

# RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

## 01 ORIGINALES

### P. 129

- Evaluación de la adecuación en la indicación de colonoscopias desde Atención Primaria

J.M. López-Cepero Andrada, J. Corral-Formoso, D. Fernández-Olvera, J. Ruiz-Ruiz, M.J. Blanco-Rodríguez, I. García-Reina, M. Muñoz-Núñez, J.C. Mampel-Díaz

## 02 REVISIONES TEMÁTICAS

### P. 140

- Profilaxis de la infección por virus de la hepatitis B en el trasplante hepático

M. Solano, M.A. Simón

## 03 CASOS CLÍNICOS

### P. 152

- Pérdida ponderal como factor asociado de invaginación colocolónica por lipoma gigante

Y. González-Amores, B. Ferreiro-Argüelles, J. Calle-Calle, S. Hernando-Rebollar, M. Jiménez-Moreno, E.V. Perdices-López, A. Ortega-Alonso, A. Casado-Bernabeu, R.J. Andrade-Bellido

### P. 154

- Enfermedad de Caroli: a propósito de dos casos

A. Barrientos-Delgado, M. Florido-García, M. del Moral-Martínez, F.J. Casado-Caballero

### P. 158

- Complicación vascular infrecuente en la pancreatitis aguda

C. Alegría-Motte, C. González-Artacho, A.D. Sánchez-Capilla, E. Redondo-Cerezo

## 04 IMAGEN DEL MES

### P. 161

- Presentación poco frecuente de cáncer de muñón gástrico

A. Barrientos-Delgado, M. del Moral-Martínez, R. Berenguer-Guirado, A. Palacios-Pérez

## 05 CARTA AL DIRECTOR

### P. 163

- Hemorragia digestiva baja secundaria a Leiomioma epitelioide de recto: Una neoplasia infrecuente

J.M. Alcívar-Vásquez, G. Ontanilla-Clavijo, E. Leo-Carnerero, T. López-Ruiz, J.L. Márquez-Galán



ÓRGANO OFICIAL DE LA  
SOCIEDAD ANDALUZA DE  
PATOLOGÍA DIGESTIVA

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



# Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 37 • Número 3  
MAYO-JUNIO 2014

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de comunicación de  
soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

## Edición

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

## 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.

Stamatou M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaipoulou I, Safi oleas M. Antihelmintic 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 asocia-

ción 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 ± 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-bsoación 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, parestiasias, 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 |

# EVALUACIÓN DE LA ADECUACIÓN EN LA INDICACIÓN DE COLONOSCOPIAS DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

J.M. López-Cepero Andrada<sup>1</sup>, J. Corral-Formoso<sup>2</sup>, D. Fernández-Olvera<sup>1</sup>, J. Ruiz-Ruiz<sup>2</sup>, M.J. Blanco-Rodríguez<sup>1</sup>, I. García-Reina<sup>2</sup>, M. Muñoz-Núñez<sup>1</sup>, J.C. Mampel-Díaz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UGC de Enfermedades Digestivas del Hospital de Jerez.

<sup>2</sup>UGC de Atención Primaria "San Benito". Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz.

## Resumen

**Introducción:** la colonoscopia es un examen esencial en el estudio de la patología colónica. El estudio de las indicaciones establecidas en atención primaria, la evaluación de la adecuación de las exploraciones y la detección de eventuales necesidades formativas son los objetivos de nuestro estudio.

**Métodos:** entre enero y diciembre de 2012, de forma retrospectiva, se incluyeron todas las colonoscopias solicitadas desde atención primaria. La adecuación de las indicaciones se llevó a cabo mediante el empleo de los criterios del European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy II. Se recogieron las variables de edad, sexo, procedencia del centro de atención primaria (urbano o rural), demora para la realización desde la solicitud de la exploración, indicación y los hallazgos endoscópicos relevantes. Se seleccionó un grupo de colonoscopias indicadas por gastroenterólogos para analizar las eventuales diferencias con el perfil de adecuación del médico de atención primaria.

**Resultados:** fueron incluidos 163 pacientes consecutivos derivados desde atención primaria para la realización de una colonoscopia. La indicación se consideró adecuada en 132 (80.9%) pacientes y 31 solicitudes fueron consideradas inadecuadas. Se

incluyeron 141 colonoscopias ambulatorias realizadas de forma consecutiva e indicadas por gastroenterólogos. Se consideraron adecuadas 115 de ellas (81,6%) e inadecuadas 26 (18,4%).

**Discusión:** un 18,75% de las colonoscopias realizadas en nuestra Unidad son consideradas inadecuadas. No existen diferencias de adecuación entre las indicaciones realizadas por gastroenterólogos y médicos de atención primaria. Son necesarias estrategias de implementación de guías que permitan una mayor adecuación en la indicación de colonoscopias.

**Palabras clave:** Colonoscopia, unidad endoscopia abierta, EPAGE, Atención Primaria.

## Abstract

**Introduction:** Colonoscopy is an essential examination in the study of colonic pathology. The goals of our study are the study of indications for colonoscopy in primary care settings, the evaluation of the appropriateness of examinations and the detection of possible training needs.

**Methods and approaches:** This retrospective study includes all colonoscopies performed by primary care physicians between January and December 2012. The appropriateness of the indications was evaluated taking into consideration the criteria from the European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal

## CORRESPONDENCIA

Jesús López-Cepero Andrada  
jmlca@hotmail.com

Endoscopy II. The study also includes variables of age, sex, kind of primary health center (urban or rural), delay in completion of colonoscopy since requested for examination, indication and relevant endoscopic findings. A group of colonoscopies indicated by gastroenterologists was chosen to analyze the possible differences in appropriateness of primary care physicians.

**Results:** the study included 163 consecutive cases of patients referred from primary care for colonoscopy. Indications were considered appropriate in 132 (80.9%) patients and inappropriate in 31. The study also included 141 colonoscopies performed consecutively on an outpatient basis which were indicated by gastroenterologists. 115 of them (81.6%) were considered appropriate and 26 (18.4%) inappropriate.

**Discussion:** 18.75% of colonoscopies performed in our unit were considered inappropriate. There were no appropriateness differences between the indications made by gastroenterologists and primary care physicians. It is necessary to develop guideline implementation strategies that allow a better degree of appropriateness in the indication of colonoscopies.

**Keywords:** Colonoscopy, open access endoscopy, EPAGE, Primary Care.

## Introducción

La patología digestiva es una causa frecuente de atención en el ámbito de la atención primaria (AP) ya que representa aproximadamente un 10% de la asistencia realizada en estas consultas<sup>1,2</sup>. Las derivaciones desde AP a las consultas hospitalarias (AE) por patologías digestivas representan aproximadamente un 4% del total de las derivaciones a AE<sup>3</sup>.

El área de gestión sanitaria norte de Cádiz da cobertura sanitaria a una población de unos 400.000 habitantes. Los dispositivos de Atención Primaria se reparten en 18 centros de salud y la atención especializada para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas se proporciona en el Hospital de Jerez. La Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas (UGCED) fue la Unidad Médica con un mayor número de derivaciones desde atención primaria durante el año 2012.

En ocasiones estas derivaciones responden a la necesidad de una valoración especializada para el asesoramiento en los procedimientos diagnósticos o terapéuticos adecuados tras el diagnóstico de una enfermedad digestiva o para disponer de una segunda opinión en procesos no aclarados<sup>4</sup>. En otras ocasiones las derivaciones se producen a causa de enfermedades digestivas funcionales crónicas o para la solicitud de un procedimiento diagnóstico, frecuentemente una endoscopia digestiva, con escaso beneficio, en ambos casos, de un seguimiento en AE<sup>5</sup>.

La gestión eficiente de los recursos es una vertiente de la calidad asistencial que nadie discute. Los sistemas sanitarios públicos "sufren" de forma muy relevante el actual contexto económico. En este sentido, nuestra Unidad ha trabajado en los últimos años de forma conjunta con las Unidades de AP los

criterios de derivación adecuados en las patologías digestivas más prevalentes y nuestra intención es poner en marcha en el futuro un modelo de "Unidad de Endoscopia de Acceso Abierto" (open access endoscopy) que proporcione a los médicos de AP un mayor control sobre el diagnóstico de las enfermedades digestivas con un descenso en la necesidad de realizar derivaciones a AE y simultáneamente una disminución de la demora para la realización de los procedimientos endoscópicos, de gran importancia en el diagnóstico del cáncer de colon y recto (CCR)<sup>6</sup>.

Probablemente un mejor conocimiento por parte de la población general de las posibilidades diagnósticas y preventivas de la colonoscopia en el CCR además de su reconocido papel en el diagnóstico de múltiples y prevalentes patologías gastrointestinales ha ocasionado que en los últimos años hayamos asistido a un aumento muy importante en la demanda de colonoscopias<sup>7</sup> con el inevitable aumento de las listas de espera y del gasto sanitario asociado a su realización. Por otro lado, la colonoscopia no está exenta de complicaciones y una indicación adecuada es la mejor medida para proteger la seguridad de los pacientes. En este sentido el European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy II (EPAGE II)<sup>8</sup> ha promocionado varios documentos de consenso sobre cómo hacer un uso adecuado de la endoscopia digestiva.

Nuestra intención es implantar una "Unidad de endoscopia de acceso abierto" para colonoscopias y el objetivo fundamental de nuestro estudio fue hacer un análisis de situación previo que muestre las indicaciones más frecuentes de las exploraciones solicitadas desde AP, la adecuación de las mismas mediante los criterios establecidos en el EPAGE II comparándolas con aquellas indicadas por gastroenterólogos y los posibles factores asociados a una eventual inadecuación, recabar información acerca de la demora de las exploraciones así como detectar eventuales necesidades formativas.

## Métodos

Presentamos los resultados de un estudio descriptivo retrospectivo (desde el 1 de enero de 2012 y hasta el 31 de diciembre de 2012) en el que incluimos de forma consecutiva a todos los pacientes a los que se les realizó una colonoscopia en régimen ambulatorio remitidos desde AP a la UGCED del Hospital de Jerez (Área de Gestión Sanitaria Norte de Cádiz).

Un único médico gastroenterólogo recogió la información del formulario oficial de petición de la colonoscopia y cuando este no aportaba información suficiente de la Historia Clínica Digital (DIRAYA). Aquellos pacientes en los que no fue posible recabar la información necesaria para conocer la indicación o aquellos de los que no se dispuso del informe endoscópico con los hallazgos de la exploración fueron excluidos del estudio.

Además de los datos de filiación fueron recogidas las variables demográficas habituales (edad y sexo), los centros de salud de procedencia, la demora desde la solicitud, la indicación y los hallazgos endoscópicos. A cada paciente sólo se le asignó una indicación (la de mayor puntuación en la escala de adecuación).

Aunque no es un objetivo del estudio evaluar la adecuación de las indicaciones realizadas por gastroenterólogos se aplicó la guía EPAGE II a las indicaciones realizadas por los miembros de la Unidad (médicos especialistas en aparato digestivo con más de 5 años de experiencia) en las colonoscopias solicitadas de forma consecutiva ambulatoriamente durante un mes (octubre de 2012) para considerar esta puntuación el marco de referencia al que los médicos solicitantes no gastroenterólogos deben aproximarse.

La adecuación de cada endoscopia se estableció de acuerdo con la guía del EPAGE II, actualizada en 2008, utilizando el sistema de puntuación que se encuentra en internet (<http://www.epage.ch>). Este sistema ofrece para cada indicación una serie de opciones consecutivas que tienen en cuenta la edad del paciente, la realización o no de exploraciones previas y el resultado de esas exploraciones. Al final de las selecciones otorga una puntuación y una categoría a cada caso. Las exploraciones son clasificadas en cinco categorías: adecuada y necesaria, adecuada, incierta, inadecuada y no valorable. Para analizar los resultados agrupamos estas categorías en adecuada (que incluyó adecuada y necesaria, adecuada e incierta), inadecuada y no valorable. La edad se categorizó en menores de 35 años, de 35 a 65 y mayores de 65 años.

Los centros de salud se clasificaron como urbanos (San Benito, San Telmo, Jerez-Centro, Montealegre, Las Delicias, La Granja, Madre de Dios y La Serrana) y rurales (Trebujena, Arcos de la Frontera, Chipiona, Barrio Bajo y La Barca).

Las indicaciones se categorizaron en: "rectorragia", "estreñimiento", "diarrea crónica", "cribado de CCR", "dolor abdominal", "seguimiento de pólipos colónicos", "anemia crónica y sangre oculta en heces positiva", "cambios en el hábito intestinal" y "otras".

Todas las exploraciones se realizaron por endoscopistas expertos siguiendo el procedimiento habitual, bajo sedación consciente controlada por el gastroenterólogo empleando fentanilo, midazolam y propofol intravenosos a su criterio. Se tomaron biopsias cuando fue preciso y se resecaron los pólipos hallados según el procedimiento habitual. Se consignaron como relevantes los siguientes hallazgos: "cáncer de colon y recto", "pólipos adenomatosos", "enfermedad inflamatoria intestinal", "Angiodisplasia" y "estenosis no maligna".

Las variables continuas se han expresado como media y desviación estándar. Las variables cualitativas se compararon con la prueba de la Chi2. El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante el empleo del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), versión 15.0. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Durante el periodo de estudio fueron incluidos 163 pacientes consecutivos a los que se les realizó una colonoscopia solicitada desde AP. De ellos 78 fueron hombres (47,9%) y 85 mujeres (52,1%) con una edad media de 52 años (desviación

Tabla 1. Características Demográficas de los pacientes y datos de la solicitud.

|                        | Colonoscopias<br>Primaria<br>n (%)<br>(n=163) | Colonoscopias<br>Gastroenterólogo<br>n (%)<br>(n=141) | p      |
|------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------|
| Sexo                   |                                               |                                                       |        |
| Hombre                 | 78 (47,9)                                     | 73 (51,8)                                             | NS     |
| Mujer                  | 85 (52,1)                                     | 68 (48,2)                                             |        |
| Edad (media ± DE)      | 52 ± 12.99                                    | 52 ± 15.29                                            |        |
| <36 años               | 19 (11,7)                                     | 18 (12,8)                                             | NS     |
| 36-64 años             | 114 (69,9)                                    | 91 (64,5)                                             |        |
| >64 años               | 30 (18,4)                                     | 32 (22,7)                                             |        |
| Procedencia            |                                               |                                                       |        |
| Centro Salud           |                                               |                                                       |        |
| Urbano                 | 142 (87,1)                                    | NP                                                    | NP     |
| Rural                  | 21 (12,9)                                     | NP                                                    |        |
| Demora<br>(media ± DE) | 74 ± 26.8                                     | 58 ± 33.9                                             | <0.001 |

NP: no procede; NS: diferencia sin significación estadística; DE: desviación estándar.

Demora expresada en días.

estándar de 13) y un rango de 19-83 años. Un 87,1% (142) de las colonoscopias fueron solicitadas desde centros de salud urbanos y un 12,9% (21) desde centros de salud rurales (Tabla 1).

El análisis descriptivo de las indicaciones de las exploraciones (reflejadas en la tabla 2) pone de manifiesto que casi la mitad de ellas (49,7%) fueron solicitadas como cribado del CCR en pacientes asintomáticos. Del resto de las indicaciones destacamos un 14,7% solicitadas por rectorragias y finalmente un 14,1% solicitadas para seguimiento de pólipos.

Se seleccionaron un grupo de colonoscopias realizadas en la misma Unidad de endoscopia solicitadas exclusivamente por gastroenterólogos con más de cinco años de experiencia para analizar comparativamente la adecuación de las indicaciones de las solicitadas desde AP. En este grupo, que consideramos "control", se incluyeron todas las colonoscopias ambulatorias consecutivas solicitadas por gastroenterólogos y realizadas en un mes natural de 2012. Incluimos las realizadas en octubre de ese año y fueron incluidas en el estudio 141 exploraciones consecutivas. Las características demográficas de los pacientes no diferían significativamente de las correspondientes a los pacientes remitidos desde AP (Tabla 1). La demora media desde la solicitud hasta la realización de la exploración fue de 74 días (desviación típica de 26,8) para las solicitadas desde atención primaria y de 58 días (desviación típica de 33,9) para las solicitadas por gastroenterólogos. Esta diferencia alcanzó significación estadística. Las indicaciones de estas exploraciones están igualmente reflejadas en la tabla 2.

La indicación de la exploración se consideró adecuada en 132 (81%) pacientes e inadecuada en 31 (19%) de entre las solicitadas desde AP. De las 141 colonoscopias indicadas por gastroenterólogos se consideraron adecuadas, según los criterios del EPAGE II, 115 de ellas (81,6%) e inadecuadas 26 (18,4%). Estas

Tabla 2. Indicaciones de las colonoscopias.

|                              | Colonoscopias Primaria<br>n (%) (n=163) | Colonoscopias<br>Gastroenterólogo<br>n (%) (n=141) | Adecuadas/Inadecuadas<br>según indicaciones<br>(% Adecuadas) |
|------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Rectorragia                  | 24 (14,7)                               | 34 (24,1)                                          | 58/0 (100)                                                   |
| Estreñimiento                | 10 (6,1)                                | 8 (5,7)                                            | 15/3 (83,3)                                                  |
| Diarrea Crónica              | 6 (3,7)                                 | 17 (12,1)                                          | 22/1 (95,7)                                                  |
| Cribado Cáncer Colon y Recto | 81 (49,7)                               | 28 (19,9)                                          | 93/16 (85,3)                                                 |
| Dolor Abdominal              | 6 (3,7)                                 | 17 (12,1)                                          | 16/7 (69,6)                                                  |
| Seguimiento Pólipos          | 23 (14,1)                               | 18 (12,8)                                          | 18/23 (43,9)                                                 |
| Anemia Crónica y SOH +       | 7 (4,3)                                 | 1 (0,7)                                            | 7/1 (87,5)                                                   |
| Otras                        | 3 (1,8)                                 | 13 (9,2)                                           | 13/3 (81,3)                                                  |
| Cambios Hábito Intestinal    | 3 (1,8)                                 | 5 (3,5)                                            | 5/3 (62,5)                                                   |

SOH +: Sangre Oculta en Heces Positiva

diferencias no alcanzaron significación estadística. En la [tabla 3](#) reflejamos los datos de adecuación en función de las variables recogidas (edad, sexo, procedencia del centro de salud, ámbito asistencial desde el que se solicitó e indicación). Las indicaciones más frecuentemente consideradas inadecuadas fueron aquellas relacionadas con la prevención del CCR (“cribado de cáncer de colon y recto” y “seguimiento de pólipos”) representando ambas un 68,4% de todas las indicaciones inadecuadas (39 de un total de 57). Los únicos factores asociados de forma estadísticamente significativa con la adecuación de las colonoscopias fueron la edad (más colonoscopias inadecuadas entre los pacientes más jóvenes) y las indicaciones relacionadas con la prevención del cáncer de colon y recto (más frecuentemente inadecuadas) frente a las demás indicaciones.

Tabla 3. Factores predictivos de adecuación.

|                                     | Colonoscopias(n=304)          |                                | p     |
|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------|
|                                     | Adecuadas<br>n (%)<br>(n=247) | Inadecuadas<br>n (%)<br>(n=57) |       |
| Sexo                                |                               |                                |       |
| Hombre                              | 124 (82,1)                    | 27 (17,9)                      | NS    |
| Mujer                               | 123 (80,4)                    | 30 (19,6)                      |       |
| Edad (media ± DE)                   |                               |                                |       |
| <36 años                            | 23 (62,2)                     | 14 (37,8)                      | <0,05 |
| 36-64 años                          | 174 (84,9)                    | 31 (15,1)                      |       |
| >64 años                            | 50 (80,6)                     | 12 (19,4)                      |       |
| Procedencia                         |                               |                                |       |
| Centro Salud                        |                               |                                |       |
| Urbano                              | 116 (81,1)                    | 27 (18,9)                      | NS    |
| Rural                               | 16 (80)                       | 4 (20)                         |       |
| Especialista                        |                               |                                |       |
| Gastroenterólogo                    | 115 (81,6)                    | 26 (18,4)                      | NS    |
| Atención Primaria                   | 132 (80,9)                    | 31 (19,1)                      |       |
| Indicación                          |                               |                                |       |
| Cribaje CCR/<br>Seguimiento Pólipos | 111 (74)                      | 39 (26)                        | <0.05 |
| Resto de las<br>Indicaciones        | 136 (88,3)                    | 18 (11,7)                      |       |

CCR: Cáncer de colon y recto.

En 61 (20,1%) colonoscopias detectamos lesiones relevantes. El número de lesiones relevantes fue significativamente mayor en los casos en los que la exploración fue considerada apropiada (22,3%) con respecto a las consideradas inapropiadas (10,5%). Queda reflejado con detalle en la [tabla 4](#).

## Discusión

La coordinación entre los dos niveles asistenciales es esencial para lograr una asistencia sanitaria de calidad y un uso eficiente de los recursos. A pesar de que nadie duda de esta

Tabla 4. Hallazgos relevantes y Adecuación.

|                          | Colonoscopias(n=304) |                       | p     |
|--------------------------|----------------------|-----------------------|-------|
|                          | Adecuadas<br>(n=247) | Inadecuadas<br>(n=57) |       |
| Hallazgo Endoscópico:    |                      |                       |       |
| Cáncer Colorrectal       | 9                    | 0                     |       |
| Pólipo Adenomatoso       | 36                   | 5                     |       |
| Angiodisplasia           | 3                    | 0                     |       |
| Estenosis Benigna        | 0                    | 0                     |       |
| Enfermedad               | 7                    | 1                     |       |
| Inflamatoria Intestinal  |                      |                       |       |
| Sin Hallazgos Relevantes | 192                  | 51                    |       |
| Con Hallazgos Relevantes | 55                   | 6                     | <0.05 |

afirmación, que han puesto de manifiesto numerosos trabajos<sup>9,10</sup>, los canales de comunicación entre los profesionales de ambos niveles son escasos, tortuosos, complejos y basados frecuentemente, a nuestro pesar, en el desconocimiento y la desconfianza<sup>11</sup>.

Aunque no es fácil establecer los criterios que influyen en una mejora de las derivaciones de pacientes ambulatorios, parece claro que la implicación de los profesionales de AE en la formación de los equipos de AP tiene efectos positivos sobre ellas<sup>4,12</sup>. En realidad, lo esencial es determinar dónde se atienden mejor los problemas de los pacientes y cuál es el momento en el que un especialista puede aportar algo en su resolución<sup>13</sup>. Frecuentemente las derivaciones no obedecen a estos criterios sino más bien al seguimiento de enfermedades digestivas funcionales crónicas o para la solicitud de un procedimiento diagnóstico aunque en ambos casos el beneficio para el paciente parece siempre discutible y a menudo inexistente.

En nuestra opinión, en este camino de colaboración que hemos decidido iniciar, y que pensamos todos deben recorrer, está en juego la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos ya que sólo si la atención primaria dispone de los recursos diagnósticos necesarios y hace un uso eficiente de los mismos podrá perdurar nuestro sistema de salud tal y como lo conocemos. En este sentido es evidente que las "unidades de endoscopia de acceso abierto" (en las que los médicos de AP pueden solicitar endoscopias orales y colonoscopias directamente sin remitir al paciente previamente a la consulta del gastroenterólogo) presentan indudables ventajas en cuanto a la disminución de la demora para la realización del procedimiento<sup>4</sup> y por tanto para el diagnóstico e instauración del tratamiento así como en un descenso en las tasas de derivaciones de pacientes a la consulta del gastroenterólogo permitiendo un uso más racional de las consultas hospitalarias. Por otra parte un mayor control del médico de AP sobre la mayor parte del proceso patológico favorece la continuidad asistencial. La única barrera de estas "unidades de acceso abierto", además de las estrictamente organizativas, tienen que ver probablemente con las dudas acerca de la adecuación de las indicaciones. Unas indicaciones inadecuadas disminuyen la calidad de la atención por insegura e ineficiente.

El modelo actual de solicitud de colonoscopias en nuestra Unidad es "restrictivo" en cuanto a que la mayor parte de los médicos de AP de nuestra área sanitaria derivan los pacientes a nuestras consultas para decidir entonces la eventual necesidad de realizar una colonoscopia. A pesar de que no se ha realizado una labor previa de información y formación acerca de las indicaciones y contraindicaciones del procedimiento ni de las particularidades y necesidades que la endoscopia y la preparación intestinal requieren aproximadamente un 7% de las colonoscopias que hemos realizado en el año 2012 fueron indicadas en AP.

Nuestros resultados muestran un nivel de adecuación de los médicos de AP similar e incluso superior a los comunicados en otros trabajos<sup>14-18</sup> con una inadecuación del 19,1% de las solicitudes. Esta cifra es ligeramente superior, aunque sin significación, a la inadecuación evidenciada por los gastroenterólogos de la UGCED. La mayor parte de las indicaciones realizadas desde atención primaria están en relación con la prevención del CCR (cribado poblacional y vigilancia de pólipos) con un 63,8% de las solicitudes. Curiosamente el cribaje del CCR aún no ha sido implantado en nuestra comunidad de forma oficial aunque sospechamos que

todas las unidades de endoscopia, como la nuestra, están viendo aumentar la demanda de colonoscopias solicitadas por este motivo poniendo de manifiesto una mayor sensibilización poblacional y de los médicos de atención primaria ante la prevención del CCR. Estos resultados nos permiten ser moderadamente optimistas ante la posibilidad de implantar una "unidad de endoscopia de acceso abierto" en nuestra área sanitaria.

Con respecto a los factores asociados a la adecuación de las exploraciones solicitadas desde los dos ámbitos asistenciales, encontramos que es más frecuente que una colonoscopia sea solicitada inadecuadamente a los pacientes más jóvenes, en nuestro estudio los menores de 35 años, de forma significativa. Este hallazgo es coherente con otros de estudios similares<sup>14, 18, 19</sup> y posiblemente en relación con un inadecuado, por precoz, inicio del cribaje del CCR y seguimiento endoscópico tras polipectomía. Por otro lado, al igual que otros estudios<sup>14, 20</sup>, hemos podido constatar que las solicitudes en las que la indicación estaba relacionada con la prevención del CCR (cribado poblacional y seguimiento de pólipos) mostraron un mayor grado de inadecuación, de forma significativa, poniendo de manifiesto que es necesaria una estrategia de formación a nivel de atención primaria y un esfuerzo de difusión e implementación de las guías de práctica clínica existentes en atención primaria y en las propias unidades de gastroenterología.

La demora media de las exploraciones solicitadas desde atención primaria es mayor que las solicitadas desde la UGCED. Ningún criterio clínico ni de selección o priorización de las solicitudes por parte de la Unidad de Endoscopias es la causa de estos resultados. Probablemente la ausencia de un procedimiento explicitado y conocido así como el desigual circuito de recepción de las peticiones dependiendo de la localización geográfica de los centros de salud o del procedimiento elegido por los médicos de atención primaria en cada caso pueden explicar esta diferencia que pone en riesgo la equidad retrasando de modo injustificado unas exploraciones que, como hemos visto, en gran medida son adecuadas.

Uno de los indicadores de la utilidad de la endoscopia es el hallazgo de lesiones relevantes<sup>14, 21</sup>. En nuestro trabajo encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la aparición de enfermedad y la adecuación de las exploraciones concluyendo, como otros estudios<sup>4, 14, 18, 20</sup> realizados en nuestro medio, que los criterios del EPAGE II resultan de utilidad para evaluar la adecuación en la solicitud de colonoscopias. En este sentido hay que destacar, no obstante, que en un 10,5 % de las exploraciones consideradas inapropiadas se constataron lesiones relevantes aunque ningún CCR.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. La primera de ellas es que se trata de un estudio retrospectivo. En este sentido realizamos un análisis exhaustivo de las solicitudes así como de la historia clínica cuando fue necesario para tener acceso a toda la información clínica relevante en la indicación en cada caso. Por otro lado, la procedencia de las solicitudes de atención primaria no fue homogénea. Algunos centros de salud no remitieron ningún enfermo y unos pocos centros solicitaron la mayor parte de las colonoscopias. A pesar de ello nos parece que no existe un sesgo de selección y que la muestra es representativa ya que no encontramos diferencias entre los centros de salud urbanos y los rurales. Nuestro trabajo, por otro lado, muestra los datos basales

sin intervenciones formativas. Se harán precisos futuros estudios de evaluación de la adecuación de las indicaciones de forma prospectiva tras actividades formativas en AP.

En conclusión, los hallazgos de nuestro estudio, que confirman los de otros similares, muestran que el uso inadecuado de la colonoscopia es relevante en nuestro ámbito de actuación. Paradójicamente resultan datos positivos puesto que la falta de adecuación es menor a la publicada en otros estudios<sup>14-18</sup> y sobre todo la adecuación en el ámbito de la AP es tan mejorable como la mostrada por los gastroenterólogos de la UGCED, lo que nos permite plantear con optimismo el inicio de una unidad de endoscopia de acceso abierto para las colonoscopias.

Estos resultados nos obligan a mejorar y a reflexionar. Se hacen necesarias estrategias de formación dedicadas a los médicos de AP, centradas especialmente en un mejor conocimiento de los procedimientos y plazos adecuados para una más eficiente prevención del CCR. Con respecto a los gastroenterólogos, vuelve a ponerse de manifiesto que la mayor dificultad para la implementación de la evidencia científica es la propia resistencia al cambio de la práctica clínica. Todos somos responsables de conocer, difundir e implementar mediante las estrategias necesarias la evidencia científica que mejora la eficiencia y seguridad de nuestra actividad clínica así como la satisfacción de nuestros pacientes y por tanto la calidad de nuestra atención sanitaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Jones R. Primary care research and clinical practice: gastroenterology. *Postgrad Med J*. 2008;84(995):454-8.
2. Jones R, Hunt C, Stevens R et al. *Br J Gen Pract*. 2009;59(563):e199-208. Management of common gastrointestinal disorders: quality criteria based on patients' views and practice guidelines.
3. Rodríguez Alcalá FJ, Chacón Fuertes J, Esteban Tudela M et al. Motivos de interconsulta entre atención primaria y el segundo nivel. *Aten Primaria*. 2005;36:137-43
4. Dacal Rivas A, Quintas Lorenzo P, Francisco González M et al. Efecto de la implantación de un programa de mejora de la capacidad resolutoria de atención primaria en la adecuación y la demora de las exploraciones endoscópicas. *Gastroenterol Hepatol*. 2011 Apr;34(4):254-61.
5. Van den Heuvel-Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW et al. Chronic non-specific abdominal complaints in general practice: a prospective study on management, patient health status and course of complaints. *BMC Fam Pract*. 2006 Mar 3;7:12.
6. Karasick S, Ehrlich SM, Levin DC et al. Trends in use of barium enema examination, colonoscopy, and sigmoidoscopy: is use commensurate with risk of disease? *Radiology*. 1995 Jun;195(3):777-84.
7. Cohen LB, Wechsler JS, Gaetano JN et al. Endoscopic sedation in the United States: results from a nationwide survey. *Am J Gastroenterol*. 2006 May;101(5):967-74.
8. Vader JP, Burnand B, Froehlich F et al. The European Panel on Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE): project and methods. *Endoscopy*. 1999 Oct;31(8):572-8.
9. Arcelay A, Martínez C, Iruretagoyena M. Et al. La coordinación entre atención primaria y especializada desde la perspectiva de los profesionales. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad y Consumo, Gobierno Vasco, 2009. Informe nº: Osteba D-09-07.
10. Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C, Galve Royo E et al. Gestión de la endoscopia digestiva de puertas abiertas y calidad asistencial: equipo de mejora con atención primaria. *Gastroenterol Hepatol*. 2012 Feb;35(2):65-9.
11. Gené E, García-Bayo I, Barenys M et al. La coordinación entre atención primaria y especializada de digestivo es insuficiente. Resultados de una encuesta realizada a gastroenterólogos y médicos de familia. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Oct;33(8):555-62.
12. Grimshaw JM, Winkens RA, Shirran L et al. Interventions to improve outpatient referrals from primary care to secondary care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD005471.
13. Gervas J, Garcia Olmos L, Simo J. Paradojas en la derivación de primaria a especializada. *Aten Primaria*. 2008;40:253-5.
14. Fernández-Esparrach G, Gimeno-García A, Llach J et al. Recomendaciones de utilización de la endoscopia: análisis de la probabilidad de encontrar lesiones significativas en los pacientes procedentes de la atención extrahospitalaria. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(6):205-8.
15. Aljebreen AM, Alswat K, Almadi MA. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy system. *Saudi J Gastroenterol*. 2013 Sep-Oct;19(5):219-22.
16. Froehlich F, Pache I, Burnand B, et al. Performance of panel-based criteria to evaluate the appropriateness of colonoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1998 Aug;48(2):128-36.
17. Froehlich F, Burnand B, Pache I, et al. Overuse of upper gastrointestinal endoscopy in a country with open-access endoscopy: a prospective study in primary care. *Gastrointest Endosc*. 1997 Jan;45(1):13-9.
18. Balaguer F, Llach J, Castells A, et al. The European panel on the appropriateness of gastrointestinal endoscopy guidelines colonoscopy in an open-access endoscopy unit: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 1;21(5):609-13.
19. Minoli G, Meucci G, Bortoli A, et al. The ASGE guidelines for the appropriate use of colonoscopy in an open Access system. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:39-44.
20. Carrión S, Marin I, Lorenzo-Zuñiga V et al. Adecuación de la indicación de la colonoscopia según los nuevos criterios de EPAGE II. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(7):484-9.
21. Berkowitz I, Kaplan M. Indications for colonoscopy. An analysis base don indications and diagnostic yield. *S Afr Med J*. 1993;83:245-8.

# 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 cardíacos</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 drosiprenona** Se debe tener precaución en pacientes que toman medicamentos que contienen drosiprenona y con procesos que les predisponen a la hipercalcemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio. Se debe considerar el uso de otros anticonceptivos (ver sección 4.5). **Uso en pacientes con ausencia total de respuesta previa** Basándose en un análisis retrospectivo realizado recalificando a los pacientes en función de su respuesta virológica al tratamiento en la semana de tratamiento 4 (usando el período de preinclusión de peginterferón alfa/ribavirina) comparado con el basal, los pacientes con ausencia total de respuesta podrían obtener algún beneficio al añadir VICTRELIS al tratamiento doble. Sin embargo, esto no puede ser cuantificado de forma fiable a partir del análisis retrospectivo. Además, todavía está por establecerse el

tratamiento óptimo de los pacientes con ausencia total de respuesta y en el futuro podría requerirse una combinación antiviral. **Monoterapia con inhibidores de la proteasa del VHC** Según los resultados de los ensayos clínicos, VICTRELIS no se debe utilizar en monoterapia debido a la elevada probabilidad de que aumente la resistencia si no se usa en combinación con otros tratamientos contra el VHC (ver sección 5.1 de la ficha técnica extensa). Se desconoce qué efecto tendrá el tratamiento con VICTRELIS sobre la actividad de los inhibidores de proteasa del VHC administrados con posterioridad, incluido el retratamiento con VICTRELIS. **Uso en pacientes con infección simultánea por el VIH** No se ha establecido la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el VHC. Actualmente hay en marcha un ensayo clínico. **Uso en pacientes con infección simultánea por el VHB** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes infectados simultáneamente por el virus de la hepatitis B (VHB) y el VHC. **Uso en pacientes receptores de trasplante de órganos** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en receptores de trasplante de hígado o de otros órganos. **Uso en pacientes con genotipos del VHC distintos al genotipo 1** No se ha establecido la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipos distintos al genotipo 1. **Uso en pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con un inhibidor de la proteasa del VHC** No se ha estudiado la seguridad y eficacia de VICTRELIS, solo o en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C de genotipo 1 en pacientes en los que ha fracasado previamente el tratamiento con VICTRELIS o con otros inhibidores de la proteasa del VHC. **Inductores potentes de CYP3A4** No se recomienda el uso simultáneo de VICTRELIS con inductores potentes de CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína) (ver sección 4.5). **Uso en pacientes con trastornos hereditarios raros** VICTRELIS contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. **Efectos proarrítmicos:** Los datos disponibles (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa) justifican la precaución en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT (QT prolongado congénito, hipocalcemia). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** VICTRELIS es un potente inhibidor del CYP3A4/5. La exposición a los medicamentos metabolizados fundamentalmente por el CYP3A4/5 puede aumentar cuando se administra con VICTRELIS, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas (ver Tabla 2). VICTRELIS no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450. Se ha observado que boceprevir es un sustrato *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Existe la posibilidad de que los inhibidores de estos transportadores aumenten las concentraciones de boceprevir; se desconocen las implicaciones clínicas de estas interacciones. VICTRELIS es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración simultánea de VICTRELIS con medicamentos que inducen o inhiben la actividad del CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a VICTRELIS (ver sección 4.4). VICTRELIS, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado cuando se administra simultáneamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que plantean un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrado por vía oral, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.3). Boceprevir se metaboliza principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR). En los ensayos de interacción farmacológica realizados con inhibidores de la AKR como diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó hasta niveles clínicamente significativos. VICTRELIS se puede administrar simultáneamente con inhibidores de la AKR. El uso simultáneo de VICTRELIS con rifampicina o anticonvulsivantes (como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina) puede reducir significativamente la exposición plasmática de VICTRELIS. No hay datos disponibles, por tanto, no se recomienda la combinación de boceprevir con estos medicamentos (ver sección 4.4). Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamida y algunos neurolepticos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** VICTRELIS en combinación con ribavirina y peginterferón alfa está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección 4.3). No se han observado efectos en el desarrollo fetal en ratas y conejos (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). No se dispone de datos relativos al uso de VICTRELIS en mujeres embarazadas. Cuando se usa boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los pacientes tratados y sus parejas deben utilizar dos formas efectivas de métodos anticonceptivos. Para más información, consultar la ficha técnica de ribavirina y peginterferón alfa. **Lactancia** Boceprevir o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). Se desconoce si boceprevir se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con VICTRELIS tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad** No hay datos disponibles del efecto de VICTRELIS en la fertilidad humana. Se han observado efectos sobre la fertilidad y en las células de Sertoli en ratas, pero no en ratones y monos. Los datos clínicos (análisis del semen y concentraciones de la inhibina B, [una glicoproteína producida por las células de Sertoli, utilizada como marcador indirecto de la función testicular]) no mostraron evidencia de alteración de la función testicular. Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado efectos de boceprevir o sus metabolitos en la fertilidad, que en el caso de las mujeres, han mostrado ser reversibles (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La combinación terapéutica de VICTRELIS, peginterferón alfa y ribavirina puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y usar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga, mareos, síncope, fluctuaciones de la presión arterial y visión borrosa (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** El perfil de seguridad de la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, representado por 1.500 pacientes aproximadamente, se basó en los datos de seguridad agrupados procedentes de dos ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y de un ensayo clínico en pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo (ver sección 5.1 de la ficha técnica extensa). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia (ver sección 4.4), náuseas, cefalea y disgeusia. Los motivos más frecuentes para disminuir la dosis fueron anemia, que ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina que en los que recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación por Órganos y Sistemas (ver Tabla 3). En cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran por intervalos de frecuencia mediante las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). **Descripción de reacciones adversas específicas Anemia (ver sección 4.4)** Se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina comparado con el 29% de los tratados con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. VICTRELIS se asoció con una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl (ver sección 4.4). Los descensos medios de los valores en la hemoglobina con respecto a los valores basales fueron mayores en los pacientes tratados previamente que en los que nunca habían recibido tratamiento. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron el doble en los pacientes tratados con VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina (26%) que en los pacientes tratados sólo con peginterferón alfa-2b y ribavirina (13%). En ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes que recibieron eritropoyetina para el control de la anemia fue del 43% (667/1.548) de los pacientes en los grupos que contenían VICTRELIS comparado con el 24% (131/547) de los pacientes que sólo recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina. La mayoría de los pacientes con anemia recibieron eritropoyetina cuando los niveles de hemoglobina fueron  $\leq 10$  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.**

# PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE LA HEPATITIS B EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

M. Solano, M.A. Simón

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

## Resumen

El trasplante hepático supone un riesgo de reactivación del virus de la hepatitis, por lo que los pacientes trasplantados han de ser valorados como individuos potenciales en riesgo de sufrir una reactivación y deben recibir tratamiento profiláctico. La introducción del tratamiento con inmunoglobulinas (HBIG) en los años 90 y posteriormente de los fármacos antivirales ha modificado el pronóstico de estos pacientes.

En el paciente HBsAg (+) que va a recibir un trasplante hepático los niveles de VHB en el momento del TOH influyen en el riesgo de recidiva, esto tiene gran relación con el fármaco antiviral elegido.

La combinación de HBIG a dosis bajas y antivirales se considera el estándar de la profilaxis de la hepatitis B recurrente frente al que se deben comparar las nuevas estrategias profilácticas. Entecavir (excepto si resistencias a lamivudina) o tenofovir se consideran los antivirales de elección en las pautas de profilaxis en combinación. Es posible que la retirada de HBIG en pacientes con bajo riesgo de recidiva mejore la adherencia terapéutica. Las pautas de profilaxis libres de gammaglobulina parecen seguras y eficaces

si se utilizan fármacos con barrera genética alta a la resistencia y en pacientes con bajo riesgo sin opciones limitadas de tratamiento si la profilaxis fracasa.

Los injertos antiHBc positivos mantienen la capacidad de transmitir la infección por VHB, de hecho es el principal factor de riesgo para la hepatitis B de novo en pacientes trasplantados y depende fundamentalmente del estado serológico del receptor en el momento del trasplante y de la presencia de carga viral en el injerto.

Los receptores con antiHBc y antiHBs positivos tienen un bajo riesgo con y sin profilaxis, por lo que este grupo de pacientes no la precisaría. En ellos sería suficiente planear controles periódicos post-trasplante y tratamiento inmediato con análogos de alta barrera genética en caso de aparición de hepatitis B. En el resto de los grupos de receptores (naives, antiHBc o antiHBs aislados) la profilaxis con análogos nucleó(t)sidos en monoterapia o en combinación con HBIG disminuye la incidencia y deben recibir profilaxis desde el post-trasplante inmediato. Lo más utilizado es lamivudina en monoterapia. Si el ADN del VHB en el donante es positivo en suero o en biopsia hepática, la profilaxis sería desde el inicio con un análogo de alta barrera a la resistencia. Por tanto, podemos concluir que con la profilaxis adecuada los injertos de donantes antiHBc positivos no se considerarán injertos de riesgo y se utilizarán en función de la gravedad del receptor sin tener en cuenta el perfil serológico de éste.

## CORRESPONDENCIA

Miguel Ángel Simón  
Servicio de Aparato Digestivo  
Avenida San Juan Bosco 15  
50009 Zaragoza  
masimonmarco@gmail.com

**Palabras clave:** VHB, trasplante hepático, profilaxis, receptores AgHBs positivos, donantes antiHBc positivos, fármacos alta barrera genética, recidiva.

## Introducción. Reactivación de la infección por el virus B.

El trasplante hepático (TOH) supone un riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB). Éste, cuando infecta al hepatocito, se integra en su núcleo en una forma muy resistente de ADN llamada ADN cerrado, circular y covalente (ADN-VHB-ccc) que puede persistir indefinidamente en el hígado del individuo que ha tenido contacto con el virus, con independencia de que la infección persista y se cronifique (HBsAg positivo) o presente marcadores de infección pasada (AntiHBc y/o antiHBs positivo). El ADN-VHB-ccc sirve de molde y reservorio a partir del cual el VHB puede reactivarse en condiciones de inmunosupresión. Por ello, los pacientes trasplantados, han de ser valorados como individuos potenciales en riesgo de sufrir una reactivación del VHB y deben recibir tratamiento profiláctico<sup>3</sup>.

La reactivación presenta una primera fase replicativa coincidente con la inmunosupresión en la que el virus se multiplica y se detecta una elevación del VHB en suero. Una segunda fase de hepatitis (semanas o meses después) en la que se produce la respuesta inmune del huésped con reducción de los niveles de VHB y eliminación de los hepatocitos con la correspondiente elevación de transaminasas en suero y con una repercusión clínica variable, desde asintomática a fallo hepático fulminante y muerte. Una tercera fase de recuperación; en la que la evolución de la infección puede ir a la curación, hacia la cronicidad (esto último es lo más habitual en los paciente trasplantados) o hacia la muerte si la hepatitis ha sido lo suficientemente grave<sup>3</sup>.

La infección por VHB en los receptores de TOH tiene un pronóstico malo en ausencia de tratamiento farmacológico por lo que la profilaxis de esta infección es imprescindible<sup>2</sup>.

Hasta finales de los años 80 los pacientes trasplantados por cirrosis por VHB tenían un pronóstico muy malo ya que en casi todos los casos se producía una recidiva de la infección con alto riesgo de pérdida del injerto y elevada mortalidad. La introducción del tratamiento con inmunoglobulinas anti-VHB (HBIG) en los años 90, y posteriormente de los fármacos antivirales, ha modificado el pronóstico del TOH de estos pacientes. En la actualidad, la supervivencia estimada a los 5 años es mayor del 85% respecto al 45% de supervivencia a los 3 años que se observaba antes de la introducción de las HBIG<sup>2</sup>.

- Factores asociados a un mayor riesgo de infección)<sup>2</sup>:
- Cirrosis por VHB (Frente a la insuficiencia hepática aguda que tiene un menor riesgo de recidiva).
- Antígeno e positivo en el momento del TOH.
- VHB positivo en el momento del TOH.

- Factores asociados a un menor riesgo de infección (protectores)<sup>2</sup>:

· Coinfección VHB-VHD. Este efecto se ha observado en los pacientes trasplantados por cirrosis hepática por VHB pero no en los trasplantados por hepatitis aguda por VHB, lo que sugiere que el efecto protector de la coinfección VHB-VHD se deba a que el virus delta inhiba la replicación del virus B.

La mejor forma de iniciar la profilaxis de la recidiva VHB en el TOH es el tratamiento con antivirales en todos los pacientes con cirrosis. Se recomienda el uso de antivirales de elevada potencia, como entecavir (ETV) o tenofovir (TDF) ya sea en monoterapia o en combinación, adaptando la elección terapéutica a las comorbilidades y perfil de resistencia. El tratamiento antiviral ha demostrado su capacidad para reducir la mortalidad en lista de espera y en algunos casos favorece la salida de los pacientes de la lista de espera por mejoría de la función hepática, incluso con fármacos como lamivudina (LAM) que tienen una barrera genética baja<sup>2</sup>. Lo más deseable es que los pacientes lleguen al trasplante con carga viral indetectable<sup>3</sup>.

## Profilaxis en pacientes HBsAg (+) que van a recibir un TOH

Las pautas de profilaxis han ido cambiando con el tiempo, desde la HBIG en dosis altas por vía intravenosa (iv) en monoterapia o de LAM en monoterapia, a pautas de tratamiento combinado (HBIG + LAM) con dosis más bajas de HBIG intramuscular (im), a la retirada de HBIG tras un tiempo de tratamiento combinado con análogos de los nucleós(t)idos (AN), continuando sólo con AN, al uso de los nuevos antivirales en combinación con HBIG o en monoterapia, o a intentos incluso de retirada de toda profilaxis en los pacientes de bajo riesgo. El objetivo ha sido optimizar el tratamiento profiláctico intentado aumentar la eficacia y reducir los costes derivados del uso mantenido de la HBIG<sup>3</sup>.

El tratamiento inicial con LAM que tiene una barrera genética baja ha demostrado que la aparición de resistencias al fármaco antes o después del trasplante se asocian con fracaso de la profilaxis. En segundo lugar, los niveles de VHB en el momento del TOH, relacionados a su vez con los niveles antes del inicio del tratamiento antiviral y con la duración del tratamiento antes del trasplante, influyen en el riesgo de recidiva. Estos dos aspectos tienen gran relación con el tipo de fármaco antiviral elegido.

La disponibilidad en los últimos años de fármacos antivirales con una barrera genética alta la resistencia, como ETV o TDF, ha aumentado de forma significativa la capacidad de suprimir de forma exitosa la replicación viral antes y después del TOH.

Por otra parte, los resultados relativamente buenos obtenidos con LAM o adefovir (ADV) en monoterapia en pacientes sin replicación viral en el momento del TOH constituyen una base importante a tener en cuenta en los estudios que valoran la utilización de estrategias de profilaxis sin HBIG basadas únicamente en la utilización de fármacos como ETV o TDF (véase más adelante)

## · 2.1 Inmunoglobulinas (HBIG) en monoterapia

Constituyen el fármaco más utilizado en todo el mundo en la recidiva del virus B en el post-trasplante, sin embargo su uso en monoterapia tiene eficacia limitada incluso cuando se utilizan de manera indefinida<sup>2</sup>.

El fracaso del tratamiento en el 20-30% de los casos es debido a la obtención de títulos insuficientes de antiHBs o al desarrollo de mutaciones en la región pre-S/S que condicionan falta de protección al antiHBs administrado u obtenido mediante vacunación antes del TOH<sup>3</sup>.

En general se han utilizado dos esquemas de dosificación de HBIG<sup>3</sup>; dosis fijas vs dosis a demanda para obtener unos niveles de HBIG considerados “protectores”:

a) Utilización de dosis bajas (400- 500 UI) de HBIG im a intervalos fijos (semanales o mensuales)

b) Utilización de dosis de HBIG “a demanda”, según los títulos de antiHBs que se pretenden alcanzar, típicamente 50-100 UI/L a largo plazo.

Gane y cols demostraron que la utilización de dosis bajas de HBIG im (400-800 UI/día durante la primera semana y luego mensuales) asociada a LAM, iniciada pre-trasplante, era muy eficaz (tasa de hepatitis B recurrente de 1% al 1º año y 4% al 5º año) y menos costosa que los esquemas basados en la administración de HBIG iv a dosis altas<sup>4</sup>. En este estudio, la presencia de ADN VHB >105 copias/mL antes de iniciar LAM fue el factor predictivo más importante de la aparición de hepatitis B recurrente.

En otro estudio, Zheng y cols trataron 114 pacientes con HBIG im a dosis bajas (800 UI durante 6 días, semanalmente las siguientes 3 semanas y luego mensualmente) en combinación con LAM con una tasa global de hepatitis B recurrente de 15,2% a los 2 años<sup>5</sup>. En este estudio, la tasa de recidiva de la hepatitis B fue también significativamente más alta en los pacientes con ADN VHB >105 copias/mL en el momento del TOH que en aquellos con niveles <105 copias/mL (28% vs 8%, p=0,015).

Así pues, el factor principal del éxito de las pautas de profilaxis en combinación utilizando dosis bajas de HBIG es el perfil virológico del paciente antes del trasplante, estando el riesgo de recidiva en relación con la presencia de niveles altos de ADN VHB, establecidos en muchos estudios como un nivel de ADN VHB >105 copias/mL<sup>6</sup>.

Una ventaja potencial de la utilización de las HBIG es la posibilidad de monitorizar la capacidad protectora del tratamiento, determinando los títulos séricos de antiHBs. Esta estrategia requiere una monitorización intensiva de los títulos de antiHBs, ya que la cantidad de HBIG que se requiere para conseguir un nivel de antiHBs determinado es muy variable entre los diferentes pacientes. Por otro lado, se desconoce el título antiHBs óptimo para evitar la recidiva cuando se utiliza concurrentemente un fármaco antiviral potente.

En la época actual de combinación de GGHI y antivirales, se recomiendan típicamente niveles de antiHBs pre-dosis de 50-100 UI/mL. Actualmente esta estrategia tan apenas se utiliza.

## · 2.2 Lamivudina (LAM) en monoterapia

LAM fue el primer fármaco oral que permitió un tratamiento antiviral efectivo y seguro en los pacientes con cirrosis descompensada secundaria a hepatitis B<sup>7</sup>. En consecuencia, su utilización en los pacientes en lista de espera permitía que un número significativo de ellos llegaran al TOH con viremia negativa, reduciéndose el riesgo de reinfección del injerto.

En un estudio multicéntrico realizado en EEUU y Canadá, se valoró la utilización de LAM como monoterapia pre y post-TOH, sin HBIG, observándose una tasa de hepatitis B recurrente de 40%, similar a la obtenida con las HBIG en monoterapia<sup>8</sup>. La gran mayoría de los pacientes con fracaso de la profilaxis con LAM tenían mutaciones de la polimerasa del VHB. Además, los niveles de ADN-VHB basales (pre-LAM) fueron más altos en los pacientes con recurrencia en comparación con aquellos sin recidiva. La tasa de hepatitis B recurrente en los estudios que se ha utilizado LAM en monoterapia como profilaxis ha oscilado entre 10% y 40% en los primeros 1-2 años post-TOH, aumentando tras seguimientos más prolongados<sup>8, 9</sup>. Al igual que lo observado previamente con la HBIG en monoterapia, la tasa de hepatitis B recurrente es mucho más alta en los pacientes con viremia detectable (41-100%) que en aquellos sin viremia pre-TOH (0-25%).

Es un tratamiento en desuso por su elevada tasa de resistencias y en consecuencia de recurrencia<sup>3</sup>.

## · 2.3 Adefovir (ADV) en monoterapia

La introducción de ADV en el año 2003 supuso un cambio significativo en las posibilidades de un TOH exitoso en los pacientes con resistencia a LAM.

En un estudio con 60 de estos pacientes, 40% recibieron ADV (con o sin LAM) sin HBIG como profilaxis de la hepatitis B post-TOH y ninguno desarrolló hepatitis B recurrente después de una mediana de seguimiento de 36 semanas<sup>10</sup>.

## · 2.4 Inmunoglobulinas y análogos

La asociación de HBIG y LAM tiene una eficacia superior a la monoterapia con cada uno de estos dos agentes. Su empleo se asocia a una tasa de reinfección a los 3 años que oscila entre el 0% y el 10% en la mayoría de las series publicadas<sup>2</sup>.

Varios meta-análisis y estudios sistemáticos recientes han confirmado la eficacia de la pauta combinada de profilaxis con unas tasas de hepatitis B recurrente en general <10%, notablemente mejores que las conseguidas con HBIG o LAM en monoterapia<sup>33-36</sup>.

En la mayor parte de los estudios con profilaxis combinada, se ha utilizado LAM o ADV como antivirales, siendo la eficacia mayor en las pautas con ADV.

En una revisión sistemática reciente, la tasa de hepatitis B recurrente fue menor con la combinación HBIG + ADV (con o sin LAM) que con la combinación HBIG + LAM (2% vs 6,1%,  $p=0,024$ ), a pesar de que los pacientes tratados con HBIG + ADV tenían con más frecuencia ADN VHB positivo en el momento del TOH (70% vs 39%,  $p<0,0001$ )<sup>21</sup>. Este dato se ha constatado en una revisión posterior (11) que incluye 46 estudios (entre 1998 y 2010) y 2162 pacientes que recibieron profilaxis con HBIG en monoterapia, AN (LAM o ADV) o combinación de HBIG + AN. Los resultados más destacables fueron:

- La profilaxis combinada con HBIG + AN consiguió menor tasa de recurrencia que la profilaxis con HBIG en monoterapia.

- En la profilaxis combinada con LAM el uso de altas dosis de HBIG ( $\geq 10000$  U/d) durante la primera semana, se asoció a menor tasa de recurrencias sin que influyera la pauta de HBIG cuando se combinaba con ADV.

- La profilaxis combinada de HBIG con ADV consigue menor tasa de recurrencia que la combinación con LAM.

- La profilaxis en monoterapia con ADV no mostró recurrencias.

- La recurrencia fue menos frecuente cuando el paciente llegaba al TOH con VHB negativo.

En resumen, los estudios anteriores establecen claramente que la administración de HBIG a dosis altas por vía iv no es necesaria ni coste-efectiva cuando se asocian fármacos antivirales.

Aunque no existen datos en la literatura que indiquen si la utilización de dosis más altas de HBIG en el periodo post-trasplante inmediato podría ser beneficioso, es práctica habitual utilizar dosis más altas de HBIG en la fase anhepática y durante la primera semana que a partir de la 1ª semana. Además, estos estudios subrayan la importancia de los niveles de ADN VHB pre-trasplante como factores predictivos del fracaso de la profilaxis, hecho que podría utilizarse para hacer recomendaciones sobre un enfoque más individualizado de la profilaxis.

En comparación con el gran número de estudios que han valorado la eficacia de la profilaxis combinada utilizando LAM o ADV, los estudios con ETV y, sobre todo, con TDF son todavía relativamente escasos.

Globalmente, la tasa de recidiva de la hepatitis B oscila entre 0% y 4%<sup>12,22</sup>.

En un estudio retrospectivo caso-control realizado por Xi y cols, ninguno de los 30 pacientes que recibieron profilaxis con HBIG im a dosis bajas y ETV (0,5 mg/d) tuvieron recidiva de la hepatitis B frente a 11% (10 de 90) en los pacientes que recibieron la misma pauta de HBIG y LAM<sup>12</sup>, siendo el porcentaje de pacientes con viremia detectable en el momento del TOH similar en ambos grupos (ETV 60%, LAM 58%).

En un estudio multicéntrico reciente, Perrillo y cols analizaron la seguridad y eficacia de ETV (1 mg/día) en combinación con HBIG a dosis variables (44% recibieron dosis altas  $\geq 10.000$  UI) en 65 pacientes trasplantados por hepatitis B con viremia indetectable ( $<172$  UI/mL) en el momento del TOH (21). Ninguno de los 61 pacientes evaluables en el análisis de eficacia tuvieron recidiva de la hepatitis B, definida en este estudio por criterios virológicos (ADN VHB  $>50$  UI/mL hasta la semana 72 post-TOH). En dos pacientes (3%), se observó reaparición del HBsAg sérico pero en ambos casos el ADN VHB siguió siendo indetectable hasta el último seguimiento.

Aunque no existen estudios aleatorizados que hayan comparado directamente la eficacia en la prevención de la hepatitis B de la profilaxis con HBIG + LAM frente a HBIG + ETV o TDF, la tasa de hepatitis B recurrente, fue significativamente más alta en los pacientes que recibieron HBIG y LAM ( $n=1889$ ) que en los pacientes que recibieron HBIG asociada a ETV o TDF ( $n=303$ ) (6,1% vs 1%,  $p=0,0004$ )<sup>23</sup>.

## · 2.5 Sustitución de HBIG por vacunación activa frente a VHB.

Como alternativa a la administración indefinida de HBIG, en pacientes de bajo riesgo de recidiva en el momento del TOH; definidos por la ausencia de replicación viral en el momento del TOH, sin evidencia de recidiva de la infección en el momento de la suspensión de la profilaxis pasiva y tras varios años después del TOH; se ha ensayado la inmunización activa con vacunas recombinantes anti VHB<sup>2</sup>. Aunque los resultados iniciales parecían prometedores con tasas de seroconversión a antiHBs  $> 10$  UI/ml en el 75-80%, la proporción de pacientes que obtenían títulos  $> 100$ UI/ml estaba en torno al 20% o inferior. Además los títulos tienden a descender rápidamente<sup>3</sup>.

Con los datos disponibles en la actualidad, no es posible recomendar su uso generalizado, al menos como estrategia aislada de profilaxis de la infección por VHB en el post TOH.

## · 2.6 ¿Es posible retirar las HBIG?

Basado en el hecho de que la recurrencia del VHB es muy poco frecuente a partir del segundo año post-TOH, se ha estudiado la retirada de la HBIG tras periodos de tratamiento combinado con HBIG + AN; continuando bien con LAM o con la combinación de un análogo nucleósido y nucleótido<sup>3</sup> con el objetivo de reducir el coste y los inconvenientes asociados con la administración de HBIG a largo plazo sin comprometer la eficacia conseguida con la profilaxis combinada.

Los resultados de la combinación de LAM y ADV han mostrado mejores resultados que la monoterapia con LAM. También la utilización de análogos de última generación (ETV, TDF) parece ofrecer mejores resultados que la monoterapia con LAM.<sup>3</sup>. Por tanto, esta estrategia de terapia combinada con HBIG + AN durante un periodo de tiempo post-TOH seguida de retirada de HBIG y continuación con la combinación de un análogo nucleósido + análogo nucleótido parece buena al menos en los pacientes de bajo riesgo<sup>3</sup>.

Aunque los resultados en los primeros 1-2 años después de retirar la HBIG son buenos, con tasas de hepatitis B recurrente similares a las obtenidas con la profilaxis en combinación, el riesgo de recidiva puede aumentar con el tiempo debido al desarrollo de resistencias o, más frecuentemente, por falta de adherencia al tratamiento antiviral.

En relación con el primer aspecto, la combinación de fármacos antivirales sin resistencia cruzada reduce el riesgo de aparición de resistencias y podría tener gran importancia en el éxito de una profilaxis a largo plazo basada únicamente en fármacos orales, cuando se utilizan fármacos con barrera genética baja o intermedia a la resistencia<sup>24</sup>.

Es muy posible que la aparición de resistencias a largo plazo sea una cuestión poco relevante cuando se utilizan fármacos antivirales con barrera genética alta a la resistencia, como ETV o TDF. Se desconoce, pues no existen estudios aleatorizados al respecto, si ETV o TDF son igual de eficaces si se utilizan como único fármaco o en combinación con HBIG en la profilaxis a largo plazo.

En la revisión sistemática reciente de Cholongitas y cols, la tasa de hepatitis B recurrente en los 102 pacientes en los que se utilizó ETV o TDF después de retirar la HBIG fue 3,9% frente a 1% en los 303 pacientes que recibieron profilaxis combinada con HBIG y ETV/TDF ( $p=0,17$ )<sup>23</sup>. Los pacientes con niveles de ADN VHB altos en el momento del TOH parecen ser un grupo de riesgo más alto de recidiva cuando se retira la HBIG y en estos casos la estrategia profiláctica utilizada debería tener un enfoque más conservador.

Los resultados de diferentes estudios muestran la detección frecuente de ADN VHB en suero, linfocitos e hígado en pacientes trasplantados por hepatitis B sin evidencia serológica de hepatitis B, con independencia del esquema de profilaxis utilizado<sup>25-28</sup> lo cual pone en cuestión la retirada de la profilaxis en todos los pacientes con infección VHB y TOH.

Sin embargo, existen estudios que han investigado la retirada completa de la profilaxis.

En el estudio de Lency y cols<sup>29</sup>, se analiza una cohorte de 30 pacientes con bajo riesgo de recurrencia que habían recibido durante al menos 3 años terapia combinada con HBIG + LAM (+/- ADV) a los que tras el TOH se les retiró de forma secuencial la HBIG, y después la LAM, tras comprobar en biopsias hepáticas la negatividad del ADN-VHB total y del ADN-VHB-ccc. Tras una mediana de seguimiento de 28,7 meses se observó recurrencia del HBsAg en 5, de los cuales sólo 1 tuvo ADN-VHB (+) y elevación de transaminasas con buena respuesta al tratamiento con tenofovir, en 1 se negativizó en HBsAg tras restituir el tratamiento con HBIG y en los otros 3 se produjo el aclaramiento espontáneo del HBsAg con seroconversión a AntiHBs. En el tejido hepático, los 5 pacientes mostraban ADN-VHB total (+) pero sólo uno tenía ADN-VHB-ccc (+), que correspondía al paciente con ADN-VHB (+) en suero. De los 25 pacientes sin recurrencia, 23 tenían el ADN-VHB total y el ADN-VHB-ccc (-) en tejido hepático y 2 mostraron ADN-VHB total (+) con ADN-VHB-ccc (-)<sup>12</sup>. Estos resultados abren la posibilidad de poder utilizar la determinación de ADN-VHB en tejido hepático como herramienta para decidir en qué paciente se podría retirar la profilaxis, sin embargo desde el punto de vista clínico no parece práctica por la necesidad de hacer biopsias hepáticas seriadas.

Los resultados de este estudio sugieren que la utilización de métodos de biología molecular muy sensibles podría ser útil para identificar un subgrupo de pacientes en los que se podría retirar totalmente la profilaxis. Sin embargo, se necesitan estudios adicionales que confirmen estos datos.

En este estudio de Lency y cols, la ausencia de ADN VHB total y ccc en la biopsia basal no fue una garantía absoluta del éxito de la retirada de la profilaxis ya que 5 pacientes con ADN-VHB total y ccc indetectable en las biopsias basales presentaron recidiva de la hepatitis B.

En base a las consideraciones anteriores, la retirada total de la profilaxis no es una estrategia aceptada en la actualidad y se necesitan estudios que confirmen los resultados del estudio italiano. De la misma forma, la realización de biopsias frecuentes de protocolo para monitorizar la replicación del VHB no está actualmente justificada en la práctica clínica diaria.

En un estudio reciente, Fung y cols analizaron la eficacia y seguridad de un régimen sin HBIG en 80 pacientes trasplantados por hepatitis B que sólo recibieron ETV en monoterapia con una mediana de seguimiento post-TOH de 26 meses (límites: 5-40 meses)<sup>30</sup>. En esta cohorte, 33 (41%) pacientes no habían recibido ningún fármaco antiviral antes del TOH y sólo 21 (26%) tenían ADN VHB indetectable (<35 copias/mL) en el momento del TOH. Utilizando esta profilaxis, el HBsAg fue positivo post-TOH en 18 (22,5%) pacientes en la fecha del último seguimiento: en 8 de ellos, el HBsAg nunca se negativizó después del TOH y en los 10 restantes, reapareció después de un tiempo siendo negativo, con una mediana de 5 meses desde el TOH hasta la reaparición del HBsAg. Globalmente, la tasa acumulada de negativización del HBsAg post-TOH fue 86% al 1º año y 91% al 2º año. Sorprendentemente, 17 de los 18 pacientes con HBsAg positivo tenían ADN VHB sérico indetectable en la fecha del último seguimiento (este es un hecho frecuente en pacientes que no reciben gammaglobulina).

Un hallazgo interesante de este estudio fue la utilidad de los niveles de HBsAg en el momento del TOH para predecir la negativización del HBsAg post-TOH. Los pacientes que negativizaron el HBsAg post-TOH tenían unos niveles de HBsAg pre-TOH significativamente más bajos que aquellos que no lo hicieron (500 vs 1472 UI/mL, respectivamente,  $p=0,012$ ). Además, en los pacientes con niveles de HBsAg <3 log UI/mL pre-TOH, la tasa de seroconversión del HBsAg al 1º año post-TOH fue significativamente más alta que en aquellos con niveles de HBsAg >3 log UI/mL (90% vs 74%,  $p=0,025$ ). Asimismo, se observó una tasa de negativización del HBsAg al 1º año post-TOH significativamente más alta en los pacientes con niveles de ADN VHB pre-TOH <5 log copias/mL en comparación con aquellos con niveles de ADN VHB >5 log copias/mL (92% vs 73%,  $p=0,033$ ). Los pacientes que cumplían los dos criterios a la vez (ADN VHB <5 log copias/mL y niveles de HBsAg <3 log UI/mL) tuvieron una tasa acumulada de negativización del HBsAg a los 18 meses del 100% frente a 78% en los pacientes que no cumplían ambos criterios ( $p<0,001$ ). Estos hallazgos son muy interesantes pero se requieren estudios adicionales que los confirmen.

En otro estudio muy reciente, se analizaron los resultados a largo plazo de una serie de 362 pacientes que recibieron una profilaxis post-TOH basada únicamente en la administración de

fármacos antivirales orales: LAM (n=176, 49%), ETV (n=142, 39%) o una combinación de antivirales orales (n=44, 12%), principalmente LAM + ADV (n=35)<sup>31</sup>.

Casi la mitad (48,6%) de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antiviral en el momento del TOH y 112 (30,9%) eran HBeAg positivo. Tras una mediana de seguimiento post-TOH de 53 meses (límites: 0-112 meses), la tasa de negativización post-TOH del HBsAg y de supresión del ADN VHB a niveles indetectables (<20 UI/mL) a los 8 años post-TOH fue 88% y 98%, respectivamente. No hubo diferencias en las tasas de negativización de HBsAg post-TOH ni de supresión del ADN VHB entre los tres grupos de tratamiento. Sin embargo los pacientes con en profilaxis con LAM tuvieron una tasa de rebote virológico al 3º año post-TOH del 17% en comparación al 7 y 0%, en los pacientes que recibieron combinación de fármacos antivirales y ETV, respectivamente (p<0,001). La mayoría de los casos asociado a resistencia a fármacos.

En las pautas de profilaxis libres de HBIG, basadas únicamente en la utilización de antivirales orales, se plantean las siguientes cuestiones:

#### ¿Qué antiviral debería utilizarse?

Los resultados de los estudios existentes sugieren, con alguna excepción aislada<sup>32</sup>, que las estrategias de profilaxis sin utilización de HBIG sólo se pueden aplicar con garantías si se utilizan antivirales con alta barrera genética a la resistencia como ETV o TDF.

#### ¿Es mejor la utilización de un fármaco único o una combinación de antivirales orales?

Actualmente y dado que los AN de nueva generación tienen una gran potencia antiviral y una barrera genética muy alta no precisan de tratamiento combinado excepto en casos muy particulares.

En el estudio inicial de Fung y cols, no se detectaron mutaciones asociadas a resistencias a ETV después de una mediana de seguimiento de 26 meses post-TOH (30) y este hecho parece mantenerse con seguimiento más prolongados<sup>31</sup>. Es muy probable, por lo tanto, que en la época de los antivirales con barrera genética alta a la resistencia, éstos puedan utilizarse en monoterapia en los esquemas de profilaxis de la hepatitis B recurrente sin HBIG.

#### ¿Pueden recibir todos los pacientes una pauta libre de HBIG o, por el contrario, se debería utilizar una pauta de profilaxis combinada (HBIG + antivirales) en los pacientes con riesgo alto de recidiva?

La decisión de utilizar un esquema profiláctico sin HBIG puede estar más indicada en los pacientes con un riesgo bajo de recurrencia post-TOH (Tabla 1).

En la época actual y con los potentes fármacos antivirales disponibles, muy pocos pacientes deberían ser virémicos el día del TOH. Sin embargo, es posible que el TOH tenga que realizarse antes de conseguir niveles de ADN VHB indetectables en determinadas situaciones clínicas (Hepatocarcinoma, cirrosis descompensada,

insuficiencia hepática aguda grave) o que los pacientes tengan opciones limitadas de tratamiento si fracasa la profilaxis (coinfección delta). Todos estos probablemente deberían recibir una estrategia más conservadora, basada en la administración de HBIG a largo plazo y antivirales orales.

#### ¿Debe redefinirse el concepto de hepatitis B recurrente cuando se utilizan estas pautas de profilaxis?

En la época de los antivirales potentes y esquemas de profilaxis sin HBIG, el HBsAg puede persistir o reaparecer en suero mientras que los niveles de ADN VHB séricos son indetectables y no existe evidencia de hepatitis en el injerto.

Algunos autores sostienen que la reinfección del injerto es universal en los pacientes trasplantados por hepatitis B y que la detección del HBsAg en suero no es un marcador fiable del éxito o fracaso de la profilaxis<sup>30</sup>. Sin embargo, estudios realizados hace muchos años, cuando no se disponía de ningún tipo de profilaxis, ya mostraron que la reinfección del injerto no era universal y que algunos pacientes aclaraban espontáneamente la infección. Los resultados de estudios en los que se ha podido retirar la profilaxis totalmente con éxito en un grupo seleccionado de pacientes, apoyan este hecho. Así pues, la reinfección no ocurre en todos los pacientes y el HBsAg es un marcador útil de reinfección del injerto. Sin embargo, en la época actual de los antivirales potentes, es necesario definir más las consecuencias de la reinfección. El concepto de rebote virológico, recientemente propuesto por Fung y cols<sup>31</sup> es útil a este respecto y debería ser incorporado a estudios futuros que valoren los resultados en pacientes trasplantados por hepatitis B.

## Conclusiones

1. La HBIG ha jugado un papel principal en los esquemas de profilaxis de la hepatitis B recurrente desde su introducción a principio de los años 90.
2. La combinación de HBIG a dosis bajas y antivirales se considera, hoy en día, el estándar de la profilaxis de la hepatitis B recurrente frente al que se deben comparar las nuevas estrategia profilácticas.

Tabla 1. Riesgo de recidiva VHB.

| Riesgo bajo recidiva post-TOH                   | Riesgo Alto recidiva post-TOH           |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Viremia baja/negativa pre-TOH                   | ADN VHB >10 <sup>3</sup> UI/ml/ml       |
| Antígeno e negativo pre-TOH                     | Coinfección VHD<br>Recurrer VHB +VHD    |
| Ausencia de resistencias previas                | Resistencias VHB<br>HIV, Experimentados |
| Coinfección VHB-VHD en TOH por cirrosis por VHB | Paciente no adherente                   |
| Insuficiencia hepática aguda por VHB            |                                         |

3. ETV (excepto en pacientes con resistencia a LAM) o TDF se consideran los antivirales de elección en las pautas de profilaxis en combinación.

4. Es posible la retirada de la HBIG en pacientes con bajo riesgo de recidiva, específicamente los pacientes con niveles de ADN VHB indetectables en el momento del trasplante que muestren buena adherencia al tratamiento antiviral.

5. Las pautas de profilaxis libres de gammaglobulina, basadas únicamente en la administración de fármacos antivirales orales desde el inicio, parecen seguras y eficaces si se utilizan fármacos con barrera genética alta a la resistencia y en pacientes con bajo riesgo basal de hepatitis B recurrente sin opciones limitadas de tratamiento si la profilaxis fracasa.

**Donantes anticore positivo**

El porcentaje de donantes antiHBc positivo en los donantes de injertos hepáticos en España oscila entre el 12% y el 14%. Los injertos antiHBc positivos mantienen la capacidad de transmitir la infección por VHB, de hecho es el principal factor de riesgo para la hepatitis B de novo en pacientes trasplantados, y depende fundamentalmente del estado serológico del receptor en el momento del trasplante y de la presencia de carga viral en el injerto.

Grupos de riesgo en receptores HBsAg negativo (Tabla 2):

- Receptores naïves: No han tenido contacto previo con el virus B. Riesgo alto de infección.

- Receptores antiHBc positivo, antiHBs negativo: Aquellos que han tenido contacto y han perdido antiHBs o no lo han desarrollado. Riesgo intermedio de infección.

- Receptores antiHBs positivo, antiHBc negativo: Aquellos que han sido vacunados. Riesgo intermedio de infección.

- Receptores antiHBc positivo, antiHBs positivo: Aquellos que han tenido contacto con el virus y han desarrollado antiHBs (Serología de infección resuelta). Riesgo bajo de infección.

Sin profilaxis, los receptores naïves tienen un riesgo de desarrollar hepatitis de novo mayor del 40%, este riesgo se reduce

al 10% en los que tienen anticuerpos antiHBs. Los pacientes con antecedentes de infección por el virus B antiHBc (+) sin anticuerpos antiHBs tienen un riesgo de hepatitis de novo similar (13%), mientras el riesgo en los que tienen antiHBs y antiHBc es mínimo (<2%)<sup>2</sup>.

La presencia aislada de antiHBs positivo en el receptor disminuye pero no elimina de forma completa el riesgo de hepatitis B de novo. Este riesgo podría variar en función del título de antiHBs, pero de nuevo los datos son insuficientes. El título de antiHBs necesario para eliminar este riesgo no está claro. Se ha sugerido que podría estar en torno a 200 UI/mL aunque esto no ha sido convenientemente validado.

Además del título de antiHBs en el momento del trasplante, es importante su evolución, pues la pérdida de los antiHBs no es un hecho inusual tras el mismo. Tampoco la presencia de antiHBs en el donante con antiHBc afecta la frecuencia de transmisión, de modo que no se ha encontrado diferencia significativa en el riesgo de donantes únicamente antiHBc o también con antiHBs.

Aunque los datos son escasos y los seguimientos de los pacientes muy variables, la aparición de hepatitis B de novo puede ser tan tardía como 6-7 años después del trasplante.

**· 3.1 Profilaxis con Inmunoglobulina en monoterapia**

En la revisión de Cholangitis y cols<sup>37</sup> analizan 8 estudios con un seguimiento medio de 31 meses. La hepatitis B de novo ocurrió en 18 casos de 96 seguidos (18,7%) frente a 47,8% sin profilaxis. De esos 18 casos, 5 habían suspendido la HBIG y otros dos tenían niveles < 50 UI/ml. En 11 casos que recibieron HBIG, en los que se desconocía el estado del receptor, no se desarrolló el virus. La monoterapia HBIG previno la Hepatitis B de novo en 22 y 12 receptores que eran positivos para antiHBs o antiHBc únicamente. El único caso de receptor antiHBs positivo que adquirió hepatitis B de novo había desarrollado una mutación frente al determinante “a” del antígeno de superficie. La terapia combinada no fue más eficaz en este grupo.

En esta revisión parece que HBIG en monoterapia fue muy eficaz en pacientes de riesgo intermedio o bajo y menos en pacientes naïves de alto riesgo.

En la revisión de Pan JJ<sup>38</sup> con el uso de profilaxis con monoterapia con HBIG, la hepatitis B de novo disminuyó significativamente, reduciendo la incidencia del 62,2% al 28% en receptores naïves o población de “riesgo alto” mientras que en los de riesgo intermedio y bajo no se produjo ningún caso.

Tabla 2. Grupos de riesgo en receptores HBsAg.negativo.

|                | Naive   | AntiHBc +<br>AntiHBs - | AntiHBc +<br>AntiHBs + | AntiHBc –<br>AntiHBs + |
|----------------|---------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Sin profilaxis | > 40%   | 13%                    | <2%                    | 10%                    |
| Con profilaxis | 12%     | <4%                    | <2%                    | <2%                    |
|                | R. Alto | R. Intermedio          | R. bajo                | R. Intermedio          |

Otra vez se demuestra su gran eficacia entre pacientes con riesgo intermedio o bajo en que no se produjo ningún caso y su menor eficacia en pacientes naives.

La revisión de Saab<sup>39</sup> encuentra resultados superponibles.

### • 3.2 Terapia combinada con inmunoglobulina y AN

No hubo ningún caso de hepatitis entre 43 receptores naives tratados con terapia de combinación, frente a 17 de 63 (27%) y 23 de 82 (28%) entre los que recibieron monoterapia con HBIG analizados en la revisiones de Cholangitis<sup>37</sup> y de Pan JJ<sup>38</sup>. La posibilidad de niveles de título de antiHBs bajos, o el desarrollo de mutantes de escape al antígeno de superficie puede explicar la ineficacia de la monoterapia IgG en este grupo de receptores<sup>40</sup>.

Entre los receptores con positividad para ambos anticuerpos, pacientes con “bajo riesgo”, la HBIG parece ser tan eficaz como la terapia de combinación.

En resumen, la monoterapia HBIG parece ser equivalente a la combinación, especialmente en pacientes con riesgo bajo o con riesgo intermedio.

### • 3.3 Profilaxis con AN en monoterapia

Los resultados de todas las revisiones existentes son muy parecidos<sup>38, 41-46</sup> y apoyan que la HBIG puede no ser necesaria como parte del tratamiento profiláctico de la hepatitis B de novo.

En una revisión reciente de Saab y cols<sup>39</sup> que compara la eficacia de la profilaxis con LAM frente a la profilaxis con HBIG + LAM, se describe una incidencia de hepatitis de novo del 2,7 % en pacientes que únicamente recibían LAM, frente a 3,6% en pacientes con terapia de combinación. Otros estudios posteriores con experiencias de un único centro en que se utiliza profilaxis con LAM u otro análogo encuentran resultados semejantes.

El estudio de Yprac<sup>47</sup>, solo identifica un caso de hepatitis B de novo entre 18 receptores de donantes vivos antiHBc positivo, con un seguimiento de 18,7 meses<sup>6, 48</sup> (el paciente había suspendido la LAM previamente y era naive pre-trasplante). De los 18 pacientes, 9 presentaban infección pasada, 6 eran naives, 2 tenían antiHBc y uno antiHBs pre-trasplante.

Chang<sup>48</sup>, en una serie de 119 pacientes HBsAg negativos que recibieron un injerto antiHBc positivo, describe que 62 recibieron profilaxis únicamente con LAM, 33 con ADV, 3 con TDF y 1 con ETV. Entre los 62 que recibieron LAM como profilaxis 5 desarrollaron hepatitis B de novo (tres de ellos eran naives antes del TOH). Entre los 33 que recibieron ADV, 5 desarrollaron hepatitis de novo (15%). Por el contrario ninguno de los 3 que recibieron TDF ni el paciente que recibió ETV desarrollo hepatitis B de novo. Este mismo autor<sup>49</sup>, en un estudio prospectivo en 16 pacientes, sobre la eficacia de la profilaxis con ADV 10 mg/día desde el inmediato post-trasplante, y en un seguimiento medio de 1,8 años (1-2,6 años), sólo encuentra un caso de hepatitis B de novo en un paciente naive pre trasplante de los 7 naives del grupo. La hepatitis apareció a los 52 meses de seguimiento. Del resto de los pacientes, 5 de 10 (50%) que fueron antiHBs negativos antes del trasplante desarrollaron

anticuerpos después (3 de ellos habían sido vacunados, o antes, o después del trasplante). Igualmente entre los 8 pacientes antiHBc negativo pre-trasplante 4 (50%) presentaron antiHBc de forma transitoria después del trasplante. En ningún caso se encontró ADN VHB en sangre a lo largo del seguimiento. Esto sugiere una infección subclínica y el riesgo de desarrollar hepatitis B de novo en el futuro<sup>49</sup>.

Por último en un estudio de Chotiyaputta W<sup>50</sup>, se estudia a 20 pacientes, de los que 18 recibieron análogos de nucleósidos (10 LAM y 8 ETV) y ninguno desarrolló hepatitis de novo en un seguimiento de 32 meses.

En la revisión de Cholangitis y cols<sup>37</sup> y de de Pan JJ<sup>38</sup>, independientemente del estado serológico de los receptores solo el 2,6-2,7 % de ellos desarrolló hepatitis B de novo (en dos pacientes, y en ambos debido a no cumplimiento del tratamiento) En el único caso descrito entre receptores naive, la infección ocurrió después de suspender la lamivudina.

Estos datos apoyan que la HBIG puede no ser necesaria como parte del tratamiento profiláctico de la hepatitis de novo y que los AN tienen la misma eficacia que la combinación con HBIG y es mucho más barata y cómoda para los pacientes.

La LAM parece un fármaco con suficiente eficacia en la profilaxis, aunque se han descrito resistencias incluso después de 3 años de su uso en monoterapia<sup>51-53</sup>. Para evitar el problema de resistencias a la LAM se pueden utilizar análogos con mayor barrera genética a la resistencia, como el TDF o ETV, que han demostrado total eficacia en los escasos estudios realizados.

## Conclusiones

1. La incidencia de hepatitis B de novo en receptores HBsAg negativos de donantes antiHBc positivos es alta sin profilaxis y está en relación con el estado serológico del receptor frente al VHB. Además la presencia aislada de antiHBs positivo en el receptor disminuye pero no elimina de forma completa el riesgo de hepatitis B de novo
2. Los receptores con antiHBc y antiHBs positivos tienen un bajo riesgo con y sin profilaxis, por lo que este grupo de pacientes no la precisaría. En ellos sería suficiente planear controles periódicos post-trasplante y tratamiento inmediato con análogos de alta barrera genética en caso de aparición de hepatitis B.
3. En el resto de los grupos de receptores (naives, antiHBc o antiHBs aislados) la profilaxis con AN en monoterapia o en combinación con HBIG disminuye la incidencia y deben recibir profilaxis desde el inmediato post-trasplante. Lo más utilizado es LAM en monoterapia.
4. Si el ADN del VHB en el donante es positivo en suero o en biopsia, la profilaxis sería desde el inicio con un análogo de alta barrera a resistencia.

5. Por tanto con la profilaxis adecuada los injertos de donantes antiHBc positivos no se considerarán injertos de riesgo y se utilizarán en función de la gravedad del receptor, sin tener en cuenta el perfil serológico del receptor.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Villamil F, Cairo Fernando. Solid Organ Transplantation and hepatitis B Virus. *Clinical Liver disease* 2013;2(1):30-40.
- 2.- D'Avola D, Herrero J.I. Profilaxis y tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B en relación con el trasplante hepático. *Revista española de enfermedades digestivas* 2011;103(3):142-149
- 3.- Pascasio Acevedo J.M. Prevención de la infección por el virus de la hepatitis B en el trasplante hepático y renal. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(3):60-6
- 4.- Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, Ring J, Jeffrey GP, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology*. 2007;132(3):931-7
- 5.- Zheng S, Chen Y, Liang T, Lu A, Wang W, Shen Y, et al. Prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation using lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B Immunoglobulin prophylaxis. *Liver Transpl*. 2006;12(2):253-8.
- 6.- Marzano A, Gaia S, Ghisetti V, Carenzi S, Premoli A, Debernardi-Venon W, et al. Viral load at the time of liver transplantation and risk of hepatitis B virus recurrence. *Liver Transpl*. 2005;11(4):402-9.
- 7.- Fontana RJ, Keeffe EB, Carey W, Fried M, Reddy R, Kowdley KV, et al. Effect of lamivudine treatment on survival of 309 North American patients awaiting liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl*. 2002;8(5):433-9.
- 8.- Perrillo RP, Wright T, Rakela J, Levy G, Schiff E, Gish R, et al. A multicenter United States-Canadian trial to assess lamivudine monotherapy before and after liver transplantation for chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2001;33(2):424-32.
- 9.- Limquiaco JL, Wong J, Wong VW, Wong GL, Tse CH, Chan HY, et al. Lamivudine monoprohylaxis and adefovir salvage for liver transplantation in chronic hepatitis B: a seven-year follow-up study. *J Med Virol*. 2009;81(2):224-9.
- 10.- Schiff E, Lai CL, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: final long-term results. *Liver Transpl*. 2007;13(3):349-60.
- 11.- Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis GV. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis b virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl*. 2011;17(10):1176-90.
- 12.- Xi ZF, Xia Q, Zhang JJ, Chen XS, Han LZ, Wang X, et al. The role of entecavir in preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation. *J Dig Dis*. 2009;10(4):321-7.
- 13.- Degertekin B, Han SH, Keeffe EB, Schiff ER, Luketic VA, Brown Jr RS, et al. Impact of Virologic Breakthrough and HBIG Regimen on Hepatitis B Recurrence After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2010; 10: 1823-33.
- 14.- Jiménez-Pérez M, Sáez-Gómez AB, Mongil Poce L, Lozano-Rey JM, de la Cruz-Lombardo J, Rodrigo-López JM. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir for prophylaxis and treatment of hepatitis B recurrence post-liver transplant. *Transplantation proceedings*. 2010;42(8):3167-8.
- 15.- Ishigami M, Onishi Y, Ito T, Katano Y, Ito A, Hirooka Y, et al. Anti-hepatitis B surface immunoglobulin reduction in early postoperative period after liver transplantation in hepatitis B virus-positive patients. *Hepatol Res*. 2011;41(12):1189-98.
- 16.- Cai CJ, Lu MQ, Chen YH, Zhao H, Li MR, Chen GH. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(2):208-15.
- 17.- Cai CJ, Lu MQ, Chen YH, Zhao H, Li MR, Chen GH. Clinical study on prevention of HBV re-infection by entecavir after liver transplantation. *Clin Transplant*. 2012;26(2):208-15.
- 18.- Kim YK, Kim SH, Lee SD, Park SJ. Clinical outcomes and risk factors of hepatitis B virus recurrence in patients who received prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin following liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(8):3052-6.
- 19.- Lee S, Kwon CH, Moon HH, Kim TS, Roh Y, Song S, et al. Antiviral treatment for hepatitis B virus recurrence following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2013;27(5):E597-604.
- 20.- Na GH, Kim DG, Han JH, Kim EY, Lee SH, Hong TH, et al. Prevention and Risk Factors of Hepatitis B Recurrence after Living Donor Liver Transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013. doi: 10.1111/jgh.12403.
- 21.- Perrillo R, Buti M, Durand F, Charlton M, Gadano A, Cantisani G, et al. Entecavir and hepatitis B immune globulin in patients undergoing liver transplantation for chronic hepatitis B. *Liver Transpl*. 2013;19(8):887-95.
- 22.- Ueda Y, Marusawa H, Kaido T, Ogura Y, Ogawa K, Yoshizawa A, et al. Efficacy and safety of prophylaxis with entecavir and hepatitis B immunoglobulin in preventing hepatitis B recurrence after living-donor liver transplantation. *Hepatol Res*. 2013;43(1):67-71.
- 23.- Cholongitas E, Papatheodoridis GV. High Genetic Barrier Nucleos(t)ide Analogue(s) for Prophylaxis From Hepatitis B Virus Recurrence After Liver Transplantation: A Systematic Review. *Am J Transplant*. 2013;13(2):353-62.
- 24.- Angus PW, Patterson SJ, Strasser SJ, McCaughan GW, Gane E. A randomized study of adefovir dipivoxil in place of HBIG in combination with lamivudine as post-liver transplantation hepatitis B prophylaxis. *Hepatology*. 2008;48(5):1460-6.

- 25.- Roche B, Feray C, Gigou M, Roque-Afonso AM, Arulnaden JL, Delvart V, et al. HBV DNA persistence 10 years after liver transplantation despite successful anti-HBs passive immunoprophylaxis. *Hepatology*. 2003;38(1):86-95.
- 26.- Hussain M, Soldevila-Pico C, Emre S, Luketic V, Lok AS. Presence of intrahepatic (total and ccc) HBV DNA is not predictive of HBV recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13(8):1137-44.
- 27.- Freshwater DA, Dudley T, Cane P, Mutimer DJ. Viral persistence after liver transplantation for hepatitis B virus: a cross-sectional study. *Transplantation*. 2008;85(8):1105-11.
- 28.- Coffin CS, Mulrooney-Cousins PM, van Marle G, Roberts JP, Michalak TI, Terrault NA. Hepatitis B virus quasispecies in hepatic and extrahepatic viral reservoirs in liver transplant recipients on prophylactic therapy. *Liver Transpl*. 2011;17(8):955-62.
- 29.- Lenci I, Tisone G, Di Paolo D, Marcuccilli F, Tariciotti L, Ciotti M, et al. Safety of complete and sustained prophylaxis withdrawal in patients liver-transplanted for HBV-related cirrhosis at low risk of HBV recurrence. *J Hepatol*. 2011;55(3):587-93.
- 30.- Fung J, Cheung C, Chan SC, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Entecavir monotherapy is effective in suppressing hepatitis B virus after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1212-9.
- 31.- Fung J, Chan SC, Cheung C, Yuen MF, Chok KS, Sharr W, et al. Oral nucleoside/nucleotide analogs without hepatitis B immune globulin after liver transplantation for hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(6):942-8.
- 32.- Gane EJ, Patterson S, Strasser SI, McCaughan GW, Angus PW. Combination of lamivudine and adefovir without hepatitis B immune globulin is safe and effective prophylaxis against hepatitis B virus recurrence in hepatitis B surface antigen-positive liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2013;19(3):268-74.
- 33.- Loomba R, Rowley AK, Wesley R, Smith KG, Liang TJ, Pucino F, et al. Hepatitis B immunoglobulin and Lamivudine improve hepatitis B-related outcomes after liver transplantation: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(6):696-700.
- 34.- Rao W, Wu X, Xiu D. Lamivudine or lamivudine combined with hepatitis B immunoglobulin in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation: a meta-analysis. *Transpl Int*. 2009;22(4):387-94.
- 35.- Katz LH, Paul M, Guy DG, Tur-Kaspa R. Prevention of recurrent hepatitis B virus infection after liver transplantation: hepatitis B immunoglobulin, antiviral drugs, or both? Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(4):292-308.
- 36.- Chen J, Yi L, Jia JD, Ma H, You H. Hepatitis B immunoglobulins and/or lamivudine for preventing hepatitis B recurrence after liver transplantation: a systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(5):872-9.
- 37.- Evangelos Cholongitas<sup>1</sup>, George V. Papatheodoridis<sup>2,\*</sup>, Andrew K. Burroughs<sup>1</sup> Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *Journal of Hepatology* 2010 vol. 52; 272–279).
- 38.- Pan JJ, Thosani N, Machicao VI, Fallon MB. Current use of hepatitis B immune globulin for prevention of de novo hepatitis B in recipients receiving anti-HBc-positive livers. *Hepatol Int*. 2011 Jun;5(2):635-43.
- 39.- Pan JJ, Thosani N, Machicao VI, Fallon MB. Current use of hepatitis B immune globulin for prevention of de novo hepatitis B in recipients receiving anti-HBc-positive livers. *Hepatol Int*. 2011 Jun;5(2):635-43.
- 40.- Yoshida EM, Ramji A, Erb SR, Davis JE, Steinbrecher UP, Sherlock CH, et al. De novo acute hepatitis B infection in a previously vaccinated liver transplant recipient due to a strain of HBV with a Met 133 Thr mutation in the "a" determinant. *Liver* 2000;20(5):411–414
- 41.- Chen YS, Wang CC, de Villa VH, Wang SH, Cheng YF, Huang TL, et al. Prevention of de novo hepatitis B virus infection in living donor liver transplantation using hepatitis B core antibody positive donors. *Clin Transpl* 2002;16(6):405–409
- 42.- Pan JJ, Oh SH, Soldevila-Pico C, Nelson DR, Liu C (2010) Low prevalence of HBV DNA in the liver allograft from anti-HBcpositive donors: a single-center experience. *Clin Transplant* :164-1702011;25
- 43.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 44.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 45.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 46.- Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation* 2003;75(8):1179–1186
- 47.- Yaprak O, Dayangac M, Balci D, Demirbas T, Yuzer Y, Tokat Y. Use of livers from hepatitis B core antibody positive donors in living donor liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2010 Sep-Oct;57(102-103):1268-71
- 48.- Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Stiles JB, Rosenthal-Cogan L, Brubaker WD, Guarrera JV, Emond JC, Brown RS Jr. Prevention of de novo hepatitis B in recipients of core antibody-positive livers with lamivudine and other nucleos(t)ides: a 12-year experience. *Transplantation*. 2013 Apr 15;95(7):960-5
- 49.- Chang MS, Olsen SK, Pichardo EM, Heese S, Stiles JB, Abdelmessih R, Verna EC, Guarrera JV, Emond JC, Brown RS Jr. Prevention of de novo hepatitis B with adefovir dipivoxil in recipients of liver grafts from hepatitis B core antibody-positive donors. *Liver Transpl*. 2012 Jul;18(7):834-8

50.- Watcharasak Chotiyaputta; Shawn J Pelletier; Robert J Fontana, Anna S F Lok. Long term efficacy of nucleoside monotherapy in preventing HBV infection in HBsAg-negative recipients of anti-HBc positive donor livers. *Hepatology*. 2010;4:707-715.

51.- Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant* 2006;6:1077-1083

52.- Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant* 2006;6:1077-1083

53.- Yen RD, Bonatti H, Mendez J, Aranda-Michel J, Satyanarayana R, Dickson RC. Case report of lamivudine-resistant hepatitis B virus infection post liver transplantation from a hepatitis B core antibody donor. *Am J Transplant* 2006;6:1077-1083.

# 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

# PÉRDIDA PONDERAL COMO FACTOR ASOCIADO DE INVAGINACIÓN COLOCOLÓNICA POR LIPOMA GIGANTE

Y. González-Amores, B. Ferreiro-Argüelles, J. Calle-Calle, S. Hernando-Rebollar, M. Jiménez-Moreno, E.V. Perdices-López, A. Ortega-Alonso, A. Casado-Bernabeu, R.J. Andrade-Bellido

Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

## Resumen

La invaginación intestinal es una causa infrecuente de obstrucción intestinal en el adulto. Más infrecuente es su aparición en una localización que no comprometa asas de intestino delgado, o sobre un lipoma gigante. Presentamos un caso en el que además de todos estos factores, los cuadros de suboclusión intestinal fueron intermitentes y en el que la pérdida ponderal previa es propuesta como un factor desencadenante.

**Palabras clave:** Lipoma colónico. Intususcepción. Obstrucción intestinal. Pérdida ponderal.

## Abstract

Intussusception is a rare cause of intestinal obstruction in adults. Its occurrence is even rarer if it does not involve small bowel loops or is caused by a giant lipoma. We report a case in which, in addition to all these factors, the episodes of partial bowel obstruction were intermittent and in which the previous weight loss could be a triggering factor for intussusception.

**Keywords:** Colonic lipoma. Intussusception. Intestinal obstruction. Weight loss.

### CORRESPONDENCIA

Yolanda González Amores  
yolanda\_gonzalez4@hotmail.com

## Caso clínico

Los lipomas son los tumores benignos gastrointestinales más frecuentes, predominando en colon derecho y en mujeres, con una mayor incidencia entre la 5ª-6ª década de la vida. Generalmente son de pequeño tamaño y asintomáticos, aunque cuando sobrepasan los 4 cm, en un 75% de las ocasiones dan síntomas tales como sangrado gastrointestinal, dolor abdominal o alteraciones del hábito intestinal.

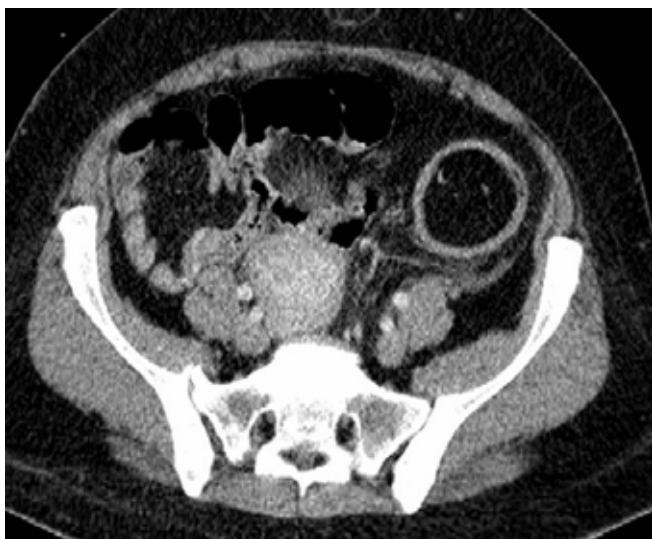
La invaginación es una causa infrecuente de obstrucción en el adulto (1%), sólo un 20% acontecen sobre colon, pues habitualmente se dan sobre asas de intestino delgado o ileocólicas. Suelen asociarse a una lesión orgánica y limitarse a un segmento del colon<sup>1</sup>.

Se han descrito casos en la literatura de lipomas gigantes causantes de obstrucción intestinal aguda por invaginación como forma clínica de debut<sup>2</sup> y pérdida ponderal secundaria a cuadros suboclusivos<sup>3,4</sup>, pero no así que la pérdida ponderal previa sea un factor asociado o desencadenante de este tipo de cuadro, como es el caso que nos ocupa.

Se trata de una mujer de 38 años con antecedentes de hipotiroidismo, cesárea y colocación de balón intragástrico por obesidad mórbida 5 meses antes, con pérdida ponderal posterior de 28 kg.

Acude a urgencias por un cuadro de estreñimiento, distensión abdominal y náuseas. Asimismo, refería tres episodios previos con las características descritas en la semana anterior con resolución espontánea.

A la exploración presentaba un abdomen distendido y timpanizado, doloroso de forma difusa y sin signos de irritación

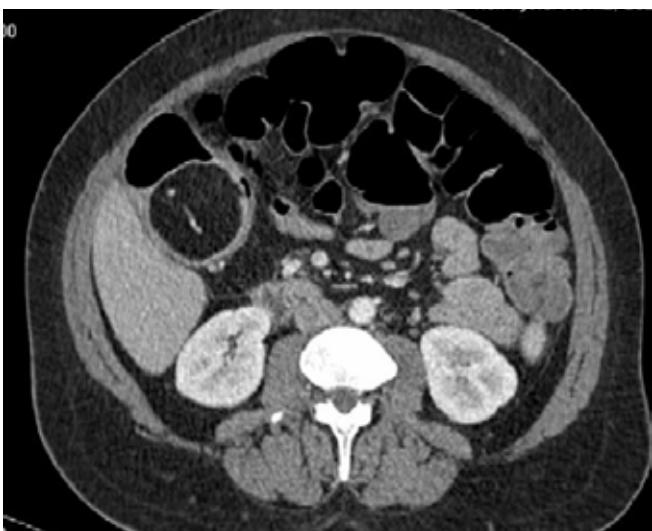


**Figura 1**

Masa ovalada de densidad grasa situada en colon descendente-sigma, que ocupa toda la luz.

peritoneal. Un TAC urgente mostró una invaginación colónica que se extendía hasta sigma (Figura 1).

Tras valoración por el servicio quirúrgico, que descartó la necesidad de cirugía urgente se realiza una colonoscopia sin preparación que identificó una gran masa excrecente polipoidea a 40 cm de margen anal, que ocluía la luz del sigma por completo. Se cursa ingreso de la paciente y ante la mejoría clínica con tratamiento conservador, se realiza una segunda colonoscopia que objetiva una gran masa de aproximadamente 4 cm, oval, lisa, con mucosa de características normales, excepto en una pequeña zona ulcerada superficial con fibrina, localizada en zona teórica de ángulo hepático del colon. Se realiza tatuaje endoscópico de la misma. Ante la discrepancia en la localización de la lesión por endoscopia se solicita un segundo TAC que muestra dicha lesión, de densidad grasa y 5 cm de diámetro, en ángulo hepático, sin alteraciones en colon descendente y sigma (Figura 2).



**Figura 2**

Masa de densidad grasa de 5 cm en ángulo hepático.

Se intervino de forma programada, realizándose una sección a nivel de ileon terminal y de colon transverso con anastomosis laterolateral de ileon sobre transverso, al confirmarse la existencia de una gran tumoración en ángulo hepático. Llamaba la atención durante la intervención, una marcada desparietalización de colon ascendente con hiperlaxitud de tejidos.

El estudio anatomopatológico posterior confirmó que la tumoración era un lipoma submucoso pediculado de 3x3x9.5 cm con mucosa supraadyacente ulcerada.

El diagnóstico definitivo se obtuvo por anatomía patológica, siendo la TAC la prueba de elección para la aproximación diagnóstica previa a la cirugía, si bien no proporciona un diagnóstico de seguridad.

Proponemos en este caso la pérdida ponderal severa como la causa de la hiperlaxitud de los tejidos abdominales, que pudo dar lugar a una hipermovilidad de asas de colon ascendente dentro de la cavidad abdominal, lo que permitió que el lipoma pudiera invaginarse desde ángulo hepático hasta sigma y posteriormente volver a su posición inicial como demuestran las pruebas complementarias, causando los cuadros pseudooclusivos de la paciente.

Cabe destacar la rareza del caso, pues la invaginación es una causa infrecuente de obstrucción intestinal en el adulto, o que la causa subyacente sea un lipoma gigante. Suele darse cuando los lipomas son pediculados, como en esta ocasión, aunque éstos tampoco son habituales<sup>5</sup>. También es atípica la localización, ya que los lugares más frecuentes de presentación de la invaginación son enteroentérica e ileocólica, siendo la colo-colónica la forma más infrecuente y la acontecida en este caso, pues no es habitual en la literatura de dicho proceso que no estén involucrados segmentos de intestino delgado, la causa subyacente (un lipoma gigante), la presentación intermitente de los cuadros suboclusivos y la pérdida ponderal previa como causa desencadenante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. L. Mancebo Aragonese, I. Moral Cebrián, A. Castaño Pascual. Invaginación intestinal en el adulto. *Emergencias* 2005; 17:87-90.
2. Ongom PA, Wabinga H, Lukande RL. A 'giant' intraluminal lipoma presenting with intussusception in an adult: a case report. *J Med Case Rep*. 2012 Oct 29;6(1):370.
3. Kuzmich S, Connelly JP, Howlett DC, Kuzmich T, Basit R, Doctor C. Ileocolocolic intussusception secondary to a submucosal lipoma: an unusual cause of intermittent abdominal pain in a 62-year-old woman. *J Clin Ultrasound*. 2010 Jan; 38 (1):48-51.
4. Watson NA, Bisset RA. Case report: intussusception--a cause of chronic abdominal symptoms and weight loss. *Clin Radiol*. 1994 Oct. 49 (10):723-6.
5. Mouaqit O, Hasnai H, Oussadem A, Maazaz K, Amarti A, Ait Taleb K. Pedunculated lipoma causing colo-colonic intussusception: a rare case. *BMC Surgery* 2013;13:51.

# ENFERMEDAD DE CAROLI: A PROPÓSITO DE DOS CASOS.

A. Barrientos-Delgado, M. Florido-García, M. del Moral-Martínez, F.J. Casado-Caballero

Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

## Resumen

### Fundamento y objetivo

La enfermedad de Caroli (EC) es una entidad congénita caracterizada por la presencia de dilataciones segmentarias multifocales de las vías biliares intrahepáticas. Clínicamente se manifiesta en edades jóvenes en forma de colangitis recurrente, hepatolitiasis y abscesos hepáticos, aunque existen muchos casos asintomáticos.

### Pacientes y método

Presentamos dos casos de EC que debutaron como pancreatitis y colangitis aguda.

### Resultados

El diagnóstico final se estableció mediante pruebas de imagen, en la que tiene un especial interés la resonancia magnética (RM).

### Conclusiones

A pesar de lo poco frecuente de esta enfermedad, es importante tenerla en cuenta a la hora de realizar un diagnóstico diferencial de colangitis recurrente. Una vez diagnosticado, se debe individualizar el tratamiento.

**Palabras clave:** Enfermedad Caroli, hepatolitiasis, colangitis.

### CORRESPONDENCIA

Andrés Barrientos Delgado  
andres.bardel@hotmail.com

## Abstract

### Background and objective

Caroli disease (CD) is a congenital condition characterized by the presence of multifocal segmental dilatation of the intrahepatic biliary tracts. Clinically it manifests in younger ages as recurrent cholangitis, hepatolithiasis and liver abscesses, although there are many asymptomatic cases.

### Patients and method

We report two cases of CD which debuted as acute pancreatitis and cholangitis.

### Results

The final diagnosis of CD was established by imaging, magnetic resonance imaging (MRI) being of special interest.

### Conclusion

Despite the rarity of this disease, it is important to keep it in mind when making a differential diagnosis of recurrent cholangitis. Once diagnosed, treatment must be individualized.

**Keywords:** Caroli disease, hepatolithiasis, cholangitis.

## Introducción

La enfermedad de Caroli se caracteriza por la dilatación quística o sacular de las vías biliares intrahepáticas, sin afectación extrahepática, y suele asociarse con enfermedad quística renal. Otra variante, el síndrome de Caroli (SD), asocia fibrosis hepática congénita y puede desarrollar hipertensión portal<sup>1</sup>. Clínicamente se manifiesta en edades jóvenes en forma de colangitis recurrente, hepatolitiasis y abscesos hepáticos, aunque existen muchos

casos asintomáticos<sup>2</sup>. A continuación describimos dos casos que debutaron como colangitis y pancreatitis aguda, respectivamente.

### Caso 1

Varón de 41 años con antecedentes de colecistectomía, apendicectomía y herniorrafia inguinal derecha. Ingresa por cuadro de dolor abdominal localizado en epigastrio, fijo, que empeora con la ingesta, acompañado de vómitos de cuatro días de evolución. Asimismo, asocia sensación distérmica, coluria e ictericia de piel y mucosas. No refiere prurito, alteración del hábito intestinal ni otra sintomatología añadida. En la exploración física destaca abdomen blando y depresible, doloroso a la palpación profunda en epigastrio, sin signos de peritonismo, hepatomegalia blanda a expensas de lóbulo hepático izquierdo de 2 cm, varias cicatrices quirúrgicas.

En el análisis de sangre, presenta Bilirrubina total de 4,68 mg/dl, con B. Directa de 3 mg/dl, GPT 123 UI/l, GGT 312 UI/l, FA 135 UI/l, PCR 10,44 mg/dl, con hemograma y coagulación con parámetros dentro de la normalidad.

Se realiza ecografía de abdomen y tomografía computarizada (TC) con contraste intravenoso, apreciando múltiples lesiones hipodensas de aspecto quístico a nivel hepático, la mayor de ellas de 4 cm de diámetro, alguna de ellas con nódulos hiperdensos en su interior sin modificaciones tras la administración de contraste, hepatomegalia izquierda, dilatación de vía biliar intrahepática con extrahepática normal. Colecistectomía. Los riñones eran de tamaño y morfología dentro de la normalidad y el bazo en el límite superior de normalidad.



**Figura 1**

La ColangioRM muestra dilataciones saculares intrahepáticas comunicadas con la vía biliar con un colédoco normal.

La serología viral (VHA, VHB, VHC, y VIH), de hidatidosis y el estudio de autoinmunidad (ANA, AMA, anti-LKM, anti-músculo liso) fueron negativos. Las inmunoglobulinas (Ig G, Ig A, Ig M) fueron normales.

En la Resonancia magnética (RM) abdominal y ColangioRM destacan (Figura 1) dilataciones saculares intrahepáticas que en fase excretora parecen comunicar con la vía biliar, con presencia de imágenes de defecto de repleción en algunas dilataciones que se muestran hiperintensas en pT1, sugerentes de cálculos de bilirrubinato. No existe dilatación de la vía biliar extrahepática. Hígado con aumento de tamaño, sobre todo a expensas del lóbulo hepático izquierdo. Se visualiza esplenomegalia y páncreas de aspecto normal. Los hallazgos eran sugestivos de Enfermedad de Caroli sin datos definitivos de fibrosis hepática asociada.

Tras tratamiento antibiótico con Ciprofloxacino, el paciente evolucionó de forma favorable, descendiendo las cifras de bilirrubina. Al alta se pautó tratamiento con Ciprofloxacino y Ácido urosdeoxicólico, quedado pendiente de revisión en consulta.

### Caso 2

Mujer de 68 años con antecedentes de Hipertensión arterial, Diabetes mellitus tipo 2, retinopatía diabética y glaucoma. Ingresada previamente por dos episodios de pancreatitis aguda, por lo que había sido colecistectomizada. En tratamiento con antidiabéticos orales y antihipertensivos. Acude al servicio de Urgencias por dolor epigástrico intenso y continuo, posprandial, con irradiación hacia la espalda, de 36 horas de evolución. Asocia vómitos biliosos, junto con ictericia mucocutánea y tinte icterico conjuntival. No refiere fiebre asociada. En la exploración, presenta dolor en epigastrio e hipocondrio derecho a la palpación, sin signos de peritonismo ni organomegalias palpables.

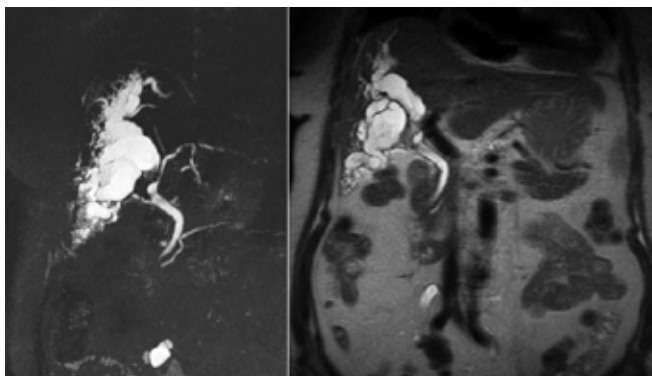
Entre los parámetros bioquímicos destaca Bilirrubina total 5.02 mg/dl, B. directa 4.28 mg/dl, GPT 568 UI/l, GGT 537 UI/l, FA 125 UI/l, LDH 1210, Amilasa 3429, y PCR 0.67. En el hemograma presenta 16200 leucocitos con neutrofilia del 92%.

Se realiza ecografía urgente, observándose una formación quística irregular con calcificaciones en su interior, con dilatación segmentaria de la vía biliar en dicha zona.

En la ColangioRM (Figura 2) se aprecia que la vía biliar común llega a medir aprox. 9 mm de diámetro en la zona del hilio, con defecto de repleción de colédoco distal de aprox. 4 mm sugestivo de litiasis, gran dilatación focal de conductos biliares de segmentos V-VIII con litiasis en su interior y estenosis proximal y ligera estenosis en vía biliar izquierda.

Se decide realizar CPRE, canulando ambas vías biliares y se realiza colangiografía con contraste a presión, sin apreciarse salida de contraste ni visualizando las imágenes de la RM. Se realiza papilotomía y con el balón se extrae barro biliar y un cálculo de 3 mm.

Dado los hallazgos de CRM y CPRE, se concluye que debe existir una estenosis segmentaria del árbol biliar intrahepático derecho.



**Figura 2**

ColangiografíaRM: Gran dilatación focal de conductos biliares de segmentos V-VIII con litiasis en su interior.

La paciente evolucionó favorablemente con buena respuesta clínica y analítica. Tres semanas después, reingresa por nuevo cuadro de colangitis aguda, en el contexto de EC. Se realiza nueva RM sin cambios respecto a la anterior.

Actualmente la paciente realiza antibioterapia profiláctica, una semana al mes, con Ciprofloxacino. Se ha planteado la posibilidad de tratamiento quirúrgico si se repitiera el cuadro de colangitis aguda

## Discusión

La patogenia molecular de la EC es desconocida, aunque se ha descrito una base genética de transmisión autosómica recesiva. Se ha englobado dentro de las enfermedades fibroquísticas hepáticas, expresión de un mismo trastorno a nivel de los cilios de la membrana celular, entre las que también se encuentran la poliquistosis hepática y la fibrosis hepática congénita<sup>3</sup>. Se ha propuesto una malformación de la placa ductal durante la embriogénesis, que consiste en una interrupción del normal desarrollo del tracto portal y estructuras ductales biliares de gran calibre a partir de las células hepáticas precursoras. Se asocia a la persistencia de las estructuras biliares embrionarias, fibrosis y dilatación ductal<sup>2</sup>. El remodelado de la placa ductal comienza en el hilio y se extiende a la periferia, por lo que hay un espectro de alteraciones morfológicas que depende del nivel en el que se altera el desarrollo embrionario. Así, los quistes hepáticos aislados en la enfermedad hepática poliquística se formarían como consecuencia de la afectación de la periferia del sistema biliar<sup>4</sup>.

Se ha descrito una alteración de la fibrocistina en este conjunto de ciliopatías, que abarcan enfermedades quísticas hepáticas y renales; una proteína codificada por el gen de la enfermedad poliquística renal y hepática (PKHD1), localizado en el cromosoma 6 (6p21-p12)<sup>5</sup>.

La enfermedad puede permanecer silente durante años y manifestarse en la edad adulta. La sintomatología clínica depende de la edad de presentación y de la afectación hepática y/o renal<sup>2</sup>. La

dilatación sacular o fusiforme de los conductos biliares predispone al estancamiento de la bilis y, posteriormente, a la formación de barro biliar y litiasis intraductal<sup>1</sup>. La colangitis bacteriana es la forma de presentación más frecuente, pudiendo complicarse con sepsis y formación de abscesos hepáticos. Como consecuencia de la obstrucción biliar puede desarrollarse una cirrosis biliar secundaria. Hasta en un 14% se ha descrito el riesgo de colangiocarcinoma en la EC, como consecuencia de procesos inflamatorios de repetición<sup>6</sup>.

En el SD, asocia fibrosis hepática congénita y, además, se suman además las consecuencias producidas por la hipertensión portal, como ascitis y hemorragia por varices esofágicas<sup>7</sup>.

El diagnóstico de la EC se establece mediante técnicas imagen, tales como la ecografía o la TC, aunque la técnica de elección es la colangiografíaRM. Ésta ofrece una visión más extensa del árbol biliar y permite comprobar la comunicación de los quistes con las vías biliares, sin afectación del colédoco. Es frecuente la litiasis intraquística o litiasis lineales en zonas no dilatadas<sup>8</sup>. Se reserva la realización de pruebas invasivas para el diagnóstico, como la CPRE, debido al riesgo de colonización bacteriana<sup>9</sup>.

El tratamiento debe individualizarse en función de la clínica y de la localización de las anomalías biliares. Las colangitis bacterianas deben ser tratadas mediante antibioterapia, incluso con profilaxis antibiótica continua si las crisis son muy frecuentes<sup>10</sup>. En pacientes con EC poco avanzada pero con litiasis intrahepática sintomática, el tratamiento prolongado con ácido ursodesoxicólico puede detener el crecimiento de los cálculos o disolverlos, reducir la frecuencia de los cólicos biliares y normalizar las alteraciones bioquímicas hepáticas<sup>11</sup>. Si se ha producido una obstrucción coledocal por litiasis, debe intentarse una esfinterotomía endoscópica con extracción de los cálculos<sup>12</sup>. La litiasis intrahepática también puede tratarse mediante litotricia colangioscópica percutánea transhepática<sup>13</sup>.

En las formas localizadas en las que la afectación se reduce a uno o varios segmentos o a un lóbulo hepático, se debería considerar la resección hepática<sup>14</sup>. En las formas difusas o que asocian fibrosis portal, se ha considerado el trasplante hepático, con resultados comparables a los de otras enfermedades<sup>15</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Murray-Lyon, IM, Shilkin, KB, Laws, JW, et al. Non-obstructive dilatation of the intrahepatic biliary tree with cholangitis. *Q J Med* 1972; 41:477.
2. Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis: A review of the literatura. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:683-90.
3. Gunay-Aygun M. Liver and kidney disease in ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2009;151C:296-306.
4. Desmet VJ. Congenital diseases of intrahepatic bile ducts: variations on the theme ductal plate malformation. *Hepatology*. 1992; 16:1069-83.

5. Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, et al. The gene mutated in a autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30:259.
6. De Kerckhove L et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int.* 2006 May; 19(5):381-8.
7. D'Agata ID, Jonas MM, Perez-Atayde AR. Combined cystic disease of the liver and kidney. *Semin Liver Dis.* 1994; 14:215.
8. Levy AD, Rohrman CA Jr, Murakata La, Lonergan GJ. Caroli's disease: radiologic spectrum with pathologic correlation. *AJR AM J Roentgenol.* 2002; 179:1053-7.
9. Asselah T, Ernst O, Sergent G, L'hermine C, Paris JC. Caroli's disease: a magnetic resonance cholangiopancreatography diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93:109-110.
10. Taylor AC, Palmer KR. Caroli's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10:105.
11. Ros E, Navarro S, Bru C, Gilabert R, Bianchi L, Bruguera M. Ursodeoxycholic acid treatment of primary hepatolithiasis in Caroli's syndrome. *Lancet.* 1993; 342:404-6.
12. Ciambotti GF, Ravi J, AbrolRp, Arya V. Right-sided monolobar Caroli's disease with intrahepatic stones: nonsurgical management with ERCP. *Gastrointest Endosc.* 1994; 40:761-4.
13. Bordas JM, Llach J, Gines A, Mondelo F, Evia A. The role of therapeutic endoscopy associated with extracorporeal shockwave lithotripsy and bile acid treatment in the management of Caroli's disease. *Endoscopy.* 1999;31:280.
14. Medrano-Caviedes R, Artigas V, Sancho FJ, Marín-Hargreaves G, Rodríguez M, Trías M. Curative partial hepatectomy in adult Caroli's disease. *Cir Esp.* 2007 Apr; 81(4):218-21.
15. Millwala F, Segev DL, Thuluvath PJ. Caroli's disease and outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:11-7.

# COMPLICACIÓN VASCULAR INFRECUENTE EN LA PANCREATITIS AGUDA

C. Alegría-Motte, C. González-Artacho, A.D. Sánchez-Capilla, E. Redondo-Cerezo

Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

## Resumen

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas producido por autodigestión de la glándula tras la activación de las enzimas de su porción exocrina. La tasa de mortalidad debido a hemorragia en los casos de pancreatitis aguda alcanza 34-52%. Las complicaciones pancreáticas y peripancreáticas tras una pancreatitis aguda son frecuentes, algo más raras aunque descritas, son las complicaciones hemorrágicas intraabdominales de vasculatura localizada alrededor del páncreas; presentamos un caso, no descrito anteriormente en la literatura, de hemorragia retroperitoneal por ruptura de múltiples arterias periféricas secundario a pancreatitis aguda.

**Palabras clave:** Pancreatitis aguda, hemorragia intraabdominal.

## Abstract

Acute pancreatitis (AP) is an acute inflammatory process of the pancreas caused by autodigestion of the gland after activation of pancreatic exocrine enzymes. The mortality rate due to hemorrhage in acute pancreatitis is around 34–52%. Pancreatic and peripancreatic complications after acute pancreatitis are frequent,

however, although described, intraabdominal hemorrhagic complications of the vasculature around the pancreas are more rare. We present a case, not previously described in the literature, of retroperitoneal hemorrhage due to multiple peripheral arteries rupture secondary to acute pancreatitis.

**Keywords:** Acute pancreatitis, intra-abdominal hemorrhage.

## Introducción

La pancreatitis aguda (PA) es un proceso inflamatorio agudo del páncreas producido por autodigestión de la glándula tras la activación de las enzimas de su porción exocrina. Se asocia a diferentes etiologías, siendo las más frecuentes la presencia de litiasis en el tracto biliar (incluida microlitiasis) y el consumo de alcohol. Su incidencia ha aumentado debido al mayor consumo de alcohol y la mejora en las técnicas diagnósticas, ocurriendo en Estados Unidos unos 250.000 casos anuales, en Europa unos 70.000 y en España unos 15.000. La gravedad clínica es variable y aunque la mayoría de los casos son leves, caracterizados por edema pancreático, el 20 - 30% cursa con mayor severidad<sup>1</sup>, produciéndose complicaciones locales o sistémicas que condicionan un peor pronóstico. La tasa de mortalidad debido a hemorragia en los casos de pancreatitis aguda alcanza 34-52%, mucho mayor que las pancreatitis sin sangrado<sup>2</sup>. Las complicaciones pancreáticas y peripancreáticas tras una pancreatitis aguda son frecuentes, algo más raras aunque descritas, son las complicaciones hemorrágicas intraabdominales de vasculatura localizada alrededor del páncreas; presentamos un caso, no descrito anteriormente en la literatura,

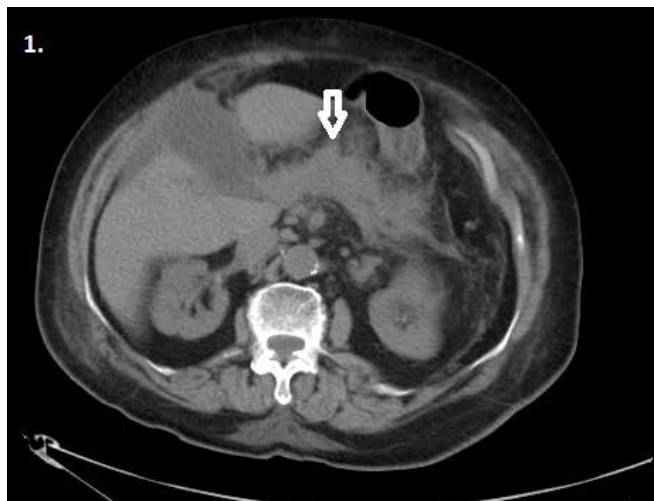
### CORRESPONDENCIA

Carlos Alegría-Motte  
carlish\_am@hotmail.com

de hemorragia retroperitoneal por ruptura de múltiples arterias periféricas secundario a pancreatitis aguda.

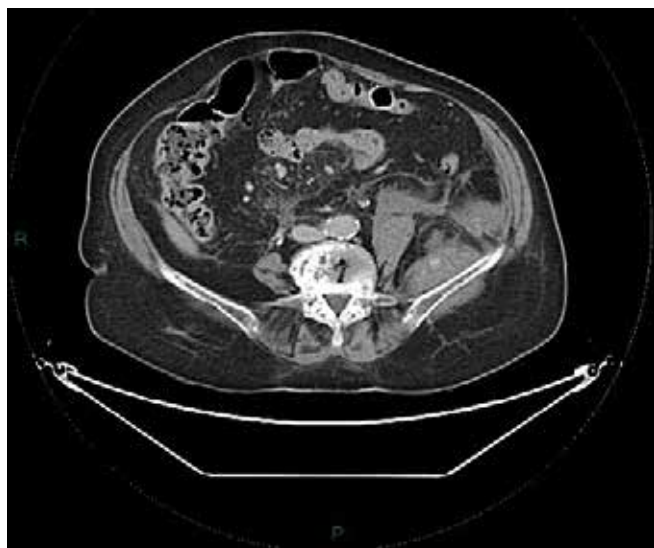
### Observación clínica

Paciente mujer de 80 años de edad con antecedentes personales de HTA, insuficiencia mitral ligera-moderada, asma bronquial, taquicardia paroxística supra-ventricular, en tratamiento habitual con ipratropio, acenocumarol, losartán, diltiazem, carbamazepina. Ingresada en nuestro Servicio por cuadro de pancreatitis aguda de origen biliar, grado C Balthazar (Figura 1),



**Figura 1**

Tomografía computarizada (TC) abdominal, corte transversal, que muestra datos de pancreatitis Balthazar C, sin evidenciar presencia de hematoma.



**Figura 2**

TC abdominal con contraste endovenoso que muestra un hematoma en cara anterior de musculo ileopsoas con extravasación de contraste en relación con vasos ilíacos externos.

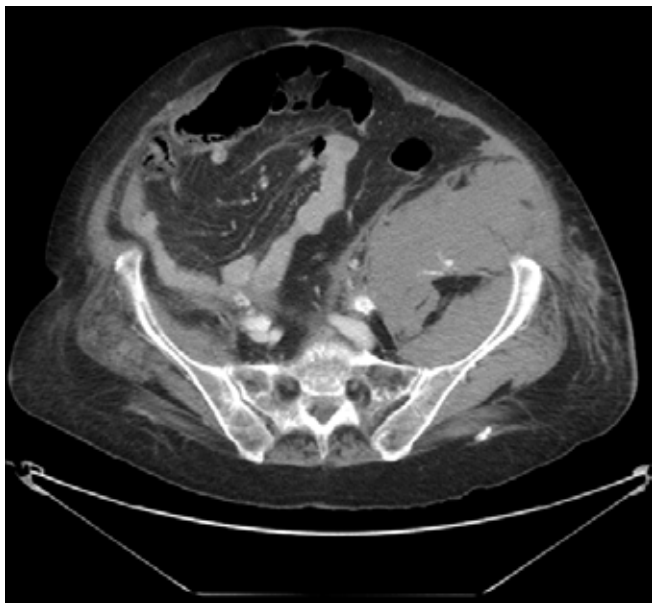


**Figura 3**

Angiografía que muestra canulación supraselectiva de la arteria epigástrica inferior con extravasación de contraste. Embolización con coils y ausencia total de flujo después del procedimiento.

con 2 puntos al ingreso en escala de Ranson y PCR 27 mg/dL a las 72h, con Hb de 11,8 g/dL al ingreso. Evoluciona favorablemente en planta destacando anemia progresiva (Hb 9,4 g/dL); 11 días más tarde, presenta dolor en fosa renal y flanco izquierdos, irradiado a fosa ilíaca y miembro inferior izquierdos, con anemia brusca (Hb 7,3 g/dL). Se realiza Ecografía y posteriormente TC con contraste intravenoso, observándose masa anterior al músculo psoas ilíaco, en relación con vasos ilíacos externos, sugerente de hematoma de 9 cm x 5 cm, con extravasación activa de contraste, sugerente de sangrado activo (Figura 2).

Se realiza angiografía urgente con canalización supraselectiva de la arteria epigástrica inferior que muestra extravasación del contraste, por lo que se realiza embolización con coils de la arteria epigástrica inferior, objetivando ausencia de flujo arterial después del procedimiento (Figura 3). 24 horas después presenta nuevo cuadro de deterioro brusco, hipotensión sugerentes de resangrado (Hb 7gr/dl) motivo por el que se realiza TC urgente con contraste intravenoso objetivándose aumento del hematoma (20 cm x 13,2 cm x 13,8 cm), donde se aprecian varios puntos de sangrado activo en su interior, los más evidentes a la altura de L2, en el espesor del músculo psoas a la altura del espacio interdiscal L3-L4, y por delante del psoas iliaco izquierdo, sin que comuniquen con ninguna arteria identificable (Figura 4). Se realiza nueva arteriografía en la que se visualiza extravasado de contraste desde ramas distales de arteria ilíaca interna izquierda y ramas lumbares de L1 a L3, se realiza embolización supraselectiva con micropartículas y coils hasta la detención del flujo sanguíneo en su interior. Se traslada a UCI donde presentó situación de acidemia mixta, por hipoventilación secundaria a distensión abdominal por el hematoma retroperitoneal (requirió de VMNI intermitente), e insuficiencia renal (Cr 1,8 mg/dL). No presentó evidencias de sangrado, permaneciendo las cifras de hemoglobina estables, por



**Figura 4**

TC abdominal con contraste endovenoso que muestra incremento del hematoma anterior a musculo psoas izquierdo con extravasación activa de contraste.

lo que se procede a traslado nuevamente al servicio de Digestivo, donde presentó cuadro febril sin respuesta a antibioterapia de amplio espectro y antifúngicos con deterioro progresivo del estado de la paciente siendo finalmente éxitus por shock séptico.

## Discusión

Dentro de las complicaciones locales de las pancreatitis agudas se describen: necrosis, colecciones, pseudoquistes, flemones, abscesos, pseudoaneurismas, obstrucción duodenal y biliar, trombosis de venas esplenoportales y hemorragias arteriales y venosas.

La hemorragia vascular es una complicación que puede presentarse en el curso de una pancreatitis, aguda o crónica, y que puede comprometer en gran medida la vida del paciente. De acuerdo con la literatura, su incidencia oscila entre un 1% y 14% de pancreatitis agudas y se correlaciona con la severidad de la misma<sup>3</sup>.

La necrosis pancreática e inflamación severa producida por liberación de enzimas proteolíticas y lipolíticas del páncreas exocrino, pueden digerir y dañar cualquier estructura vascular incluyendo la supuesta resistente pared arterial, produciendo erosiones agudas, alteraciones y debilidad de la pared, con formación o no, de aneurismas<sup>4</sup>. Otras entidades implicadas en la fisiopatología del sangrado relacionado con (PA) es la presencia de abscesos, pseudoquistes y trombosis esplénica.

La mayoría de las complicaciones hemorrágicas vasculares están descritas en territorio peripancreático y esplénico y suelen ser intraperitoneales, siendo la arteria esplénica, la vena porta, el bazo y los vasos peripancreáticos específicos los puntos de sangrado más

comunes. También se han descrito en la literatura hemorragias por ruptura de aneurisma de arteria hepática<sup>5</sup> y mesentérica superior.

La hemorragia vascular de otros territorios vasculares retroperitoneales y lejos del territorio peripancreático, como en el caso presentado, es muy rara aunque se debe tener en cuenta en pacientes con PA severas y anemia no explicable por otras causas.

Desde el punto de vista diagnóstico la TC con contraste intravenoso puede ayudar a identificar el origen del sangrado, siendo la técnica de elección la arteriografía que además permite la embolización del vaso responsable y el control del sangrado en 80% de los casos<sup>7</sup>. Sin embargo la muerte en estos pacientes ocurre debido al fallo multiorgánico y a la sepsis secundarias al sangrado<sup>8</sup>.

La cirugía queda reservada para aquellas situaciones clínicas en las que no se puede realizar arteriografía o ésta no controla el sangrado<sup>8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223:603–613.
- Sharma PK, Madan K, Garg PK. Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? *Pancreas*. 2008;36:141–145.
- Flati G, Andrén-Sandberg A, La Pinta M, Porowska B, Carboni M. Potentially Fatal Bleeding in Acute Pancreatitis: C 2003 Jan;26(1):8-14.
- Jaideep U. Barge, MD, and Jorge E. Lopera, MD, FSIR2 . Vascular Complications of Pancreatitis: Role of Interventional Therapy. *Korean J Radiol*. 2012 Jan-Feb; 13(Suppl 1): S45–S55.
- Yeon Hwa Yu, Joo Hyun Sohn, Tae Yeob Kim, Jae Yoon Jeong, Dong Soo Han, Yong Cheol Jeon and Min Young Kim. Hepatic artery pseudoaneurysm caused by acute idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2012 May 14; 18(18): 2291-2294.
- J Skipworth, D Raptis, D Brennand, C Imber, and A Shankar The Management of Multi-Site, Bleeding, Visceral Artery Pseudoaneurysms, Secondary to Necrotising Pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009 April; 91(3): 255–258.
- Hyare H, Desigan S, Brookes JA, Guiney MJ, Lees WR. Endovascular management of major arterial hemorrhage as a complication of inflammatory pancreatic disease. *J Vasc Interv Radiol*. 2007 May;18(5):591-6.
- Sharma PK, Madan K, Garg PK. Hemorrhage in acute pancreatitis: should gastrointestinal bleeding be considered an organ failure? *Pancreas*. 2008;36:141–145.

# PRESENTACIÓN POCO FRECUENTE DE CÁNCER DE MUÑÓN GÁSTRICO

A. Barrientos-Delgado, M. del Moral-Martínez, R. Berenguer-Guirado, A. Palacios-Pérez

Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

## Resumen

Es habitual que procesos inflamatorios, tumorales u obstructivos de las vías biliares o páncreas puedan provocar un cuadro de ictericia obstructiva. Es difícil encontrar en la literatura casos que hablen de obstrucción biliar por un proceso a distancia de las vías biliares.

**Palabras clave:** Ictericia, cancer gástrico.

## Abstract

Inflammatory, tumor or obstructive processes of the biliary ducts or pancreas can usually cause obstructive jaundice. Cases of biliary obstruction about any distant process of the bile ducts are unusual in scientific literature.

**Keywords:** Jaundice, gastric cancer.

## Caso clínico

Se trata de un varón de 78 años con antecedentes de perforación de úlcera gástrica hace más de 20 años, realizándose gastrectomía parcial con reconstrucción Billroth tipo II. Ingresó por ictericia mucocutánea, asociando coluria y acolia, de 48 horas de evolución; junto con náuseas y molestias en hipocondrio derecho. No refería síndrome tóxico, prurito ni fiebre termometrada. Analíticamente destaca una bilirrubina total de 4.95 (bilirrubina total de 4.95 mg/dl), con B. directa de 4.87 (directa 4,87 mg/dl) y GPT 286 (GPT 286 UI/l). El resto de parámetros era normal. La ecografía reveló dilatación de vías biliares y conducto pancreático, con asa de intestino delgado dilatada (de hasta 5 cm).

La RM demostraba una marcada dilatación de vía biliar intra y extrahepática (colédoco de 10 mm de diámetro) y del conducto pancreático principal (5 mm). Asa aferente dilatada hasta su llegada al estómago donde se observa brusca obstrucción adyacente a ligero engrosamiento de pared (Figura 1).

Se realizó EDA, biopsiando zona ulcerada de aspecto neofornativo en muñón gástrico, sin lograr identificar el asa aferente, con asa eferente sin lesiones. El resultado de las biopsias fue compatible con adenocarcinoma gástrico.

Se contacta con el servicio de Cirugía que decide realizar gastrectomía total, observando en la pieza quirúrgica una tumoración gástrica en boca anastomótica que ocluye el drenaje del asa aferente.

## CORRESPONDENCIA

Andrés Barrientos Delgado  
andres.bardel@hotmail.com



**Figura 1** 

ColangioRM: Gran dilatación de asa aferente, vías biliares y conducto pancreático principal.

## Discusión

En este excepcional caso que describimos, la obstrucción de la boca anastomótica del asa aferente provocó un estado de hiperpresión en la misma que dificultó el drenaje biliar, dando lugar a una dilatación de vías biliares “a distancia”. Parece interesante tener en cuenta esta entidad en el diagnóstico diferencial de ictericia obstructiva en pacientes que han sido gastrectomizados.

# HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA SECUNDARIA A LEIOMIOSARCOMA EPITELIOIDE DE RECTO: UNA NEOPLASIA INFRECUENTE.

J.M. Alcívar-Vásquez, G. Ontanilla-Clavijo, E. Leo-Carnerero, T. López-Ruíz, J.L. Márquez-Galán

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Palabras clave:** Leiomyosarcoma, hemorragia digestiva baja.

**Keywords:** Leiomyosarcoma, lower gastrointestinal bleeding.

## Cuerpo

Sr. Director: El leiomyosarcoma de recto es una entidad inusual, corresponde a menos del 0,1% de las neoplasias malignas de recto. Es una tumoración de origen mesenquimal, muy agresiva, y por ser infrecuente el tratamiento idóneo es muy controvertido en la actualidad<sup>1</sup>.

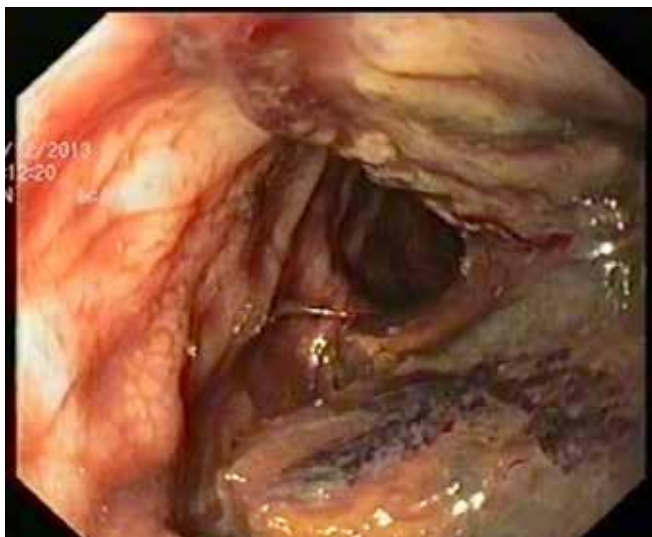
Presentamos el caso de un varón de 69 años con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2 controlada con antidiabéticos orales. Acude al servicio de urgencias por

### CORRESPONDENCIA

Juan Manuel Alcívar Vásquez  
md.juanalcivar@gmail.com

cuadro clínico de 4 meses de evolución, caracterizado por dolor en región anal/perineal, y diarreas con sangre. El examen físico era anodino, destacando únicamente en el tacto rectal la presencia de una tumoración de consistencia dura y con sangrado al roce, que ocupa gran parte de la ampolla rectal. Analíticamente presentaba una proteína C reactiva de 118,7 mg/L, hemoglobina de 8,5 g/dl (VCM 85,4 fL y HCM 28,1 pg), beta 2 microglobulina de 10,7 mg/l (1,5-2,5), antígeno carcinoembrionario de 3,0 ng/ml; deterioro de la función renal alcanzando un pico de creatinina de 1,94 mg/dl, con un filtrado glomerular de 37 ml/minuto, sin otras alteraciones analíticas reseñables. Se realiza sigmoidoscopia, en la que se evidencia una lesión tumoral que inicia prácticamente en el margen anal interno, de predominio anterior y con marcada necrosis, con sangrado activo y escaso tejido viable no necrótico apto para biopsias (Figura 1). Las biopsias finalmente son informadas como Leiomyosarcoma epitelioide de recto, de alto grado de índice proliferativo (Ki67 70%), siendo positiva la expresión de vimentina y focal tipo Golgi para citoqueratina CKAE1/AE3, con negatividad para AML, S100 y Melan A, CD 117, desmina y miogenina; todos estos hallazgos histológicos corroboraban aun más el diagnóstico previo. El estudio de extensión pone de manifiesto a nivel torácico en el lóbulo superior derecho 4 nódulos no calcificados milimétricos, no descartándose que sean lesiones metastásicas.

A nivel abdominal se evidencia una extensa tumoración rectal localmente avanzada (estadificación T3 profundo-T4, N1b) con infiltración de la fascia mesorrectal y dudosa infiltración de vesícula seminal y próstata. Durante su hospitalización



**Figura 1**

Lesión tumoral, excrecente, con amplias zonas necróticas y con sangrado activo.

presentaba sangrado rectal continuo con múltiples requerimientos transfusionales de concentrados de hematíes, decidiéndose realizar radioterapia hemostática con 8 Gy, siendo parcialmente efectiva. Una vez obtenido el diagnóstico histológico, conjuntamente con el servicio de Oncología se decide iniciar quimioterapia con doxorubicina a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup>, desarrollando a las 24 horas de la primera dosis un cuadro febril que evoluciona a un shock séptico y fallo multiorgánico, falleciendo finalmente.

### Comentario

El leiomioma (LMS) de colon es un tipo de neoplasia poco frecuente, menos de 0,1% de todas las neoplasias de colon-recto, a pesar de esto, corresponden al tipo de neoplasia maligna gastrointestinal de origen no-epitelial más frecuente. El LMS aparece típicamente entre los 50-60 años, siendo reportados casos excepcionalmente raros en población pediátrica. La afectación colorrectal predomina en hombres, mientras que la afectación anal predomina en mujeres<sup>1, 2</sup>. Este tipo de neoplasia proviene del músculo liso de la muscular propia, muscularis mucosa o de la capa muscular de los vasos sanguíneos; y dado que presentan al momento del diagnóstico un gran tamaño, es difícil precisar con claridad de que estructura depende. La diseminación metastásica generalmente es de tipo hematogena, hacia pulmón e hígado en el 90% de los casos, siendo la diseminación linfática escasa<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas en aquellos casos con afectación rectal frecuentemente son: dolor rectal, estreñimiento y rectorragia. Pudiendo existir otras menos típicas como diarrea, pérdida de peso y tenesmo<sup>2</sup>. El LMS rectal tiene un pronóstico poco favorable, el tratamiento quirúrgico es controvertido, existiendo básicamente dos posibilidades: una resección abdominoperineal (siendo más agresivos) o una resección local, dejando esta última para aquellos pacientes de bajo riesgo (tamaño menor de 2,5 cm)<sup>3</sup> o quimioterapia<sup>4</sup>. La quimioterapia es generalmente ineficaz, siendo los dos agentes más utilizados doxorubicina y dacarbazina,

teniendo de manera asociada una tasa de respuesta muy baja, en torno al 15-30%. Tienen un pronóstico sombrío, con una tasa de supervivencia reportada entre el 20-40% a los 5 años. El tamaño tumoral y el grado de diferenciación son los dos factores que se relacionan con el pronóstico<sup>5</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Norman M. Rowe, Irina E. Meisher, Kedamdaby P. Sheka, Vinod Bopaiah. Leiomyosarcoma of the anal canal: A case report. *Int J Surg*, 2007, Oct 5 (5), 345-350.
2. Madison Cuffy, Farshad Abir, Walter E. Longo. Management of less common tumors of the colon, rectum and anus. *Clin Colorectal Cancer*, 2006, Jan 5 (5), 327-337.
3. Berna Öksüzoglu, Nilüfer Güler, Aysegül Üner, Erhan Hamaloglu. Leiomyosarcoma of the rectum: Report of two cases. *Turk J Cancer* 2001;31(3):131-134.
4. Rosai J, editor. *Ackerman's surgical pathology*. 7th ed. St. Louis, MO: C.V. Mosby; 1989. P. 234-51.
5. Yung-Taek Ouh, Jin Hwa Hong, Kyung-Jin Min, Kyeong-A So, Jae Kwan Lee. Leiomyosarcoma of the rectum mimicking primary ovarian carcinoma: a case report. *J Ovarian Res*, 2013, April 15;6 (1):27.