Abordaje endoscópico de los cuerpos extraños esofágicos. Resultados de una serie retrospectiva de 501 casos. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25 (7): 448-51.

4.- Gonuguntla V, Joshi DD. Rapunzel Syndrome: A Comprehensive Review of an Unusual Case of Trichobezoar. *Clin Med Res* 2009; 7 (3): 99-102.

5.- Clarkston WK. Gastrointestinal foreign bodies. When to remove them, when to watch and wait. *Postgrad Med* 1992; 92: 468.

# PSEUDOANEURISMAS ESPLÉNICOS POSTRAUMÁTICOS: HALLAZGOS EN ECOGRAFÍA Y TC.

M. Eisman-Hidalgo<sup>1</sup>, Y. Núñez-Delgado<sup>2</sup>, L. Carrasco-Chinchilla<sup>1</sup>, J.M. Garófano-Jerez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Alta Resolución de Loja. Granada.

<sup>2</sup>Hospital de Poniente. Almería.

<sup>3</sup>Hospital Universitario San Cecilio. Granada

## Resumen

La arteria esplénica ocupa el tercer lugar en frecuencia de los aneurismas intraabdominales, después de la aorta infrarrenal y las arterias ilíacas<sup>1</sup>. A pesar de esto, los aneurismas intraesplénicos son una entidad extremadamente rara. Presentamos el caso de un chico de 16 años, politraumatizado, a la que se le detectaron este tipo de lesiones esplénicas infrecuentes mediante ecografía y TC.

**Palabras clave:** Pseudoaneurismas esplénicos, traumatismo abdominal, rotura tardía del bazo.

## Summary

The splenic artery ranks third in frequency of intra-abdominal aneurysms just behind the infrarenal aorta and the iliac artery<sup>1</sup>. Despite this, intrasplenic aneurysms are extremely rare entities. We report the case of a 16-year-old boy, with multiple trauma, who was found these infrequent type of splenic lesions through ultrasound and computed tomography.

### CORRESPONDENCIA

Macarena Eisman Hidalgo  
Hospital de Alta Resolución de Loja  
Avda. Tierno Galván, s/n  
18.300 Loja (Granada)  
Teléfono móvil: 690885570  
macarenaeisman@hotmail.com

**Keywords:** Splenic pseudoaneurysms, abdominal trauma, delayed rupture of the spleen.

## Caso clínico

Paciente de 16 años politraumatizado, estable hemodinámicamente, aunque con intenso dolor en hemiabdomen izquierdo, por lo que se realizó estudio ecográfico en el que se observó en el bazo la presencia de dos lesiones redondeadas anecoicas de pequeño tamaño (8mm aprox). En el estudio doppler ambas lesiones mostraban amplia señal color interna con morfología en “ying-yang”, muy característicos de los pseudoaneurismas visualizados en otras localizaciones del cuerpo (Figura 1).

Para ampliar el estudio, se completó con la realización de un TC abdominopélico con contraste intravenoso (CIV) confirmándose éste hallazgo, y visualizando además, una hipocaptación esplénica de morfología lineal en su polo inferior sugestiva de pequeña laceración (Figura 1).

Debido al buen estado del paciente, se decidió actitud conservadora, sin apreciar en los días sucesivos complicaciones de ningún tipo. El paciente fue dado de alta, con seguimiento periódico en consulta.



**Figura 1**

Imágenes de ecografía (a la izquierda) y de TC (a la derecha). Donde se aprecian los pseudoaneurismas en modo B (flecha curva), en el estudio doppler, y tras la administración de contraste (flechas rectas). Además se aprecia la pequeña laceración que afecta al polo inferior del bazo (flecha roja).

## Discusión

Los pseudoaneurismas intraesplénicos de origen postraumáticos son hallazgos infrecuentes en la práctica diaria<sup>2, 3</sup>. La clave<sup>2</sup> diagnóstica se encuentra en la visualización de señal doppler color en morfología de “ying-yang”, denominada de esta manera por el parecido con el símbolo chino del mismo nombre.

El diagnóstico diferencial incluyen otras lesiones focales esplénicas como los quistes congénitos o epidermoides, quistes de origen infeccioso como los quistes hidatídicos, linfangiomas, hemangiomas y hamartomas. Aunque todos ellos se diferencian por la ausencia de vascularización o por la señal típica ya comentada de los pseudoaneurismas.

La importancia de este tipo de lesiones reside en que aumentan el riesgo de rotura esplénica tardía, lo que justifica su diagnóstico y posterior seguimiento<sup>3, 4</sup>.

El tratamiento depende del estado del paciente y de la presencia de otras lesiones traumáticas<sup>4</sup>. En ocasiones está indicado la realización de una arteriografía con finalidad diagnóstica y terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peña E, de la Cruz R, del Cerro JV, Rebollo M. Rotura de bazo espontánea secundaria a aneurisma intraesplénico. *Radiología*. 2007;49(6):424-6.
2. Hamilton J, Kumaravel M, Censullo M, Cohen A, Kievlan D, Clark O. Multidetector CT evaluation of active extravasation in blunt abdominal and pelvic trauma patients. *Radiographics*. 2008;28 (6).
3. Fitoz S, Atasoy C, Düşünceli E, Yagmurlu A, Erden A, Akcyar S. Post-traumatic intrasplenic pseudoaneurysms with delayed rupture: color Doppler sonographic and CT findings. *J Clin Ultrasound*. 2001; 29(2):102-4.
4. López-Tomasetti E, Delgado-Plasencia L, Arteaga-Gonzalez I, Carrillo-Pallares A, Diaz-Romero F. Posttraumatic Intrasplenic Pseudoaneurysm with High-Flow Arteriovenous Fistula: New Lessons to Learn. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*. 2008; 34 (3).

# ENFERMEDAD DE CASTLEMAN RETROPERITONEAL TIPO HIALINOVASCULAR

M. Eisman-Hidalgo<sup>1</sup>, Y. Núñez-Delgado<sup>2</sup>, P. García-Villanova Ruiz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Alta Resolución de Loja. Granada.

<sup>2</sup>Hospital de Poniente. Almería.

<sup>3</sup>Hospital Universitario San Cecilio. Granada

## Resumen

La enfermedad de Castleman es una entidad muy poco frecuente, con una forma de presentación clínica y radiológica muy variable e inespecífica, que a menudo recuerda a procesos tumorales malignos. Nuestro propósito es la de aportar a la literatura un nuevo caso de esta enfermedad en su forma retroperitoneal.

**Palabras clave:** Tumoración retroperitoneal, enfermedad de Castleman.

## Summary

Castleman's disease is a rare entity, with a highly variable and nonspecific clinical and radiological presentation, that often reminds malignant tumor processes. Our purpose is to contribute to the literature on the disease with a new case of it located in the retroperitoneum.

**Keywords:** Retroperitoneal tumor, Castleman's disease.

### CORRESPONDENCIA

Macarena Eisman Hidalgo  
Hospital de Alta Resolución de Loja  
Avda. Tierno Galván, s/n  
18.300 Loja (Granada)  
Teléfono móvil: 690885570  
macarenaeisman@hotmail.com

## Caso clínico

Presentamos un caso de Enfermedad de Castleman retroperitoneal en una paciente de 21 años, sin antecedentes de interés, en la que en un TC abdominopélvico (Figura 1) realizado en el contexto de un cuadro por dolor abdominal focalizado en fosa iliaca derecha, se detecta la presencia de una tumoración sólida retroperitoneal de unos 3,5x2,3x5cm (APxTxL), localizada medial al riñón izquierdo e inmediatamente caudal a los vasos renales principales. La masa presenta contornos bien definidos, y tras la administración del contraste intravenoso, muestra una intensa captación con discreto predominio periférico durante la fase arterial y una captación homogénea durante la fase portal. Asimismo

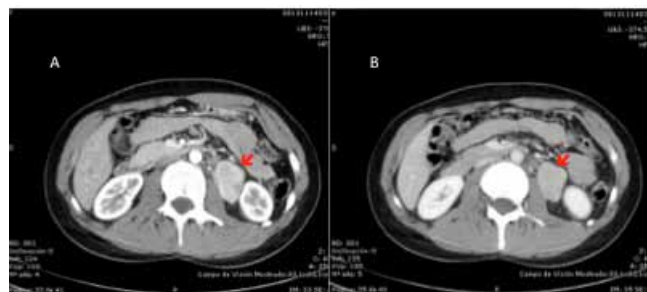


Figura 1

TC abdominopélvico realizado con contraste iv, en el que se observa la tumoración sólida retroperitoneal (flecha roja), localizada medial al riñón, la cual muestra captación arterial (A) y venosa (B).

durante la fase de excreción renal, se observa como provoca una ligera desviación del uréter proximal que rodea a la masa lateral e inferiormente, aunque sin producir compresión ni dilatación del mismo. No se observan otros hallazgos de interés en ese estudio, ni tampoco en el TC cervicotorácico con contraste intravenoso ni en la gammagrafía con MIBG que se realizaron para completar el estudio.

Por su apariencia radiológica, en el diagnóstico diferencial se barajaron la posibilidad de que se tratara de un tumor de extirpe neuroendocrina como el paraganglioma o un tumor procedente del sistema nervioso simpático como el ganglioneuroma, sin poder descartar otras opciones como la enfermedad de Castleman en su forma localizada dado la negatividad del estudio de extensión.

Debido a la relativa accesibilidad de la tumoración, así como la edad de la paciente, se decidió la resección quirúrgica de la lesión. El estudio de anatomía patológica catalogó la tumoración como enfermedad de Castleman tipo hialino-vascular, siendo la tinción para el virus herpes tipo 8 negativo.

## Discusión

La enfermedad de Castleman ha recibido diversas denominaciones desde su descripción original. En relación a su etiología, todavía no aclarada, se han planteado varias hipótesis, considerándose en la actualidad como un proceso proliferativo ganglionar no neoplásico de etiología desconocida<sup>1,3</sup>. La mayoría de los autores creen que se encuentra relacionada con procesos inflamatorios crónicos y con alteraciones de la inmunidad. Y recientemente ha sido relacionada con la infección por el herpes virus tipo 8<sup>1,2</sup>. Existen dos formas de presentación clínica muy diferente, pero que comparten una histología similar. La forma clásica de presentación es en forma de una masa solitaria (enfermedad de Castleman localizada) de crecimiento lento, que generalmente se diagnostica de forma incidental o en el estudio de un síndrome constitucional. La otra forma de presentación es la afectación sistémica del sistema linfático (enfermedad de Castleman multisistémica), con un curso clínico mucho más agresivo y peor pronóstico<sup>1,3</sup>.

Hay dos variedades histológicas con localización y sintomatología diferentes:

1. La variedad hialinovascular es la más frecuente (90%)<sup>1,2,4</sup>. Se caracteriza por presentarse en pacientes jóvenes, con localización normalmente mediastínica<sup>1</sup>, si bien el retroperitoneo es otro lugar frecuente de aparición. Cursa con ausencia de sintomatología acompañante, por lo que su detección suele ser incidental. Tiene buen pronóstico y la resección completa de la lesión normalmente es curativa.

2. El tipo plasmocelular (7-10%)<sup>1,2</sup> afecta con más frecuencia a los ganglios mesentéricos y retroperitoneales, y en el 50% de los casos producen manifestaciones sistémicas que mimetizan un proceso neoplásico. La clínica más frecuente es astenia, anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudación y artralgias<sup>1,3</sup>. Se han descrito formas mixtas, lo que sugiere la posibilidad de dos estadios evolutivos del mismo proceso<sup>1</sup>.

El diagnóstico mediante técnicas de imagen es difícil<sup>1,2,4</sup>, apareciendo como una o varias masas homogéneas, en ocasiones calcificadas<sup>1,2,4</sup>, que con el contraste intravenoso realzan intensamente, con hipercaptación durante la fase arterial en el caso del tipo hialinovascular (debido a su gran vascularización)<sup>1,3</sup>, que no muestra el tipo plasmocelular. La lesión además puede englobar órganos y estructuras, lo que dificulta más aún su diagnóstico.

Como ya hemos comentado, nuestro caso se trataba de una enfermedad de Castleman tipo hialinovascular de localización retroperitoneal. Su detección fue un hallazgo incidental, puesto que la clínica referida por la paciente no parecía tener relación con la lesión descubierta. Tras la intervención quirúrgica la paciente se encuentra en seguimiento, y los Tc de control han sido negativos hasta la fecha.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rapún P, Morales R, Canet R. Enfermedad de Castleman retroperitoneal. A.Cir Esp. 2000;68:600-2.vol.68 núm 6.
2. Bonekamp D, Horton K, Hruban R, Fishman E. Castleman Disease: The Great Mimic. RadioGraphics, 2011; 3:1793-1807.
3. Aragón, MJ; Alcázar I; Girón, J; López, J. Enfermedad de Castleman. Hallazgos radiológicos. Radiología. 1999;41:526-30.
4. Meador T, McLarney J. CT Features of Castleman Disease of the Abdomen and Pelvis. American Journal of Roentgenology. 2000; vol.175 num 1.