

RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

01 ORIGINALES

P. 307

• Linaclotida y su aportación al manejo en el síndrome de intestino irritable con predominio estreñimiento.

Á. Pérez-Aisa, M. Lozano-Lanagran

P. 319

• Enfermedad ósea en cirróticos candidatos a trasplante hepático: Análisis retrospectivo de una cohorte de 556 pacientes.

A. Alcalde-Vargas, JM Pascasio-Acevedo, I. Gutiérrez-Domingo, R. García-Jiménez, JM Sousa-Martín, MT Ferrer-Ríos, Á. Giráldez-Gallego, M. Sayago-Mota

02 REVISIONES TEMÁTICAS

P. 326

• Trasplante intestinal y multivisceral.

J. Padillo, JM Álamo, G. Suárez, E. Leo, E. Cordero, I. Herrera, JL Pereira, LM Marín, C. Bernal, J. Serrano, P. García-Luna, JL Márquez, MA Gómez-Bravo

P. 333

• Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular en estadio intermedio. Embolización.

M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande

03 CASOS CLÍNICOS

P. 341

• Hipertensión portal no cirrótica por didanosina: una causa infrecuente de hemorragia digestiva.

J. Gómez-Rubio, AB Bárcena-Atalaya, L. Macías-García, F. Lozano de León-Naranjo, J. Gómez Mateos

P. 344

• Linitis plástica gástrica como forma de presentación del cáncer de mama diseminado.

N. Andrés, A. Mitxelena, JM Lapaza

04 IMAGEN DEL MES

P. 347

• Dolor abdominal y ascitis secundaria a sarcoidosis peritoneal.

JM Vázquez-Morón, R. Osuna-Molina, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

P. 349

• Necrosis gástrica masiva secundaria a ingesta de cáusticos.

G. Carrillo-Ortega, F. Padilla-Ávila, M. Tercero-Lozano, R. Fernández-Pérez, A. Astruc-Hoffmann, E. Baeyens-Cabrera

05 CARTA AL DIRECTOR

P. 351

• Pancreatitis postERCP y hemorragia digestiva post-esfinterotomía: una asociación a considerar.

JM Alcivar-Vásquez, R. León-Montañés, Sobrino-Rodríguez Salvador, López-Ruiz Teófilo

P. 353

• El antígeno carcinoembrionario en la patología benigna gastroenterológica.

A. Cerezo-Ruiz, F. Rosa-Jiménez, JA Lobón-Hernández, FJ Gómez-Jiménez



ÓRGANO OFICIAL DE LA
SOCIEDAD ANDALUZA DE
PATOLOGÍA DIGESTIVA

www.sapd.es



Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 37 • Número 6
NOVIEMBRE-DICIEMBRE 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 o RAPDonline@sapd.es, para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

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

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

250 palabras y debería estar estructurado en:

- a) Introducción y Objetivos
- b) Material y Métodos
- c) Resultados
- d) Conclusiones

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados:

- a) Introducción
- b) Material y Métodos
- c) Resultados
- d) Discusión.
- e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

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

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

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

- Formato B. Sesiones Anatomoclínicas: Formato clásico, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros

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.

Stamatouk 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.)

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 Centrís. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

Conflicto de intereses: Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

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

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

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

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

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

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

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

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

Otros documentos y normas éticas:

- Investigación en seres humanos:

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

- Investigación en animales:

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

- Ensayos clínicos controlados:

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:

Deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

- Protección de datos:

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

Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento
de la ERGE EFICACES



EN GASTROPROTECCIÓN

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

EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 15 mg contiene 15 mg de lactosa y 4,5 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 30 mg contiene 30 mg de lactosa y 9,0 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "15" en una de las caras. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "30" en una de las caras. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1 Indicaciones terapéuticas** • Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica • Tratamiento de la esofagitis por reflujo • Profilaxis de la esofagitis por reflujo • Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en combinación con los antibióticos apropiados para el tratamiento de úlceras asociadas a *H. pylori* Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs • Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (ver sección 4.2) que requieran tratamiento continuo • Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico • Síndrome de Zollinger-Ellison **4.2. Posología y forma de administración** Para alcanzar un efecto óptimo, OPIREN debe administrarse una vez al día por la mañana, excepto cuando se utiliza para la erradicación de *H. pylori*, que debe administrarse dos veces al día: una por la mañana y otra por la noche. OPIREN debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas (ver sección 5.2). OPIREN tiene sabor a fresa; debe colocarse sobre la lengua y chuparse despacio. El comprimido se dispersa rápidamente en la boca, liberando los microgránulos gastroresistentes que se tragan con la saliva del paciente. De forma alternativa, el comprimido también puede tragarse entero acompañado de agua. Los comprimidos bucodispersables pueden dispersarse en una pequeña cantidad de agua y administrarse mediante sonda nasogástrica o jeringa oral. **Tratamiento de la úlcera duodenal:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 2 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 2 semanas más. **Tratamiento de la úlcera gástrica:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. Habitualmente, la úlcera remite en 4 semanas; sin embargo, en los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 4 semanas más. **Esofagitis por reflujo:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, el tratamiento puede continuarse a la misma dosis durante 4 semanas más. **Profilaxis de la esofagitis por reflujo:** 15 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta 30 mg una vez al día, según se considere necesario. **Erradicación de *Helicobacter pylori*:** Al seleccionar un tratamiento combinado apropiado deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales locales relativas a resistencia bacteriana, duración del tratamiento (suele ser de 7 días, pero en ocasiones se prolonga hasta 14 días) y uso correcto de los agentes antibacterianos. La dosis recomendada es de 30 mg de OPIREN dos veces al día durante 7 días, con una de las siguientes combinaciones: 250–500 mg de claritromicina dos veces al día + 1 g de amoxicilina dos veces al día 250 mg de claritromicina dos veces al día + 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_{max}). Lansoprazol no debe administrarse en combinación con atazanavir (ver sección 4.3). **Ketoconazol e itraconazol:** La absorción de ketoconazol e itraconazol por el tracto gastrointestinal se incrementa por la presencia de ácidos gástricos. La administración de lansoprazol puede dar lugar a concentraciones sub-terapéuticas de ketoconazol y de itraconazol, por lo que debe evitarse su asociación. **Digoxina:** La administración concomitante de lansoprazol y digoxina puede aumentar la concentración plasmática de digoxina. Por lo tanto, se debe vigilar la concentración plasmática de digoxina y, si es necesario, ajustar la dosis de este fármaco al inicio y al final del tratamiento con lansoprazol. **Fármacos metabolizados por enzimas P450.** Lansoprazol puede causar un aumento de la concentración plasmática de los fármacos metabolizados por CYP3A4. Se recomienda precaución al asociar lansoprazol a otros fármacos que son metabolizados por esta enzima y que presentan un estrecho margen terapéutico. **Teofilina:** Lansoprazol reduce la concentración plasmática de teofilina, lo que puede dar lugar a una reducción del efecto clínico previsto a una determinada dosis. Se recomienda precaución al asociar estos dos fármacos. Tacrolimus: La administración concomitante de lansoprazol aumenta la concentración plasmática de tacrolimus (sustrato de CYP3A y P-gp). La exposición a lansoprazol aumentó la exposición media de tacrolimus en hasta un 81%. Cuando se inicia o finaliza un tratamiento concomitante con lansoprazol, se recomienda controlar la concentración plasmática de tacrolimus. Fármacos transportados por la glucoproteína P Se ha observado que, in vitro, lansoprazol inhibe la proteína transportadora glucoproteína P (P-gp). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. **Efectos de otros fármacos sobre lansoprazol** **Fármacos que inhiben CYP2C19** **Fluvoxamina:** Debe considerarse una reducción de la dosis al asociar lansoprazol al inhibidor de CYP2C19 fluvoxamina. Un estudio demuestra que la concentración plasmática de lansoprazol aumenta hasta cuatro veces. **Fármacos que inducen CYP2C19 y CYP3A4** Los inductores enzimáticos que afectan a CYP2C19 y CYP3A4, como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), pueden reducir notablemente la concentración plasmática de lansoprazol. **Otros Sucralfato y antiácidos:** El sucralfato y los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de lansoprazol. Por lo tanto, la dosis de lansoprazol debe tomarse por lo menos una hora después de la toma de estos fármacos. No se ha demostrado ninguna interacción 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 monohidrato Celulosa microcristalina Carbonato de magnesio pesado Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Hidroxipropilcelulosa Hipromelosa Dióxido de titanio (E-171) Talco Manitol Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) al 30% Dispersión de poliacrilato al 30% Macrogol 8000 Ácido cítrico anhídrido Monoestearato de glicerilo Polisorbato 80 Citrato de trietilo Óxido de hierro amarillo (E-172) Óxido de hierro rojo (E-172) **Otros excipientes:** Manitol Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Ácido cítrico anhídrido Puede comprobar la autenticidad de este documento en: https://sinaem.agedm.es/documentos/RAEFAR/2002000298/2010029512/PH_FT_000.000.pdf Crospovidona Estearato de magnesio Aroma de fresa Aspartamo (E-951) **5.2 Incompatibilidades** No aplicable. **5.3 Período de validez** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. **5.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Almiral, S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 65.474 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 65.475 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero de 2008 **10. PRECIO:** OpiREN FLAS 30 mg 28 caps PVP IVA 16.63€. OpiREN FLAS 15 mg 28 caps PVP IVA 8.32€ **11: FECHA DE LA REVISIÓN DEL MATERIAL PROMOCIONAL:** Enero 2012. **Bibliografía:** 1. Bixquert M. Lansoprazol 30mg: un fármaco eficaz en la cicatrización de la úlcera gástrica, incluso durante el tratamiento continuo con AINE. *Rheuma* 2002 (1):27-31. 2. Lai KC et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2033-8. 3. Chan FK. Management of high-risk patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *Drugs* 2006; 66 Suppl. 1: 23-28. 4. Richter, J et al. Comparing Lansoprazol and Omeprazol in Onset of heartburn Relief: Results of a Randomized, Controlled Trial in Erosive Esophagitis Patients. *Am J Gastroenterol.* 96. (11):2001. 3089-98. 5. Frazzoni M et al. Supresión eficaz del ácido intraesofágico en pacientes con enfermedad por reflujo esofágico: lansoprazol frente a pantoprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:235-241. 6. Castelli et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* vol. 91, N°9, 1996. 7. Pantoflickova D et al. Acid inhibition on the first day dosing: comparison of four proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-1514. Estudios hechos con lansoprazol, OpiREN FLAS es bioequivalente a OpiREN. Freston JW, Chiu YL, Mulford DJ, Ballard ED 2nd. Comparative pharmacokinetics and safety of lansoprazole oral capsules and orally disintegrating tablets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb; 17(3):361-7.

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

LINACLOTIDA Y SU APORTACIÓN AL MANEJO EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE CON PREDOMINIO ESTREÑIMIENTO.

Á. Pérez-Aisa¹, M. Lozano-Lanagran²

¹Agencia Sanitaria Costa Del Sol. ²Hospital Quirón Málaga.

Resumen

Los La linaclotida es un agonista del receptor Guanilato Ciclasa-C (GC-C) de la superficie luminal del epitelio intestinal con actividad analgésica visceral y secretora. Actúa reduciendo el dolor abdominal y aumentando la velocidad del tránsito intestinal. La reciente comercialización de linaclotida en nuestro medio motiva la revisión de la evidencia disponible. Los ensayos clínicos realizados con linaclotida han incluido más de 1.600 pacientes con síndrome de intestino irritable-predominio de estreñimiento (SII-E) y han demostrado una eficacia superior respecto a placebo en todos los criterios de respuesta exigidos por la Food and Drug Administration (FDA) (dolor abdominal e incremento de deposiciones espontáneas completas) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (dolor, molestia abdominal y alivio sintomático), así como en todos los síntomas secundarios de SII-E evaluados. Además, dado que la linaclotida no requiere ser absorbida para ejercer su efecto ha mostrado un excelente perfil de seguridad. Así, la frecuencia y el tipo de efectos adversos registrados en los diferentes ensayos ha sido similar en los grupos tratados con linaclotida y placebo, con excepción de la diarrea, que fue más frecuente en el grupo tratado con linaclotida (el 20 frente al 3%). Sin embargo, la diarrea fue leve o moderada en la mayoría de los pacientes, más importante durante la primera semana de tratamiento y sólo provocó la interrupción del tratamiento en el 5% de los casos. La EMA ha aprobado su indicación

en el tratamiento del SII-E moderado o grave. Se recomienda un periodo de prueba y si el paciente no responde no se considera candidato adecuado, reservando la continuidad a respondedores objetivos.

Palabras clave: linaclotida, estreñimiento, síndrome intestino irritable.

Abstract

Linaclotide is a guanylate cyclase C agonist (GC-C) of the luminal surface of the intestinal epithelium with visceral analgesic and secretory activities. It works by reducing abdominal pain and accelerating the intestinal transit. The recent commercialization of linaclotide in our area encourages reviewing the available evidence. The clinical trials of linaclotide have included over 1600 patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C) and they have demonstrated a superior efficacy to placebo in all response criteria required by the Food and Drug Administration (FDA) (abdominal pain and increase of spontaneous complete bowel movements) and by the European Medicines Agency (EMA) (pain, abdominal discomfort and symptom relief), as well as in all the secondary symptoms of IBS-C evaluated. Furthermore, as linaclotide does not require to be absorbed to exert its effect, it has shown an excellent safety profile. Thus, the frequency and type of adverse effects reported in different trials were similar in the groups treated with linaclotide and placebo, with the exception of diarrhea, which was more frequent in the linaclotide-treated group (20 versus 3%). However, diarrhea was mild to moderate in most patients; it was more important during the first week of treatment

CORRESPONDENCIA

Ángeles Pérez Aisa
drapereza@hotmail.com

and only led to the discontinuation of treatment in 5% of cases. The EMA has approved its indication in the treatment of moderate or severe IBS-C. A trial period is recommended and patients who do not respond to treatment should not be considered suitable candidates, reserving continuity in treatment to objective responders.

Keywords: linaclotide, constipation, irritable bowel syndrome.

Introducción

El Síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno digestivo funcional que afecta a más del 15% de la población general en los países occidentales¹. Los pacientes con SII se agrupan, de acuerdo con los vigentes criterios de Roma III, en cuatro subtipos: SII con estreñimiento, SII con diarrea, SII de tipo mixto y SII no tipificado². El solapamiento entre los síntomas de estreñimiento crónico funcional y SII no es infrecuente. Tanto la presencia de SII y EC se asocia a elevados costes sanitarios y a un descenso en la productividad laboral³⁻⁵.

El tratamiento actual del SII-E moderado-severo es insatisfactorio. En un gran número de pacientes, el empleo de laxantes no consigue un adecuado control del estreñimiento y sus síntomas asociados o bien desarrollan efectos adversos o son mal tolerados^{6, 7}. Por otro lado el balance riesgo beneficio de los primeros antagonistas de los receptores 5-HT3 y del los agonistas de de 5-HT4 ha hecho que su uso clínico tenga que ser restringido⁸.

En este contexto la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado la linaclotida como un nuevo fármaco con indicación en el tratamiento sintomático en adultos con SII con estreñimiento moderado o grave. Además de su efecto como secretagogo asocia un efecto combinado sobre el dolor visceral.

El objetivo de esta revisión es analizar el marco clínico de aplicación de linaclotida en nuestro medio dada su reciente comercialización, las características del fármaco y los estudios clínicos que apoyan su uso.

Ámbito clínico de aplicación

Según el metaanálisis de Lowell el 22% de los pacientes con SII pertenecen al subtipo estreñimiento⁹. Un estudio español de Rey lo cifra en un 8.3% empleando criterios Roma III¹⁰. El SII conlleva una importante demanda asistencial con sus consecuentes costes económicos, absentismo laboral y afectación de la calidad de vida de los pacientes^{8, 11, 12} por lo que es necesario un adecuado abordaje de esta patología⁸.

Dada la multitud de mecanismos fisiopatogénicos implicados en el SII existen múltiples alternativas y abordajes terapéuticos, si bien hasta nuestros días ninguno ha demostrado total eficacia. Entre las medidas generales debe incidirse en las modificaciones dietéticas ya conocidas, la actividad física e incluso el abordaje psicosocial. Los fármacos clásicamente empleados han sido los antidepresivos y los agentes laxantes. Los antidepresivos son capaces de inducir la neuroestimulación y poseen capacidad analgésica¹³. Los laxantes y formadores de bolo fecal mejoran el

estreñimiento pero no muchos de los síntomas asociados a este¹⁴. También se ha postulado el uso de probióticos y el de antibióticos del tipo de la rifaximina. En cuanto al tratamiento del SII con moléculas capaces de modular la hipersensibilidad visceral, los antagonistas de la 5-HT3 como alosetrón, se asoció a colitis isquémica y grave inducción de estreñimiento. Los agonistas de la 5-HT4 son capaces de estimular la motilidad colónica, tanto tegaserod como renzaprida han mostrado eficacia en el alivio sintomático del SII-E, pero en ambos casos se han asociado igualmente a colitis isquémica y el tegaserod además a graves efectos adversos cardiovasculares⁸. Prucaloprida ha demostrado su eficacia en el tratamiento de estreñimiento crónico sin respuesta a laxantes, si bien no existen estudios en SII-E^{15, 16}. Entre los secretagogos, además de la linaclotida, solo la lubiprostone, no disponible en Europa, ha sido ensayada en SII-E, reduciendo el dolor abdominal y mejorando el estreñimiento de forma significativa¹⁷⁻¹⁹. En la **tabla 1** se resumen los distintos fármacos empleados en el tratamiento del SII-E.

Tabla 1. Niveles de evidencia científica (E.C.) y grados de recomendación (G.R.) de los tratamientos médicos del estreñimiento.

	E.C.	G.R.
CAMBIOS EN ESTILO DE VIDA		
Ejercicio físico	IV	C
Conducta horaria defecatoria	IV	C
Incremento ingesta de líquidos	IV	C
PROBIÓTICOS	IV	C
LAXANTES INCREMENTADORES DE MASA		
Fibra insoluble (salvado de trigo)	III	C
Fibra soluble (Psyllium)	II	B
LAXANTES OSMÓTICOS		
Lactulosa	II	B
Polietilenglicol	I	A
Hidróxido de magnesio	III	C
LAXANTES ESTIMULANTES		
Picosulfato sódico	I	B
Bisacodilo	I	B
Senosidos, cáscara sagrada	IV	C
EMOLIENTES		
Docusato	III	B
PROCINÉTICOS SERONTONINÉRGICOS		
Prucalopride	I	A
AGENTES SECRETORES		
lubiprostone	I	A
Linaclotide	I	A
OTROS		
Misoprostol	III	C
Colchicina	III	C
Hierbas	III	C
Aceite de parafina	III	C

Adaptado de American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force⁶⁴, Rao³¹ y Consensus statement AIGO/SICCR³⁷

Linaclotida (MD-1100) es un péptido de 14 aminoácidos que muestra gran avidez por los receptores de GC-C de la superficie luminal de los enterocitos. La activación de GC-C produce un incremento en los niveles de guanósil monofosfato cíclico (GMPc), tanto intracelular como extracelular. El incremento de GMPc intracelular activa el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que a su vez estimula la secreción de cloro y bicarbonato hacia la luz intestinal. Además linaclotida ha demostrado una disminución en la hipersensibilidad visceral²⁰, este efecto está también mediado por GMP-C a través de la inhibición directa en las fibras nerviosas aferentes²¹.

Se han realizado un total de once ensayos clínicos con linaclotida previo a su autorización por la EMA y FDA (tres en fase I, cuatro en fase II y otros cuatro en fase III^{22, 23}).

Desarrollo preclínico de linaclotida

Los primeros ligandos naturales activadores de la GC-C descubiertos fueron enterotoxinas termoestables de la *Escherichia coli*²². La linaclotida es su homólogo, con máxima potencia y alta resistencia a la degradación proteolítica²⁴. En ratas se ha demostrado un incremento del tránsito intestinal dosis-dependiente. Además, exponiendo el medicamento a asas ligadas de intestino delgado se dedujo un incremento significativo de la secreción de líquidos que se acompañó de un aumento de los niveles intraluminales de GMPc. En modelos experimentales in vivo con ratas se ha demostrado que la linaclotida presenta una absorción mínima, lo cual asegura su baja toxicidad²⁵. Eutamene y cols.²⁶, empleando hasta cuatro modelos diferentes de hipersensibilidad visceral en ratones, concluyeron que la linaclotida ejerce un potente efecto anti-nociceptivo gracias a la activación del receptor de la GC-C. Este efecto se obtuvo con dosis bajas, lo cual puede indicar una pérdida de especificidad para las dosis altas. Estudios posteriores in vitro, realizados con diferentes dosis de linaclotida, han explorado la respuesta basal y en condiciones de hipersensibilidad tanto ante estímulos nociceptores de alto como de bajo umbral²⁷. Como consecuencia de todos estos resultados parece razonable que la activación de la GC-C juegue un papel tanto en condiciones de hipersensibilidad como también en la sensibilidad mecánica de bajo umbral en condiciones basales. De allí se deduce que se podría aplicar en sujetos para conseguir la mejora de la coordinación de la defecación en pacientes sin hipersensibilidad visceral y en la reducción del dolor en aquellos otros que sí la tengan²².

Estudios clínicos con linaclotida

En estudios fase I se confirmó una adecuada seguridad y tolerancia en voluntarios sanos. En fase Ib se demostró un efecto dosis-dependiente en la disminución de la consistencia y aumento del peso de las heces^{23, 28}.

En un estudio piloto fase II multicéntrico, randomizado y doble-ciego se testó el perfil de seguridad, tolerabilidad y eficacia de linaclotida en dosis de 100, 300 y 1000 µg diarios en 42 pacientes (en su mayoría mujeres) diagnosticados de estreñimiento crónico en los que se había descartado trastornos evacuatorios²⁹. Se observó un incremento de las deposiciones espontáneas y disminución en la consistencia de las heces, dosis-dependiente, comparando con placebo. La administración de

linaclotida a dosis de 100 µg fue significativamente más efectiva que placebo en el aumento de la frecuencia de las deposiciones, mientras que a dosis de 1000 µg disminuía de forma significativa la consistencia de las heces y mejoraba la distensión abdominal. En este estudio también se demostró el efecto de linaclotida en la mejoría del disconfort abdominal comparando con placebo. El efecto indeseable más frecuente fue la diarrea, si bien motivo el abandono del tratamiento por ser de intensidad moderada en un solo paciente. En un segundo estudio también fase II, multicéntrico, doble-ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, el efecto de linaclotida a dosis de 75, 150, 300 y 600 µg diarios orales durante cuatro semanas se comprobó en 310 pacientes (en su mayoría mujeres) con estreñimiento crónico³⁰. Todas las dosis de linaclotida incrementaron la frecuencia de los movimientos intestinales, mejoraron la consistencia de las heces, la distensión, el disconfort abdominal, meteorismo y la calidad de vida de los pacientes. El beneficio terapéutico se obtuvo en todas las variables con dosis de 150 µg o superiores. El efecto adverso más frecuente fue la diarrea, que se dio a las dosis de 600 µg, pero solo seis pacientes interrumpieron el tratamiento por ello.

Según los resultados previos, las dosis seleccionadas para los ensayos en fase III fueron de 150 y 300 µg pero ajustadas a 145 y 290 µg tras desarrollar mejoras en la medición del contenido de linaclotida en las cápsulas³¹. Los resultados de los dos estudios en fase III en pacientes con estreñimiento con inclusión de 1272 pacientes se publicaron de forma conjunta, ambos multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego (estudio 303 y estudio 01)³². Entre los criterios de inclusión estaba el tener menos de tres deposiciones semanales y uno o más de los siguientes síntomas en más del 25% de las deposiciones durante al menos 12 semanas en los 12 meses previos: distensión abdominal, heces duras, esfuerzo defecatorio intenso, sensación de evacuación incompleta. Se excluyeron los pacientes con historia de disfunción de suelo pélvico. Los pacientes fueron mujeres en su mayoría, con una media de 2 deposiciones semanales. El objetivo primario (>3 deposiciones y un aumento en más de una deposición semanal durante al menos 9 o 12 semanas) se alcanzó en un 21% y 16% de los pacientes tratados con 145 µg y en un 19% y 21% de los pacientes tratados con 290 µg, comparado con un 3% y un 6% en los casos de placebo en los estudios 303 y 01 respectivamente. La mejoría en todos los objetivos secundarios (distensión abdominal, consistencia de las heces, disconfort abdominal, meteorismo y severidad del estreñimiento), fue significativamente superior en el grupo de linaclotida comparado con placebo. La diarrea volvió a ser el efecto adverso más frecuente y llevó a discontinuar el tratamiento a un 4% de los pacientes. El efecto de linaclotida se observó en las primeras 24 horas y se mantuvo durante 16 semanas.

El primer estudio en fase II (aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego), realizado en 39 mujeres con SII-E evalúa el tránsito gastrointestinal mediante escintigrafía con dosis de 100 y 1.000 µg/día de linaclotida. Con 1.000 µg, pero no con 100 µg, se observó un descenso significativo en el tiempo medio de vaciamiento del colon derecho, así como incremento del tránsito colónico a las 48 horas, pero no a las 24 horas. También se observaron efectos significativos en el aumento de la frecuencia y disminución del esfuerzo defecatorio facilidad para la deposición, en el acortamiento del tiempo transcurrido hasta la primera evacuación, así como disminución de la consistencia fecal. No se

Tabla 2. Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia en el ensayo clínico de linaclotida frente a placebo de 12 semanas de duración en SII-E (estudio 31).

Variables resultado	Respuesta placebo (n = 395), n (%)	Respuesta linaclotida (n = 405), n (%)	Diferencia de riesgo (%)	p	NNT
Criterio primario FDA ^a	83 (21)	136 (33,6)	12,6	< 0,0001	8
Mejoría del dolor abdominal ^b	107 (27,1)	139 (34,3)	7,2	0,0262	13,8
Deposiciones espontáneas ^c	25 (6,3)	79 (19,5)	13,2	< 0,0001	7,6
Combinada dolor y deposiciones ^d	20 (5,1)	49 (12,1)	7	0.0004	14,2

NNT: número de pacientes necesario a tratar. a Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento. b Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento. c Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento. d Criterios b y c combinados en la misma semana.

identificaron efectos adversos³³. El segundo estudio incluyó 420 pacientes diagnosticados de SII-EE (multicéntrico, controlado con placebo y doble ciego) que fueron aleatorizados a placebo o linaclotida a dosis de 75, 150, 300, o 600 µg, durante 12 semanas. La variable principal de resultado fue la defecación espontánea completa. Se observó mejoría significativa del hábito intestinal con cualquiera de las dosis de linaclotida, incluida la frecuencia, las deposiciones completas, la facilidad defecatoria y la consistencia fecal. El dolor abdominal también disminuyó de forma significativa frente al placebo. El efecto máximo del tratamiento se observó con 300 µg. La eficacia respecto a los síntomas dolor, molestia abdominal o hinchazón no fue mayor con la dosis de 600 µg. Más de un tercio (37%) de los pacientes tratados con linaclotida tuvieron una mejoría clínicamente significativa en la escala de calidad de vida IBS-QOL (≥ 14 puntos). Los efectos del tratamiento se observaron ya en la primera semana y se mantuvieron durante las 12 semanas de duración. La diarrea, leve o moderada, fue el único efecto adverso que mostró diferencias con respecto al grupo placebo, siendo dosis-dependiente. Solo un 4% de los pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por este motivo³⁴.

La dosis de 290 µg de linaclotida oral diaria, se ha ensayado en otros dos estudios multicéntricos, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego^{35, 36}. En el estudio 31 la duración fue de 12 semanas³⁵ y en estudio 302 de 26 semanas³⁶. El estudio 31 incluyó 800 pacientes (89% mujeres) y se estableció un periodo adicional de 4 semanas de retirada aleatorizada. Las variables de resultado principales y secundarias consideradas en este estudio pueden consultarse en la [tabla 2](#).

Sus resultados ofrecen diferencias significativas frente a placebo en todas las variables de respuesta principales ([Tabla 3](#)). La variable compuesta principal de resultado se alcanzó en un 33,6% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 21% del grupo placebo (NNT = 8); un 48,6% frente a un 29,6% consiguieron

al menos una deposición espontánea completa más respecto de la cifra basal, y un 50,1% frente al 37,5% un alivio del dolor de al menos un 30%. También se observaron diferencias significativas en todas las variables secundarias. La respuesta terapéutica se inició en la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal; el dolor mejoró de forma significativa en la primera semana y alcanzó su máximo alivio a partir de la sexta semana. Durante el periodo de retirada

Tabla 3. Variables de resultado de eficacia consideradas en el ensayo clínico de linaclotida frente a placebo de 12 semanas de duración en síndrome del intestino irritable (estudio 31).

Variables principales
- Criterio primario FDA que define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento.
- Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento.
- Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento.
- La combinación de los criterios 2 y 3 en la misma semana.
Variables secundarias
Molestias abdominales
Hinchazón
Dificultad expulsiva
Frecuencia de las deposiciones
Consistencia fecal

aleatorizada, los que pasaron a recibir placebo volvieron a presentar síntomas, sin que se observara empeoramiento respecto del nivel basal o fenómenos de rebote. Como único efecto adverso se reportó diarrea en el 19,5% de los sujetos tratados con linaclotida frente al 3,5% del grupo placebo, pero solo un 5,7% de los afectos abandonaron el tratamiento por este motivo.

En el estudio 302 se incluyeron 804 pacientes (90% mujeres). Se consideraron las mismas variables de resultado

Tabla 4. Resultados por intención de tratar para las variables principales de eficacia en el ensayo clínico de linaclotida frente a placebo de 26 semanas de duración en SII-E (estudio 302).

Resultados a las 12 semanas				
Variables resultado	Respuesta placebo (n = 403)%	Respuesta linaclotida (n = 401)%	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC 95%)
Criterio primario FDA a	13,9	33,7	19,8	5,1 (3,9; 7,1)
Mejoría del dolor abdominal b	19,6	38,9	19,3	5,2 (3,9; 7,6)
Deposiciones espontáneas c	5	18	13	7,7 (5,8; 11,5)
Combinada dolor y deposiciones d	3	12,7	9,7	10,3 (7,5; 16,4)
Resultados a las 26 semanas				
Variables resultado	Respuesta placebo (n = 403)%	Respuesta linaclotida (n = 401)%	Diferencia de riesgo (%)	NNT (IC 95%)
Criterio primario FDA a	13,2	32,4	19,2	5,2 (4; 7,3)
Mejoría del dolor abdominal b	17,4	36,9	19,5	5,1 (3,9; 7,4)
Deposiciones espontáneas c	3,5	15,7	12,2	8,2 (6,2; 12,1)
Combinada dolor y deposiciones d	2,5	12	9,5	10,5 (7,7; 16,8)

NNT: número de pacientes necesario a tratar. a Define como respondedor solo a aquel que semanalmente y con respecto a la evaluación inicial, muestre una mejoría de al menos un 30% respecto de la escala diaria de dolor abdominal y al menos una deposición espontánea completa más en la misma semana, en por lo menos 6 de las 12 semanas de tratamiento. b Mejoría del dolor abdominal al menos en un 30% en al menos 9 de las 12 semanas de tratamiento. c Tres o más deposiciones espontáneas semanales completas y al menos una más de las registradas al inicio, igualmente en al menos 9 de las 12 semanas del tratamiento. d Criterios b y c combinados en la misma semana.

principales y secundarias que en el estudio 31, evaluadas durante las primeras 12 semanas de tratamiento pero ampliado a 26 semanas. Los resultados de este segundo estudio en fase III también fueron concluyentes acerca de la eficacia de linaclotida en todas las variables, primarias o secundarias, considerando tanto 12 como 26 semanas. En la tabla 4 se muestran estos resultados en lo referente a las variables principales de eficacia. En este caso, la variable compuesta de eficacia principal recomendada por la FDA ofreció un resultado en las primeras 12 semanas de 33,7% de los pacientes tratados con linaclotida frente al 13,9% del grupo placebo (NNT = 5,1) mientras que sus componentes mostraron valores de 47,6% frente al 22,6% (NNT = 4) en el incremento de al menos una deposición espontánea completa y de 48,9% frente al 34,5% (NNT = 6,9) para un alivio del dolor de al menos un 30%. Al igual que en el estudio 31, la respuesta terapéutica empezó durante la primera semana de tratamiento, siendo máxima desde el primer momento para la función intestinal, el máximo efecto para el dolor se alcanzó en la octava semana. Las diferencias con el placebo se mantuvieron constantes durante las 26 semanas. Al final del tratamiento el 45% de los pacientes tratados con linaclotida declararon estar muy o bastante satisfechos con el tratamiento en comparación con un 20% de pacientes tratados con placebo. Además, el 56% frente al 33% referían un adecuado alivio de los síntomas atribuibles al SII. La incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos de tratamiento, excepto para la diarrea (19,7% frente a 2,5%), aunque solo provocó la interrupción en el 4,5% de los pacientes del grupo linaclotida frente al 0,2% de los pacientes tratados con placebo, sin que en ningún caso fuera grave.

Objetivos de la EMA

Los resultados de los estudios en fase III en SII-E se han evaluado de acuerdo con los objetivos previamente establecidos por la EMA^{37,38}. Los objetivos primarios de la EMA fueron¹ respondedores en cuanto a dolor/discomfort abdominal a la semana 12 (pacientes que presentan mejoría del 30% o más sobre el basal en el score de dolor abdominal o discomfort abdominal) y² respondedores en cuanto al grado de mejoría de los síntomas de SII a la semana 12 (considerando respuesta una "mejoría considerable" o "mejoría completa"). Entre los objetivos secundarios destaca la respuesta en cuanto a dolor/discomfort abdominal a la semana 26. Los objetivos adicionales secundarios fueron el incremento en la calidad de los pacientes medido mediante Irritable Bowel Syndrome-Quality of Life (IBS-QoL) y EuroQoL-5 Dimensions (EQ-5D). Los resultados demostraron que una gran proporción de los pacientes tratados con linaclotida fueron respondedores a la semana 12 en cuanto al dolor abdominal frente a placebo (estudio 31: 54.8% vs. 41.8%; estudio 302: 54.1% vs. 38.5%), respondedores en lo referente al grado de mejoría de los síntomas de SII a la semana 12 (estudio 31: 37% vs 18.5%; estudio 302 39.4% vs. 16.6%), respondedores a las semana 26 en cuanto a dolor/discomfort abdominal (53.6% vs. 36%). Comparando con placebo, linaclotida se asoció a una mejoría significativa de todos los objetivos secundarios.

Perspectivas clínicas

El doble efecto de linaclotida incrementando la secreción intestinal y disminuyendo el dolor de origen visceral es crucial. La explicación del efecto analgésico queda sin resolver aunque no carece de fundamento y está basada en experimentos de

alta calidad. Por tanto, fue perfectamente plausible trasladar al desarrollo clínico la exploración del alivio del dolor abdominal. Merece especial mención el diseño de los estudios clínicos, en fase III ya que se cumplen los requisitos para su validez tanto en inclusión de pacientes, aleatorización, enmascaramiento y definición de objetivos y variables resultado. La adecuada selección de los pacientes explica que en su mayoría se incluyeran mujeres, lo cual es extrapolable a la población con estreñimiento crónico y SII-E que tratamos en nuestra práctica clínica diaria. Las variables de resultado se escogieron en función de los criterios objetivos recomendados por las agencias evaluadoras, independientemente de los intereses de los promotores e investigadores, lo que añade valor a los resultados obtenidos. La mitad de los pacientes con SII-E responden al tratamiento y hasta tres cuartas partes consideran que se han visto aliviados por el mismo. Entre un 13 y un 20% de los responderán de forma combinada al dolor y al estreñimiento (resultados FDA) y, en las variables de la EMA, el 16% responderá con mejoría objetiva del dolor pudiendo alcanzar un 20% en el alivio sintomático. Es relevante el alcance de eficacia del fármaco de forma precoz para la función intestinal, aunque más tardío para la mejoría del dolor, así como la repuesta sostenida y la ausencia de efecto rebote. La baja biodisponibilidad del medicamento y con ello la improbabilidad de toxicidad sistémica demostrada durante el desarrollo preclínico se confirmó en los estudios en humanos. En ninguno de los estudios de la fase clínica se observaron diferencias significativas en los efectos adversos entre placebo y grupo experimental, excepto en la diarrea. Esta en ningún caso resultó ser grave y se puede considerar como un resultado terapéutico en exceso, más que como una consecuencia inesperada del mismo vinculado al mecanismo de acción del medicamento. Solo conllevó la suspensión del medicamento en un porcentaje de pacientes mínimo.

Dos cuestiones críticas serían el periodo de mantenimiento del tratamiento en los pacientes respondedores (sabemos que la respuesta se espera que sea sostenida al menos durante 26 semanas, pero no disponemos de datos de seguimiento a más largo plazo). Parece razonable asumir que se seguirán pautas de retirada y reintroducción del fármaco más que un uso indefinido, dado que el SII-E es una patología benigna que cursa con fases de exacerbación y se ha demostrado su rápido efecto y la ausencia de rebote tras la suspensión del mismo. De cualquier manera esta cuestión se debería definir tras el inicio del manejo clínico de linaclotida. Sería interesante definir en nuevos estudios los factores de riesgo de no respuesta a linaclotida que permitan así predecir qué paciente puede responder a linaclotida y cuál no. Es crucial seleccionar los candidatos a tratamiento con linaclotida, es decir aquellos que cumplan criterios de SII-E Roma-III con enfermedad de moderada a grave, incluyendo a los pacientes no respondedores a los tratamientos habituales con formadores de masa, laxantes y espasmolíticos. En aquellos que exista respuesta sabemos que aparecerá de forma precoz, por lo que no sería adecuado prolongar el tratamiento más allá de 4 semanas si no se ha obtenido beneficio. A fecha de hoy queda el reto más importante ubicar este nuevo fármaco en nuestra práctica clínica indicándolo a los pacientes apropiados siguiendo los esquemas establecidos y comprobar los beneficios y secundarismos que aparecen en el ámbito clínico.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Tack J, Müller-Lissner S, Stanghellini V, et al. Diagnosis and treatment of chronic constipation—a European perspective. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23(8): 697–710.
- 2.- Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
- 3.- Sun SX, Dibonaventura M, Purayidathil FW, et al. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: an analysis of the National Health and Wellness Survey. *Dig Dis Sci* 2011; 56(9): 2688–2695.
- 4.- Irvine EJ, Ferrazzi S, Pare P, et al. Health-related quality of life in functional GI disorders: focus on constipation and resource utilization. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(8): 1986–1993.
- 5.- Dennison C, Prasad M, Lloyd A, et al. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23(5): 461–476.
- 6.- Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(5): 502–508.
- 7.- Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(7): 917–930.
- 8.- Fortea J, Prior M. Irritable bowel syndrome with constipation: A European-focused systematic literature review of disease burden. *J Med Econ* 2013;16:329-41.
- 9.- Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:712-21 e4.
- 10.- Rey E, Mearin F. Prevalencia de trastornos funcionales intestinales en la población española y su asociación con síntomas digestivos altos. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104 (Supl. I):89-90.
- 11.- Fedorak RN, Vanner SJ, Paterson WG, et al. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 3: Irritable bowel syndrome in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Can J Gastroenterol* 2012;26:252-6.
- 12.- Pique JM, Lanás A. Síndrome del intestino irritable: una enfermedad con una elevada carga socioeconómica y sanitaria. *Aten Primaria* 2006;38:69-71.
- 13.- Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
- 14.- Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: The efficacy of treatments for irritable bowel syndrome -a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205.

- 15.-Camilleri M, Kerstens R, Rykx A, et al. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008; 358(22): 2344–2354.
- 16.- Ke M, Zou D, Yuan Y, et al. Prucalopride in the treatment of chronic constipation in patients from the Asia-Pacific region: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24(11): 999–e541.
- 17.- Johanson JF, Drossman DA, Panas R, et al. Clinical trial: Phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:685-96.
- 18.- Drossman DA, Chey WD, Johanson JF, et al. Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome -results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:329-41.
- 19.- Chey WD, Drossman DA, Johanson JF, et al. Safety and patient outcomes with lubiprostone for up to 52 weeks in patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:587-99.
- 20.- Bueno L, Beaufrand C, Mahajan-Miklos S, et al. Antinociceptive actions of MD-1100, a novel therapeutic agent for C-IBS, in animal models of visceral pain. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(Suppl 2):A283.
- 21.-Ustinova E, Bryant A, Reza T, et al. Oral cyclic guanosine monophosphate(cGMP) desensitizes colonic afferents in an animal model of experimental pain. *Am J Gastroenterol* 2008;103(Suppl1):S187.
- 22.-Corsetti M, Tack J. Linaclotide: A new drug for the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *United European Gastroenterology Journal* 2013;1:7-20.
- 23.-Vazquez Roque M, Camilleri M. Linaclotide, a synthetic guanylate cyclase C agonist, for the treatment of functional gastrointestinal disorders associated with constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;5:301-10.
- 24.-Potter LR. Regulation and therapeutic targeting of peptide-activated receptor guanylyl cyclases. *Pharmacol Ther* 2011;130:71-82.
- 25.- Busby RW, Bryant AP, Bartolini WP, et al. Linaclotide, through activation of guanylate cyclase C, acts locally in the gastrointestinal tract to elicit enhanced intestinal secretion and transit. *Eur J Pharmacol* 2010;649:328-35.
- 26.-Eutamene H, Bradesi S, Larauche M, et al. Guanylate cyclase C-mediated antinociceptive effects of linaclotide in rodent models of visceral pain. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:312-e84.
- 27.-Brierley SM. Guanylate cyclase-C receptor activation: Unexpected biology. *Curr Opin Pharmacol* 2012;12:632-40.
- 28.-Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP, et al. Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:196-206.
- 29.-Johnston JM, Kurtz CB, Drossman DA, et al. Pilot study on the effect of linaclotide in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(1): 125–132.
- 30.-Lembo AJ, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Efficacy of linaclotide for patients with chronic constipation. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 886–895.
- 31.-Johnston JM, Schneier HA. Clarification of trial end points presented in a recent review of linaclotide. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;6:13-4.
- 32.-Lembo AJ, Schneier HA, Shiff SJ, Kurtz CB, MacDougall JE, Jia XD, et al. Two randomized trials of linaclotide for chronic constipation. *N Engl J Med* 2011;365:527
- 33.-Andresen V, Camilleri M, Busciglio IA, et al. Effect of 5 days linaclotide on transit and bowel function in females with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2007;133:761-8.
- 34.-Johnston JM, Kurtz CB, Macdougall JE, et al. Linaclotide improves abdominal pain and bowel habits in a phase IIb study of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Gastroenterology* 2010;139:1877-86 e2.
- 35.-Rao S, Lembo AJ, Shiff SJ, et al. A 12-week, randomized, controlled trial with a 4-week randomized withdrawal period to evaluate the efficacy and safety of linaclotide in irritable bowel syndrome with constipation. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1714-24.
- 36.-Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ, Currie MG, et al. Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: A 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1702-12.
- 37.-Quigley EM, Tack J, Chey WD, et al. Randomised clinical trials: linaclotide phase 3 studies in IBS-C—a prespecified further analysis based on European Medicines Agency-specified endpoints. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(1): 49–61.
- 38.-European Medicines Agency. EMA guideline on irritable bowel syndrome (IBS). CPMP/EWP/785/97(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003187.pdf, March 2003)

NUEVO

VICTRELIS
(boceprevir)

TRIUNFE CON VICTRELIS

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



Bibliografía:

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

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

G1* = genotipo 1

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

ANEMIA

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

NEUTROPENIA

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

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

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

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

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

USO EN PACIENTES CON AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA PREVIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La duración del tratamiento triple después de las 4 semanas de tratamiento doble no debe ser inferior a 32 semanas. Habida cuenta del riesgo incremental de acontecimientos adversos con VICTRELIS (especialmente anemia); en caso de que el paciente no puede tolerar el tratamiento, se deberá considerar proseguir con 12 semanas de tratamiento doble durante las 12 semanas finales en lugar del tratamiento triple (ver secciones 4.8 y 5.1 de la ficha técnica extensa). **Dosis olvidadas** Si un paciente olvida una dosis y faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, se saltará la dosis olvidada. Si un paciente olvida una dosis y faltan 2 ó más horas para la dosis siguiente, tomará la dosis olvidada con alimentos y reanudará la pauta posológica normal.

Reducción de la dosis No se recomienda reducir la dosis de VICTRELIS. Si un paciente sufre una reacción adversa grave potencialmente relacionada con peginterferón alfa y/o ribavirina, se debe reducir la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y ribavirina acerca de cómo reducir la dosis y/o suspender la administración de peginterferón alfa y/o ribavirina. VICTRELIS no se debe administrar en ausencia de peginterferón alfa y ribavirina. **Poblaciones especiales Insuficiencia renal** No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Insuficiencia hepática** No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. VICTRELIS no se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VICTRELIS en niños de menos de 18 años. No hay datos disponibles. **Pacientes de edad avanzada** Los ensayos clínicos de VICTRELIS no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años en adelante como para determinar si responden de forma distinta a los más jóvenes. Otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Forma de administración** Se debe despegar la lámina del blíster para sacar las cápsulas duras. VICTRELIS se debe tomar por vía oral con alimentos (una comida o un tentempié).

4.3 Contraindicaciones VICTRELIS, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado en: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes con hepatitis autoinmune. Administración simultánea con medicamentos cuya eliminación dependa altamente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que planteen un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrados por vía oral, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.5). Embarazo (ver sección 4.6). Para más información, consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y de ribavirina. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Anemia** Se ha notificado la aparición de anemia asociada al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en la Semana de Tratamiento 4. La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa y ribavirina está asociada a una disminución adicional de las concentraciones de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl en la Semana de Tratamiento 8 comparado con el tratamiento de referencia (ver sección 4.8). Deben obtenerse hemogramas antes del tratamiento, en las Semanas de Tratamiento 4 y 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia (ver sección 4.8). Consultar en la ficha técnica de ribavirina las instrucciones relativas a la reducción de la dosis y/o la interrupción o suspensión de ribavirina. **Neutropenia** La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvo como resultado una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia de Grado 3-4 comparado con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo (ver sección 4.8). La frecuencia de infecciones graves o que plantean un riesgo vital tiende a ser más alta en el grupo de VICTRELIS que en el grupo control. Por tanto, el recuento de neutrófilos debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma regular. Se recomienda una rápida evaluación y tratamiento de las infecciones. **Uso combinado con peginterferón alfa-2a en comparación el uso combinado con peginterferón alfa-2b:** En comparación con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2a y ribavirina se asoció a una mayor tasa de neutropenia (incluyendo neutropenia de grado 4) y a una mayor tasa de infecciones. Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa. **Medicamentos que contienen drosiprenona** Se debe tener precaución en pacientes que toman medicamentos que contienen drosiprenona y con procesos que les predisponen a la hipercalcemia o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de potasio. Se debe considerar el uso de otros anticonceptivos (ver sección 4.5). **Uso en pacientes con ausencia total de respuesta previa** Basándose en un análisis retrospectivo realizado recalificando a los pacientes en función de su respuesta virológica al tratamiento en la semana de tratamiento 4 (usando el período de preinclusión de peginterferón alfa/ribavirina) comparado con el basal, los pacientes con ausencia total de respuesta podrían obtener algún beneficio al añadir VICTRELIS al tratamiento doble. Sin embargo, esto no puede ser cuantificado de forma fiable a partir del análisis retrospectivo. Además, todavía está por establecerse el

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

ENFERMEDAD ÓSEA EN CIRRÓTICOS CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO: ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE UNA COHORTE DE 556 PACIENTES.

A. Alcalde-Vargas, JM Pascasio-Acevedo, I. Gutiérrez-Domingo, R. García-Jiménez, JM Sousa-Martín, MT Ferrer-Ríos, Á. Giráldez-Gallego, M. Sayago-Mota

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Introducción/Objetivos: La enfermedad ósea (EO) es una complicación frecuente de los pacientes con cirrosis hepática, que puede empeorar tras el trasplante hepático (TH), asociándose a una mayor morbi-mortalidad en esta población. Los objetivos del estudio fueron investigar la prevalencia y características de la EO y los factores asociados a ella en los pacientes cirróticos evaluados para TH.

Métodos: Estudio retrospectivo de 556 pacientes cirróticos potenciales candidatos a TH. Se investigó la prevalencia de EO (osteopenia y/o osteoporosis) mediante densitometría ósea en cadera/cuello femoral y columna lumbar. Se definió la existencia de EO total si había EO en cadera y/o cuello femoral y/o columna lumbar. Osteopenia y osteoporosis fueron definidas por los criterios de la OMS: osteopenia (T: entre -1 y -2,5); osteoporosis (T: por debajo de -2,5). En hombres se hizo también la estimación de EO mediante la Z-score: osteopenia (Z: entre -1 y -2,5); osteoporosis (Z: por debajo de -2,5).

Resultados: 556 pacientes de diversas etiologías (79% hombres), de 54.2 ± 8.8 años e índice de masa corporal (IMC) de 27.7 ± 4.9 kg/m². 403 pacientes (72.5%) presentaron EO total (según el T-score): cadera global (25,3%), cuello femoral (49%), columna

(64,5%). En hombres presentaron EO (según el Z-score) 235 (53,3%): cadera global 12,2%, cuello femoral (24%), columna (49,6%). En el análisis multivariante, resultaron factores de riesgo de EO: el sexo femenino (OR: 0,514; p= 0,016) y el menor IMC (OR: 0,961; p= 0,042). Al ajustar la prevalencia de la EO a la edad (Z-score) se observó una disminución de la prevalencia de EO, tanto en el cuello femoral (23,5% vs 49%) como en columna (47,6% vs 64,5%).

Conclusiones: Más del 70% de los pacientes evaluados para TH presentan EO. El sexo femenino y el menor IMC son los factores de riesgo independientes asociados al desarrollo de EO. La cirrosis constituye un factor de riesgo importante de EO que se mantiene cuando se ajustan los valores de la densidad ósea a la edad. La presencia de EO debe ser investigada sistemáticamente en todos los cirróticos candidatos a TH.

Palabras clave: Trasplante hepático; Cirrosis hepática; Enfermedad ósea; Pretrasplante hepático.

Abstract

Introduction/Aims of this study: Bone disease (BD) is a common complication in patients with liver cirrhosis which can get worse after liver transplantation (LT) and is associated with increased morbidity and mortality in these patients. Our objective was to determine the prevalence and features of the BD (osteopenia and osteoporosis) and assess associated factors in patients with cirrhosis evaluated for LT.

CORRESPONDENCIA

Alfonso Alcalde Vargas
alfonavsc@hotmail.com

Methods and approaches: Retrospective study of 556 cirrhotic patients candidates for LT. BD (osteopenia and osteoporosis) prevalence was analysed by bone densitometry at the hip/femoral neck and lumbar spine. An assessment was carried out to evaluate the association of BD in the whole body with BD in hip/femoral neck and lumbar spine. Osteopenia and osteoporosis were defined, using World Health Organization criteria: osteopenia (T: between -1 and -2.5); osteoporosis (T: below -2.5). BD was also defined in men using the Z-score: osteopenia (Z: between -1 and -2.5); osteoporosis (Z: below -2.5).

Results: 556 patients of various etiologies (79% men), aged 54.2 ± 8.8 and with a body mass index (BMI) of 27.7 ± 4.9 kg/m². 403 patients (72.5%) had BD (according to T-score): whole hip (25.3%), femoral neck (49%), spine (64.5%). According to Z-score, 235 men (53.3%) had BD: whole hip (12.2%), femoral neck (24%), spine (49.6%). In the multivariate analysis, the following were considered risk factors for bone disease: women (OR: 0.514; $p = 0.016$) and lower BMI (OR: 0.961; $p = 0.042$). By adjusting BD prevalence to age (Z-score), a decrease in BD prevalence in both femoral neck (23.5% vs 49%) and spine (47.6 vs 64.5%) could be observed.

Conclusions: More than 70% of patients evaluated for LT had BD. Female gender and lower BMI were independent risk factors associated with the development of BD. Cirrhosis is a major risk factor for BD, remaining even when the values of bone density are adjusted to age. BD occurrence shall be investigated systematically in all cirrhotic candidates for LT.

Keywords: Liver transplantation; Liver cirrhosis; Bone disease; Liver pretransplantation.

Introducción

La enfermedad ósea (EO) es una complicación frecuente de la cirrosis hepática que afecta a la calidad de vida y al pronóstico del paciente cirrótico, sobre todo en aquéllos que se someten a un trasplante hepático (TH), ya que la EO puede empeorar en los primeros meses postrasplante, con el consiguiente aumento del riesgo de presentar fracturas óseas y consecuentemente incrementar la morbimortalidad de estos pacientes¹⁻⁴. Los objetivos de nuestro estudio fueron conocer la prevalencia de la EO (osteopenia y osteoporosis) y los factores asociados a la misma en los pacientes cirróticos evaluados como candidatos potenciales a TH.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo de una cohorte de 556 pacientes cirróticos remitidos al Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (España) para ser evaluados como candidatos potenciales a TH entre Abril de 2005 y Noviembre de 2011. Se analizó la prevalencia de EO a través de la medición de la densidad mineral ósea por densitometría ósea (DXA "dual-energy-x-ray absorptiometry") en cadera/cuello femoral y columna lumbar,

utilizando dos modelos de aparato (hasta el año 2007, Hologic QPR-4500 W y posteriormente Hologic Explorer). Se investigó la posible asociación de la EO (según la T-score) con variables demográficas, clínicas, factores etiológicos y función hepática (clase de Child-Pugh e índice de MELD). La EO total se definió como la presencia de EO en cadera global y/o cuello femoral y/o columna lumbar. Se definieron la osteopenia y la osteoporosis con los criterios de la OMS en función de los valores de la densidad mineral ósea (DMO) y la T-score: osteopenia (entre -1 y -2.5) y osteoporosis (por debajo de -2.5)⁵. En los hombres también se utilizó la escala Z-score para definir la osteopenia (Z-score entre -1 y -2,5) y la osteoporosis (Z-score por debajo de -2,5). La densitometría ósea, así como las variables analizadas (demográficas, factores etiológicos de la enfermedad hepática, IMC, tabaquismo, antecedente de diabetes, parámetros de función hepática y renal, clasificación de Child-Pugh e índice de MELD) se realizaron en el momento del estudio pretrasplante hepático, con independencia de que el paciente posteriormente fuera o no incluido en lista de TH. De hecho, una proporción significativa no se consideraron candidatos a TH y no fueron incluidos en lista de TH. En los pacientes con ascitis, el IMC se calculó tras realización de paracentesis evacuadora y/o tratamiento diurético para minimizar en lo posible la influencia de la ascitis en el peso y, por tanto, en el IMC. Además, y para eliminar el efecto de la ascitis en el IMC, también se investigó la asociación entre el IMC y la presencia de enfermedad ósea sólo en los pacientes sin ascitis.

El estudio siguió las guías éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité Ético del Hospital. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado por escrito para ser incluidos en el estudio.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el paquete IBM SPSS Statistic versión 19.

Se realizó una estadística descriptiva de las variables del estudio. Las variables cuantitativas según siguieran o no una distribución normal se expresaron mediante $m \pm$ de (media \pm desviación estándar) y rango (mínimo y máximo) o P50 [P25 - P75] (mediana, rango intercuartílico), respectivamente.

Para las variables cualitativas, se realizó comprobación de los grupos de estudios mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer. La comparación de las variables cuantitativas se efectuó mediante la t-Student para muestras independientes o U-Mann-Whitney (según siguieran o no distribución normal).

Se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariante. Con aquellas variables, que en el análisis de regresión logística univariante presentaron un $p < 0,2$, se realizó un análisis multivariante. Finalmente, el nivel de significación estadística, se estableció en $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes Las características demográficas, etiológicas y analíticas basales de los 556 pacientes se detallan en la [tabla 1](#).

Tabla 1. Patient's Characteristics.

	n (%) (M (SD)) (range)
Men	441 (79.3)
Women	115 (20.7)
Age, y	54.2 ± 8.8 (15-70)
BMI, kg/m ²	27.7 ± 4.9 (16-64.3)
Smoking	344 (61.9)
Diabetes mellitus	124 (22.3)
Alcohol	328 (59)
Hepatitis B virus	61 (11)
Hepatitis C virus	178 (32)
Non-alcoholic steatohepatitis	17 (3.1)
Primary biliary cirrhosis	13 (2.3)
Autoimmune hepatitis	13 (2.3)
Secondary biliary cirrhosis	9 (1.6)
Other	30 (5.4)
Ascites	291 (52.3)
Child-Pugh A	131 (23.6)
Child-Pugh B	283 (50.9)
Child-Pugh C	142 (25.5)
MELD score	14.4 ± 5 (6-34)
International Normalized Ratio	1.46 ± 0.38 (0.5-3.65)
Bilirubin (mg/dL)	3.2 ± 3.6 (0.28-35)
Creatinine (mg/dL)	0.98 ± 0.62 (0.29-7.8)
Albumin (g/dL)	3.1 ± 0.6 (1.6-5.4)

BMI: body mass index; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; M (SD): mean (standard deviation).

Enfermedad ósea

Se observó EO (según T-score) en cadera y/o cuello femoral y/o columna lumbar en 403 (72,5%) pacientes (EO total). La distribución y severidad de la EO fue: Cadera global, 25,3% (osteopenia 22,8%, osteoporosis, 2,5%); Cuello femoral, 49% (osteopenia 44,1%, osteoporosis 4,9%); Columna lumbar, 64,5% (osteopenia 39,9%, osteoporosis 24,6%) (Tabla 2). En hombres se hizo también la estimación de la EO según la Z-score, presentando EO total 235 (53,3%): Cadera global, 12,2% (osteopenia 11,3%, osteoporosis 0,9%); Cuello femoral, 24% (osteopenia 22,9%, osteoporosis 1,1%); Columna lumbar, 49,6% (osteopenia 36,1%, osteoporosis 12,5%). La tabla 3 muestra la prevalencia de EO en hombres (A) y mujeres (B) según que se defina la EO según la T-score y la Z-score.

Los 13 pacientes con CBP presentaron EO: Cuello femoral, 54% (osteopenia); Columna lumbar, 100% (osteopenia, 38%; osteoporosis, 62%).

En el análisis univariante (Tabla 4) supusieron mayor riesgo de EO: sexo femenino (OR: 2,02; IC 95%: 0,26-0,77; p= 0,004) y el menor IMC (OR: 0,95; IC 95%: 0,92-0,99; p= 0,025). Dado que la ascitis podría ser un factor de confusión con respecto al IMC, se realizó el estudio excluyendo a los pacientes con ascitis y se siguió manteniendo el IMC como factor de riesgo significativo de EO total (OR: 0,94; IC 95%: 0,89-0,97; p= 0,002).

Tabla 2. Bone Disease Prevalence, Distribution and Severity.

Bone disease 403 (72.5%)	Osteopenia n (%)	Osteoporosis n (%)	T-score (M (SD))	Z-score (M (SD))
Hip	127 (22.8)	14 (2.5)	-0.3 ± 1.08	0.18 ± 1.06
Femoral neck	245 (4.1)	27 (4.9)	-0.94 ± 1.05	-0.25 ± 1.06
Lumbar spine	222 (39.9)	137 (24.6)	-1.5 ± 1.4	-0.9 ± 1.37

M (SD): mean (standard deviation).

Tabla 3. Variables associated to Bone Disease: Univariate Analysis.

	P value	Odds ratio (95% CI)
Female gender	0.004	0.453 (0.26-0.77)
Age	0.118	1.017 (0.99-1.04)
BMI	0.025	0.958 (0.92-0.99)
BMI (without ascites)	0.002	0.94 (0.89-0.97)
Smoking	0.269	1.239 (0.84-1.81)
Alcohol	0.798	0.949 (0.63-1.42)
Diabetes mellitus	0.512	0.863 (0.55-1.34)
Hepatitis C virus	0.156	1.346 (0.89-2.03)
Hepatitis B virus	0.061	0.588 (0.33-1.02)
Primary biliary cirrhosis	0.999	6.338
Other	0.929	0.948 (0.29-3.06)
Ascites	0.988	1.003 (0.69-1.45)
Child-Pugh A	0.42	1.3 (0.71-1.88)
Child-Pugh B	0.245	1.32 (0.83-2.07)
Child-Pugh C	0.863	1.047 (0.62-1.75)
MELD	0.670	0.992 (0.96-1.03)
Creatinine	0.572	1.099 (0.79-1.5)

CI: confidence interval; BMI: bone mass index MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

Tabla 4. Bone Disease Prevalence, Distribution and Severity.

	P value	Odds ratio (95% CI)
Female gender	0.016	0.514 (0.298-0.884)
BMI	0.042	0.961 (0.925-0.99)
Hepatitis C virus	0.32	1.24 (0.8-1.9)
Hepatitis B virus	0.16	0.66 (0.37-1.18)
International Normalized Ratio	0.29	0.77 (0.48-1.24)
Age	0.157	1.06 (0.99- 1.04)

M (SD): mean (standard deviation).

Tabla 5. Age-Adjusted Bone Disease.

	T-score	Z-score
Femoral neck. n/N (%)	272/556 (49%)	131/556 (23.5%)
Lumbar spine. n/N (%)	359/556 (64.5%)	265/556 (47.6%)

En el análisis multivariante (Tabla 5), realizado con aquellas variables que en el análisis univariante presentaron una $p < 0,2$, mantuvieron la significación estadística tanto el sexo femenino (OR: 0,514; IC 95%: 0,29-0,88; $p=0,016$) como el menor IMC (OR: 0,961; IC 95%: 0,925-0,99 ; $p=0,042$).

Al ajustar la prevalencia de EO a la edad (Z-score) en relación a la definida por la T-score, se observó una disminución de la misma, tanto en cuello femoral (23,5% vs 49%) como en columna lumbar (47,6% vs 64,5%).

Discusión

La EO constituye una complicación frecuente de la cirrosis hepática de cualquier etiología, no sistemáticamente investigada, y que adquiere especial importancia en los pacientes que van a recibir un TH, porque puede empeorar en los primeros meses post-TH, condicionando un mayor riesgo de fracturas óseas y aumentando con ello la morbimortalidad del paciente tras el TH¹⁻³.

Antes del TH, la EO, tanto la osteopenia como su forma mas grave, la osteoporosis, suelen ser asintomáticas. La tasa de EO varía de unos estudios a otros, pero es evidente que se trata de una complicación que afecta a la calidad de vida y al pronóstico a largo plazo de estos pacientes. Se ha observado que es en los primeros 3-4 meses postrasplante cuando se produce la mayor pérdida de masa ósea, que pudiera estar en relación con la medicación inmunosupresora¹⁻⁴. Posteriormente se produce una recuperación de la misma, disminuyendo así las tasas de fracturas óseas a partir de dos primeros años tras el TH⁴.

Se han referido tasas variables de fracturas óseas (más frecuentemente vertebrales) en el primer año post-TH, que van desde el 21 al 29%^{2, 6} en receptores hepáticos de diferentes etiologías al 30% en pacientes trasplantados por enfermedades colestásicas (CBP y colangitis esclerosante primaria)⁷. Seguimientos a más largo plazo en estos pacientes mostraron tasas de fracturas del 43-46%^{7, 8}. La menor densidad mineral ósea pre-TH se asoció al mayor riesgo de desarrollo de fracturas tras el TH^{7, 8}; de ahí la importancia de detectar la presencia de EO previa al TH e instaurar tratamiento adecuado³.

Nuestro estudio recoge la serie más amplia de las publicadas en la literatura de pacientes cirróticos de diferentes etiologías evaluados para TH, en el que se investiga la presencia de EO mediante la realización de densitometría ósea en cadera/cuello femoral y columna lumbar. El 72,5% de nuestra cohorte de 556 pacientes, con el alcohol (59%) y el VHC (32%) como factores

etiológicos más frecuentes, presentaron EO global (según la T-score) en cadera/cuello femoral y/o columna lumbar, con tasas del 25% de osteoporosis y 40% de osteopenia en columna lumbar y 5% de osteoporosis y 44% de osteopenia en cuello femoral. El 100% de los pacientes con CBP presentaron EO en columna lumbar (61,5% de osteoporosis) y el 54% osteopenia en cuello femoral. Incluso definiendo la EO por la Z-score su prevalencia también es muy alta: 53,3% en hombres y 52,2% en mujeres.

La prevalencia de EO en los pacientes cirróticos referida en la literatura varía ampliamente, en parte debido a los diferentes criterios utilizados para definir la EO y también por las diferentes características de la población evaluada con tasas de osteoporosis del 14-53%⁹. Así, Monegal et al, en un estudio prospectivo de 58 cirróticos de diferentes etiologías remitidos para TH, definiendo la presencia de osteoporosis como una Z-score > 2 DE, reportan tasas de osteoporosis del 25,9% a nivel de columna lumbar y del 8,6% en cuello femoral¹⁰, muy similares numéricamente, aunque con diferentes criterios diagnósticos a nuestros resultados. Ninkovic et al, utilizando los criterios diagnósticos de la OMS, en pacientes cirróticos en situación pre-TH, encuentran tasas de osteopenia y osteoporosis en cuello femoral del 47,7 y 28,8%, y del 41,6% y 24,3% en columna lumbar, respectivamente, muy similares a nuestros hallazgos, con la diferencia de una mayor tasa de osteoporosis en cuello femoral en su serie¹¹. Sokhi et al, también con los criterios de la OMS, en su estudio en pacientes cirróticos en lista de TH de diferentes etiologías, encontraron una menor tasa de EO, tanto en cuello femoral (32,7 % de osteopenia y 3% de osteoporosis), como en columna lumbar (34,6% de osteopenia y 11,5% de osteoporosis)¹². Otros estudios refieren mayores tasas de osteoporosis que la observada por nosotros, que alcanzan el 45,3% en una cohorte de pacientes con CBP o cirrosis por VHB o VHC¹³, el 51,5% en pacientes con CBP¹⁴ o el 53% en una serie de cirróticos de etiología viral¹⁵. Por el contrario, un reciente estudio realizado en 35 cirróticos de etiología alcohólica o viral en lista de TH encontró una baja tasa de osteopenia (26%) y osteoporosis (14%)¹⁶.

En cuanto a los factores que se han asociado con un mayor riesgo de EO en los pacientes con cirrosis hepática han variado en los diferentes estudios publicados. La mayor prevalencia se ha referido en los estudios realizados en enfermedades colestásicas, si bien hay pocos estudios que hayan comparado la tasa de EO en diferentes etiologías. Wariagli et al, encuentran mayor tasa de osteoporosis en los pacientes con CBP en relación a la cirrosis de etiología vírica¹³. En nuestro estudio, si bien los pacientes con CBP presentaron EO en el 100% de los casos con un riesgo de más de 6 veces de desarrollar EO en relación a otras etiologías, el escaso número de pacientes con CBP (n=13) impidió alcanzar significación estadística. Por otra parte, aunque en algunos estudios se refieren altas tasas de EO en pacientes alcohólicos, incluso sin cirrosis⁹ y en cirrosis virales¹⁵, en nuestra cohorte no hemos encontrado diferencias en función de la etiología (alcohol, VHC, VHB, otra), al igual que tampoco se refieren en otros estudios¹².

Los dos únicos factores de riesgo asociados al desarrollo de EO encontrados en nuestro estudio, fueron el sexo femenino y el menor índice de masa corporal. El sexo femenino es un conocido factor de riesgo de EO en la población general dado que las alteraciones hormonales (descenso de estradiol, LH y FSH), que aparecen con la menopausia, aceleran la pérdida de masa ósea¹⁷.

En los pacientes con CBP, que son de claro predominio femenino, es otro factor de riesgo, añadido a la propia colestasis crónica, para el desarrollo de EO¹⁸. Otros estudios también encuentran asociación entre el sexo femenino y la mayor prevalencia de EO^{12, 13}, si bien en otros no se puso de manifiesto dicha asociación¹¹.

El menor IMC ya ha sido referido como factor de riesgo de EO en diferentes estudios previos^{12, 13}, lo cual se relaciona con diversas circunstancias que suelen coincidir en el paciente cirrótico como son la malnutrición y la inactividad física, con la consiguiente pérdida de masa muscular; esta última también puede estar favorecida en el varón por la disminución del efecto anabólico de la testosterona cuyos niveles suelen estar disminuidos hasta en 3 de cada 4 varones cirróticos previos al TH como observaron Guichelaar et al¹⁹. Por otro lado, también este hipogonadismo puede provocar una disminución en la formación y remodelado óseo, contribuyendo al desarrollo de EO¹⁹.

Aunque la edad es un factor bien conocido para el desarrollo de EO²⁰ nosotros no hemos encontrado diferencias significativas en la edad (si bien los pacientes con EO tendieron a tener una edad media mayor), probablemente debido a que al tratarse de pacientes evaluados para TH estaban concentrados mayoritariamente en un estrecho estrato de edad.

Es controvertida la asociación de la gravedad de la disfunción hepática con la mayor prevalencia de EO y algunos estudios encontraron esta asociación en cohortes de diferentes etiologías^{12, 15, 21}, mientras que otros no lo han observado¹¹. En nuestro estudio no se ha puesto de manifiesto que el mayor grado de disfunción hepática se asocie a una mayor prevalencia de EO. Es por ello, por lo que no sólo en los candidatos a TH, sino en todo paciente cirrótico debería investigarse la presencia de EO, mediante la realización de densitometría ósea y probablemente también de otras determinaciones como los niveles séricos de calcio, fósforo, vitamina D, parathormona y evaluación de la función tiroidea y gonadal²². La cirrosis per se es un factor de riesgo de desarrollo de EO, tal como se ha demostrado en los estudios con grupos control^{13, 14}. Este hecho se apoya también en nuestro estudio, en el que aunque no hay un grupo control, se observa una alta prevalencia de EO (47,6% en columna lumbar y 23,5% en cuello femoral), cuando ésta la definimos por la Z-score (ajustada a la edad) en lugar de la T-score y, por tanto, eliminamos el efecto de la edad, que sabemos que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EO en la población general. Esto indica que la cohorte de pacientes cirróticos evaluados para TH tienen una densidad mineral ósea más baja que la correspondiente a la media de su edad, con una diferencia de más de 1DE en el 23,5% de los casos en el cuello femoral y en el 47,6% en la columna lumbar. Esto es importante si tenemos en cuenta que por cada DE por debajo de la normalidad, se incrementa por dos el riesgo de fracturas²³.

Finalmente no encontramos asociación de la presencia de diabetes o el consumo de tabaco y la presencia de EO.

En conclusión, la mayoría de los pacientes (mas del 70%) con cirrosis presentan EO (más frecuentemente en columna lumbar) en el momento del estudio pretrasplante hepático. Los principales factores de riesgo asociados son el sexo femenino y el menor IMC. La cirrosis avanzada es un importante factor de

riesgo para el desarrollo de EO independiente de la edad, por lo que parece necesario que todos los pacientes con cirrosis, mas aún aquellos que son candidatos potenciales a un TH, sean evaluados para detectar la presencia de EO y adoptar medidas terapéuticas preventivas que puedan reducir la elevada morbimortalidad que, debido al riesgo incrementado de fracturas, esta complicación puede ocasionar antes y después del TH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 2190-2199.
2. Leidig-Bruchner G, Hosch S, Dididou P, Ritschel D, Conrath C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 342-347.
3. Cunningham J. Posttransplantation Bone Disease. *Transplantation* 2005; 79: 629-634.
4. Guichelaar MMJ, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: Long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006; 12: 1390-1402.
5. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
6. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med* 1994; 97:445-50.
7. Guichelaar MMJ, Jeffrey Schmoll, Michael Malinchoc, et al. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007; 46: 1198-1207
8. Rust C, Rau H, Gerbes AL, et al. S Liver transplantation in primary biliary cirrhosis: risk assessment and 11-year follow-up. *Digestion* 2000; 62: 38-43.
9. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM. Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011; 3: 300-307.
10. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Paris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 148-154.
11. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJM, Compton JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 321-326.
12. Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD, Islam KK, Van Thiel DH. Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 648-653.
13. Wariaghli G, Mounach A, Achemial L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatol Int* 2010; 30: 893-899.

14. Mounach A, Ouzzif Z, Wariaghli G, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, et al. Primary biliary cirrhosis and osteoporosis: a case-control study. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 379-384.
15. Gallego-Rojo FJ, González-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernández-Pérez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-699.
16. Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Gianelli V, Lucidi C, et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2010; 42: 1191-1193.
17. Dempster DW, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:260-262.
18. Pereira SP, Bray GP, Pitt PI, Li FM, Moniz C, Williams R. Noninvasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 323-328.
19. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibongo J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004; 10: 638-647.
20. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
21. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, Hay JE, Lindor KD. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998; 29: 729-735
22. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol* 2006; 45: 445-453.
23. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 37: 2010-2018.

De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

TRASPLANTE INTESTINAL Y MULTIVISCERAL

J. Padillo, JM Álamo, G. Suárez, E. Leo, E. Cordero, I. Herrera, JL. Pereira, LM Marín, C. Bernal, J. Serrano, P. García-Luna, JL Márquez, MA Gómez-Bravo

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

La nutrición parenteral es actualmente el tratamiento de mantenimiento de elección de los pacientes en los que la función de absorción intestinal ha fallado. El trasplante se ofrece a los pacientes con insuficiencia intestinal irreversible que presentan: complicaciones de la nutrición parenteral, una incapacidad para adaptarse a las limitaciones que plantea el fracaso intestinal, o un alto riesgo de muerte si el intestino nativo no se extirpa (como en el caso de los tumores no reseccionables mesentéricos o obstrucción intestinal crónica).

A diferencia de otros trasplantes, el trasplante intestinal se desarrolló de forma más lenta ya que los primeros tuvieron malos resultados debido a complicaciones técnicas e inmunológicas que llevaron al fracaso del injerto o la muerte. Como resultado de los recientes avances quirúrgicos, el mejor control de rechazo celular agudo, y una disminución de las infecciones letales, en las últimas décadas estamos asistiendo a una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes trasplantados, que se sitúa por encima del 80 % el primer año. Esto se ha acompañado de un incremento en el número de procedimientos que se han realizado.

Aunque aún quedan por evaluar grandes series de seguimiento a largo plazo, el papel del trasplante intestinal en el tratamiento de pacientes con insuficiencia intestinal se considera en la actualidad una terapéutica consolidada, en las indicaciones específicas establecidas.

Palabras clave: Trasplante intestinal; trasplante multivisceral.

CORRESPONDENCIA

Francisco Javier Padillo Ruiz
javierpadilloruiz@gmail.com

Abstract

Parenteral nutrition is currently the maintenance therapy of choice for patients whose intestinal absorptive function has failed. Transplantation is offered to patients with irreversible intestinal failure who have: complications of parenteral nutrition, inability to adapt to the constraints posed by the intestinal failure or a high risk of death if the native intestine is not removed (as in the case of unresectable mesenteric tumors or chronic intestinal obstruction).

Unlike other transplantations, intestinal transplantations developed more slowly as the first series performed had poor results due to technical and immunological complications leading to graft failure or death. As a result of recent surgical advances, better control of acute cellular rejection, and a decrease in lethal infections, a significant improvement in the survival of transplant patients has been achieved in recent decades, being above 80% during their first year. This has been accompanied by an increase in the number of procedures performed.

Although there are still large series of long-term monitored patients to be evaluated, the role of intestinal transplantation in the treatment of patients with intestinal failure is now considered an established therapy in established specific indications.

Keywords: Intestinal transplantation; multivisceral transplantation

Introducción

El concepto de trasplante intestinal nació de los progresos realizados en el terreno de la nutrición parenteral total, que facilitó el mantenimiento o el advenimiento de una población de "insuficientes intestinales crónicos", en los que el trasplante del "aparato de absorción" aparecía como la alternativa ideal a las complicaciones, en ocasiones mortales, de la nutrición parenteral^{1,2}.

Los primeros trasplantes de intestino se realizaron a mediados de la década de los 60 del siglo pasado. A diferencia del resto de trasplantes, el trasplante intestinal se desarrolló de forma mucho más lenta, debido a complicaciones y malos resultados. Las razones de estos fracasos pudieron ser técnicos, si bien, hoy día se acepta que parece que en buena medida pudieran haber estado ligados, también, a la ineficacia de la inmunosupresión "convencional" basada en corticoides a dosis altas y azatioprina que, sin embargo, demostraba su utilidad en aquella época en el trasplante renal^{2, 3}.

La complejidad de las interacciones inmunológicas entre el injerto intestinal y el receptor se caracteriza porque el injerto intestinal además de inducir una reacción clásica de rechazo del aloinjerto por el huésped, genera una reacción de destrucción de los órganos del huésped por las células inmunocompetentes del donante localizadas en los ganglios mesentéricos del injerto. Es la enfermedad del injerto contra el huésped (graft versus host disease)⁴.

La aparición de la ciclosporina, junto a la azatioprina demostró que estos trasplantes no solamente son viables sino que además son capaces de garantizar la digestión y la absorción de los alimentos, así como el desarrollo morfológico normal de los receptores^{2, 5}.

Más recientemente, el advenimiento de nuevos inmunosupresores, en particular del FK 506 y micofenolato, han permitido mejorar aún más los resultados en este tipo de trasplantes.

Por otro lado, debido al papel de protección que tiene el injerto hepático sobre el injerto intestinal, la realización de trasplantes multiviscerales en los que junto al intestino se trasplanta el hígado, han mejorado también la supervivencia de los injertos intestinales y de los enfermos trasplantados, incluso utilizando una inmunosupresión "convencional"^{6, 7}.

La mejora de resultados se ha acompañado de un incremento en el número de trasplantes intestinales y multiviscerales y de centros trasplantadores. Se ha pasado de una tasa de indicación de 0,1 pmp a 0,6 pmp en Estados Unidos, 0,4 pmp en Europa, siendo en España de 0,2 pmp. La menor tasa de indicaciones en nuestro país puede estar justificada por el menor número de centros de referencia para estos trasplantes. Así, mientras que en Estados Unidos existe 1 centro por cada 17 millones de habitantes y en el resto de Europa, 1 centro por cada 20 millones, en España sólo existe 1 centro para adultos y uno para infantil (1/45 millones de habitantes).

Indicaciones

El trasplante intestinal tiene su indicación primaria en el concepto del fallo o insuficiencia intestinal.

Se considera Fallo o Insuficiencia Intestinal cuando se produce la pérdida real o inminente de la autonomía nutricional debido a la disfunción intestinal^{6, 8} (Figura 1). El tratamiento de elección inicial en esta situación es la nutrición parenteral.

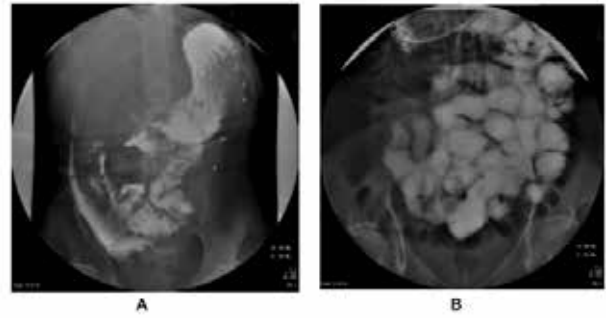


Figura 1

A.- Intestino corto en paciente multioperado por enfermedad de Chron. B.- Evaluación post-trasplante intestinal.

Muchos pacientes, particularmente aquellos con el síndrome de intestino corto, sólo requieren un soporte parenteral temporal mientras el intestino lesionado tiene un tiempo de adaptación. Sin embargo, este proceso es impredecible. En algunos pacientes, la adaptación es rápida, mientras que en otros, se necesitan años o nunca se logra^{6, 8, 9, 10}.

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)¹¹ definió "fallo de la NPT" en relación al desarrollo de una o más de las siguientes complicaciones:

Fallo hepático secundario a NPT (bilirrubina sérica y/o enzimas hepáticas elevadas, esplenomegalia, trombocitopenia, varices gastroesofágicas, coagulopatía, fibrosis hepática o cirrosis.

Pérdida de al menos dos de los grandes vasos venosos centrales (subclavia, yugular, o venas femorales). Puede producirse por trombosis o por sepsis de repetición.

Sepsis recurrentes frecuentes relacionadas con las vías centrales: 2 episodios de sepsis sistémica relacionada a infección del catéter por año, un episodio de fungemia relacionado con la vía, shock séptico, o síndrome de distress respiratorio del adulto.

Requerimientos nutricionales de por vida, entendiéndose por tal, a partir del segundo año de inicio de la NPT.

Mala calidad de vida secundaria al fallo intestinal. Las hospitalizaciones frecuentes por complicaciones sépticas, metabólicas o quirúrgicas, deshidrataciones severas, etc., producen una mala calidad de vida y deben ser considerados para trasplante intestinal aún en ausencia de complicaciones derivadas de la NPT.

Un paciente debe ser considerado para el trasplante de intestino si tiene un alto riesgo de mortalidad a pesar de la terapia de nutrición parenteral. Las situaciones que seterminan la indicación del trasplante intestinal son¹²⁻¹⁵:

- 1) La insuficiencia hepática inminente o manifiesta inducida por la NPT.
- 2) La trombosis de las dos principales sitios de acceso vascular (subclavia, venas yugulares o femorales)

3) Dos o más episodios de sepsis por año, secundaria a la infección del catéter venoso central (que requiere hospitalización); o, un solo episodio de fungemia relacionada con catéter venoso central, el shock séptico y / o síndrome de distrés respiratorio agudo.

4) Los episodios frecuentes de deshidratación severa a pesar de la reposición de líquidos por vía intravenosa

Otras indicaciones menos comunes de trasplante intestinal / multivisceral son¹²⁻¹⁵:

1) trombosis difusa del sistema porto-mesentérica e insuficiencia hepática, incluso en ausencia de insuficiencia intestinal. La causa más frecuente de trombosis venosa son los estados de hipercoagulabilidad y los traumatismos. Los pacientes con trombosis del eje mesentérico portal por déficits de proteína S y C deberían ser referidos a un centro de trasplante intestinal para evaluar el trasplante hepato-intestinal.

2) catástrofes abdominales tales como extensa traumatismo abdominal, la enteritis por radiación, re-trasplante

3) tumores malignos de grado benigna o baja, tumores neuroendocrinos primarios .

4) mala calidad de la vida en la nutrición parenteral total, comentada anteriormente.

Según el Registro Internacional de Trasplante Intestinal las indicaciones más frecuentes de trasplante intestinal en el adulto son¹⁶:

Las vasculopatías mesentéricas (22%), los traumatismos (12%), la enfermedad de Crohn (13%), los tumores desmoides (10%), trastornos de motilidad (9%), los vólvulos intestinales (7%), otras causas de intestino corto (no vólvulos) (7%), la enfermedad de Gardner y las poliposis familiares (3%).

Contraindicaciones del trasplante intestinal

Aunque las contraindicaciones para el trasplante de intestino son similares a las de otros órganos sólidos (tumores malignos, enfermedades sistémicas etc), la morbilidad y la mortalidad del mismo hace preciso asegurarse de que el trasplante está realizado con la esperanza de una buena calidad de la vida al largo plazo.

Así se consideran contraindicaciones para el trasplante intestinal y multivisceral⁶⁻¹⁰:

- Las enfermedades autoinmunes sistémicas y las deficiencias inmunes graves también representan contraindicaciones al trasplante intestinal.

- Bebedor activo de alcohol o consumidor de tabaco.

- Enfermedad cardiopulmonar irreversible.

- Inadecuado soporte social o incapacidad para el autocuidado.

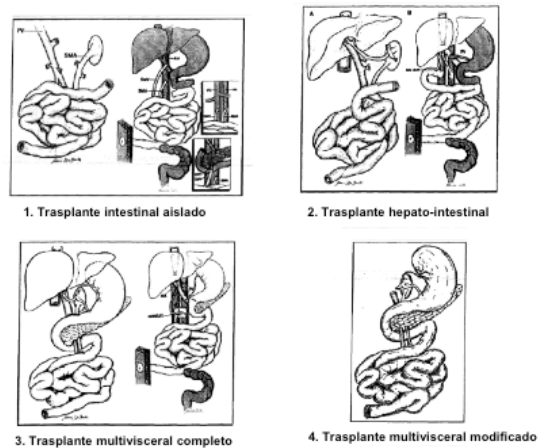


Figura 2 Modalidades de trasplante intestinal y multivisceral. Tomado de: " Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of inferior vena cava. Ann Surg. 1989; 210(5):649-52".

- Los pacientes con BMI >35 deben evaluarse de forma individualizada por el alto riesgo de complicaciones.

Modalidades de trasplante

El componente esencial que define cualquier modalidad de trasplante intestinal-multivisceral es el intestino delgado; yeyuno e ileon.

Sin embargo, existen varias modalidades (6,14, 17) (Figura 2):

1.- Trasplante intestinal aislado: Cuando esta parte del intestino se trasplanta solo

2.- Trasplante hepatointestinal: o Combinado "en bloque" en el que se trasplanta simultáneamente el hígado y el intestino delgado en bloque. Lleva asociado el duodeno y páncreas.

3.- Trasplante Multivisceral: - Completo: que incluye hígado, estómago, duodeno, páncreas, intestino delgado, con o sin colon.

- Modificado: multivisceral sin el hígado.

Complicaciones

Complicaciones precoces

Las especiales características de este trasplante condicionan que las complicaciones postoperatorias sean variadas¹⁸⁻²².

Complicaciones quirúrgicas:

Son frecuentes (aproximadamente en 50% de los casos).

1. Hemorragia postoperatoria:

Atribuidas a la compleja disección quirúrgica requerida en enfermos con cierto grado de coagulopatía e hipertensión portal, múltiples adherencias intra-abdominales por cirugías previas.

2. Síndrome compartimental abdominal:

Para evitarlo no se recomienda el cierre primario de la laparotomía.

3. Complicaciones vasculares:

El diagnóstico se realiza por Eco doppler que confirme el estado de anastomosis vasculares.

La trombosis arterial conduce a la pérdida del injerto y es obligada la enterectomía si es un trasplante intestinal aislado; si es combinado la solución es el retrasplante. La revascularización de los injertos tras trombectomía y reconstrucción arterial, no es posible dada la alta sensibilidad a la isquemia del intestino.

La trombosis venosa manifiesta clínicamente con la presencia de ascitis masiva, congestión del estoma y más tardíamente isquemia y necrosis del mismo.

4. Fístulas anastomóticas:

Su aparición suele ser precoz (primera semana del trasplante). Los síntomas suelen ser dolor, distensión abdominal y fiebre y obligan a tratamiento quirúrgico inmediato.

5. Disfunción primaria del injerto:

Se manifiesta por coagulopatía grave, acidosis metabólica láctica progresiva y necrosis intestinal en las primeras 24 horas postrasplante.

Complicaciones gastrointestinales:

1. Hemorragia del tracto gastrointestinal: Es frecuente y suele ser manifestación de una complicación séptica o inmunológica del injerto. Una ileoscopia y panendoscopia oral con biopsia y cultivos determina la causa de la hemorragia.

2. Alteraciones de la motilidad: Son frecuentes. Se trata de un injerto denervado que recupera en un plazo de unos 15 días una motilidad normal.

Complicaciones inmunológicas:

Rechazo agudo:

Es la principal complicación de este tipo de trasplante, siendo su frecuencia superior a la de otro tipo de trasplantes de órganos sólidos (30-40%).

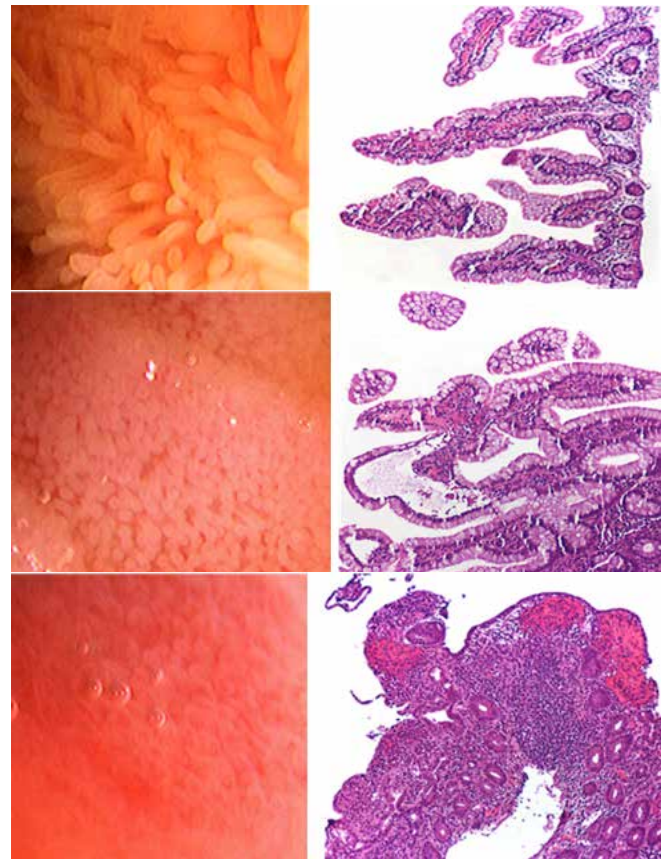


Figura 3

A: vellosidades normales. B: rechazo leve. C: rechazo severo.

El primer episodio suele aparecer en las dos primeras semanas tras el trasplante.

Para detectarlo precozmente es fundamental la monitorización endoscópica del injerto y la toma de biopsia para determinar el grado de rechazo (Figura 3).

Según el grado se trata con bolos de esteroides, OKT3 o nueva dosis de alemtuzumab.

Complicaciones infecciosas:

La infección es la mayor causa de morbilidad y mortalidad. Las infecciones que aparecen en el primer mes tras el trasplante suelen ser consecuencia del propio procedimiento quirúrgico. Entre los factores que influyen encontramos:

-Prolongada necesidad pre y postoperatoria de vías centrales para soporte nutricional.

-Frecuente administración de tratamientos antibióticos antes del trasplante para control de las infecciones existentes.

-Necesidad de administrar una "inmunosupresión agresiva".

Las infecciones diagnosticadas en los siguientes cinco meses con respecto al trasplante, suelen ser consecuencias de la colateralidad del tratamiento inmunosupresor.

Las infecciones bacterianas son las más frecuentes, con una incidencia alrededor del 80%; su localización es generalmente abdominal. Las formas de presentación más frecuentes son infección de herida quirúrgica, abscesos abdominales, peritonitis y neumonías, confirmándose en las mismas la presencia de gérmenes entéricos.

Un aspecto importante es el fenómeno de la translocación bacteriana. La barrera de la mucosa se ve claramente afectada como resultado de la lesión de preservación, episodios de rechazo o sobrecrecimiento bacteriano. Por ello la presencia de una bacteriemia de causa no claramente conocida, obliga a la realización de una ileoscopia diagnóstica con el objetivo de descartar la presencia de un episodio de rechazo.

Las infecciones fúngicas suelen ser consecuencia del fenómeno de la translocación bacteriana. El tratamiento con antifúngicos suele ser eficaz cuando se trata de una especie de *Candida*, pero si se debe a *Aspergillus* suele ir asociada a una elevada mortalidad.

Entre las infecciones virales la más frecuente es la infección por CMV (34%). En el período más tardío, el virus de Epstein-Barr (VEB) y la enfermedad linfoproliferativa toman mayor protagonismo.

Otras infecciones menos frecuentes son las derivadas de virus de origen respiratorio.

Resultados

Supervivencia del injerto y del paciente.

Como se ha referido anteriormente, se han producido mejoras significativas en la supervivencia de injertos y pacientes en los últimos años, pasando de un 52% de supervivencia al año a finales de los 90, al 75% en el 2005 y de aquí al 85-90% que presentan las series actuales^{6, 16, 23}(Figura 4).

Las causas principales de mortalidad del paciente o de pérdida del injerto son los rechazos, las infecciones fúngicas, bacterianas y por CMV, los linfomas y las causas técnicas^{24, 25}.

En cuanto a la función intestinal, el 70% de los pacientes que superan los seis meses de vida están totalmente libres de nutrición parenteral total⁶.

Los mejores resultados se han obtenido en receptores jóvenes que son trasplantados estando en el domicilio y no están hospitalizados; cuando reciben el primer trasplante y los que reciben la terapia de inducción de anticuerpos^{26, 27}.

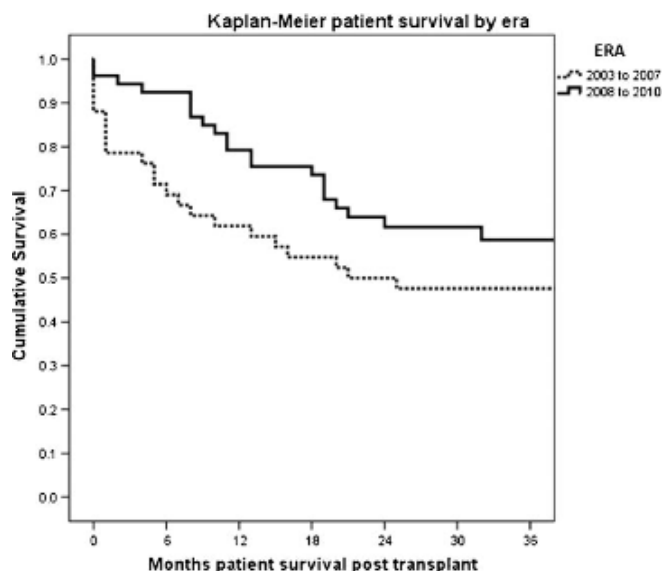


Figura 4 Supervivencia de pacientes por eras. Tomado de :” Mangus RS, Tector AJ, Kubal CA, Fridell JA, Vianna RM. Multivisceral transplantation: expanding indications and improving outcomes.. J Gastrointest Surg. 2013 ;17:179-86”.

Estos resultados enfatizan la importancia de la remisión precoz de los pacientes que están lo suficientemente bien como para recibir un trasplante y tolerar la agresiva inmunosupresión

Calidad de vida

Varios estudios confirman que el estado de fracaso intestinal se asocia con discapacidad psico-social importante, disminución de la calidad de vida, y un aumento la dependencia de narcóticos, los cuales mejoran después de la realización de un trasplante con éxito²⁸⁻³¹.

Más del 80% de los receptores de trasplante que sobreviven se liberan de la nutrición parenteral y pueden reanudar sus actividades regulares, con una alta puntuación en el Índice de Karnofsky^{16, 24, 29}. Sin embargo, es necesario realizar una rehabilitación intestinal, debido a cierto grado de disfunción inicial por ser un órgano denervado sometido a isquemia-reperusión y por los posibles rechazos. Cuando el injerto empieza a funcionar, se inicia dieta enteral oligomérica o polimérica, administrándose los lípidos lentamente, a partir de la semana cuarta²⁵. Todo ello se traduce de una mejora en la calidad de vida percibida por el paciente.

Coste-efectividad

Se estima que el mantenimiento de la nutrición parenteral domiciliaria conlleva un coste en torno a los 1000€ mensuales. Aunque no existen estudios amplios que analicen este aspecto, se estima que el trasplante intestinal, al igual que el renal, se hace coste-efectivo a partir del segundo año²⁸.

Pero, junto a la evaluación de los costes, sin duda relevante a la hora de analizar cualquier proceso, es importante evaluar la relevancia clínica del procedimiento. En una revisión reciente, Fishbein⁶ considera que cada año, miles de personas

que presentan infarto intestinal completo debido a isquemia mesentérica, enterocolitis necrotizante, vólvulos u otras patologías, fallecen por sepsis porque no se lleva a cabo una resección masiva. Gracias al incremento de centros que realizan trasplante intestinal e incorporan programas de rehabilitación intestinal, esta práctica de abortar una resección masiva está empezando a cambiar. De esta forma se le da la oportunidad a los enfermos de tener una supervivencia y calidad de vida aceptable con la nutrición parenteral y posteriormente tener la posibilidad del trasplante intestinal o multivisceral. De aquí la importancia de aproximar la tasa indicaciones a los estándares internacionales y generar centros de referencia que permitan abordar estos enfermos complejos.

En resumen, aunque aún quedan por evaluar grandes series de seguimiento a largo plazo, el papel del trasplante intestinal en el tratamiento de pacientes con insuficiencia intestinal se considera en la actualidad una terapéutica consolidada, en las indicaciones específicas establecidas.

BIBLIOGRAFÍA

- Howard L, Malone M: Current Status of Home Parenteral Nutrition in the United States. *Transplant Proc* 1996;28:2691-2695.
- Furukawa H, Reyes J, Abu-Elmagd K, Todo S. Clinical intestinal transplantation. *Clinical Nutrition* 1996;15:45-52.
- Grant D: Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Transplantation*, 1999;67:1061-1064.
- Ruiz P. Updates on acute and chronic rejection in small bowel and multivisceral allografts. *Curr Opin Organ Transplant* 2014;19:293-302
- Pécora RA, David AI, Lee AD, Galvão FH, Cruz-Junior RJ, D'Albuquerque LA. Small bowel transplantation.. *Arq Bras Cir Dig* 2013;26:223-229.
- Fishbein TM. Intestinal transplantation. *N Engl J Med* 2009;361:998-1008.
- Trevizol AP, David AI, Yamashita ET, Pecora RA, D'Albuquerque LA. Intestinal and multivisceral retransplantation results: literature review. *Transplant Proc* 2013;45:1133-1136
- Gotthardt DN, Gauss A, Zech U, Mehrabi A, Weiss KH, Sauer P, Stremmel W, Büchler MW, Schemmer P. Indications for intestinal transplantation: recognizing the scope and limits of total parenteral nutrition. *Clin Transplant* 2013;27:49-55
- Casey L, Lee KH, Rosychuk R, Turner 10. J, Huynh HQ. 10-Year review of pediatric intestinal failure: clinical factors associated with outcome. *Nutr Clin Pract* 2008;23:436-438
- Fishbein TM, Schiano T, LeLeiko N. An integrated approach to intestinal failure: results of a new program with total parenteral nutrition, bowel rehabilitation, and transplantation. *J Gastrointest Surg* 2002;6:554-562.
- American Gastroenterological Association medical position statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1105-1110.
- Joly F, Panis Y. Indications and results of small bowel transplantation in adults. *Bull Acad Natl Med* 2012;196:393-404
- Vianna RM, Mangus RS, Kubal C, Fridell JA, Beduschi T, Tector AJ. Multivisceral transplantation for diffuse portomesenteric thrombosis. *Ann Surg* 2012;255:1144-1150
- Mangus RS, Tector AJ, Kubal CA, Fridell JA, Vianna RM. Multivisceral transplantation: expanding indications and improving outcomes. *J Gastrointest Surg* 2013;17:179-186
- Nikeghbalian S, Aliakbarian M, Shamsaeefar A, Kazemi K, Bahreini A, Malekhosseini SA. Multivisceral transplantation for the treatment of intra-abdominal tumors. *Transplant Proc* 2013;45:3528-3530
- Grant D, Abu-Elmagd K, Reyes J, Tzakis A, Langnas A, Fishbein T. Report of the Intestine Transplant Registry. A new era has dawned. *Ann Surg* 2005; 241: 607-613.
- Kato T, Tzakis A, Selvaggi G, Madariaga J. Surgical techniques used in intestinal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2004; 9: 204-213.
- Hauser GJ, Kaufman SS, Matsumoto CS, Fishbein TM. Pediatric intestinal and multivisceral transplantation: a new challenge for the pediatric intensivist. *Intensive Care Med* 2008;34:1570-1579.
- Kato T, Tzakis AC, Selvaggi G, Gaynor JJ, David AI, Bussotti A. Intestinal and Multivisceral Transplantation in Children. *Ann Surg* 2006;243: 756-766.
- Mao Q, Li YS, Li JS. The current status of multivisceral Transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 345-350.
- Farmer DG, Venick RS, Colangelo J, Esmailian Y, Yersiz H, Duffy JPI. Pretransplant predictors of survival after intestinal transplantation: analysis of a single-center experience of more than 100 transplants. *Transplantation* 2010;90:1574-1580
- Kaufman SS, Magid MS, Tschernia A, LeLeiko NS, Fishbein TM. Discrimination between acute rejection and adenoviral enteritis in intestinal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002;34:943-945.
- Fishbein TM, Kaufman SS, Florman SS. Isolated intestinal transplantation: proof of clinical efficacy. *Transplantation* 2003;76:636-640.
- Intestinal Transplant Registry <http://www.intestinaltransplant.org>
- Abu-Elmagd KM. Intestinal Transplantation for short bowel syndrome and gastrointestinal failure: current consensus, re warding, outcomes and practical guidelines. *Gastroenterology* 2006; 130: 32-37.
- Abu-Elmagd KM, Kosmach-Park B, Costa G, Zenati M, Martin L, Koritsky DA, Emerling M, Murase N, Bond GJ, Soltys K, Sogawa H, Lunz J, Al Samman M, Shaefer N, Sindhi R, Mazariegos GV. Long-term survival, nutritional autonomy, and quality of life after intestinal and multivisceral transplantation. *Ann Surg* 2012;256:494-508
- Sivaprakasam R, Hidenori T, Pither C, Nishida S, Butler AJ, Island ER, Moon J, Dawwas M, Gabe SM, Jamieson NV, Tzakis AG, Middleton SJ. Preoperative comorbidity correlates inversely with survival after intestinal and multivisceral transplantation in adults. *J Transplant* 2013;2013:202-210.

28. Sudan D. Cost and quality of life after intestinal transplantation. *Gastroenterology* 2006;130:158-162.

29. O'keefe SJ, Emerling M, Koritsky D. Nutrition and quality of life following small intestinal transplantation. *Am J Gastroenterol* 2007;102:109.

30. Rovera GM, DiMartini A, Schoen RE, 80. Rakela J, Abu-Elmagd K, Graham TO. Quality of life of patients after intestinal transplantation. *Transplantation* 1998;66:1141-1145.

31. DiMartini A, Rovera GM, Graham TO. Quality of life after small intestinal transplantation and among home parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:357-62.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR EN ESTADIO INTERMEDIO. EMBOLIZACIÓN.

M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande

Hospital Regional Universitario. Málaga.

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria más frecuente del hígado y la tercera causa de mortalidad relacionada con el cáncer, estando su incidencia aumentando en la mayoría de los países de nuestro entorno por la alta prevalencia de la hepatitis C. Aparece fundamentalmente sobre hígados cirróticos siendo en la actualidad la causa más frecuente de muerte en esta población. En los últimos años, ha ido adquiriendo una cada vez mayor relevancia clínica al tiempo que se han ido desarrollando nuevas y más eficaces técnicas para el diagnóstico precoz así como para su tratamiento en sus diferentes estadios. Las opciones terapéuticas van a depender de la extensión tumoral inicial y del deterioro hepático derivado de la hepatopatía subyacente. Los sistemas actuales de estadificación integran ambos parámetros y orientan hacia un determinado enfoque terapéutico. A pesar de todo hoy día, sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostican en estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de terapias potencialmente curativas, como la resección, el trasplante o la ablación local.

En cuanto a las perspectivas futuras, se están obteniendo resultados esperanzadores en relación al conocimiento de la patogénesis molecular de este tumor que abre la puerta al desarrollo de futuras terapias moleculares orientadas hacia la individualización del tratamiento.

CORRESPONDENCIA

Miguel Jiménez Pérez
mjimenezp@commalaga.com

Palabras clave: Hepatocarcinoma, diagnóstico, estadiaje, tratamiento.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of liver neoplasm and the third cause of cancer-related mortality. Its incidence continues growing in most of our neighboring countries due to the the high prevalence of hepatitis C. It is common in patients with cirrhotic livers and it is currently the most common cause of death in this population. It has gained clinical relevance in the past years while new and more effective techniques for its early diagnosis and treatment at different stages were being developed. Treatment options are dependent on the initial tumor size and liver damage derived from the underlying liver disease. Current staging systems integrate both parameters and are oriented towards a specific therapeutic approach. However, today, only one third of patients with HCC are diagnosed at early stages of the disease, when they could still undergo potentially curative therapies such as resection, transplantation or local ablation.

As for future prospects, encouraging results are being obtained in relation to the knowledge of the molecular pathogenesis of this tumor, opening the door to the future development of molecular therapies targeted towards the individualization of treatment.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, diagnosis, staging, treatment.

Introducción

Diagnóstico

El 80 % de los CHC se desarrollan sobre un hígado cirrótico lo que va a condicionar claramente el pronóstico vital de estos pacientes y la aplicabilidad de los diferentes tratamientos¹. Sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostica en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de recibir terapias potencialmente curativas como la resección, el trasplante o la ablación local. Por esto, es fundamental la realización de programas de cribado en la población de riesgo.

Cribado del CHC

Hay un único estudio prospectivo y aleatorizado que ha demostrado que los programas de cribado basados en la realización de ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses aumenta la supervivencia². La eficacia del programa de cribado se ha relacionado con la capacidad de la ecografía mientras que la determinación de la AFP no se ha demostrado eficaz. Diversos estudios y análisis de coste-eficacia han demostrado el beneficio del seguimiento mediante ecografía abdominal cada 6 meses^{3,4}. Este intervalo es el que se ha utilizado en el único ensayo clínico que ha demostrado el beneficio del cribado del CHC en sujetos cirróticos². Aunque algunos autores recomiendan acortar los intervalos en los pacientes de alto riesgo, no hay estudios que demuestren que un mayor riesgo se asocia a una mayor velocidad de crecimiento. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que el acortar el intervalo de cribado con ecografía a tres meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento del CHC con respecto a hacerlo cada 6 meses⁵.

La ecografía abdominal realizada por personal experto, hoy día se considera la técnica de cribado más adecuada. Aporta una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% para el diagnóstico precoz del CHC. La realización de tomografía computarizada (TC) como técnica de cribado no se aconseja por el riesgo asociado a la irradiación así como por motivos de coste-eficacia y disponibilidad, al igual que ocurre con la resonancia magnética (RM)⁶.

Por el contrario, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz ya que muestra una sensibilidad inferior al 25% para un punto de corte de 20 ng/ml⁷. Además puede ser normal en muchos casos de CHC y también pueden presentarse elevaciones transitorias en pacientes cirróticos sin CHC, como se ha demostrado en algunos estudios de explantes en que valores incluso por encima de 500 ng/ml no se asocian a CHC⁸. Por lo tanto, únicamente podemos considerar a la AFP como un marcador de enfermedad avanzada, donde sí que hay una correlación de sus valores con el estadio tumoral, pero se desaconseja su uso para el cribado.

Por último, los candidatos que debemos considerar para el cribado serían todos aquellos pacientes con cirrosis independientemente de su etiología, sin olvidar que en el caso de la cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) en los que se haya conseguido una respuesta viral sostenida tras el tratamiento el riesgo de desarrollar CHC se mantiene por persistir la cirrosis⁹.

Diagnóstico de CHC

En la actualidad el diagnóstico de CHC se realiza en base a hallazgos radiológicos o histológicos. Recientes estudios han demostrado que la AFP tiene una insuficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CHC^{10,11}, además que puede estar elevada en casos de colangiocarcinomas intrahepáticos o metástasis de origen gastrointestinal, por lo que ha dejado de recomendarse para el diagnóstico de CHC¹².

El diagnóstico de CHC puede hacerse radiológicamente sin necesidad de biopsia si presenta un comportamiento típico en las técnicas de imagen dinámicas (TC o RM). La ecografía con contraste ha dejado de recomendarse debido a la posibilidad de falsos positivos en pacientes con colangiocarcinoma^{12,13}. La vascularización predominantemente arterial que presenta el CHC a diferencia del parénquima hepático donde es mixta (arterial y venosa) hace que presente un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (washout) que se ha correlacionado con el diagnóstico anatomopatológico de explantes o piezas de resección quirúrgicas¹⁴.

El procedimiento diagnóstico de CHC recomendado actualmente sería, para nódulos inferiores a un centímetro se recomienda seguimiento estrecho cada tres meses usando la técnica que primero documentó el nódulo. Para nódulos superiores a un centímetro se recomienda la realización de una TC o RM dinámica, si presenta un comportamiento vascular típico de CHC en cualquiera de esas técnicas, se confirmaría el diagnóstico y no se precisarían más pruebas. Si el comportamiento no es típico en alguna de esas pruebas sería necesario realizar una segunda prueba (TC o RM dinámica), y si presenta un comportamiento típico se confirmaría el diagnóstico, si por el contrario, persistiera un patrón atípico sería necesario la realización de una biopsia¹⁵.

Es importante tener presente que estos criterios diagnósticos de imagen son únicamente válidos para pacientes con cirrosis establecida o en aquellos con hepatitis B crónica sin cirrosis totalmente establecida en los que la probabilidad de CHC es alta. Para nódulos sobre hígados no cirróticos donde la probabilidad es baja no serían aplicables y sería necesario la realización de una biopsia para llegar a un diagnóstico concluyente¹⁵.

Sin embargo, debemos tener presente que una biopsia negativa no descarta necesariamente el diagnóstico de CHC, ya que su rendimiento diagnóstico especialmente en nódulos pequeños no es óptimo (sensibilidad aproximadamente del 70%)⁷ debido en muchas ocasiones a error de muestro y la dificultad de diferenciar entre nódulos displásicos y CHC incipientes con el escaso material histológico obtenido de la muestra. En estos casos se recomienda un seguimiento por técnicas de imagen cada 3-6 meses hasta que el nódulo desaparezca, aumente de tamaño o cambie su patrón radiológico. Si el nódulo aumenta de tamaño pero continua presentando un patrón atípico se recomienda una segunda biopsia¹⁵.

Pronóstico y estadificación del CHC

Dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática y que el grado de función hepática va a determinar las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del propio CHC, es imprescindible para poder establecer una evaluación pronóstica, considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Actualmente el único sistema pronóstico que vincula la estadificación con el tratamiento y que además ha sido validado tanto en Europa como en EEUU y Asia, es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (Figura 1)¹⁶⁻²⁰. Este sistema incluye las variables asociadas al estadio tumoral, función hepática, estatus físico y la presencia de síntomas relacionados con el cáncer y además establece el pronóstico de acuerdo con cuatro estadios que se vinculan a la posible indicación del tratamiento. El estadio inicial incluye pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A y B) con un único nódulo o hasta tres menores de tres centímetros. Estos pacientes pueden tratarse con intención curativa con resección, trasplante hepático o ablación percutánea consiguiendo supervivencias a los 5 años de entre 50-75%. Un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico serían aquellos con CHC muy incipientes, asintomáticos, con nódulos < 2 cm, sin invasión vascular ni diseminación sobre cirrosis compensada (estadio 0), en estos la resección o la ablación percutánea permitiría alcanzar supervivencias a los cinco años próxima al 100%^{17, 21}.

El estadio intermedio (estadio B) correspondería a pacientes con CHC multifocales o que exceden los criterios anteriores con una función hepática Child-Pugh A ó B y que no tienen síntomas ni invasión extrahepática, Estos pacientes son candidatos a quimioembolización y su supervivencia mediana esperada es de 20 meses. El estadio avanzado (estadio C) correspondería a pacientes con síntomas de cáncer, invasión extrahepática o invasión vascular pero que todavía conservan una buena función hepática (Child-Pugh A), en estos pacientes el único tratamiento que hasta la fecha ha demostrado beneficios en términos de supervivencia es el tratamiento con sorafenib, con una supervivencia mediana de unos 11 meses. Por último, los pacientes con afectación del estado general y función hepática muy alterada constituirían el estadio

D o terminal y la supervivencia mediana es menor de 3 meses y únicamente serían candidatos a tratamiento sintomático¹⁷.

Tratamiento del CHC en estadio intermedio, BCLC B

Quimioembolización transarterial con lipiodol (TACE convencional)

La cTACE (quimioembolización transarterial convencional o con lipiodol) es considerada el gold standard del tratamiento del CHC en estadio intermedio. Sin embargo, este estadio incluye una población muy heterogénea de pacientes con distinta carga tumoral, etiología y grado de función hepática (Child-Pugh A o B), lo que determina que no todos los pacientes vayan a tener los mismos resultados con la TACE, y que algunos pueden beneficiarse de otras opciones terapéuticas^{22, 23}.

La cTACE tiene su base en la vascularización casi exclusivamente arterial que tiene el CHC. Consiste en la inyección en las arterias nutrientes del tumor de un agente quimioterápico generalmente doxorubicina o cisplatino, vehiculizado por un transportador, lipiodol que es un agente oleoso que es retenido selectivamente dentro del tumor, y asociado a la oclusión del flujo arterial que supe directamente el tumor, mediante material de embolización (partículas de esponja de gelatina, trisacryl, alcohol polivinilo), lo que permite que al mismo tiempo que se causa una isquemia tumoral se produzca un extenso contacto del agente quimioterápico con el tumor²⁴. Esta técnica ha demostrado en dos ensayos clínicos randomizados y en un metaanálisis que aumenta la supervivencia global comparado con el tratamiento conservador, supervivencia media de 16 meses sin tratamiento y de 24 meses con TACE²⁵⁻²⁷.

Tolerabilidad de la TACE

La presencia de efectos adversos serios con la cTACE es de alrededor del 5,6% (rango 0-50%) y el rango de mortalidad relacionada oscila entre el 0% y 10% en los distintos estudios publicados²⁸. La principal complicación de la TACE es el llamado síndrome postquimioembolización, caracterizado por presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre, presentándose entre el 2-7% de pacientes tratados²⁹. Se atribuye a la isquemia tisular y a la respuesta inflamatoria causada por la quimioembolización y aunque suele ser autolimitado y responde bien al tratamiento médico es una causa frecuente de prolongación del ingreso hospitalario. La complicación más seria asociada a la TACE es el desarrollo de insuficiencia hepática que se ha relacionado con dosis elevadas de quimioterápico administrado, niveles elevados de bilirrubina, tiempos prolongados de protrombina y cirrosis avanzada, presentándose en algunos estudios en el alrededor del 20% de los pacientes, siendo en la mayoría de los casos reversible, volviendo la función hepática a los niveles basales antes de un nuevo ciclo de TACE³⁰. Otras complicaciones menos frecuentes pueden ser la aparición de abscesos hepáticos, complicaciones isquémicas locales, colecistitis, embolismo por lipiodol asociado a la presencia de shunt AV intrapulmonares.

Las contraindicaciones absolutas y relativas de la cTACE recogidas en la mayoría de los estudios se presentan en la tabla 1²²

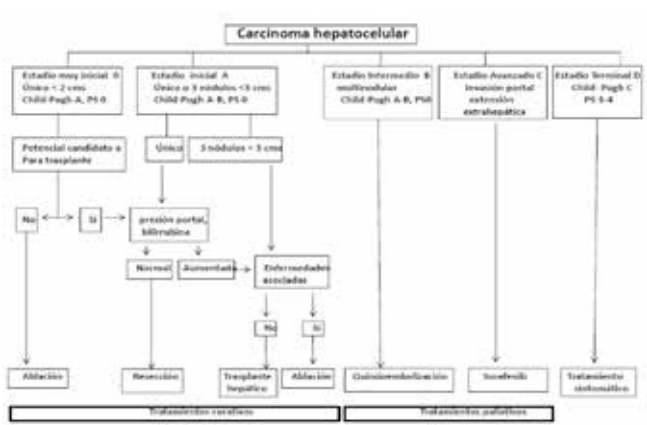


Figura 1 Sistema de estadificación del Barcelona Clinic LiVer Cancer. Adaptado de referencia 17.

Absolutas
-Cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B > 8) incluyendo: ictericia, encefalopatía, ascitis refractaria, síndrome hepatorenal.
-Extensión tumoral con afectación masiva de ambos lóbulos.
-Flujo venoso portal severamente disminuido.
-Contraindicaciones técnicas para tratamiento intra-arterial hepático (p.e. fistula arteriovenosa intratable)
-Insuficiencia renal (creatinina ≥ 2 mg/dl o aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Relativas
-Tumor superior a 10 cms
-Comorbilidades que pueden comprometer la función de otros órganos: enfermedades cardiovasculares o pulmonares activas.
-Varices esofágicas con riesgo elevado sangrado.
-Oclusión biliar o papila incompetente por stent o cirugía

Tabla 1 Contraindicaciones de la cTACE. Adaptado de Raoul et al²².

Actualmente no hay una evidencia sólida que permita definir qué estrategia de aplicación de la TACE es mejor en cuanto a mejorar la supervivencia, si realizarla a demanda o bien de forma regular programada. Algunos estudios sugieren que la repetición de la TACE de forma muy seguida y agresiva incrementa el riesgo de efectos adversos y de descompensación hepática con peor calidad de vida del paciente. Un algoritmo de propuesta de tratamiento para la repetición de la cTACE en pacientes con CHC en estadio intermedio se recoge en la (Figura 2)²². Generalmente la estrategia a seguir está condicionada a la persistencia tumoral demostrada por la presencia de vascularización de la lesión en técnicas de imagen de control, donde se debe evaluar no solamente la reducción del tamaño tumoral sino también las áreas de necrosis tumoral, por lo que los criterios convencionales RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)^{31, 32} no son útiles porque no valoran de la necrosis tumoral. Se recomienda el uso preferencial de los criterios de la EASL³³ y mRecist³⁴ (modified Response Evaluation Criteria in solid Tumors) para la evaluación de la respuesta a la TACE, ya que se ha demostrado que la respuesta global evaluada por esos criterios se correlaciona satisfactoriamente con la supervivencia^{35, 36}. Recomendación grado B³⁷. Por otro lado, la evolución de los

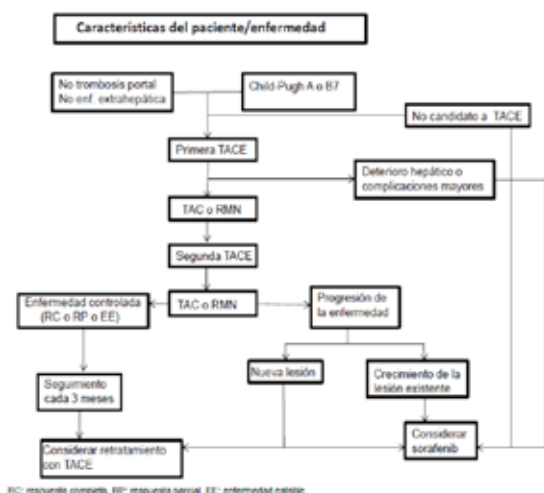


Figura 2 Algoritmo de propuesta de tratamiento para pacientes con CHC estadio intermedio. Adaptado de Raoul et al²².

	PUNTOS
Respuesta radiológica del tumor	
Ausente	1
Presente	0
AST incremento > 25%	
Presente	4
Ausente	0
Incremento de Child-Pugh	
1 punto	1,5
≥ 2 puntos	3
Ausente	0

Tabla 2 ART-score. Adaptado de Huckle et al⁴⁰.

niveles de alfafetoproteína puede ser un marcador útil de respuesta tumoral y supervivencia³⁸ aunque no debería sustituir a los estudios de imagen dinámicos. Recomendación grado B³⁷.

Recientemente se ha desarrollado una escala denominada ART score (Assessment for Re-treatment with TACE) (Tabla 2), que integra la respuesta radiológica del tumor, la función hepática y los niveles de AST tras la primera TACE y que predice la supervivencia del paciente y permite identificar un grupo de pacientes que probablemente no se beneficiarían de una segunda TACE (ART score $> 2,5$ puntos)³⁹. Esta escala también ha sido validada en los casos en los que se plantea la necesidad de realizar una tercera o cuarta TACE⁴⁰.

La TACE puede tener una aplicación en el trasplante hepático con terapia puente (bridging therapy) previa a la realización del mismo, evitando la progresión tumoral y la posible salida de lista de espera de los pacientes o como terapia para la infraestadificación (downstaging) de tumores extensos, para lograr una reducción de tamaño y cumplir los criterios para inclusión en lista⁴¹. Aunque en distintos estudios no se han encontrado diferencias de supervivencia entre los pacientes que reciben TACE pretrasplante frente a los que no la reciben^{42, 43} especialmente en los casos en los que el periodo de espera en lista es corto (inferior a 6 meses). También se ha encontrado que cuando se emplea como técnica de downstaging los resultados de supervivencia postrasplante son significativamente peores comparados con los pacientes que se trasplantan con CHC en estadios más tempranos (41% vs 94 % a los 5 años, $p < 0001$)⁴⁴.

La TACE convencional se considera el tratamiento standard para tumores solitarios < 8 cms o (> 3 lesiones) sin evidencia de extensión extrahepática y con buena función hepática preservada (Child-Pugh A y B) y buen status performance (ECOG 0-2, BCLC A-C). Recomendación grado A³⁷.

TACE con drug-eluting bead (DEB-TACE)

La DEB-TACE es un novedoso sistema de embolización mediante polímeros de microsferas (esferas de alcohol polivinilo,

500-700 μm) cargadas con quimioterápico especialmente diseñadas para su liberación gradual dentro del tumor, permitiendo una más prolongada exposición intratumoral y menor exposición sistémica de la misma, reduciendo así la toxicidad^{45, 46}. Se ha reportado que la cTACE presenta una frecuencia de efectos adversos mayor que la DEB-TACE, 30,6% vs 20,4%⁴⁷.

Los resultados del ensayo PRECISION V⁴⁷ comparando la DEB-TACE con la cTACE con doxorubicina indican que la DEB-TACE es mejor tolerada con significativa menos toxicidad hepática y menos efectos secundarios, así como mejor respuesta en pacientes con Child-Pugh B, enfermedad bilobar y enfermedad recurrente. Resultados en consonancia con los encontrados en otros recientes estudios^{48, 49}.

La TACE con drug-eluting beads (DEB-TACE) puede ser una mejor opción especialmente para aquellos pacientes con enfermedad más avanzada (Child-Pugh B, ECOG 2, BCLC C, o tumores bilobares o recurrentes así como en pacientes con leve-moderada insuficiencia cardíaca. Recomendación grado B³⁷.

Radioembolización transarterial (TARE)

La radioembolización con Y90 (TheraSphere® and SIR Sphere®) es un sistema novedoso de braquiterapia intrahepática. Partículas radiosensibles son inyectadas a través de la arteria hepática, siendo atrapadas a nivel precapilar dentro de la vasculatura tumoral emitiendo una radiación interna letal. De esta forma se limita la exposición al parénquima sano, permitiendo la liberación de más altas dosis. Además está reportado una baja incidencia de síndrome postquimioembolización^{50, 51}.

Hasta la fecha no hay estudios randomizados controlados que comparen la TARE con otros tratamientos por lo que se necesitan de más investigaciones para poder establecer su papel en estos pacientes¹⁷. Un metaanálisis que incluye 425 pacientes con CHC muestra una media de supervivencia de 9 a 24 meses⁵². En un análisis comparativo que incluyó 122 pacientes tratados con TACE y 123 con TARE, se concluyó que la TARE parece obtener mejor control de la enfermedad con menos toxicidad que la TACE pero con igual supervivencia⁵³. La TARE parece ser segura en pacientes con enfermedad más avanzada, en casos de trombosis portal debido a mínimo efecto embólico de las microesferas de Y90, y en tumores grandes. Recomendación grado B³⁷. Sin embargo, debido a la complejidad de la técnica que requiere para su aplicación de hospitales de tercer nivel y por radiólogos intervencionistas altamente especializados, actualmente no puede ser recomendada como terapia standard.

Combinación de tratamientos locoregional

El empleo combinado de TACE con otros tratamientos no ha sido considerado en ningún algorítmico terapéutico para el CHC.

Cuatro estudios randomizados⁵⁴⁻⁵⁷ han mostrado que la combinación de TACE y ablación percutánea (alcoholización o radiofrecuencia) tanto en tumores pequeños (<3 cms) como en los grandes, mejora el tiempo de supervivencia libre de tumor comparado con la monoterapia aunque no aumenta la supervivencia global. Un metaanálisis de esos cuatro estudios ha mostrado

un significativo descenso de la mortalidad con el tratamiento combinado (TACE+ablación percutánea) versus monoterapia (TACE o ablación percutánea), con una OR de 0.53 (IC 95%; p:0.046)⁵⁸.

Parece que la combinación de tratamientos es la mejor forma de optimizar los resultados de la TACE/TARE en el CHC, aunque se requieren estudios randomizados controlados con gran número de pacientes para comprobar la eficacia real de estas combinaciones³⁷.

Sorafenib en el tratamiento del CHC intermedio, BCLC B

El sorafenib es el único tratamiento sistémico aprobado para el CHC en estadio avanzado BCLC C y para el estadio intermedio BCLC B que no son subsidiarios de tratamiento con TACE por fallo de la técnica, resultados ineficaces o toxicidad inaceptable^{17, 22, 59, 60}.

En un subanálisis del estudio SHARP⁶¹ comparando la seguridad y eficacia del sorafenib en monoterapia en pacientes con BCLC-B versus BCLC-C, se concluyó que el sorafenib es igualmente eficaz y seguro que en estadio más avanzado. El estudio GIDEON⁶² determinó una supervivencia global de 12,6 meses en pacientes BCLC-B en los que se empleó el sorafenib en monoterapia y el estudio SOFIA⁶³ reportó una supervivencia global de 20,6 meses en BCLC-B frente a 8.4 meses en BCLC-C con una p<0.0001. Los resultados de estos estudios preliminares apoyan el potencial uso de sorafenib en monoterapia en los pacientes en estadio intermedio.

Por otro lado, teniendo en cuenta el hecho demostrado que la TACE promueve la síntesis de factores proangiogénicos debido a mecanismos derivados de la hipoxia tisular que induce y el efecto por el contrario inhibidor de estos factores que tiene el sorafenib, esto podría constituir la base racional para su empleo conjuntamente. En este sentido, estudios en fase I combinando TACE y sorafenib ofrecen unos resultados prometedores⁶⁴. Actualmente hay estudios en desarrollo que investigan esta combinación en estadios intermedio de CHC (START, SOCRATES, TACTIS). Los resultados preliminares del estudio en fase II SPACE⁶⁵, combinando sorafenib más DEB-TACE comparado con placebo, no ha encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo libre hasta la progresión tumoral. También hay estudios en desarrollo de la combinación TARE más sorafenib vs sorafenib (SORAMIC, SIRveNIB)³⁷. Los resultados de todos estos estudios actualmente en desarrollo son esperados con gran entusiasmo.

Conclusiones

A pesar del importante avance en manejo del CHC en los últimos años, es necesario mejorar la estrategia de detección precoz y la terapéutica para conseguir mejores tasas de supervivencia. El abordaje multidisciplinar por distintos especialistas es el enfoque óptimo recomendado para lograr estas mejoras. La TACE es el tratamiento standard recomendado para los pacientes con CHC en estadio intermedio. Dada la heterogeneidad de este grupo de pacientes no en todos se va obtener los mismos resultados e igualmente no en todos va a ser posible su aplicación. Otros tratamientos locoregionales como la DEB-TACE o la TARE o la

combinación de estos tratamientos están obteniendo resultados prometedores aunque se hace necesario de más estudios que los sustenten. Por último, el empleo del sorafenib ya sea en monoterapia o en combinación con otras terapias locorregionales en el estadio intermedio del CHC supone un enfoque novedoso y con resultados iniciales prometedores que deberán confirmarse en los estudios actualmente en desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romero R, Manini M et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6):1303-10.
- 2.- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (7): 417-22.
- 3.- Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3):679-90.
- 4.- Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (11): 1159-72.
- 5.- Trinchet J. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis. A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasonographic (US) screening, 3 months vs 6 months. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl 1): S56.
- 6.- Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39(6):1076-84.
- 7.- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47 (1): 97-104.
- 8.- Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: High serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transp* 2006;12: 1519-22.
- 9.- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45 (3): 579-87.
- 10.- Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 27-47.
- 11.- Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM et al; HALT-C Trial Group. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502.
- 12.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
- 13.- Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, Rodríguez de Lope C et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010; 51:2020-2029.
- 14.- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
- 15.- Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2010:1-35. [.http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20practice%20Guidelines/Hccupdate2010.pdf](http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20practice%20Guidelines/Hccupdate2010.pdf).
- 16.- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-38.
- 17.- European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56 (4):908-943.
- 18.- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available?. *J Hepatol* 2004; 40(1):124-31.
- 19.- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: Comparison of Okuda, CLIP and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54(3):411-8.
- 20.- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in a American cohort. *Hepatology* 2005; 41(4): 707-16.
- 21.- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
- 22.- Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, Lencioni R. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidencia and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011; 37:212-220.
- 23.- Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis* 2013;32:348-359.
- 24.- Vogl TJ, Naguib NN, Nour-Eldin A, Rao P, Emami AH et al. Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *European Journal of Radiology* 2009; 72: 505-516.
- 25.- Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with

- unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-9.
- 26.-Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 1164-71.
- 27.-Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
- 28.-Camma C, Schepis F, Orlando A et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
- 29.-Soulen MC. Image-guided therapy of hepatic malignancies. *Appl Radiol* 2000; 29:21-2.
- 30.-Chan AO, Yuen MF, Hui CK et al. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002; 94(6):1747-52.
- 31.-Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors European Organization for Research and Treatment of Cancer. National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
- 32.-Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228-47.
- 33.-Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL Conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35:421-30.
- 34.-Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.
- 35.-Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatology* 2011; 55: 1309-11.
- 36.-Shim JH, Lee HC, Kim SO et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization?. A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262:708-18.
- 37.-Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, Sawyer MB, Bain VG, Ma M, Owen R. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma: Which, when and how?. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:54-62.
- 38.-Riaz A, Ryu RK, Kulik LM et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression and survival. *J Clin Oncol* 2009;27:5734-42.
- 39.-Sieghart W, Hucke F, Pinter M, Graziadei I, Vogel W, Müller C et al. The ART of decision making: retreatment with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2013;57 (6):2261-2273.
- 40.- Hucke F, Sieghart W, Pinter M, Graziadei I, Vogel W. The ART-strategy: sequential assessment of the ART score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with TACE. *J Hepatology* 2014; 60:118-126.
- 41.-Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna A. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatology* 2013; 58:609-618.
- 42.- Pérez Saborido B, Meneu JC, Moreno E, García I, Moreno A, Fundora Y. Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg* 2005; 190 (3): 383-7.
- 43.-Decaens T, Roudot-Thoraval F, Bresson-Dadni S et al. Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005;11(7): 767-75.
- 44.- Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transp* 2003; 9 (6): 557-63.
- 45.- Varela M, Real MI, Burrel M et al. Chemoembolisation of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007; 46:474-81.
- 46.-Sadick M, Haas S, Loefer M et al. Application of DC beads in hepatocellular carcinoma: clinical and radiological results of a drug delivery device for transcatheter superselective arterial embolization. *Onkologie* 2010;33:31-7.
- 47.-Lammer J, Malagari K, Vogl T et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33: 41-52.
- 48.- Malagari K, Pomoni M, Moschouris H et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012; 35(5):1119-1128.
- 49.-Burrel M, Reig M, Forner A et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DCBeads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012; 56(6):1330-1335.
- 50.- Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1664-1669.
- 51.-Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010; 138:52-64.
- 52.-Vente MA, Wondergen M, van der Tweel I et al. Yttrium-90 microsphere radioembolization for the treatment of liver malignancies: a structured metaanalysis. *Eur Radiol* 2009;19: 951-9.

- 53.- Salem R, Riaz A, Lewndowski R et al. Comparative effectiveness of radioembolization., the standard of care for hepatocellular carcinoma: is a randomized survival study feasible?. *J Clin Oncol* 2010;28:4045^a.
- 54.- Koda M, Murawaki Y, Mitsuda A et al. Combination therapy with transcatheter arterial chemoembolization and percutaneous ethanol injection compared with percutaneous ethanol injection alone for patients with small hepatocellular carcinoma: a randomized control study. *Cancer* 2001;92:1516-24.
- 55.- Becker G, Soezgen T, Olschewski M et al. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11:6104-9.
- 56.- Akamatsu M, Yoshida H, Obi S et al. Evaluation of transcatheter arterial embolization prior to percutaneous tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Liver Int* 2004; 24: 625-9.
- 57.- Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995;197:812-8.
- 58.- Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev* 2006;32:594-606.
- 59.- Park JW, Koh YH, Kim HB et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56(6):1336-1342.
- 60.- Dugour JF. TACE with or without systemic therapy?. *J Hepatol* 2012; 56(6):1224-1225.
- 61.- Bruix J, Raoul JL, Sherman M et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: subanalysis of SHARP trial based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage. *J Hepatol* 2009;50:S28-S29.
- 62.- Lencioni R. Second Interim results of the GIDEON (Global Investigation of Therapeutic Decisions in HCC and of its treatment with sorafenib study: Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage Subgroup Analysis (abstract 6500). In: ESMO-ECCO oncology meeting Stockholm; 2011.
- 63.- Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F et al. SOFIA (Sorafenib Italian Assessment) study group. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology* 2011; 54(6):2055-2063.
- 64.- Duour JF, Hoppe H, Heim MH et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010; 15(11):1198-1204.
- 65.- Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Phase II, randomised, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol* 2012; 30 (Suppl 4): abstr LBA154.

HIPERTENSIÓN PORTAL NO CIRRÓTICA POR DIDANOSINA: UNA CAUSA INFRECUENTE DE HEMORRAGIA DIGESTIVA.

J. Gómez-Rubio¹, AB Bárcena-Atalaya², L. Macías-García³, F. Lozano de León-Naranjo¹, J. Gómez Mateos⁴

¹Unidad Clínica de Medicina Interna, ²Servicio de Urgencias, ³Servicio de Anatomía Patológica,

⁴Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas y Microbiología. Hospital Universitario de Valme. Sevilla.

Resumen

La hipertensión portal no cirrótica (HPNC) es un desorden hepático infrecuente pero potencialmente grave que ocurre en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con exposición prolongada a didanosina (DDI). Se postula que la DDI induce venopatía portal obliterativa que conduce a hipertensión portal. Los pacientes afectados presentan desde alteraciones leves de la función hepática hasta signos de hipertensión portal, por lo que el diagnóstico y reconocimiento precoces son fundamentales para prevenir hemorragias digestivas potencialmente mortales. No obstante, por lo infrecuente del cuadro, habitualmente existe un retraso diagnóstico. El diagnóstico se realiza mediante biopsia hepática.

Se presenta un caso de HPNC en un paciente infectado por el VIH tras exposición prolongada a DDI con hallazgos histológicos de esclerosis portal. Existen pocos casos descritos de esta entidad en nuestro país.

Palabras clave: Hipertensión portal no cirrótica, didanosina, hepatotoxicidad.

Abstract

Non-cirrhotic portal hypertension (NCPH) is a rare but potentially serious liver disorder that occurs in patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV) with prolonged exposure to didanosine (DDI). DDI could induce obliterative portal venopathy leading to portal hypertension. Affected patients show from mild abnormalities of liver function to signs of portal hypertension, so early diagnosis and recognition are essential to prevent life-threatening gastrointestinal bleeding. However, due to its rare occurrence, there is usually a delay in diagnosis. The diagnosis is made by liver biopsy.

We report a case of NCPH in a patient infected by HIV after a prolonged exposure to DDI with histological findings of portal sclerosis. There are few reports of this entity in our country.

Keywords: Non-cirrhotic portal hypertension, didanosine, hepatotoxicity.

Caso clínico

Mujer de 42 años diagnosticada en 2005 de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en categoría A3 (cifra de linfocitos CD4+ de 515 células/uL y carga viral plasmática de 20 copias/mL). Inició tratamiento antiretroviral con didanosina (DDI), lamivudina (3TC) y nevirapina (NVP). En 2009 cambió el régimen de tratamiento a efavirenz (EFV), emtricitabina (FTC) y tenofovir (TFC) coformulados a dosis fijas por lipodistrofia severa relacionada con antiretrovirales. Negaba hábitos tóxicos, incluido consumo de

CORRESPONDENCIA

Jose Gomez Rubio
jogoru1@hotmail.com

alcohol. Durante el seguimiento los años previos en consulta, se había realizado serología para virus hepatotropos en dos ocasiones, ambas negativas. La paciente ingresa en el servicio de Medicina Interna por cuadro de astenia intensa de una semana de evolución y hematemesis con deposiciones melénicas. En la exploración física presentaba palidez cutánea y mucosa intensa, enlentecimiento del relleno capilar (superior a 2 segundos), sin estigmas de hepatopatía crónica. No se palparon adenopatías a ningún nivel. En la exploración abdominal llamaba la atención lipoacumulación abdominal, discreta hepatomegalia, a expensas del lóbulo hepático izquierdo, de consistencia media y no dolorosa a la palpación, sin ascitis.

En el hemograma destacaba pancitopenia (hemoglobina 5,2 mg/dL, hematocrito 22,6%, leucocitos 1700 células/ul y plaquetas 54400 células/ul) con estudio de coagulación normal. Tras la transfusión de hemoderivados aumentaron la cifras de hemoglobina (9,8 mg/dL) y hematocrito (32,6%). En la bioquímica mostraba elevación de aspartato-aminotransferasa (AST: 63 U/L), alanina-aminotransferasa (ALT: 54 U/L), gamma-glutamil transpeptidasa (GGT: 190 U/L) y fosfatasa alcalina (FA: 170 U/L) con niveles de bilirrubina, perfil lipídico, proteína C reactiva, amilasa, función renal e iones normales. En la ecografía abdominal con doppler espleno-portal se objetivó un hígado discretamente aumentado de tamaño con signos de hipertensión portal y sin datos de descompensación hidrópica, circulación colateral en ligamentos gastroesplénico y gastrohepático y esplenomegalia congestiva (Figura 1) y la tomografía computarizada (TC) de abdomen mostró un hígado ligeramente hipertrofiado a expensas del lóbulo izquierdo, sin lesiones focales. Ante la sospecha de hemorragia digestiva alta de origen varicoso por hipertensión portal, se solicitó endoscopia digestiva alta (EDA) en la que se observaron varices esofágicas gruesas y sinuosas con signos de riesgo hemorrágico, varices gástricas subcardiales de gran tamaño y gastropatía leve por hipertensión portal. Cuatro días más tarde, presenta nuevo episodio de hematemesis con anemización, por lo que se inició tratamiento con somatostatina y se realizó EDA urgente en la que se procedió a esclerosis de las varices esofágicas y de la gástrica sin que presentara complicaciones inmediatas y con buenos resultados. Tras estabilización inicial, se inició tratamiento con betabloqueantes. Con los hallazgos de la ecografía abdominal, TC y EDA, se planteó un amplio diagnóstico diferencial (hepatitis virales, autoinmunes, tóxicas y metabólicas) y se solicitaron las pruebas complementarias orientadas a determinar la etiología del proceso que pudiera explicar el cuadro de hipertensión portal. En este sentido, la serología para virus hepatotropos (VHA, VHB, VHC,



Figura 1 Esplenomegalia (170 mm) y circulación colateral en el eje esplenoportal (imagen de la derecha).

CMV, VEB) y los marcadores de autoinmunidad (AMA, ANA, SMA, antiLKM) fueron negativos. Los niveles séricos de ceruloplasmina, alfa-1-antitripsina y ferritina fueron normales, al igual que los valores de alfafetoproteína. En la elastografía de transición se obtuvo un valor de 5,3 KPa.

Finalmente, ante la normalidad de las pruebas complementarias y no disponer de diagnóstico se realizó biopsia hepática en la que la histología se identificaron áreas ensanchamiento fibroso portal y dilatación sinusoidal irregular medio zonal sin evidencia de inflamación ni cirrosis (Figura 2), sin que mostrara características de la hiperplasia nodular regenerativa (HNR). Por tanto, la presentación clínica, las alteraciones de las pruebas complementarias y los hallazgos histológicos orientaron a lesión hepática inducida por didanosina con desarrollo de venopatía esclerosante portal que condujo a HPNC en ausencia de otras causas de hepatopatía crónica.

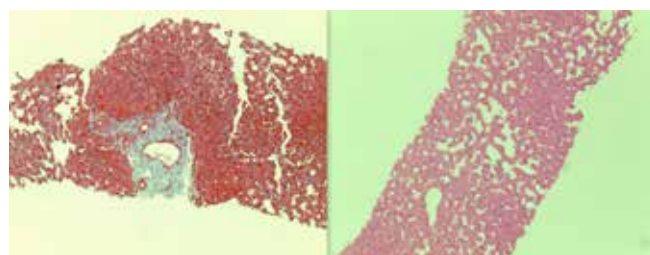


Figura 2 Ensanchamiento fibroso portal; engrosamiento del tejido fibroso que rodea el espacio porta, véase dicho tejido teñido de azul con T. Masson (Técnica especial Tricrómico de Masson 20x). Derecha: cilindro hepático con dilatación de los capilares sinusoidales (HE 10x).

Discusión

La HPNC es un desorden hepático inusual pero potencialmente grave descrito recientemente en pacientes con exposición prolongada a tratamiento antiretroviral, concretamente a DDI^{1,2,7}. En enero de 2010 la FDA emitió una alerta sanitaria de la asociación de esta complicación asociada a DDI³.

La HPNC se caracteriza por un aumento de la presión en la vena porta de causa intrahepática en ausencia de cirrosis. No obstante, habitualmente el paciente es diagnosticado erróneamente de cirrosis, sobre todo si presenta coinfección por el virus de la hepatitis B ó C, lo que implica un retraso diagnóstico que puede tener graves consecuencias a largo plazo. Se han reportado casos de HPNC asociados a enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, enfermedad de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), neoplasias hematológicas (linfomas, leucemia mieloide crónica, policitemia vera) y tras tratamiento con determinados fármacos, como el metrotrexate, la azatioprina y la ciclofosfamida, por lo que no debería ser considerada de origen idiopático^{1,4}. Se postula que la didanosina, fármaco implicado en el desarrollo de HPNC de nuestro paciente, produce daño del endotelio vascular portal por un mecanismo desconocido que conduce a venopatía portal obliterativa e hipertensión portal⁵. No obstante, a día de hoy, la patogénesis de esta enfermedad no está completamente aclarada.

Clínicamente, los pacientes se encuentran asintomáticos en etapas precoces y suelen presentar inicialmente alteración de la función hepática o incluso signos de hipertensión portal (ascitis, esplenomegalia, sangrados digestivos por varices esofágicas)⁶. Por el contrario, los signos de hepatopatía crónica son raros. Los hallazgos de laboratorio típicos incluyen aumento moderado de transaminasas con niveles normales de albúmina, bilirrubina y protrombina⁵. La esplenomegalia es el hallazgo ecográfico más frecuente y en la endoscopia digestiva alta se observan varices esofágicas en la mayoría de casos en el momento del diagnóstico. En nuestro paciente, el diagnóstico de hipertensión portal se retrasó hasta el primer episodio de hemorragia digestiva por varices esofágicas, lo que pone de manifiesto la relevancia de la lesión vascular hepática irreversible inducida por DDI pese a su interrupción años antes.

A tenor de las complicaciones potencialmente graves de la HPNC es un proceso que se ha de tener en cuenta en pacientes VIH con exposición prolongada a DDI y elevación transaminasas no explicada por otras causas. La biopsia hepática es imprescindible para establecer el diagnóstico, especialmente en las etapas iniciales de la enfermedad. Los hallazgos histológicos descritos en casos de HPNC por didanosina son la HNR y, menos frecuentemente la esclerosis hepatoportal⁵, esta última presente en la biopsia hepática del caso que se presenta. La fibrosis hepática avanzada no es típica de la HPNC. En cualquier caso no existen hallazgos patognomónicos⁸.

No existe tratamiento específico para la HPNC relacionada con DDI, por lo que la profilaxis de la hemorragia por varices esofágicas es el pilar fundamental, de la misma forma que en enfermos cirróticos. La ligadura con bandas por vía endoscópica y los betabloqueantes son efectivos en la prevención del sangrado agudo⁹ mientras que la derivación intrahepática portosistémica transyugular (TIPS) es una alternativa en pacientes con hemorragias por varices esofágicas refractarias al tratamiento médico y endoscópico. El trasplante hepático se reserva para pacientes con complicaciones graves refractarias al tratamiento o con insuficiencia hepática progresiva.

La HPNC en pacientes infectados por el VIH es una condición de reciente diagnóstico que puede producir un sangrado digestivo alto con graves consecuencias para la vida del paciente. Es fundamental tener presente esta entidad en pacientes con exposición prolongada a DDI que presentan elevación prolongada de transaminasas, esplenomegalia o varices esofágicas ya que el diagnóstico precoz y la retirada del fármaco hepatotóxico es crucial para prevenir un daño hepático irreversible, según algunos autores, aunque existe controversia al respecto².

BIBLIOGRAFÍA

1. Maida I, Núñez M, Ríos MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:177-82.
2. Martín-Carbonero L, Barreiro P, Mura MS, Babudieri S, Albertos S, García-Samaniego J et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther* 2008;13:103-7.
3. FDA Drug Safety Communication. Serious liver disorder associated with the use of Videx/Videx EC (didanosine). Available from: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm199343.htm>. Accessed 29 Jan 2010.
4. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-35.
5. Vispo E, Morello J, Rodríguez-Novoa S, Soriano V. Noncirrhotic portal hypertension in HIV infection. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:12-8.
6. Cotte L, Bénét T, Billioud C, et al. The role of nucleoside and nucleotide analogues in nodular regenerative hyperplasia in HIV-infected patients: a case control study. *J Hepatol* 2011;54:489-96.
7. Schiano TD, Kotler DP, Ferran E, Fiel MI. Hepatoportal sclerosis as a cause of noncirrhotic portal hypertension in patients with HIV. *Am J Gastroenterol* 2008 Mar; 103(3):808-9.
8. Seijo-Rios S, García-Pagan JC. Hipertensión portal idiopática. *Gastroenterol Hepatol* 2010 Mar;33(3):179-90.
9. Sarin SK, Gupta N, Jha SK, Agrawal A, Mishra SR, Sharma BC et al. Equal efficacy of endoscopic variceal ligation and propranolol in preventing variceal bleeding in patients with non-cirrhotic portal hypertension. *Gastroenterology* 2010 Oct;139(4):1238-45.

LINITIS PLÁSTICA GÁSTRICA COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA DISEMINADO

N. Andrés, A. Mixelena, JM Lapaza

Hospital Universitario Donostia. Guipúzcoa.

Resumen

Fundamentos y objetivo. Las metástasis gástricas del cáncer de mama pueden presentarse en forma de linitis plástica, una infiltración de la submucosa que provoca engrosamiento y rigidez difusa de la pared gástrica. Nuestro objetivo es incidir en la importancia de estar atentos a los diversos síntomas que pueden presentar los pacientes con antecedentes de cáncer de mama, ya que pueden estar relacionados con una posible diseminación neoplásica.

Paciente y metodología. Mujer de 72 años, que tras el tratamiento quirúrgico y hormonal complementario de un carcinoma de mama derecha hace 8 años y permaneciendo libre de enfermedad desde entonces, presenta síndrome constitucional y síntomas gastrointestinales inespecíficos. Las pruebas realizadas mostraron una lesión compatible con linitis plástica gástrica.

Resultados. Tanto el estudio histológico como el inmunohistoquímico de las muestras obtenidas, confirmaron la presencia de metástasis gástricas de carcinoma de mama.

Conclusión. El diagnóstico de metástasis gástricas de un cáncer de mama requiere un alto índice de sospecha, debido

a la inespecificidad de la sintomatología con la que se presenta, así como por la dificultad para realizar el diagnóstico radiológico y obtener una muestra adecuada del tejido afecto.

Palabras clave: Cáncer de mama, Metástasis gastrointestinales, Linitis plástica.

Abstract

Background and objective. Gastric metastases from breast cancer may present as plastic linitis, an infiltration of the submucosa which causes diffuse thickening and stiffness of the gastric wall. Since various symptoms which might occur in patients with a history of breast cancer can be related to a potential neoplastic dissemination, our goal is to show the importance of being aware of them.

Patient and methodology. A 72 years old woman who underwent both surgical and additional hormonal treatment of carcinoma of the right breast eight years ago. Since then the patient had been free of illness, but recently she showed constitutional symptoms and nonspecific gastrointestinal symptoms. Tests showed a lesion consistent with gastric linitis plastica.

Results. The histological and immunohistochemical studies of samples confirmed the presence of gastric metastases from breast carcinoma.

Conclusion. The diagnosis of gastric metastases of breast cancer requires a high index of suspicion, due to the non-specific symptoms presented, and the difficulty of performing the

CORRESPONDENCIA

Asier mixelena
asimitxi@gmail.com

radiological diagnosis, as well as of obtaining an adequate sample of the affected tissue.

Keywords: Breast cancer, Gastrointestinal metastases, plastic linitis.

Introducción

El cáncer de mama es la enfermedad neoplásica más común en las mujeres, siendo la primera causa de muerte por cáncer en la población femenina en España¹. El cáncer de mama metastatiza con más frecuencia en hueso, ganglios linfáticos, pulmón, cerebro e hígado². Las metástasis al tracto gastrointestinal son raras, pero cuando esto sucede, el estómago es una de las dianas más comunes³. La linitis plástica gástrica, es una proliferación glandular maligna de células independientes en el estroma fibroso, que provoca un engrosamiento y rigidez difusa de la pared gástrica. La causa más frecuente es la infiltración de la submucosa y de la muscularis propia por un adenocarcinoma gástrico de tipo difuso. Cuando la causa de la infiltración es una metástasis, es el carcinoma de mama tipo lobular la causa más frecuente⁴.

Caso clínico

Se presenta el caso de una paciente de 72 años de edad, que acude al servicio de Urgencias por síndrome constitucional. Entre los antecedentes de la paciente, mencionar una alergia al AAS, la hipertensión arterial, DM tipo 2, hipercolesterolemia, hipotiroidismo así como un síndrome depresivo crónico desde 1988. Además en el años 2006 tuvo una neoplasia de mama derecha. Se trataba de un carcinoma infiltrante mixto lobulillar y ductal pT1c (17 mm) pN1a (2/17) M0 GII sin afectación capsular que fue tratado mediante mastectomía radical derecha asociada a linfadenectomía axilar, iniciando posteriormente tratamiento hormonal complementario con anastrozol durante 5 años. Suspendió el tratamiento hormonal en Mayo de 2012, permaneciendo desde entonces libre de enfermedad. La paciente refería un síndrome constitucional de meses de evolución, presentando anorexia en las últimas semanas con adelgazamiento importante en los últimos meses. Se quejaba de pirosis y regurgitación alimentaria, sin náuseas ni vómitos así como estreñimiento de inicio reciente. El cuadro clínico, se acompañaba de astenia y mialgias generalizadas. En la exploración física, la paciente presentaba buen estado general. La exploración cardiopulmonar era normal. La exploración abdominal, reveló una masa longitudinal de consistencia dura localizada en el límite entre epigastrio y mesogastrio. Se solicitó una analítica urgente, donde destacaba una creatinina de 1.36 mg/dl y una hemoglobina de 10 g/dl con un VCM de 88.1 fL y un HCM de 28.4 pg. En la radiografía de tórax, se observaban clips quirúrgicos en axila derecha y la ausencia de sombra mamaria derecha, sin otras alteraciones significativas. En la radiografía de abdomen se apreciaban restos fecales en marco cólico hasta ampolla rectal. La paciente fue ingresada para estudio. En análisis posteriores destacaba la elevación de los enzimas canaliculares (fosfatasa alcalina 337 U/L, GGT 74 U/L), así como la elevación del antígeno carcinoembrionario (39,2 ng/mL) y del Ca 15,3 (157 U/mL), con valores normales del Ca 19.9 y de la alfa- fetoproteína. El TC abdominal mostró un engrosamiento de la pared gástrica a nivel del

cuerpo, carcinomatosis peritoneal, y múltiples metástasis mixtas óseas diseminadas. Éste último hallazgo se confirmó en la serie ósea metastásica, donde se observó un patrón óseo generalizado con áreas escleróticas y áreas radiolúcidas, sugestivo de proceso metastásico.



Figura 1

Corte transversal del TAC abdominal de la paciente donde se observa engrosamiento de la pared gástrica a nivel del cuerpo.



Figura 2

Estudio esofagogastroduodenal donde se muestra engrosamiento y rigidez difusa de la pared gástrica a nivel de la porción vertical del cuerpo y la curvatura mayor del antro gástrico.

Ante la negatividad de la biopsia obtenida por gastroscopia, se decidió tomar una muestra de los implantes peritoneales por medio de una aguja gruesa guiada por TC. Microscópicamente, el tejido fibroconectivo se encontraba infiltrado por una tumoración que crecía en forma de células sueltas, que a su vez se encontraban formando hileras. Las células eran pequeño y mediano tamaño con citoplasmas eosinófilos y núcleos vesiculosos. Presentaban un moderado pleomorfismo y algunas vacuolización del citoplasma. El estudio inmunohistoquímico fue positivo para CK7, CK19, GATA3 y receptores de estrógeno, así como para HER2 (+2), siendo positivo

focalmente para los Receptores de Progesterona. Sin embargo, fue negativo para E-cadherina. Posteriormente, se realizó amplificación del HER2 siendo el resultado negativo. La conclusión de la biopsia fue de metástasis de carcinoma lobulillar de mama en epiplón. La paciente fue remitida al servicio de Oncología que la controlaba y reinició tratamiento hormonal.

Discusión

En la actualidad se observa que a medida que aumenta el número de supervivientes del cáncer de mama, van apareciendo segundas neoplasias malignas y patrones metastásicos inusuales⁵. Las metástasis gastrointestinales son raras, pero cuando ocurren, el estómago es una de las dianas más frecuentes³. En el caso del cáncer de mama, es el de tipo lobular el que con más frecuencia provoca metástasis gástricas, en ocasiones en forma de linitis plástica. La linitis plástica gástrica, es un patrón de crecimiento tumoral en la que se produce un engrosamiento y rigidez difusa de la pared gástrica como consecuencia de una proliferación maligna de células independientes en el estroma fibroso. La causa más frecuente es la afectación de la submucosa y de la muscularis propia por un adenocarcinoma gástrico difuso⁴. El diagnóstico de metástasis gástricas del cáncer de mama es complicado debido a la inespecificidad de la sintomatología con la que se presenta como la pérdida de peso, el dolor epigástrico, las náuseas y vómitos, que pueden simular otros procesos digestivos⁶. Además, el periodo relativamente largo entre la aparición del tumor primario y su diseminación, así como la dificultad para distinguir entre tumor gástrico primario y metástasis del cáncer de mama, amplía la dificultad para el diagnóstico⁵. Para el diagnóstico de metástasis gástricas secundarias a un cáncer de mama diseminado en forma de linitis plástica gástrica, como es el caso que nos ocupa, se requiere realizar una historia clínica y una exploración física completa así como diferentes pruebas complementarias. Las pruebas de imagen nos pueden sugerir la presencia de linitis plástica. En dicho caso, se observa un engrosamiento y una rigidez difusa de la pared gástrica en los estudios con bario y un engrosamiento difuso de la misma en el TC⁴. La endoscopia puede revelar una mucosa normal ya que en el caso de la linitis plástica, las células tumorales invaden la capa submucosa. Por eso se debe tener en cuenta que las biopsias superficiales obtenidas por endoscopia pueden dar falsos negativos². Si las muestras de biopsia llegan a alcanzar la invasión tumoral y se trata de un carcinoma de un mama lobular que ha metastatizado a estómago, la Anatomía Patológica mostrará células tumorales de pequeño tamaño que presentan una vacuola citoplasmática e inclusiones eosinófilas características con una morfología en anillo de sello y con un patrón de "fila india". El adenocarcinoma gástrico invasivo de tipo intestinal, tiene un aspecto muy similar pero se pueden diferenciar porque en este último son características las formaciones glandulares que surgen en el contexto de una metaplasia intestinal y por la expresión de la E-cadherina. Además, los marcadores inmunohistoquímicos son esenciales para diferenciar entre un carcinoma gástrico invasivo difuso primario de una metástasis de un carcinoma de mama lobular en el estómago³. La presencia de linitis plástica supone un mal pronóstico. La supervivencia tras detectar metástasis gástricas de un carcinoma de mama es del 23% a los 2 años⁴. El tratamiento del cáncer de mama en esta fase es paliativo. En general, se suelen

contemplar tratamientos sistémicos como la quimioterapia o la hormonoterapia. La elección del tratamiento depende de la extensión y la situación clínica de la paciente. La cirugía se plantearía como una opción paliativa en caso de complicaciones.

Conclusión

El caso que se expone es una forma rara de presentación de un cáncer de mama diseminado. El diagnóstico de metástasis gástricas de un cáncer de mama requiere un alto índice de sospecha, debido por un lado a que suelen ocurrir años después del diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama primario y por otro a la inespecificidad de la sintomatología con la que se presentan. El manejo de la linitis plástica secundaria a un cáncer de mama difiere de aquella provocada por un adenocarcinoma gástrico primario, de ahí la importancia de diferenciar entre ambas formas. Ante una sintomatología digestiva en un paciente con antecedentes de cáncer de mama, es importante completar el estudio con técnicas de imagen como el TC, la endoscopia o los estudios con bario, teniendo en cuenta que en el caso de la metástasis gástrica en forma de linitis plástica el estudio esofagogastroduodenal puede ser superior a la gastroscopia⁷. El diagnóstico definitivo viene dado por el estudio histológico e inmunohistoquímico teniendo en cuenta que la linitis plástica es un patrón de crecimiento tumoral que afecta a submucosa y a la muscularis propia y que por lo tanto, es necesario obtener varias muestras ante la posibilidad de falsos negativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad por cancer y otras causas en España: año 2011.
2. Hara F, Kiyoto S, Takabatake D, Takahima S, Aogi K, Ohsumi S, et al. Metastatic Breast Cancer to the Stomach Resembling Early Gastric Cancer. *Case Rep Oncol*. 2010 Apr-Aug; 3 (2): 142-147.
3. Almubarak MM, Laé M, Cacheux W, de Cremoux P, Pierga JY, Reyat F, et al. Gastric metastasis of breast cancer: a single centre retrospective study. *Dig Liver Dis*. 2011 Oct; 43 (10): 823-7.
4. Kanne JP, Mankoff DA, Baird GS, Minoshima S, Livingston RB. Gastric linitis plastica from metastatic breast carcinoma: FDG and FES PET appearances. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun; 188(6): 503-5.
5. Nazareno J, Taves D, Preiksaitis HG. Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: a case series and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2006 Oct 14; 12 (38): 6219-24.
6. Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer*. 2000 Dec 1; 89 (11): 2214-21.
7. Mansfield PF, Tanabe KK, Savarese DM, Grover S. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer. In *UpToDate*; 2013.

DOLOR ABDOMINAL Y ASCITIS SECUNDARIA A SARCOIDOSIS PERITONEAL

JM Vázquez-Morón, R. Osuna-Molina, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Presentamos el caso clínico de un paciente de 65 años que ingresó por dolor abdominal y ascitis presentando elevación de reactantes de fase aguda y líquido ascítico compatible con exudado sin signos de infección. La TAC abdominal mostró signos de engrosamiento peritoneal y presencia de adenopatías a este nivel. Tras realizar laparoscopia para toma de biopsias se observó la presencia de múltiples granulomas no caseificantes en las muestras de peritoneo y en adenopatías. El paciente fue diagnosticada de sarcoidosis peritoneal y realizó tratamiento con corticoides a dosis 1 mg/kg /día presentando mejoría clínica. Se trata de un caso muy inusual existiendo un escaso número de publicaciones al respecto de esta entidad.

Palabras clave: Sarcoidosis peritoneal, ascitis, dolor abdominal.

Abstract

We report the case of a 65 year old patient admitted for abdominal pain and ascites who had elevated acute phase reactants and ascites consistent with exudate with no signs of infection. An abdominal CT scan showed signs of peritoneal thickening

and presence of lymph nodes at this level. After laparoscopy for biopsy the presence of multiple noncaseating granulomas could be observed in samples from peritoneum and lymph nodes. The patient was diagnosed with peritoneal sarcoidosis and received a 1 mg/kg per day corticosteroid treatment showing clinical improvement. This is a very rare case and there is a small number of publications regarding this entity.

Keywords: Peritoneal sarcoidosis, ascites, abdominal pain.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad crónica multisistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas epiteloideos no caseificantes en el tejido afecto. Aunque esta patología puede afectar a cualquier tejido la localización peritoneal aislada es realmente rara¹.

Caso clínico

Varón de 65 años que ingresa por dolor abdominal difuso y aumento del perímetro abdominal de varias semanas de evolución. A la exploración presentaba semiología de ascitis y dolor abdominal a la palpación en fosa iliaca derecha sin signos de peritonismo. En la analítica destacaba PCR 5.5 mg/dl, VSG 25 mm/h, LDH 629 UI/ml, albúmina 2870 mg/dl y CA 125 161 UI/ml. Serología VHC, VHB, VIH y mantoux negativos. Presentaba un líquido ascítico compatible con exudado, predominio momonuclear, ADA normal, sin datos de peritonitis bacteriana y cultivo de bacterias y micobacterias negativos. En la TAC de tórax-abdomen con contraste iv no se

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
Juanma_cartaya@hotmail.com



Figura 1 Imagen de TAC abdominal en la que se observa engrosamiento peritoneal y la presencia de adenopatías mesentéricas.

objetivaron hallazgos a nivel torácico pero a nivel abdominal se observó engrosamiento del peritoneo con implantes peritoneales y múltiples adenopatías mesentéricas y celiacas (Figura 1). Con estos hallazgos se procedió a la toma de biopsia ganglionar y peritoneal a través de laparoscopia cuyo estudio histológico informó de la presencia de múltiples granulomas epiteliales no caseificantes. El cultivo para micobacterias de las biopsias fue negativo. Tras los hallazgos se solicitó determinación de ECA que apareció elevado (ECA 20.4 UI/ml). Se llegó al diagnóstico de sarcoidosis peritoneal instaurándose tratamiento con prednisona vía oral 1 mg/Kg/día iniciándose a 60 mg/día durante 2 semanas y posteriormente descendiendo 5 mg/día semanalmente realizando el tratamiento durante 12 semanas, también realizó tratamiento con calcio/vitamina D (1500 mg/400 UI/día) y omeprazol 20 mg/día durante el tratamiento con prednisona. Tanto el dolor abdominal como la ascitis fueron disminuyendo de forma progresiva hasta la resolución tras finalizar el tratamiento.

Discusión

La afectación gastrointestinal de la sarcoidosis es poco frecuente (1% de todos los casos), pero la localización aislada a nivel del peritoneo es una patología muy infrecuente. Hasta el año 2008 sólo se habían publicado 36 casos de sarcoidosis peritoneal, de estos, sólo 16 casos presentaban afectación exclusivamente a nivel peritoneal². Suele aparecer entre la segunda y cuarta década de la vida con una mayor incidencia en mujeres y en raza negra. La presencia de ascitis y el dolor abdominal suelen ser las manifestaciones clínicas más frecuentes, aunque puede aparecer obstrucción intestinal o incluso derrame pleural. La TAC de abdomen es la principal técnica de imagen que nos permite detectar la patología peritoneal y en esta entidad pone de manifiesto la presencia de ascitis e infiltración de los tejidos blandos³. El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con enfermedades neoplásicas, como la carcinomatosis peritoneal, y con otras etiologías no neoplásicas como son la tuberculosis, amiloidosis, gastroenteritis eosinofílica o fibromatosis peritoneal^{4, 5}. Es esencial excluir la tuberculosis peritoneal incluso en el contexto de mantoux negativo. El marcador tumoral CA-125 y

la ECA suele estar elevados. La laparotomía o laparoscopia siempre es necesaria para revelar la afectación del peritoneo y para tomar biopsias del tejido afectado. La presencia de granulomas epiteliales no caseificantes en el estudio histológico confirma el diagnóstico. La mayoría de los casos de sarcoidosis peritoneal evoluciona favorablemente de forma espontánea o tras un ciclo de corticoides a dosis de 1 mg/kg/día⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Uthman IW, Bizri AN, Khalifeh. Peritoneal sarcoidosis. *Sem Arthr Rheumat* 2002; 31: 353.
2. Iyer S, Afshar K, Sharma OP. Peritoneal and pleural sarcoidosis: an unusual association: review and clinical report. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 481-487.
3. Judson MA Extrapulmonary sarcoidosis. *Sem Respir Crit Care* 2007; 28: 83-101.
4. Otrrock ZK, Oghlakian GO, Bizri AN. Peritoneal sarcoidosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1947.
5. Lubner MG, Pickhardt PJ. Peritoneal sarcoidosis. the role of imaging in diagnosis. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 5: 861-863.
6. Nicolini A, Vita M, Lanata S. Peritoneal sarcoidosis: an unusual presentation and a brief review of the literatura. *Monaldi Arch Chest Dis* 2011; 75 (2): 132-134.

NECROSIS GÁSTRICA MASIVA SECUNDARIA A INGESTA DE CAÚSTICOS

G. Carrillo-Ortega, F. Padilla-Ávila, M. Tercero-Lozano, R. Fernández-Pérez, A. Astruc-Hoffmann,
E. Baeyens-Cabrera

UGC Aparato Digestivo Complejo Hospitalario de Jaén

Resumen

La ingesta de cáusticos causa lesiones de distinta gravedad en el esófago y estómago, que dependerán en gran medida del tipo de sustancia (álcalis o ácido) y volumen ingerido, así como de su carácter accidental o intencionado.

Representa una emergencia médica, debido a las devastadoras complicaciones asociadas, precisando a menudo un manejo interdisciplinar.

Palabras clave: Cáustico, necrosis, gastrectomía.

Abstract

The ingestion of caustic products can cause injuries of varying severity in the esophagus and stomach. Severity will depend largely on the amount and type of substance (alkalis or acid) ingested, as well as on the accidental or intentional nature of the ingestion.

This represents a medical emergency due to the devastating complications associated with the ingestion of caustic products, and a multidisciplinary management of the situation is often needed.

Keywords: Caustic products, necrosis, gastrectomy.

CORRESPONDENCIA

Gema Carrillo Ortega
gemitacarrillo@hotmail.com

Caso clínico

Presentamos el caso clínico de un varón de 55 años de edad, con antecedentes personales de espondiloartrosis en tratamiento con analgésicos y síndrome ansioso en tratamiento con lorazepam.

Acude a Servicio de Urgencias por ingesta de cáustico (ácido clorhídrico) con fines autolíticos, asociando dolor abdominal epigástrico, así como vómitos de contenido hemático. A la exploración física el paciente permanecía hemodinámicamente estable así como consciente y orientado. La auscultación cardio-respiratoria no reveló datos de interés y a la exploración abdominal únicamente presentaba dolor a la palpación en epigastrio sin signos de irritación peritoneal.

En la analítica destacaba una leucocitosis de 18.980 con 79% de neutrófilos, descartándose la existencia de complicaciones (neumomediastino/nemoperitoneo) mediante estudio radiológico (Rx tórax y Rx abdomen decúbito supino)

Tras valoración inicial y tratamiento de soporte con fluidoterapia e IBP, se decide realización de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) urgente para evaluación de lesiones así como gravedad, extensión y localización. La EDA urgente pone de manifiesto mucosa esofágica desde esófago proximal (boca de Killian), de aspecto cuarteado, edematosa, friable, con ulceraciones y restos hemáticos frescos y cavidad gástrica con extensas áreas de necrosis, más intensas a nivel antral, con áreas ulceradas, edema, que obliga a suspender exploración por riesgo de complicaciones asociadas. Ante diagnóstico endoscópico de Esofagitis cáustica grado II-B y Gastritis cáustica Grado III-B Clasificación de Zargar y deterioro clínico del paciente que comenzó con obnubilación e hipotensión, el paciente es valorado por Servicio de UCI y Cirugía General, decidiéndose intervención quirúrgica urgente.

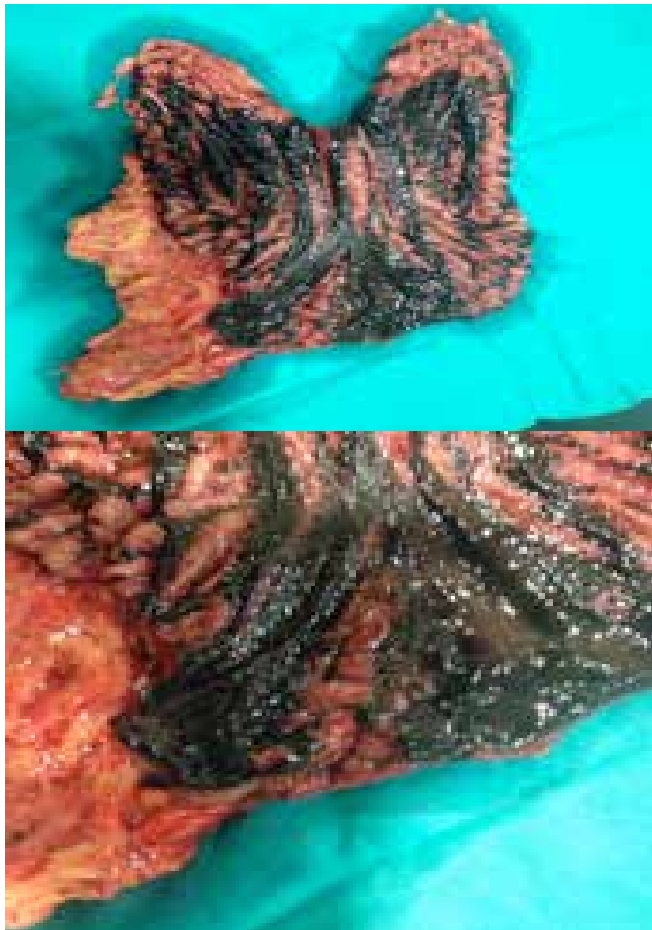


Figura 1 Pieza de gastrectomía total con mucosa teñida de color negro atribuible a necrosis mucosa por ácido.

Bajo anestesia general e intubación oro-traqueal (IOT) se realiza laparotomía subcostal bilateral, realizándose control y cierre del bulbo duodenal tras comprobar la no existencia de lesiones post-píloro y posterior gastrectomía total con esófago-yeyunostomía con sutura mecánica. El análisis histológico de la pieza quirúrgica no mostró datos de perforación, aunque sí se evidenció necrosis de la mucosa gástrica (Figura 1).

La evolución clínica post-operatoria inmediata transcurrió satisfactoriamente en UCI, no evidenciándose complicaciones post-quirúrgicas y sin evidencia de estenosis esofágica.

Discusión

Aunque ha disminuido con respecto al pasado, la ingesta de cáusticos con fines autolíticos es una causa frecuente de emergencia digestiva en nuestro medio con una mayor incidencia en la población femenina.

La intensidad y localización de las lesiones dependen del tipo de cáustico ingerido, evidenciándose necrosis coagulativa en el caso de ácidos y necrosis por licuefacción en los álcalis. Otro factor importante es el volumen ingerido y concentración del tóxico, así

como el tiempo de contacto con la mucosa y el estado de repleción gástrica en el momento de la ingestión^{1, 2}.

La presentación clínica de las lesiones por cáusticos son muy diversas, y la exploración inicial puede no mostrar correlación con el grado de las lesiones, aunque la presencia de fiebre, taquicardia y shock implica lesiones severas^{3, 4}.

La EDA debe realizarse dentro de las primeras 12 horas si es posible, y no más allá de las primeras 24 horas para evaluación de las lesiones y decidir estrategia terapéutica⁵.

En nuestro caso, el corto periodo transcurrido entre la ingesta y la intervención quirúrgica permitió realizar una gastrectomía con la consiguiente supervivencia del paciente. Además, el cierre espasmódico del píloro evidenciado durante la cirugía, produjo una mayor concentración del cáustico en antro gástrico desencadenando extensas áreas de necrosis a este nivel, pero evitando su paso al resto de tracto digestivo y por tanto sin desencadenar mayores lesiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kanne JP, Gunn M, Blackmore CG. Delayed gastric perforation resulting from hydrochloric acid ingestion. *AJR* 2005; 185:682,683.
2. Poley JW, Steyerberg EW, Kuipers EJ, Dees J, Hartmans R, Tilanus HW, et al. Ingestion of acid and alkaline agents: outcome and prognostic value of early upper endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 372-7.
3. Park KS. Evaluation and Management of Caustic Injuries from Ingestion of Acid or Alkaline Substances. *Clin Endosc.* Jul 2014; 47(4): 301–307.
4. Ramasamy K, Gumaste VV. Corrosive Ingestion in adults. *J Clin Gastroenterol.* 2003 Aug; 37 (2):119-24.
5. Rodríguez Guerineau L, Martínez Sánchez L, Quintillá Martínez JM, Trenchs Sainz De La Maza V, Vila Miravet V, Luaces Cubells C Ingesta de cáusticos: situación actual y puesta al día de las recomendaciones. *An Pediatr (Barc).* 2011;75(5):334-340.

PANCREATITIS POSTERCP Y HEMORRAGIA DIGESTIVA POST-ESFINTEROTOMÍA: UNA ASOCIACIÓN A CONSIDERAR.

JM Alcivar-Vásquez, R. León-Montañés, S. Sobrino-Rodríguez, T. López-Ruiz

Hospital Universitario Virgen Del Rocío. Sevilla.

Palabras clave: ERCP, pancreatitis, hemorragia digestiva.

Keywords: ERCP, pancreatitis, gastrointestinal bleeding.

Introducción

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) es una técnica endoscópica terapéutica compleja, no exenta de complicaciones secundarias a la manipulación de los conductos biliares y pancreáticos. Las complicaciones post-ERCP se cifran alrededor de un 5-10% de los casos, con una mortalidad del 0.33%¹, lo que ha propiciado que pase a ser una técnica eminentemente terapéutica, siendo usada como técnica diagnóstica solo en casos anecdóticos².

Las complicación más frecuente y temida es la pancreatitis post-ERCP (PEP), cuya incidencia oscila en torno a un 1-10%, excediendo el 25% en pacientes de alto riesgo, exploraciones complejas y cuando es llevada a cabo por personal no experto³. Los mecanismos postulados para el desarrollo de la PEP son diversos, incluyendo mecanismos mecánicos/obstructivos, químicos,

hidrostáticos, microbiológicos, enzimáticos y la agresión térmica⁴. La hemorragia post-esfinterotomía ya sea inmediata o diferida, es otra de las complicaciones de la técnica. El riesgo de sangrado tras una esfinterotomía estándar es de 0.8-2%, siendo en su mayoría diferidos⁵. Su incidencia es mayor cuando existe alteración de los parámetros analíticos de la coagulación, hipertensión portal, fracaso renal⁶. La asociación entre PEP y hemorragia post-esfinterotomía es muy infrecuente, y se produce como consecuencia de la obstrucción producida por restos hemáticos coagulados en el conducto pancreático. Describimos el caso de dos pacientes que tras una primera buena evolución con primera amilasemia a las 6 horas normal y permaneciendo asintomáticas, sufrieron una PEP a consecuencia de un sangrado post-esfinterotomía diferido moderado.

Caso clínico 1

Mujer de 55 años, alérgica a los AINEs y con antecedentes de hipertensión arterial. Por episodios de cólicos biliares repetitivos y objetivar en colangio-RMN dilatación de la vía biliar extrahepática se realiza ERCP sin incidencias, canulándose la vía biliar al primer intento, identificando una vía biliar extrahepática ligeramante dilatada con microlitiasis. Tras esfinterotomía amplia y limpieza con balón de Fogarty de 15 mms, ésta drena adecuadamente no objetivando defectos de repleción. La amilasemia a las 6 horas fue normal. Tras 12 horas presenta clínica compatible con PEP con amilasemia de 1708 UI/ml, asociado a hematemesis con repercusión clínica (hipotensión y taquicardia) y caída de cifras de hemoglobina hasta 8.0 g/dl (previa de 10.0 g/dl); se transfunde 1 concentrado de hematíes y se realiza duodenoscopia objetivando

CORRESPONDENCIA

Juan Manuel Alcívar-Vásquez
md.juanalcivar@gmail.com

una papila con morfología de esfinterotomía con bordes fibrinados, tras varios lavados se aprecia la salida de un molde de coágulo proveniente del orificio papilar y se aspira (Figura 1); no lográndose evidenciar un punto sangrante, sin embargo, en la cara anterior se observan puntos eritematosos que ante la duda se inyectaron 10cc de adrenalina diluída 1:10,000 en 2 cuadrantes. Tras 72horas, no hubieron datos de recidiva hemorrágica y con buena tolerancia oral por lo que es dada de alta.



Figura 1 Molde de coágulo proveniente del orificio papilar.

Caso clínico 2

Mujer de 68 años, sin antecedentes patológicos previos. Por cólicos biliares recidivantes se realiza colangio-RMN objetivando una coledocolitiasis y dilatación de colédoco. Se realiza ERCP, canulándose la vía biliar al primer intento, confirmando los hallazgos de la colangio-RMN mediante el colangiograma. Tras esfinterotomía amplia y limpieza de vía biliar con balón de Fogarty de 15 mms se extraen dos litiasis subcentimétricas, apreciando un correcto drenaje de la vía biliar. Se administró protocolizadamente un supositorio de diclofenaco de 100 mg postERCP. La amilaseemia a las 6horas fue normal y estaba asintomática, por lo que inició dieta líquida bien tolerada. A las 18 horas presenta intenso dolor abdominal, náuseas y vómitos, con amilaseemia de 1758 UI/ml siendo diagnosticada de PEP. Buena evolución inicial con el tratamiento conservador, sin embargo, a las 48horas, presentó un cuadro presíncopal y deposiciones melénicas por primera vez, mostrando en analítica un descenso de la amilasa hasta 335UI/ml, aumento de la urea y descenso de la hemoglobina de 14,5 g/dl a 7,1 g/dl. Se transfundieron 2 concentrados de hematíes y se realizó duodenoscopia, localizando a nivel del área papilar, en el labio superior de la esfinterotomía un vaso visible con sangrado babeante, tratándose con inyección de 10 cc de adrenalina diluída 1/10.000 con respuesta parcial, finalmente se coloca un clip hemostático sobre el vaso cohibiendo completamente el sangrado. Buena evolución posterior, con estabilidad clínica y sin datos de recidiva hemorrágica, es dada de alta a las 72 horas.

Conclusión

El interés del artículo es doble. Por una parte describir esta asociación infrecuente, no reportada en la literatura hasta la fecha, y por otro lado alertar al clínico de una posible sospecha de sangrado post-esfinterotomía diferida tras una elevación de la amilaseemia y clínica compatible con PEP tras una evolución inicial favorable con primera amilaseemia normal, ya que puede ocurrir que inicialmente, como en el segundo caso clínico, no exista exteriorización hemorrágica a consecuencia del íleo parálítico producido por la PEP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iorgulescu A, Sandu I, Turcu F, Iordache N. "Post-ERCP acute pancreatitis and its risk factors"; J Med Life. 2013 Mar 15;6(1):109-13
2. Cheon YK. "Can postendoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis be prevented by a pharmacological approach?"; Korean J Intern Med. 2013 Mar;28(2):141-8.
3. Yang D, Draganov PV. "Indomethacin for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis prophylaxis: Is it the mulligan bullet?"; World J Gastroenterol. 2012 Aug 21;18(31):4082-5
4. Moon SH, Kim MH. "Prophecy about post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: From divination to science"; World J Gastroenterol. 2013 Feb 7;19(5):631-7.
5. Masci E, Toti G, Mariani A, Curioni S, Lomazzi A, Dinelli M, et al. "Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study"; Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):417-23.
6. Moreira VF, Arribas R, Sanroman AL, Meroño E, García M, et al. "Cholelithiasis in cirrhotic patients: is endoscopic sphincterotomy the safest choice?"; Am J Gastroenterol. 1991 Aug;86(8):1006-10.

EL ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO EN LA PATOLOGÍA BENIGNA GASTROENTEROLÓGICA

A. Cerezo-Ruiz¹, F. Rosa-Jiménez², JA Lobón-Hernández³, FJ Gómez-Jiménez³

¹Aparato Digestivo. ²Medicina Interna. Hospital Alta Resolución Alcaudete. Agencia Sanitaria Alto Guadalquivir. Consejería de Salud y Bienestar Social. Junta de Andalucía.

³Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Granada.

Palabras clave: antígeno carcinoembrionario; marcadores tumorales.

Keywords: carcinoembryonic antigen; serum tumor markers.

Sr. Director:

El antígeno carcinoembrionario (CEA) levemente elevado presenta una baja precisión diagnóstica cuando se utiliza con fines diagnósticos oncológicos. Su elevación puede ser debida a múltiples procesos benignos, tanto digestivos como no, y a neoplasias de otras localizaciones diferentes a las meramente digestivas¹. En relación a este hecho y para su corroboración, los autores nos planteamos la comparación de la determinación basal del CEA de aquellos pacientes que, habiéndose realizado alguna de las técnicas complementarias digestivas (esto es, endoscopia digestiva alta, baja, pruebas baritadas orales, enema opaco o colonografía por tomografía computarizada), se halló patología

gastroenterológica benigna en comparación con aquéllos sin patología. De modo retrospectivo estudiamos a 100 pacientes con leve elevación del CEA (3-5 a 10 ng/ml, según no fumador o fumador respectivamente). 42 pacientes (42%) se realizaron alguna de las técnicas propuestas, de los cuales excluimos finalmente a 5 de ellos por haber presentado una neoplasia (1 cáncer gástrico, 2 cáncer de colon, 1 cáncer laríngeo y finalmente 1 leucemia aguda mieloide). De los 37 pacientes restantes, 6 (16,2%) presentaron lesiones benignas gastroenterológicas: 2 pacientes con un adenoma de colon, 1 paciente con angiodisplasia de colon, 1 paciente con úlcera péptica, 1 paciente con actividad endoscópica por enfermedad de Crohn y 1 paciente con diverticulosis de colon. El resto, obviamente, no presentaron patología (31 pacientes; 83,8%). Los motivos de consulta de estos 6 pacientes fueron: 4 con dolor abdominal, 1 con hemorragia digestiva alta y 1 con hemorragia digestiva baja. Los diagnósticos definitivos en relación con la elevación del CEA en este subgrupo de pacientes fueron: 2 con adenoma de colon, 1 con úlcera péptica y 1 paciente con brote de enfermedad de Crohn. En los 2 pacientes restantes no hallamos relación causal con la elevación del CEA. En la comparativa de la determinación basal de CEA de los dos subgrupos, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas ($5,4 \pm 1,4$ ng/ml pacientes con patología vs $5,5 \pm 1,5$ ng/ml pacientes sin patología; $p=0,7$). Por ello, teniendo en cuenta las limitaciones estadísticas existentes en el presente estudio, se estima que estos resultados ampararían y resaltarían la idea inicial de la inespecificidad diagnóstica de este marcador cuando se encuentra levemente elevado²⁻⁶.

CORRESPONDENCIA

Antonio Cerezo Ruiz
dracerez@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Cerezo Ruiz A, Rosa Jiménez F, Lobón Hernández JA, Gómez Jiménez FJ. Diagnostic capability of carcinoembryonic antigen elevation. Gastroenterol Hepatol. En prensa 2014.
2. Fernández Suárez A, Martínez Peinado A, Gaspar MJ, Filella X, Molina R y Ballesta AM. Marcadores tumorales serológicos. Química Clínica. 2007;26(2):77-85.
3. Barker AD. Cancer biomarkers. En: Goldman L, Ausiello D, editores. Cecil Medicine. 23ª ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier;2007;cap 190.
4. Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. BMJ. 2009;339:b3527.
5. Sturgeon C. Practice guidelines for tumour marker use in the clinic. Clin Chem. 2002;48 (8):1151-9.
6. Chen W, Liu Q, Tan SY and Jiang YH. Association between carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9 and body mass index in colorectal cancer patients. Mol Clin Oncol. 2013;1(5):879-86.