

RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

01 ORIGINALES

P. 103

• Eficacia y seguridad del hierro sacarosa por vía intravenosa en el paciente con anemia por hemorragia digestiva aguda no relacionada con hipertensión portal.

M. Muñoz-García-Borrueal, A. González-Galilea, M. Guerrero-Misas, I. Pérez-Medrano, E. Moreno-Rincón, M. Rodríguez-Perálvarez, C. Gálvez-Calderón

02 REVISIONES TEMÁTICAS

P. 114

• Manejo de la colitis ulcerosa grave y refractaria a corticoides.

B. Benítez-Rodríguez, J.M Vázquez-Morón, R. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

03 CASOS CLÍNICOS

P. 126

• Hematoma intramural gástrico en paciente no anticoagulado.

A. Flores-Cucho, M.L. Morales-Barroso, F.J. Romero-Vázquez, A. Caunedo-Álvarez, R. Romero-Castro, F. Pellicer-Bautista, J.M. Herrerías-Gutiérrez

P. 129

• Leiomioma perianal gigante absceficado.

J.P.Roldán-Aviña, F. Muñoz-Pozo, E. Romero-Vargas, C. del Álamo-Juzgado, E. Palacios-García, L. Herrera- Gutiérrez

04 IMAGEN DEL MES

P. 132

• Signo de Chilaiditi secundario a peritonitis química.

J. Gómez-Rubio, A.B. Bárcena-Atalaya, A. Cáceres-Valverde

P. 135

• Hemangioma hepático gigante. Hallazgos en ecografía y TC.

G. López-Martín, Y. Núñez-Delgado, M.P. Gómez-Angulo Montero

05 CARTA AL DIRECTOR

P. 138

• Granuloma anular diseminado y Enfermedad de Crohn: una rara asociación.

M.J Carrillo-Ramos, R. Beltrán-Castaño, B. Maldonado-Pérez, L. Castro-Laria



ÓRGANO OFICIAL DE LA
SOCIEDAD ANDALUZA DE
PATOLOGÍA DIGESTIVA

www.sapd.es



Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 38 • Número 3
MAYO- JUNIO 2015

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
Á. Pérez Aísa

SUBDIRECTORES
J.F. Suárez Crespo
J.G. Martínez Cara

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
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
M. Valenzuela Barranco

VICEPRESIDENTE
M. Romero Gómez

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA
ORIENTAL
M. Ramos Lora

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA
OCCIDENTAL
A. Sánchez Yagüe

SECRETARIO
F. J. Romero Vázquez

TESORERO
F. Argüelles Arias

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD
F. J. Romero Vázquez

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
P. Hergueta Delgado

DIRECTOR GENERAL
M. Ortega Ortega

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.

Stamatou M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaipoulou I, Safi oleas M. Antihelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy against *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Int* (2009), doi:10.1016/j.parint.2009.01.002

Inadomi JM, Somsouk M, Madanick RD, Thomas JP, Shaheen NJ. A cost-utility analysis of ablative therapy for Barrett's esophagus. *Gastroenterology* (2009), doi: 10.1053/j.gastro.2009.02.062.

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero ordenada de modo convencional:

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

Gurbulak B, Kabul E, Dural C, Citlak G, Yanar H, Gulluoglu M, et al. Heterotopic pancreas as a leading point for small-bowel intussusception in a pregnant woman. *JOP (Online)* 2007; 8:584-587.

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

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

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

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

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

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

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

- Libros:

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

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

- Capítulo de un libro:

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

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

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión:

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

U.S. positions on selected issues at the third negotiating session of the Framework Convention on Tobacco Control. Washington, D.C.: Committee on Government Reform, 2002. (Accessed March 4, 2002, at: http://www.house.gov/reform/min/inves_tobacco/index_accord.htm.)

Figuras, tablas y vídeos: La iconografía, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo el nombre genérico de "Figura". Las referencias a las figuras, tablas y vídeos, deberán ir resaltadas en negrita. Se enumerarán con números arábigos, de acuerdo con su orden de aparición en el texto. Los paneles de dos o más fotografías agrupadas se considerarán una única figura, pudiendo estar referenciadas como "Figuras 1A, 1B, 1C".

- Fotografías: Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.

Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse en escala de grises y guardarse en formato JPG.

Las imágenes de endoscopia y otras técnicas que generen imágenes en color, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse a color.

Los detalles especiales se señalarán con flechas, utilizando para éstos y para cualquier otro tipo de símbolos el trazado de máximo contraste respecto a la figura.

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asocia-

ción a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

Las fotografías de los pacientes deben evitar que estos sean identificables. En el caso de no poderse conseguir, la publicación de la fotografía debe ir acompañada de un permiso escrito (Modelo Formulario permisos Fotografías).

- Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:

Los esquemas, dibujos, gráficos y tablas se enviarán en formato digital, como imágenes a alta resolución o de forma preferente, en formato Word/PowerPoint con texto editable. No se admitirán esquemas, dibujos, gráficos o figuras escaneadas de otras publicaciones. Para esquemas, dibujos, gráficos, tablas o cualquier otra figura, deberá utilizarse el color negro para líneas y texto, e incluir un fondo claro, preferiblemente blanco. Si es necesario usar varios colores, se usarán colores fácilmente diferenciables y con alto contraste respecto al fondo. Los gráficos, símbolos y letras, serán de tamaño suficiente para poderse identificar claramente al ser reducidas. Las tablas deberán realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto).

- Videos:

Los videos deberán aportarse en formato AVI o MPEG, procesados con los codec CINEPAC RADIUS o MPEG y a una resolución de 720x576 ó 320x288. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su duración, que no debe ser superior a 2 minutos. Si el video incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los videos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. Para la inclusión de videos en los artículos, deberá obtener autorización previa del comité editorial.

Derechos de autor: Los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán autorizar a través del Centro de Manuscritos la cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPDonline. Como alternativa existe un modelo disponible para su descarga (Modelo transferencia Derechos de Autor). Esta carta puede enviarse firmando una versión impresa del documento, escaneada y enviada a través de correo electrónico a la RAPDonline. Posteriormente puede enviarse el original firmado por correo terrestre a **Sulime Diseño de Soluciones, Glorieta Fernando Quiñones, s/n. Edificio Centris. Planta Baja Semisótano, mod. 7A. 41940 Tomares. Sevilla.**

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

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

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

Estadísticas: No es el objetivo de la RAPDonline, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations (http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf). 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 + 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Los resultados de erradicación de *H. pylori* obtenidos al asociar la claritromicina a amoxicilina o metronidazol dan lugar a tasas de hasta un 90%, cuando se utiliza en combinación con OPIREN. Seis meses después de finalizar con éxito el tratamiento de erradicación, el riesgo de reinfección es bajo y, en consecuencia, las recidivas son poco probables. También se ha estudiado una pauta posológica de 30 mg de lansoprazol dos veces al día, 1 g de amoxicilina dos veces al día y 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Con esta combinación se observaron tasas de erradicación más bajas que en las pautas que incluyen claritromicina. Puede ser adecuada para aquellos pacientes que no pueden tomar claritromicina como parte de un tratamiento de erradicación, cuando las tasas de resistencia local a metronidazol son bajas. **Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a AINEs** en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs: 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados, el tratamiento puede continuarse durante 4 semanas más. En los pacientes de riesgo o con úlceras que son difíciles de curar, deberá plantearse un tratamiento más prolongado y/o una dosis más alta. **Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (mayores de 65 años de edad o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal) que requieran tratamiento prolongado con AINEs:** 15 mg una vez al día. Si el tratamiento fracasa, debe emplearse la dosis de 30 mg una vez al día. **Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico:** La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg al día. El alivio de los síntomas se obtiene rápidamente. Debe considerarse el ajuste individual de la dosis. Si los síntomas no se alivian en un plazo de 4 semanas con una dosis diaria de 30 mg, se recomiendan exámenes adicionales. **Síndrome de Zollinger-Ellison:** La dosis inicial recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse durante el tiempo que sea necesario. Se han empleado dosis diarias de hasta 180 mg. Si la dosis diaria requerida es superior a 120 mg, debe administrarse en dos dosis fraccionadas. **Trastorno de la función hepática o renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben someterse a revisión periódica y se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria (ver secciones 4.4 y 5.2). Ancianos: Debido a una eliminación disminuida de lansoprazol en las personas de edad avanzada, puede ser necesario un ajuste de la dosis según las necesidades individuales. La dosis diaria para los ancianos no debe ser superior a 30 mg, a menos que existan razones clínicas importantes. Niños: OPIREN no está recomendado para su uso en niños debido a que la experiencia clínica en esta población es limitada (ver también sección 5.2). No debe utilizarse en niños menores de un año de edad debido a que los datos disponibles no han mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento del reflujo gastro-esofágico. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lansoprazol no debe administrarse con atazanavir (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Al igual que con otros tratamientos antiulcerosos, debe excluirse la posibilidad de un tumor gástrico maligno antes de iniciar el tratamiento de una úlcera gástrica con lansoprazol, ya que este medicamento puede enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico. Lansoprazol debe emplearse con precaución en los pacientes con una insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.2 y 5.2). La disminución de la acidez gástrica debida a lansoprazol puede aumentar los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con lansoprazol puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*. En los pacientes que padecen una úlcera gastroduodenal, la posibilidad de una infección por *H. pylori* como un factor etiológico que debe tenerse en cuenta. Si se emplea lansoprazol asociado a antibióticos como tratamiento de erradicación de *H. pylori*, deben seguirse también las instrucciones sobre el empleo de estos antibióticos. Debido a que los datos de seguridad en pacientes que siguen un tratamiento de mantenimiento con una duración superior a un año son limitados, se deberá realizar una revisión periódica del tratamiento y una evaluación exhaustiva de la relación beneficio-riesgo. En muy raras ocasiones se han notificado casos de colitis en pacientes que toman lansoprazol. Por consiguiente, en el caso de diarrea grave y/o persistente, debe considerarse la interrupción del tratamiento. El tratamiento para la prevención de la úlcera péptica en pacientes que requieren un tratamiento continuo con AINEs debe restringirse a aquellos pacientes de alto riesgo (p. ej. antecedentes de sangrado gastrointestinal, perforación o úlcera, ancianos, uso concomitante de medicamentos que aumentan la probabilidad de acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior [como corticosteroides o anticoagulantes], la presencia de un factor de comorbilidad grave o el uso prolongado de las dosis máximas recomendadas de AINEs). Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala-bsoación de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción. Efectos de lansoprazol sobre otros fármacos. Fármacos con absorción dependiente del pH.** Lansoprazol puede interferir en la absorción de otros fármacos en los casos en que el pH gástrico es crítico para la biodisponibilidad. **Atazanavir:** Un estudio ha demostrado que la administración concomitante de lansoprazol (60 mg una vez al día) y atazanavir (400 mg) en voluntarios sanos produce una reducción sustancial de la exposición de atazanavir (una disminución aproximada del 90% en los valores de AUC y C_{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 monohidratada Celulosa microcristalina Carbonato de magnesio pesado Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Hidroxipropilcelulosa Hipromelosa Dióxido de titanio (E-171) Talco Manitol Copolímero de ác. metacrílico y acrilato de etilo (1:1) al 30% Dispersión de poliacrilato al 30% Macrogol 8000 Ácido cítrico anhídrido Monoestearato de glicerilo Polisorbato 80 Citrato de trietilo Óxido de hierro amarillo (E-172) Óxido de hierro rojo (E-172) **Otros excipientes:** Manitol Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Ácido cítrico anhídrido Puede comprobar la autenticidad de este documento en: https://sinaem.agedm.es/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

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL HIERRO SACAROSA POR VÍA INTRAVENOSA EN EL PACIENTE CON ANEMIA POR HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA NO RELACIONADA CON HIPERTENSIÓN PORTAL

M. Muñoz-García-Borrueal, A. González-Galilea, M. Guerrero-Misas, I. Pérez-Medrano, E. Moreno-Rincón, M. Rodríguez-Perálvarez, C. Gálvez-Calderón

UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

Resumen

Introducción y objetivo: La corrección precoz de la anemia secundaria a hemorragia digestiva (HD) aguda puede disminuir la morbilidad tras el alta. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y seguridad de la administración de hierro sacarosa intravenoso (HSiv) en pacientes con anemia secundaria a HD aguda no relacionada con hipertensión portal (HTPo), comparada con un grupo control.

Material y métodos: Estudio prospectivo controlado no aleatorizado que incluye 52 pacientes ingresados por HD aguda y Hb ≤ 10 g/dl. Se administraron 200/400 mg de HSiv a 25 enfermos y se compararon con un grupo control (27 pacientes). Al alta, aquellos con Hb ≤ 10 g/dl recibieron 80 mg/12h de sulfato ferroso oral (SFvo). Se midieron parámetros bioquímicos del metabolismo

del hierro y hemograma a la inclusión y al mes del alta, constantes hemodinámicas antes y después de la infusión de HSiv, variables clínicas evolutivas y efectos adversos (EA). Seis pacientes se perdieron en el seguimiento.

Resultados: No hubo diferencias significativas entre ambos grupos al inicio del estudio, curso clínico o necesidad de transfusión o SFvo al alta. Al mes, los niveles de ferritina plasmática e incrementos de ferritina y transferrina fueron significativamente superiores en los pacientes que recibieron HSiv. Cinco pacientes (20%) presentaron EA leves asociados al HSiv y tres (16,6%) intolerancia digestiva por SFvo.

Conclusión: La administración de HSiv en el episodio agudo de HD no relacionada con HTPo podría acelerar la recuperación de los depósitos de hierro al alta sin EA relevantes.

Palabras clave: hemorragia digestiva, anemia, hierro intravenoso, hierro sacarosa.

CORRESPONDENCIA

María Muñoz García-Borrueal
mmgb_badajoz@yahoo.es

Abstract

Introduction and aims of this study: Early correction of anemia secondary to acute gastrointestinal bleeding (GB) can decrease morbidity after discharge. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of intravenous iron sucrose administration in patients with anemia secondary to acute GB unrelated to portal hypertension, compared with a control group.

Material and approaches: Prospective nonrandomized controlled study including 52 patients admitted with acute GB and Hb ≤ 10 g/dl. 200/400 mg of intravenous iron sucrose were administered to 25 patients comparing the results with a control group (of 27 patients). At discharge, those with Hb ≤ 10 g/dl received 80 mg/12 h of oral ferrous sulfate. The following features were measured: biochemical parameters of iron metabolism and blood count at admission and at discharge (after one month), hemodynamic constants before and after intravenous iron sucrose infusion, evolving clinical variables and adverse effects (AE). Six patients were lost during the follow-up stage.

Results: There were no significant differences between both groups at the beginning of the study, during the clinical course of the disease, transfusion or oral ferrous sulfate administration at discharge. Plasma ferritin levels and increases in ferritin and transferrin were significantly higher in patients administered intravenous iron sucrose after one month. Five patients (20 %) had mild adverse effects associated with intravenous iron sucrose and three patients (16.6%) had digestive intolerance caused by the administration of oral ferrous sulfate.

Conclusion: Administration of intravenous iron sucrose in patients with acute episodes of GB unrelated to portal hypertension could accelerate the recovery of iron deposits at discharge without relevant adverse effects.

Keywords: gastrointestinal bleeding, anemia, intravenous iron, iron sucrose.

Introducción

La hemorragia digestiva (HD) aguda supone la pérdida de una cantidad variable de volumen sanguíneo, cuyas consecuencias dependen de la gravedad del sangrado y la situación clínica basal del paciente. La magnitud de la anemia resultante valorada precozmente al inicio del episodio hemorrágico se considera un factor de mal pronóstico en los enfermos con hemorragia digestiva¹ y la reposición de volumen es parte esencial de su tratamiento. El objetivo primordial de las maniobras de reanimación en estos pacientes es mantener estable la extracción de oxígeno en los tejidos de los órganos vitales, sobre todo el corazón y el sistema nervioso central. Es prioritario mantener estable el gasto cardíaco, siendo la corrección del déficit de hemáties un objetivo secundario². El margen de seguridad para el transporte de oxígeno a los tejidos es muy superior al de la volemia, permitiendo asumir unos criterios restrictivos al definir el umbral recomendable para indicar la transfusión en estos enfermos, aunque este umbral debería establecerse en función de la patología de base de cada paciente, su estado hemodinámico, los marcadores de hipoxia tisular y el

riesgo potencial de resangrado o de persistencia de hemorragia activa³.

En los últimos años, la disponibilidad de formulaciones de hierro parenteral seguras y eficaces han abierto el interés en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas en pacientes con anemia aguda. En este sentido, en el caso de la HD aguda con pérdida hemática significativa, la administración intravenosa de hierro aseguraría su suministro a la médula ósea de forma directa y eficaz⁴, acelerando su capacidad de recuperación. La administración de hierro parenteral se ha mostrado útil y segura en la anemia aguda secundaria a fractura de cadera⁵⁻⁷ y al sangrado uterino en el post-parto⁸⁻¹¹, asociándose en ocasiones, a una disminución del requerimiento transfusional. La pérdida hemática en estos casos podría considerarse como un escenario análogo al del paciente con sangrado digestivo. Dado el riesgo inherente a la transfusión de concentrados de hemáties y los costes asociados, junto con la elevada frecuencia de reacciones adversas al tratamiento oral con hierro, resultaría de interés analizar la eficacia, seguridad y tolerancia de la administración intravenosa de hierro en estos enfermos.

El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de hierro sacarosa intravenoso (HSiv) en el paciente con anemia secundaria a hemorragia digestiva aguda no relacionada con hipertensión portal.

Material y métodos

Estudio prospectivo controlado no aleatorizado en el que fueron incluidos 52 pacientes que requirieron ingreso por hemorragia digestiva aguda no relacionada con hipertensión portal y presentaron en algún momento del ingreso anemia significativa (valor de hemoglobina (Hb) ≤ 10 g/dl). Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva en la unidad de hemorragia digestiva del Hospital Universitario Reina Sofía durante el período de un año. Se excluyeron pacientes con hepatopatía crónica, asma bronquial, embarazo, presencia de infección activa, enfermos con enfermedad reumática y/o autoinmune, condiciones de sobrecarga férrica (p.ej hemocromatosis) y presencia de otras causas conocidas de anemia (enfermedad hematológica, déficit de vitamina B12 o folato, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad neoplásica).

Antes de la inclusión en el estudio, se midieron parámetros bioquímicos del metabolismo del hierro (hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina (IST)), así como hemograma y parámetros bioquímicos básicos. A 25 pacientes se les administró previo consentimiento informado una o dos dosis de 200 mg de HSiv en un intervalo de 48 horas. Se recogieron variables clínicas y evolutivas del sangrado (requerimiento transfusional, recidiva hemorrágica y necesidad de intervención clínica) así como constantes hemodinámicas antes y después de la infusión de HSiv y aparición de efectos adversos (EA) relacionados con su administración. Al alta, todos los pacientes que presentaban Hb ≤ 10 g/dl recibieron sulfato ferroso vía oral (SFvo) 80 mg cada 12 horas. Se evaluó la recuperación de la anemia y el metabolismo del hierro al mes y la aparición de EA relacionados con la toma de SFvo.

Tabla 1. Características basales del grupo con hierro sacarosa intravenoso (HSiv) comparado con el grupo control.

	Grupo HSiv (n=25)	Grupo control (n=27)	p
Sexo (H/M) (%)	20/5 (80/20)	23/4 (85,2/14,8)	0,70
Edad (años) (media ± DT)	61,9±12,09	62,1±13,08	0,46
Comorbilidades § (Si/No) (%)	19/6 (76/24)	22/5 (81,5/18,5)	1,00
Origen alto del sangrado (Si/No) (%)	19/6 (76/24)	20/7 (74/26)	1,00
Necesidad de transfusión (Si/No, n) (%)	11/14 (44/56)	18/9 (66,7/33,3)	0,37
Necesidad de Fe oral al alta (Si/No, n) (%)	18/7 (66,7/33,3)	17/10 (63/37)	1,00

§ Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía.

Los resultados posteriormente se compararon con un grupo control de 27 pacientes que se incluyeron de forma consecutiva y en los que se realizó el mismo protocolo de tratamiento durante el ingreso, con seguimiento clínico-analítico e indicación de SFvo al alta si presentaban Hb \leq 10 g/dl. Tres pacientes del grupo HSiv y tres del grupo control se perdieron en el seguimiento. En el análisis estadístico, las variables cuantitativas se describieron mediante media y desviación típica, mientras que en las variables categóricas se utilizaron tablas de frecuencia. El contraste de hipótesis fue realizado mediante t de Student (variables cuantitativas) o Chi cuadrado con corrección de Fisher (variables categóricas). En el caso de variables con distribución asimétrica se utilizaron tests no paramétricos (U de Mann Whitney y Wilcoxon). Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales y se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$. El análisis fue realizado con el programa estadístico SPSS® versión 15 (IBM, EEUU). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del HU Reina Sofía de Córdoba.

Resultados

Se incluyeron 52 pacientes, con una edad media de 62,04 \pm 12,48 años, siendo el 80,4% varones. El 21,15% (11 pacientes) no asociaba comorbilidades. Treinta pacientes (58,8%) presentaron sangrado secundario a úlcera péptica. La estancia media fue de 6,74 \pm 1,88 días. Al comparar el grupo de pacientes que recibieron HSiv (n=25) con el grupo control (n=27), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad, sexo, presencia de comorbilidad y origen del sangrado. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la necesidad de transfusión de hemoderivados durante el ingreso, necesidad de hierro oral al alta y presencia de reacciones adversas secundarias al SFvo (Tabla 1). No hubo mortalidad ni intervenciones quirúrgicas en ninguno de los dos grupos. No se encontraron diferencias significativas en los valores basales del hemograma (Hb 9,10 \pm 0,72 g/dl frente a 8,60 \pm 1 g/dl; $p=0,09$) y los parámetros del metabolismo del hierro entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias en el control realizado al mes del alta hospitalaria, salvo en los niveles de ferritina plasmática (82,14 \pm 66,53 ng/ml frente a 47,39 \pm 40,54 ng/ml; $p=0,036$) e incrementos de ferritina y transferrina (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación del hemograma y parámetros del metabolismo del hierro basales y al mes del alta en el grupo con hierro sacarosa intravenoso (HSiv) y grupo control.

	Grupo HSiv (n=22)	Grupo control (n=24)	P
Hb basal (g/dl)	9,10 \pm 0,72	8,60 \pm 1,00	0,09
Hb al mes (g/dl)	12,60 \pm 1,72	12,70 \pm 1,40	0,80
Δ Hb (g/dl) (%)	3,50 (39,78)	4,10 (48,96)	0,24
Hematocrito basal (%)	27,40 \pm 2,00	26,00 \pm 3,10	0,09
Hematocrito al mes (%)	38,00 \pm 5,37	38,20 \pm 4,10	0,87
Δ Hematocrito (%)	10,60 (39,32)	12,20 (48,20)	0,25
Hierro basal (μ g/dl)	44,40 \pm 46,00	47,21 \pm 43,30	0,80
Hierro al mes (μ g/dl)	62,60 \pm 29,45	67,04 \pm 37,60	0,60
Δ Hierro (μ g/dl) (%)	30,40 (112,42)	18,65 (117,88)	0,40
Ferritina basal (ng/ml)	102,20 \pm 118,66	135,51 \pm 160,56	0,40
Ferritina al mes (ng/ml)	82,14 \pm 66,53	47,39 \pm 40,54	0,036
Δ Ferritina (ng/ml)(%)	-13,99 (50,62)	-91,54 (40,11)	0,02
Transferrina basal (mg/dl)	213,80 \pm 46,00	197,80 \pm 42,00	0,20
Transferrina al mes (mg/dl)	263,64 \pm 46,28	282,92 \pm 45,11	0,16
Δ Transferrina (mg/dl)(%)	51,48 (26,26)	82,83 (44,71)	0,006
IST basal (%)	17,70 \pm 19,70	19,70 \pm 21,21	0,70
IST al mes (%)	19,68 \pm 13,50	19,45 \pm 11,6	0,90
Δ IST (%)	3,60 (82,46)	0,23 (67,00)	0,57
Hb normal al mes (Si/No) (%)	13/9 (59/41)	12/12 (50/50)	0,54

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar.

Tabla 3. Registro de constantes hemodinámicas antes y después de la infusión del hierro intravenoso.

1ª DOSIS (n=25)	Antes	Después	p
TAS (mmHg)	121,50 ± 13,50	117,21 ± 16,12	0,17
TAD (mmHg)	67,63 ± 12,95	67,83 ± 12,84	0,89
FC (1pm)	76,00 ± 13,39	73,67 ± 13,40	0,43
2ª DOSIS (n=22)	Antes	Después	p
TAS (mmHg)	119,05 ± 18,46	123,05 ± 22,69	0,19
TAD (mmHg)	66,48 ± 11,77	69,14 ± 12,35	0,10
FC (1pm)	73,62 ± 11,11	75,71 ± 9,50	0,09

TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

Al mes de seguimiento, el 59% de los pacientes que recibieron HSiv tenía un valor de Hb normal ajustada por sexo (>13g/dl en hombres y >12g/dl en mujeres) frente al 50% de los controles (p=0,54).

De los pacientes que recibieron HSiv, el 88% (22 de 25) recibió dos dosis. No se encontraron diferencias significativas en las constantes hemodinámicas antes y después de la infusión del HSiv (Tabla 3). Respecto a la aparición de EA relacionados con la infusión de HSiv, cinco pacientes (20%) presentaron alguna reacción adversa, todas leves y autolimitadas (dolor en zona de venopunción con febrícula (n=2), cefalea (n=1), dolor abdominal (n=1) y diarrea (n=1)). En la revisión al mes, del total de pacientes a los que se les prescribió hierro oral (18 casos y 17 controles), solo tres (16,6%) refirieron síntomas de intolerancia digestiva leve-moderada.

Discusión

Existen pocos datos publicados en relación a la administración de hierro intravenoso en los pacientes con HD aguda. En un estudio no controlado que incluía un reducido número de pacientes con anemia ferropénica secundaria a pérdidas digestivas¹², la infusión de una dosis única de HSiv (7 mg/kg, máximo 500 mg) se mostró tan segura como en otras situaciones en las que su uso está más extendido. Recientemente ha sido publicado un ensayo randomizado doble ciego, controlado con placebo, donde se comparaba la administración SFvo (100 mg/12h) con la infusión de una dosis única de hierro carboximaltosa (500-1000 mg, ajustado por peso) en pacientes con HD alta no varicosa¹³. La administración de hierro, en cualquiera de sus presentaciones oral o intravenosa, logró un aumento significativo de los niveles de Hb al mes de seguimiento con respecto al placebo. Si bien no se encontraron diferencias significativas en los valores de Hb tras la administración de hierro oral o intravenoso, la reposición parenteral lograba una recuperación más efectiva de los depósitos férricos. En el presente estudio se ha comparado la administración de HSiv y SFvo al alta con sólo la administración de hierro oral en pacientes con HD aguda y anemia significativa. La reposición parenteral de hierro logró una mayor recuperación de los depósitos férricos frente a la administración aislada de hierro oral, apreciando niveles de ferritina en sangre al mes superiores en el grupo que recibió

HSiv, aunque esto no se tradujo en una recuperación más precoz de las cifras normales de hematocrito.

Existen pocos datos sobre el desarrollo de anemia ferropénica en enfermos que han sufrido una HD aguda. Los resultados preliminares de un estudio prospectivo español demuestran que a los 30 días de un episodio de sangrado digestivo alto agudo, el 62% de los pacientes tenía anemia ferropénica¹⁴. Sin embargo, no existe una pauta estandarizada en la práctica clínica en cuanto a la indicación y tipo de tratamiento más adecuado en estos casos. Una proporción significativa de pacientes con anemia son dados de alta tras una hemorragia digestiva sin ninguna medida terapéutica^{15,16} a pesar de que los pacientes que desarrollen anemia tras un episodio de sangrado se beneficiarían claramente de un suplemento de hierro¹³.

Similares resultados al presente estudio se obtuvieron en un estudio realizado en mujeres con anemia aguda post-parto grave con el mismo protocolo, en el que se analizó la eficacia de la adición de 400 mg de HSiv al tratamiento con SFvo. La administración parenteral de hierro no mejoró los valores de Hb o hematocrito en el seguimiento (1, 2 y 6 semanas). Sin embargo, los valores de ferritina a los 7 y 14 días fueron significativamente superiores en el grupo tratado con hierro intravenoso¹¹. Es posible por tanto que, tras un sangrado agudo digestivo, el aporte de una gran cantidad de hierro por vía intravenosa aumente su biodisponibilidad y estimule la eritropoyesis medular¹⁷. Con ello se alcanzaría la reposición del déficit de hierro de forma más precoz, con menos efectos secundarios y mayor tolerabilidad que con preparaciones de hierro orales¹⁸.

En este estudio se administraron 400 mg de HSiv durante el ingreso al 88% de los pacientes que recibieron hierro parenteral. En la práctica se considera que la administración de dosis no superiores a 300 mg son seguras y la dosis máxima recomendada es de 600 mg a la semana¹⁹. A pesar de la limitada cantidad de hierro administrada con esta formulación, se apreciaron niveles significativamente superiores de ferritina al mes del alta. El uso de otros preparados disponibles en nuestro país, como el hierro carboximaltosa o el hierro isomaltósido, que permiten aportar una mayor cantidad de hierro en una sola dosis, es probable que hubiera mostrado unos mejores resultados. Sin embargo, el elevado coste directo de estas nuevas formulaciones hizo inviable su uso al proponerlo en nuestro centro. Aunque es preferible la utilización de estos nuevos y costosos preparados, el HSiv aún podría ser útil como alternativa. Un estudio comparó la eficacia y seguridad de la administración de hierro carboximaltosa (15 mg/Kg; máximo 1000 mg) y HSiv (dos dosis de 200 mg separadas 48 h) en mujeres con anemia post-parto. Ambas formulaciones se mostraron igualmente eficaces en aumentar los niveles de Hb a los ocho días de su administración, con efectos secundarios poco relevantes, mayores con el HSiv. La administración de la única dosis de hierro carboximaltosa permitió una mejor tolerancia y acortar el periodo de tratamiento⁸.

Como se ha comentado, no hubo diferencias significativas en los valores de Hb y hematocrito al mes del alta entre los pacientes que recibieron HSiv, asociado o no a SFvo, y aquellos que sólo recibieron suplementos de hierro oral, a pesar de contar con unos niveles de ferritina plasmática superiores y lograr una mejor recuperación de los depósitos de hierro. Similares resultados han

sido comunicados en pacientes con anemia aguda como en este estudio, tanto tras la administración de HSiv⁹⁻¹¹ como de hierro carboximaltosa¹³. Con el aporte de hierro tras el episodio de sangrado la recuperación de la Hb fue rápida, alcanzando valores normales al mes en aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en el presente estudio. Según estos resultados, el objetivo de la administración parenteral de hierro no sería tanto el lograr precozmente un valor normal de Hb, como alcanzarlo junto a la rápida restitución de los depósitos de hierro. Este objetivo se aseguraría al mejorar el cumplimiento del tratamiento, habitualmente comprometido por los EA que con frecuencia se asocian al hierro oral²⁰. La ferropenia mantenida incluso sin anemia en los pacientes que han sufrido un sangrado digestivo, frecuentemente de edad avanzada y con patología asociada, puede condicionar significativamente su estado de salud²¹, por lo que resulta trascendental su recuperación precoz.

Al igual que en otros estudios, la administración de HSiv se mostró segura durante el periodo de infusión, no encontrándose diferencias significativas en las constantes hemodinámicas antes y después de la misma^{12, 22}. Aunque en el 20% de los pacientes se registró algún EA, ninguno fue de relevancia clínica, y no hubo que suspender en ningún caso la administración del fármaco. Un análisis exhaustivo de la experiencia clínica del uso del HSiv demuestra que puede considerarse como un tratamiento establecido, seguro y bien tolerado de la anemia ferropénica secundaria a diversas patologías agudas o crónicas²³. Respecto a la tolerancia al hierro oral en aquellos pacientes que lo recibieron al alta, la tasa de EA apreciada en nuestro estudio se aproxima al 20% recogido en la literatura²⁰, y consistieron en síntomas de intolerancia digestiva, sin registrarse efectos secundarios mayores.

En este estudio se pueden reconocer una serie de limitaciones. A pesar de ser de carácter prospectivo y controlado, la aleatorización de los pacientes y un mayor número incluido hubiera permitido extraer conclusiones con mayor solidez. Además, es probable que la administración de otras formulaciones de hierro parenteral como carboximaltosa o el isomaltósido, permitiera obtener mejores resultados que con el HSiv. En cualquier caso, consideramos que la escasa información disponible respecto al uso del hierro intravenoso en la anemia aguda secundaria al sangrado digestivo, no le resta interés a los resultados obtenidos.

Conclusión

La administración de HSiv en el episodio agudo de HD no relacionada con hipertensión portal, podría acelerar la recuperación de los depósitos de hierro al alta sin EA relevantes. Parece recomendable la aplicación de un protocolo que incluya el aporte de hierro parenteral durante el ingreso, junto con la indicación de hierro oral al alta, especialmente con valores bajos de ferritina basal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corley DA, Stefan AM, Wolf M, Cook EF, Lee TH. Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 336-340.
2. Marino PL. Hemorrhage and hypovolemia. En: Zinner SK, editor. *The ICU book* (2ª ed) Baltimore: William and Wilkins, 1997: 207-229.
3. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37: 3124-3157.
4. García-Erce JA, Urbieto E, Carcelén J, Cuenca J, Izuel-Rami M. Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización. *Rev OFIL* 2004; 14: 39-44.
5. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44: 1447-1452.
6. Cuenca Espiérrez J, García Erce JA, Martínez Martín AA, Solano VM, Modrego Aranda FJ. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin* 2004; 123: 281-285.
7. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang* 2005; 89: 235-243.
8. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med* 2012; 40: 397-402.
9. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJGO* 2006; 113: 1248-1252.
10. Westad S, Backe B, Salvesen KA, Nakling J, Okland I, Borthen I et al. A 12-week randomized study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 916-923.
11. Perelló MF, Coloma JL, Masoller N, Esteve J, Palacio M. Intravenous ferrous sucrose versus placebo in addition to oral iron therapy for the treatment of severe postpartum anaemia: a randomized controlled trial. *BJOG* 2014; 121: 706-713.
12. Schröder O, Schrott M, Blurnenstein I, Jahnel J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 663-667.
13. Bager P, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: oral vs. intravenous iron after upper gastrointestinal haemorrhage – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 176-187.

14. Ballester R, Planella M, Teixidó M, Zaragoza N, Isava A, Ardèvol A et al. Estudio prospectivo de la incidencia de anemia ferropénica post hemorragia digestiva alta. Valoración de factores predictivos. Resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 245.
15. Mearin F, Barreiro-de Acosta M, González-Galilea Á, Gisbert JP, Cucala M, Ponce J. Prevalencia y características de la anemia y ferropenia en pacientes hospitalizados por enfermedades digestivas en España. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 499-507.
16. Bager P, Dahlerup JF. Lack of follow-up of anaemia after discharge from an upper gastrointestinal bleeding centre. *Dan Med J* 2013; 60(3): A4583
17. Hamstra RD, Block MH. Erythropoiesis in response to blood loss in man. *J Appl Physiol* 1969; 27: 503-507.
18. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflam Bowel Dis* 2007; 13: 1545-53.
19. Chertow GM, Mason PD, Vaaga-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378-382.
20. Alleyne M, Horne MDK, Miller JL. Individualized treatment for Iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 2008; 121: 943-948.
21. Ross EM. Evaluation and treatment of iron deficiency in adults. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 220-224.
22. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 988-991.
23. Beguin Y, Jaspers A. Iron sucrose. Characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutics areas. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2087-2103.

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, pentamida y algunos neurolepticos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** VICTRELIS en combinación con ribavirina y peginterferón alfa está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección 4.3). No se han observado efectos en el desarrollo fetal en ratas y conejos (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). No se dispone de datos relativos al uso de VICTRELIS en mujeres embarazadas. Cuando se usa boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los pacientes tratados y sus parejas deben utilizar dos formas efectivas de métodos anticonceptivos. Para más información, consultar la ficha técnica de ribavirina y peginterferón alfa. **Lactancia** Boceprevir o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). Se desconoce si boceprevir se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con VICTRELIS tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad** No hay datos disponibles del efecto de VICTRELIS en la fertilidad humana. Se han observado efectos sobre la fertilidad y en las células de Sertoli en ratas, pero no en ratones y monos. Los datos clínicos (análisis del semen y concentraciones de la inhibina B, [una glicoproteína producida por las células de Sertoli, utilizada como marcador indirecto de la función testicular]) no mostraron evidencia de alteración de la función testicular. Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado efectos de boceprevir o sus metabolitos en la fertilidad, que en el caso de las mujeres, han mostrado ser reversibles (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La combinación terapéutica de VICTRELIS, peginterferón alfa y ribavirina puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y usar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga, mareos, síncope, fluctuaciones de la presión arterial y visión borrosa (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** El perfil de seguridad de la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, representado por 1.500 pacientes aproximadamente, se basó en los datos de seguridad agrupados procedentes de dos ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y de un ensayo clínico en pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo (ver sección 5.1 de la ficha técnica extensa). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia (ver sección 4.4), náuseas, cefalea y disgeusia. Los motivos más frecuentes para disminuir la dosis fueron anemia, que ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina que en los que recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación por Órganos y Sistemas (ver Tabla 3). En cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran por intervalos de frecuencia mediante las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). **Descripción de reacciones adversas específicas Anemia (ver sección 4.4)** Se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina comparado con el 29% de los tratados con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. VICTRELIS se asoció con una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl (ver sección 4.4). Los descensos medios de los valores en la hemoglobina con respecto a los valores basales fueron mayores en los pacientes tratados previamente que en los que nunca habían recibido tratamiento. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron el doble en los pacientes tratados con VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina (26%) que en los pacientes tratados solo con peginterferón alfa-2b y ribavirina (13%). En ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes que recibieron eritropoyetina para el control de la anemia fue del 43% (667/1.548) de los pacientes en los grupos que contenían VICTRELIS comparado con el 24% (131/547) de los pacientes que sólo recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina. La mayoría de los pacientes con anemia recibieron eritropoyetina cuando los niveles de hemoglobina fueron ≤ 10 g/dl (o 6,2 mmol/l). El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión para el control de la anemia fue del 3% de los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS y $< 1\%$ de los que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. **Neutrófilos (ver sección 4.4)** El porcentaje de pacientes con disminuciones del número de neutrófilos fue mayor en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS que en los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. El porcentaje de pacientes con grados de neutropenia 3-4 (recuento de neutrófilos $< 0,75 \times 10^9/l$) fue mayor en los pacientes tratados con boceprevir (29%) que en los pacientes tratados con placebo (17%), en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina. El 7% por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina presentaron recuentos de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$ (neutropenia de grado 4) en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. Ver las especificaciones de la sección 4.4 para el uso combinado con peginterferón alfa-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.**

MANEJO DE LA COLITIS ULCEROSA GRAVE Y REFRACTARIA A CORTICOIDES

B. Benítez-Rodríguez¹, J.M Vázquez-Morón¹, R.M. Benítez-Rodríguez², H. Pallarés-Manrique¹, M. Ramos-Lora¹

¹Complejo Hospitalario Juan Ramón Jiménez. Huelva.

²Complejo Hospitalario Valme. Sevilla.

Resumen

La colitis ulcerosa (CU) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de etiopatogenia desconocida que se caracteriza por la inflamación continua de la mucosa del colon (desde el recto hasta una extensión variable). Alrededor de un 15% de los pacientes presentan durante su evolución un brote grave de CU consistente en intensa diarrea, rectorragia, dolor abdominal e incluso fiebre. Estos pacientes requieren ingreso para iniciar tratamiento intensivo y estrecho control de su evolución clínica. El tratamiento de elección consiste en iniciar corticoterapia a dosis óptima de 1 mg/kg peso para intentar controlar la actividad e inducir una remisión clínica. Sin embargo, aproximadamente el 30% de los casos de brote grave de CU presenta corticorrefractariedad. En esta situación debemos descartar posible infección y valorar la existencia de complicaciones como el megacolon tóxico. La CU corticorrefractaria se define como la falta de respuesta a corticoterapia a dosis plenas en los primeros 5-7 días. Actualmente se recomienda valorar posible corticorrefractariedad al 3º día de tratamiento para evitar complicación e intentar inducir una remisión de manera precoz. Como tratamientos de primera línea en CU grave corticorrefractaria disponemos de la ciclosporina A o infliximab que han demostrado altas tasas de respuesta precoz y reducción de las tasas de colectomía. A pesar de un tratamiento médico correcto hasta un 6% de los pacientes con CU grave no responde, en cuyo caso la cirugía es la única opción.

En esta revisión discutiremos las principales opciones terapéuticas en función de la evidencia científica existente.

Palabras clave: Colitis ulcerosa severa, ciclosporina, infliximab.

Resumen

Ulcerative colitis (UC) is a type of inflammatory bowel disease (IBD) of unknown pathogenesis characterized by the continuous inflammation of the colonic mucosa (from the rectum to a variable extension).

About 15% of patients with UC present a serious outbreak with rectal bleeding, fever and tachycardia, usually associated with anemia and hypoalbuminemia (risk of colectomy of 30% and lower overall mortality of 3%). The treatment, once the patient is stabilized and other causes for rectal bleeding (such as infections) and surgical complications (such as toxic megacolon) have been ruled out is corticosteroid therapy at full dose (1 mg / kg / day of prednisone with a minimum dose of 20 mg / day or equivalent), however in about 30% of cases the patient does not respond, becoming a case of UC refractory to corticosteroid treatment.

UC refractory to corticosteroids is defined as failure to respond to them using full dose for at least two weeks. In this case, for healing purposes, we can choose between medical treatment or colectomy. Both cyclosporine and infliximab have proved effective in severe UC refractory to corticosteroids, with high rates of early response and reducing the frequency of colectomy. Despite medical treatment up to 6% of patients with severe UC will not achieve response, in which case surgery is the only option.

CORRESPONDENCIA

Beatriz Benítez Rodríguez
beatriz.benitez.digest@gmail.com

In this review we discuss the main therapeutic options based on scientific evidence.

Keywords: severe ulcerative colitis, cyclospor.

Introducción

La CU es una enfermedad crónica de origen autoinmune que cursa a modo de brotes de forma recurrente. Un 15% de los brotes serán cuadros graves que requieran ingreso con corticoides intravenosos¹, pudiendo presentar corticorresistencia hasta el 30% de estos pacientes. Se define CU grave (según los criterios de Truelove y Witts, [figura 1](#)) como aquella con más de 6 deposiciones con sangre al día, temperatura > 37.8 °C, pulso > 90 lpm, hemoglobina < 10.5 g/dl y VSG > 30 mm/h². El tratamiento de elección del brote grave de CU es con corticoterapia intravenosa a dosis de 1 mg/kg peso/día, con una tasa de respuesta del 50 al 70% en los primeros 5-7 días. En vista a estos datos se estableció una primera definición de CU corticorrefractaria como la falta de respuesta a dosis plena de corticoides intravenosos entre los días 5 al 10 de inicio del tratamiento³. Con el paso de los años se ha ido reduciendo el tiempo de espera para considerar fracaso del tratamiento, influenciado en parte por la gravedad del cuadro y en parte por la introducción de nuevos tratamientos, así han ido surgiendo numerosos estudios que intentan predecir la corticorresistencia al tercer día en función de parámetros como el número de deposiciones o la PCR. De entre ellos, en un estudio de 1996 se determinó que nos encontramos ante un fracaso terapéutico cuando al tercer día de tratamiento con corticoides iv a dosis plena el paciente presenta más de ocho deposiciones al día o tiene una PCR mayor de 45 mg/l, con un valor predictivo positivo del 85% para colectomía⁴. En otro estudio más reciente se revisaron los predictores clínicos de fracaso del tratamiento médico al tercer día, determinando que los más repetidos fueron la frecuencia de las deposiciones (más de 12 deposiciones al día en el segundo día de tratamiento tiene un riesgo de colectomía del 55% mientras que aquellos con más de 8 deposiciones al día tienen un riesgo del 85%), la temperatura, la frecuencia cardíaca, los niveles de PCR (PCR mayor de 45 mg/l en el día 3 asociada a un nº de deposiciones entre 3 y 8 se relaciona con un riesgo de colectomía del 85%), la albúmina < 3,0 g/dl, los niveles elevados

Criterios de Truelove y Witts	
LEVE	- < 4 deposiciones/día sin o con pequeño sangrado - No fiebre - No taquicardia - Ligera anemia - VSG < 30 mm/hora
MODERADO	- Intermedio entre leve y severo
SEVERO	- > 6 deposiciones/día con sangrado - Fiebre > 37.5°C - Frecuencia cardíaca > 90 latidos / minuto - Anemia con hemoglobina < 75% de normal - VSG > 30 mm/ hora

Figura 1

Criterios de Truelove y Witts.

de calprotectina fecal (> 1922 ug/g), una dilatación colónica > 5,5 cm en radiografía de abdomen (riesgo de colectomía del 75%) y la presencia de úlceras profundas en la colonoscopia (riesgo de colectomía del 93%)⁵. El estudio de estos marcadores provee a los especialistas de herramientas para identificar el fracaso terapéutico y considerar el uso de algún agente alternativo.

En general se recomienda iniciar terapia de “rescate” en pacientes con CU severa que no hayan respondido a tratamiento inicial con corticoides intravenosos después de 3 días de tratamiento. En caso de respuesta parcial al tercer día se podría esperar hasta 5-7 días antes de iniciar terapia de rescate. Además, como hemos mencionado, han de tenerse en cuenta los factores de riesgo anteriormente descritos y, en su presencia, dialogar con el paciente y su familia la posibilidad de un manejo futuro con infliximab o ciclosporina, e incluso también con el coloproctólogo ante el alto riesgo asociado de colectomía. Son varios los estudios que han evaluado la tasa de colectomía; según el grupo Oxford, el 28% de los pacientes que ingresaron por CU refractaria al tratamiento tenían una tasa de colectomía del 19.9% en el primer ingreso y del 40% después de 2 ingresos. Otro estudio del mismo grupo, demostró que cuando la respuesta al tratamiento médico es completa las tasas de colectomía a 1 y 5 años es de 5 y 32% respectivamente, mientras que con respuesta incompleta las tasas son de 51 y 77%⁶. Con respecto a la mortalidad a pesar del tratamiento adecuado la edad avanzada constituye un factor de riesgo como pudo objetivarse en un estudio de Travis y col. donde se observó que la mortalidad dependía de la edad, así en pacientes > 65 años era del 39% y en pacientes < de 30 años era del 0% a 3 años de seguimiento⁷.

Manejo de la colitis ulcerosa grave

Una vez que nos encontramos ante un caso de CU severa debemos de abordarla de forma multidisciplinar con apoyo del intensivista y del coloproctólogo de forma precoz.

Pruebas diagnósticas

Su diagnóstico incluye solicitar análisis completo de laboratorio con hemograma, coagulación, bioquímica con pruebas de función renal e iones, VSG, PCR, albúmina, gasometría arterial, coprocultivo con estudio de parásitos y toxina A y B para Clostridium difficile así como hemocultivos si sospechamos infección.

Entre las pruebas de imagen a solicitar destacan la radiografía de abdomen simple para descartar dilatación colónica (megacolon tóxico) y radiografía de tórax y prueba de tuberculina para descartar tuberculosis latente ante la posibilidad de utilizar terapia biológica con anti-TNF⁸.

La rectosigmoidoscopia es la prueba de elección para valorar la actividad inflamatoria con toma de biopsias para estudio histológico y para descartar infección por citomegalovirus (en particular en pacientes expuestos previamente a corticoides o azatioprina)⁹. Es preferible evitar la realización de una colonoscopia total por el alto riesgo de perforación en esta situación.

Entre las infecciones oportunistas en los últimos años ha habido un aumento sobre todo de infección por *Clostridium difficile*, cuya toxina provoca en los pacientes con EII un curso más agresivo y severo, comparado con población general, tanto en niños como en adultos. La prevalencia de esta infección en pacientes con EII en brote oscila entre el 5-18% de los casos, siendo factores de riesgo la exposición previa a antibióticos, el uso de inmunosupresores (OR: 2,58), el uso previo de inhibidores de la bomba de protones, la edad avanzada, comorbilidades del paciente y la contaminación persona a persona. Su diagnóstico se realiza mediante la detección en heces de sus toxinas A y B con técnicas de ELISA. En caso de ser negativas en la toma inicial y ante la sospecha de su infección, la repetición de la misma incrementa la sensibilidad de la prueba. La infección por *Clostridium difficile* aumenta el tiempo de hospitalización y el riesgo de colectomía (OR: 6,6). Actualmente se recomienda que ante una alta sospecha de infección por *Clostridium difficile* en pacientes con EII con actividad severa y en presencia de factores de riesgo se solicite prueba de ELISA para toxinas A y B en materia fecal con el fin de obtener un diagnóstico y un tratamiento precoz y prevenir complicaciones tan severas como el megacolon tóxico y la necesidad de colectomía.

Manejo terapéutico

Debemos realizar un manejo terapéutico intensivo valorando en todo momento la situación clínica y evolución del paciente. Como tratamiento específico se recomienda:

- Administrar un adecuado soporte de líquidos intravenosos (con una suplementación del potasio hasta obtener una diuresis > 50 cc/hora).

- Transfusión de sangre si es preciso para mantener una Hb > 10 g/dl.

- Suspensión de antidiarreicos, anticolinérgicos, AINES y opioides en caso de que el paciente los estuviera tomando.

- Realizar profilaxis de trombosis venosa mediante heparinas de bajo peso en aquellos pacientes que tengan factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos. Es importante señalar que los pacientes con EII tienen tres veces más riesgo de presentar eventos tromboembólicos (incidencia de 1-6,7%), con predominio de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar comparados con la población general, con mayor tendencia a presentarse en edades más tempranas¹². Este estado procoagulante se debe a factores protrombóticos tanto congénitos como adquiridos. Entre los factores heredados los más frecuentes son la mutación del factor V de Leiden, la mutación homocigótica C667T del gen de la metil tetrahidrofolatorreductasa y la mutación del gen 20210A de la protrombina. Entre los factores adquiridos están el tabaco, el estado inflamatorio, la inmovilización prolongada, la hiperhomocisteinemia (secundaria a déficits nutricionales de vitamina B12, vitamina B6 y de ácido fólico), la cirugía, el uso de catéteres venosos centrales, el tratamiento con corticoides o el uso de anticonceptivos orales.

- Tratamiento con corticoides intravenosos a dosis plena (1 mg/kg peso/día). A los pacientes que no respondan a corticoides

intravenosos al tercer día de admisión se les debe ofrecer terapia de "rescate" con infliximab a dosis de 5 mg/kg de peso (en inducción en las semanas 0,2 y 6 y de mantenimiento cada 8 semanas) o ciclosporina a dosis de 2 mg/kg de peso/día.

- Todos los pacientes deben ser valorados por un cirujano dado el alto riesgo de colectomía. En general el 6-7,9% de los pacientes con CU severa desarrollarán megacolon tóxico, con una tasa de mortalidad del 19% aproximadamente y de hasta el 42% en caso de que se asocie con perforación colónica. En el manejo de estos individuos existen tres grandes dilemas (cómo identificar pacientes de alto riesgo para complicaciones, cuándo iniciar terapia de rescate con infliximab o ciclosporina y cuándo tomar la decisión oportuna de realizar colectomía).

Ciclosporina A

La ciclosporina A es un péptido cíclico inhibidor de la calcineurina extraído del hongo *Tolypocladium inflantum* que actúa bloqueando de forma directa la proliferación de linfocitos T. Su uso en la medicina se introdujo en 1978 y durante muchos años previos a la introducción del infliximab ha supuesto la única alternativa a la proctocolectomía en los pacientes con CU grave refractaria a corticoides.

Desde la publicación de Lichtiger y col. de un estudio que comparaba ciclosporina con placebo son numerosos los estudios retrospectivos y series de pacientes que han corroborado la eficacia de ciclosporina en el brote grave de CU refractaria a corticoides, aunque sólo se dispone de tres estudios publicados aleatorizados acerca de su eficacia en la CU refractaria al tratamiento corticoideo. El resto de estudios que existen presentan defectos de forma (estudios abiertos, estudios no aleatorizados, etc).

En el estudio de Lichtiger y col. se aleatorizaron a 20 pacientes con CU grave refractaria (falta de respuesta a al menos 7 días con corticoides iv. a dosis plena) en dos grupos, el grupo tratado con ciclosporina (4 mg/kg/día de ciclosporina en infusión continua) frente al grupo placebo¹¹. Se consideró respuesta al tratamiento cuando la puntuación de actividad clínica disminuía al menos 10 puntos (promedio al inicio de 13) en dos días consecutivos. Se logró respuesta en el 82% de los pacientes tratados con ciclosporina frente al 0% en el grupo placebo con una tasa de colectomía del 18% en el grupo de tratamiento con ciclosporina frente a un 44% en el grupo placebo. El segundo estudio del que disponemos fue el realizado por D'Haens y col., que incluyó 30 pacientes con CU grave que fueron aleatorizados a recibir durante 8 días ciclosporina iv. (4 mg/kg/día) frente a metilprednisolona intravenosa (40 mg/día)¹². La tasa de respuesta fue del 64% en los pacientes tratados con ciclosporina (con remisión mantenida al año en el 78%) frente al 53% de los que recibieron metilprednisolona. El tercer estudio disponible es el de Van Assche y col. donde se compararon 4 mg/kg/día de ciclosporina intravenosa frente a 2 mg/kg/día¹³ observando que la eficacia de la ciclosporina a dosis inferiores (2 mg/kg/día) es igual que la considerada como estándar (4 mg/kg/día) pero con menor frecuencia de efectos adversos, aunque la dosis final siempre debe ajustarse a los niveles plasmáticos del fármaco (150-250 ng/ml) y a la coexistencia de efectos adversos.

Monitorización del tratamiento con ciclosporina

Con respecto a los niveles plasmáticos de la ciclosporina, el objetivo es obtener niveles en sangre entre 60 y 600 ng/ml (determinados por radioinmunoensayo con un anticuerpo monoclonal). Dicha monitorización de sus niveles plasmáticos se debe realizar a partir de las dos horas de la administración del fármaco en lugar de la monitorización del nivel valle. En los tres estudios arriba mencionados los niveles medio de ciclosporina en sangre estuvieron entre 350-450 ng/ml con dosis de 4 mg/kg peso/día y de 237 ng/ml con dosis de 2 mg/kg peso/día, pero no se halló una correlación entre los niveles de la ciclosporina y la respuesta clínica. En vista a estos datos se recomienda en la práctica alcanzar unos niveles de ciclosporina en sangre de 150 a 250 ng/ml¹⁴. Se desconoce si niveles menores tendrían efectos iniciales similares.

Perfil de seguridad de la ciclosporina

El perfil de seguridad de ciclosporina es bien conocido. Antes de optar por el tratamiento con ciclosporina es importante evaluar los siguientes factores: riesgo de enfermedad renal (edad >50 años, hipertensión arterial, diabetes mellitus), historia personal de neoplasias, infecciones activas, medicaciones concomitantes con las que puede haber interacciones farmacológicas (Figura 2) y embarazo. En la práctica clínica, durante el tratamiento con ciclosporina debe monitorizarse la presión arterial, realizar análisis de sangre seriados (electrolitos, creatinina, niveles de colesterol y de magnesio, pruebas de función hepática) y medir regularmente los niveles de fármaco en sangre como ya hemos mencionado. En un 20% de los pacientes tratados con ciclosporina ocurren eventos adversos, siendo más frecuente en los tratados con dosis altas intravenosas¹⁵. Entre los efectos adversos más importantes destacan las infecciones oportunistas, seguidas de la nefrotoxicidad y neurotoxicidad. El riesgo de infecciones oportunistas (*Pneumocystis carinii*, *Nocardia*, *Aspergillus fumigatus*, *Listeria meningitidis*, Citomegalovirus, Herpes simple, *Candida*, sepsis por *Staphylococcus* o *Haemophilus influenza*) se ha descrito casi siempre en relación con la dosis y también con el uso concomitante de fármacos inmunosupresores; la insuficiencia renal leve es relativamente frecuente y debida a una vasoconstricción dosis-dependiente de las arteriolas aferentes y eferentes. La insuficiencia renal grave

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DE LA CICLOSPORINA	
AUMENTAN LOS NIVELES DE CICLOSPORINA	Antibióticos: eritromicina, claritromicina, doxiciclina. Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol, fluconazol. Antagonistas del calcio: verapamil, diltiazem, nicardipina. Diuréticos: furosemida, diuréticos tiazídicos. Corticoides: metilprednisolona. Otros: alopurinol, bromocriptina, danaazol, metoclopramida, cimetidina
DISMINUYEN LOS NIVELES DE CICLOSPORINA	Anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina. Antibióticos: rifampicina, isoniazida, Trimetoprim-sulfametoxazol, nafcillina. Otros: ticlopidina, octreotido.
AUMENTAN NEFROTOXICIDAD	Antibióticos: aminoglucosidos, trimetoprim-sulfametoxazol. Antifúngicos: anfotericina B, ketoconazol Antineoplásicos: melfalan. Medicaciones gástricas: cimetidina, ranitidina Inmunosupresores: tacrolimus. AINES: diclofenaco.

Figura 2

Interacciones medicamentosas de la Ciclosporina.

es mucho menos frecuente; los efectos secundarios neurológicos varían entre síntomas leves (temblor, parestesias, cefalea) hasta síntomas más graves (convulsiones). Dicha neurotoxicidad es más frecuente en pacientes tratados con ciclosporina iv. y con niveles bajos de colesterol (menor a 100 mg/dL) o de magnesio. Otros efectos adversos de menor gravedad o baja frecuencia incluyen: hirsutismo, temblores, hiperplasia gingival, cefaleas o alteraciones de pruebas de función hepática (elevación de transaminasas en sangre). No se ha comunicado el desarrollo de neoplasias en CU secundarias al tratamiento con ciclosporina.

Al hablar del perfil de seguridad de la ciclosporina no podemos dejar atrás mencionar la existencia de la ciclosporina oral en microemulsión, que ha demostrado en varios estudios una eficacia similar a la ciclosporina iv. en el brote grave de CU, así Navazo y col. obtuvieron unas tasas de respuesta temprana del 70-90% y una tasa de enfermedad libre de colectomía del 47-74% usando ciclosporina oral a dosis de 8 mg/día¹⁶. Aunque los resultados fueron similares se ha demostrado que el grupo tratado con ciclosporina iv. tenía una mayor tasa de toxicidad (17%), incluyendo la muerte. Por otro lado, en un estudio controlado D'Haens y col. se demostró que la ciclosporina en monoterapia es tan eficaz como los corticoides para inducir la remisión del brote grave de CU, por lo que se podría plantear que en situaciones donde no se pueda administrar corticoides (contraindicación, antecedentes de efectos adversos graves con la toma de corticoides como brotes psicóticos, o situaciones que desaconsejen el uso de corticoides, como en el caso de osteoporosis grave), la ciclosporina en monoterapia constituye una opción terapéutica adecuada para inducir la remisión¹⁷.

Tratamiento de mantenimiento una vez alcanzada la remisión con ciclosporina

Aunque la ciclosporina pueda ser útil para inducir la remisión, no lo es en monoterapia para el mantenimiento de la remisión, por lo que es necesario asociarle otros fármacos. Se han propuesto dos alternativas, una es la asociación de azatioprina a dosis de 2-2,5mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de 1-1,5mg/kg/día, corticoides en pauta descendente hasta su suspensión completa y ciclosporina oral (ésta última debe suspenderse a los 3-6 meses debido a sus efectos adversos, principalmente la neurotoxicidad, que puede ser irreversible). Diversos estudios han demostrado que la tasa de pacientes libres de colectomía fue mayor en aquellos pacientes que recibieron azatioprina/6MP (80%) frente a los que no (55%), lo que demuestra la importancia del pasaje a azatioprina/6MP. El problema de esta pauta con triple inmunosupresión es el aumento del riesgo de infecciones que obliga a mantener tratamiento profiláctico con trimetoprim-sulfametoxazol para evitar la sobreinfección por *Pneumocystis carinii*. Surge así la segunda opción terapéutica, defendida por otros autores y que no incluye la ciclosporina oral, con lo que se evitan sus posibles efectos secundarios y disminuye el riesgo de infecciones oportunistas. En esta pauta de tratamiento se utiliza la ciclosporina iv. durante un corto periodo de tiempo (días), sólo para inducir remisión, y se inicia inmediatamente después tratamiento con azatioprina y pauta descendente de corticoides. En esta línea se encuentra el estudio de Domenech y col., donde de forma no controlada evalúan la respuesta a dicho tratamiento en 27 pacientes concluyendo que la azatioprina es eficaz y segura en el mantenimiento de la remisión de los pacientes con brote severo corticorrefractario de CU

controlados con ciclosporina iv., no siendo necesario el tratamiento puente con ciclosporina oral¹⁸. No obstante, son necesarios estudios controlados y randomizados para confirmar si es adecuada o no la estrategia de doble inmunosupresión comparada con la estrategia de triple inmunosupresión.

Resultados a largo plazo tras tratamiento con ciclosporina

Evaluable la necesidad de colectomía, Cohen y col. observaron que el 72% de los pacientes que respondieron a la ciclosporina evitaron la colectomía 5.5 años del tratamiento¹⁹, sin embargo, el 51% de los pacientes del estudio de Lichtiger que no respondieron (bien a la remisión del brote con ciclosporina oral o bien al tratamiento de mantenimiento con ciclosporina oral y/o azatioprina/6MP) fueron sometidos a colectomía a los 2 años²⁰. Diversos estudios han observado también que la tasa de colectomía disminuye si se añade azatioprina/6MP como mantenimiento una vez conseguida la respuesta a la ciclosporina oral (tasa libre de colectomía del 80% en pacientes tratados con azatioprina/6MP frente a un 55% en los no tratados como mantenimiento)²¹. Sin embargo, la tasa de colectomía se duplicaba si el paciente tomaba previamente al brote azatioprina/6MP (del 31 al 59%), lo que implica que en los sujetos con brote de CU severa refractaria a corticoides que estaban tomando azatioprina/6MP el tratamiento de elección no debe ser la ciclosporina. Para terminar existe un estudio independiente llevado a cabo por Cohen y col. que demuestra que los pacientes que fueron tratados con ciclosporina y que obtuvieron buena respuesta evitaron la colectomía y presentaron menos tasas de síntomas intestinales y menos ingresos hospitalarios²².

En resumen, la ciclosporina resulta ser un fármaco seguro y efectivo para lograr una respuesta clínica en los pacientes con CU grave que fracasaron al tratamiento con corticoides intravenosos con el fin de evitar la colectomía. El uso de ciclosporina en dosis bajas intravenosas o por vía oral es probablemente más eficaz y menos tóxica que las dosis mayores. Quienes responden a la ciclosporina deben pasar a azatioprina/6MP a medio/largo plazo. Como limitación al uso de ciclosporina, están sus efectos secundarios, su falta de respuesta en pacientes inmunodeprimidos y la necesidad de determinar sus niveles en sangre así como los niveles de magnesio y colesterol en sangre. Si se opta por el tratamiento con ciclosporina es muy importante evaluar la eficacia de la ciclosporina de forma precoz y, en ausencia de respuesta clínica en 3-5 días de tratamiento, debe de plantearse otra alternativa, ya sea médica o quirúrgica. En caso de que sí exista respuesta a la ciclosporina iv. al cabo de estos 3-5 días se debe de iniciar tratamiento con ciclosporina vía oral 5-8 mg/Kg dividido en dos dosis (durante 3 semanas-3 meses) e ir reduciendo la dosis de corticoides al tiempo que se añade el tratamiento con azatioprina/6MP.

Infliximab

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano, 25% ratón) de la clase IgG-1 que actúa contra el factor de necrosis tumoral α (citoquina de respuesta tipo TH-1 que posee una intensa acción pro-inflamatoria) Ha sido utilizado durante años para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Su papel en la CU se basa en una disminución de los efectos del TNF- α y de

su cascada inflamatoria en la mucosa colónica que en los últimos años lo ha situado en la escala terapéutica de la CU, siendo eficaz en inducir y mantener la remisión así como en disminuir la tasa de colectomía en pacientes con CU refractaria a corticoides. Para entender el papel del infliximab en el brote de CU sería interesante mencionar el rol del factor de necrosis tumoral α (TNF- α) en la CU. Los primeros estudios a este respecto mostraron que los pacientes con CU no presentaban niveles elevados de este factor, sin embargo estudios posteriores han puesto de manifiesto que de los niveles de TNF- α dependerá la severidad del cuadro clínico, endoscópico e histológico. Así se ha observado que en pacientes con CU grave, los niveles de TNF- α son significativamente más elevados que en los individuos sin colitis y en los pacientes con CU en etapa de remisión o con actividad leve a moderada.

IFX ha demostrado una eficacia con alto nivel de evidencia en inducir y mantener la remisión en CU de moderada a grave refractaria al tratamiento con corticoides o incluso con inmunomoduladores. Asimismo es eficaz en conseguir la cicatrización mucosa y disminuir la necesidad de colectomía. La mayoría de los estudios controlados sobre la eficacia de infliximab en la CU se han realizado en pacientes con CU refractaria a los corticoides. En uno de ellos Sands y col. seleccionaron 11 pacientes con CU refractaria (tras cinco días con corticoides iv. a dosis plena) a recibir de forma aleatoria infliximab versus placebo²³. La respuesta clínica a las dos semanas fue del 50% en los pacientes tratados con infliximab frente al 0% en los pacientes tratados con placebo. En esta línea Janerot y col. evaluaron la utilidad de una sola infusión de infliximab en pacientes con CU refractaria al cuarto día de tratamiento corticoideo (CU fulminante) o al 6-8 día de tratamiento (CU grave). De los 45 pacientes seleccionados, el 29% precisó de colectomía a los 3 meses, en comparación con el 67% de los que recibieron placebo ($p = 0.017$), con un beneficio más definido para el grupo con enfermedad grave que para el grupo con enfermedad fulminante. Rutgeerts y col. publicaron los resultados de dos estudios controlados (ACT-1, ACT-2) con más de 700 pacientes con CU moderada a grave, de los cuales 217 casos fueron CU refractaria a corticoides (tras siete días de no respuesta a dosis plena de prednisona o tras catorce días de no respuesta a dosis de 40 mg de prednisona oral) consiguiendo una tasa de respuesta clínica temprana del 63-77%. Entre otros estudios sobre infliximab en el tratamiento de la CU refractaria a corticoides en pacientes tratados con azatioprina/6MP destaca el llevado a cabo en 2004 por Mamula y col. en el que comparaban la tasa de respuesta en pacientes con CU en los que hubo fracaso tras tratamiento previo con azatioprina/6MP y pacientes naive para azatioprina/6MP, obteniendo una tasa de respuesta similar en ambos grupos (80%). La importancia de este estudio radica en que el infliximab, a diferencia de la ciclosporina, podría ser una buena opción en aquellos pacientes con CU grave tratados con azatioprina/6MP en los que haya fracaso al tratamiento corticoideo¹⁶.

Monitorización del tratamiento con Infliximab

Infliximab ofrece la ventaja, con respecto a ciclosporina, de que no precisa medir sus niveles en sangre para poder administrarlo en el paciente.

Su dosis de administración será de 5 mg/kg peso en las semanas 0,2, 6 en la inducción para luego ser cada 8 semanas de mantenimiento. Como ya sabemos es recomendable el tratamiento inmunomodulador concomitante con el fin de disminuir el riesgo de inmunogenicidad por la creación de anticuerpos anti-infliximab (relacionados con las reacciones infusionales y con la pérdida de eficacia del infliximab).

Perfil de seguridad del infliximab

Con respecto a su perfil de seguridad destacan las reacciones a la infusión, las infecciones y el riesgo de neoplasias.

Se cree que las reacciones a la infusión se deben al desarrollo de anticuerpos anti-infliximab (ATI), que ocurre en el 13-18% de los pacientes tratados. Dicha reacción infusional puede ser precoz o tardía. La precoz suele consistir en síntomas leves (enrojecimiento facial) aunque también graves (shock anafiláctico, disnea, hipotensión arterial). La disminución del ritmo de la infusión es, en la mayor parte de los casos, suficiente para tratar estos procesos y se pueden completar las infusiones, a pesar de haber aparecido la reacción, cuando son leves. También la asociación de inmunosupresores, la administración previa a la infusión de una dosis de hidrocortisona por vía intravenosa y el acortamiento del intervalo de tiempo transcurrido entre las infusiones pueden disminuir de forma notable tanto la frecuencia como la intensidad de las reacciones alérgicas secundarias a su administración.

Las reacciones tardías más frecuentes son la aparición de dolor e hinchazón a nivel de diferentes articulaciones (se tratan habitualmente con AINEs y/o corticoides).

En cuanto a la aparición de efectos adversos infecciosos, uno de los más importantes es el aumento del riesgo de tuberculosis, así, en una revisión efectuada sobre datos aportados por la FDA americana sobre un total de 150.000 pacientes tratados con IFX hasta el 29 de mayo del 2001, habían aparecido 70 casos de tuberculosis, con una media de 12 semanas de tratamiento, 40 de los cuales presentaban afectación extra-pulmonar, tratándose en la mayoría de los casos, de reactivaciones de una enfermedad latente, previamente existente.

Con respecto a la aparición de posibles neoplasias relacionadas con la toma del IFX, se desconoce si la administración a largo plazo es capaz de provocar un aumento en la incidencia de estos procesos malignos, tanto linfomas como tumores sólidos, por sus efectos inmunosupresores aumentados con el empleo simultáneo de otros fármacos (AZT o MTX), pero por el momento no parece estar incrementada y existe una amplia experiencia acumulada con la utilización del IFX.

Tratamiento de mantenimiento una vez alcanzada la remisión con Infliximab

Como ya hemos mencionado antes debe ser con infliximab a dosis de 5 mg/kg de peso cada 8 semanas, preferiblemente acompañado por otro inmunomodulador.

Resultados a largo plazo tras tratamiento con Infliximab

Como resultado a largo plazo se ha determinado en diversos estudios que la tasa total de colectomía en pacientes con CU refractaria a corticoides tratados con infliximab es del 30% al año y del 50% a los dos años^{16, 20}, datos que apoyan una reducción en la tasa de colectomía con el uso de infliximab.

En la actualidad disponemos de dos opciones terapéuticas de primera línea como son ciclosporina A e infliximab, teniendo en cuenta la limitación que ofrece el uso de ciclosporina tanto por requerir mediciones en sangre de sus niveles como de la contraproducción de su uso en pacientes previamente tratados con azatioprina/6MP. Se han publicado varios estudios que intentan evidenciar si existen o no diferencias entre ambas opciones terapéuticas. En 2011 se realizó el primer estudio controlado, aleatorizado y multicéntrico que compara la respuesta de ciclosporina frente a infliximab en CU severa corticorretractaria (Estudio CYSIF). Participaron un total de 111 pacientes que se aleatorizaron a dos grupos de tratamiento (55 pacientes a ciclosporina y 56 pacientes a infliximab). No se observaron diferencias significativas en cuanto a la respuesta, fracaso y tasas de colectomía en ambos grupos terapéuticos²⁴. En 2012, Dean KE y col. han publicado un estudio retrospectivo en el que analizan las tasas de colectomía a los 3 y 12 meses en 37 pacientes con CU grave corticorretractaria que iniciaron tratamiento con ciclosporina o infliximab. Observan un aumento de la tasa de colectomía en el grupo de ciclosporina frente a infliximab a los 3 meses (63% vs 21%) y también a los 12 meses (68% vs 37%)²⁵. En 2013 se ha publicado un meta-análisis de 361 pacientes de 6 estudios de cohortes retrospectivas que concluyó que infliximab y ciclosporina son comparables cuando se utilizan como terapia de rescate en CU grave corticorretractaria²⁶. Recientemente se ha publicado el diseño y protocolo de un ensayo clínico, controlado y aleatorizado en el que se quiere comparar si existen diferencias entre ambas terapias en CU severa corticorretractaria en cuanto a respuesta clínica y coste-efectividad de infliximab y ciclosporina en estos pacientes. Han participado 270 pacientes de 52 centros de Reino Unido aunque aún no se han publicado resultados²⁷.

Ante la necesidad de escoger entre ciclosporina e infliximab en la CU refractaria y el escaso número de estudios comparativos, se han buscado factores predictivos de respuesta a ambos fármacos, entre los factores clínicos y biológicos identificados como factores predictivos de fracaso a ciclosporina destacan la hipoalbuminemia, proteína C reactiva, fiebre y taquicardia, aunque el carácter retrospectivo de estos estudios limita su validez²⁸.

Terapia de Rescate de "segunda línea"

Una posible opción ante el fracaso a la ciclosporina (antes de recurrir a la colectomía) podría ser el infliximab administrado de forma secuencial. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes de esta modalidad secuencial radica en el perfil de seguridad de esta asociación. La ciclosporina iv tiene una vida media en sangre de 6 horas²⁹ mientras que infliximab permanece en suero un mínimo de 8 semanas³⁰, por lo que parece razonable que se pueda iniciar infliximab tras ciclosporina pero no a la inversa.

Algunos autores han realizado manejo secuencial con terapia de "rescate" con infliximab y luego ciclosporina o viceversa, así Maser evaluó en 2003 de forma retrospectiva³¹ la eficacia a infliximab en 19 pacientes con CU corticorrefractaria postciclosporina (n=10) o viceversa (n=9), logrando remisión clínica en 3 meses en el 40% de los pacientes que fueron tratados con infliximab tras no obtener respuesta inicial con ciclosporina y en el 33% de los pacientes tratados con ciclosporina que previamente no obtuvieron respuesta al infliximab, sin embargo la tasa de colectomía tras 2 meses de tratamiento con infliximab fue del 40% y sólo en un 37% de los casos se consiguió retirar los corticoides, además el riesgo de eventos adversos aumentó al 16% incluyendo una muerte (secundaria a sepsis por gram negativos), una bacteriemia en un paciente con pancreatitis y una esofagitis herpética. La tasa de colectomía total al año fue del 42%. Un reciente estudio del grupo francés GETAID con una serie más amplia, de 87 pacientes, evaluó también la eficacia de la terapia secuencial. En este estudio el 30% de los pacientes fueron colectomizados a los tres meses de tratamiento con una tasa acumulada de colectomía al año del 46%. La tasa de remisión fue del 22% a los 3 meses de seguimiento con un 16% de complicaciones infecciosas (sepsis, absceso postoperatorio, sobreinfección por citomegalovirus, diarrea por *Clostridium difficile*, neumonía y absceso hepático) con una muerte por tromboembolismo pulmonar³². También recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo, multicéntrico y español que analiza el rescate con infliximab en aquellos pacientes con CU severa corticorrefractaria que han fracasado a ciclosporina. Se analizaron un total de 47 pacientes con un índice medio de Lichtiger de 13 y cuyo tiempo medio desde la última dosis de ciclosporina a la primera infusión de infliximab fueron 6 días. Tras la primera infusión de infliximab el 13% alcanzó la remisión y un 74% una respuesta parcial. De los 35 pacientes que recibieron la 3ª dosis de infliximab, el 60% alcanzó la remisión. 14 pacientes (30%) fueron sometidos a colectomía. El 23% presentó algún evento adverso y hubo un paciente que falleció tras fracasar a infliximab y realizarse colectomía 10 días tras primera infusión. Concluyen que el tratamiento con infliximab puede evitar la colectomía hasta en dos tercios de los pacientes con CU corticorresistente refractarios a ciclosporina aunque la tasa de eventos adversos y la mortalidad implicarían que la decisión de administrar la terapia secuencial (ciclosporina-infliximab) debe tomarse de forma individual³³. Este año se ha publicado una revisión sobre estudios que valoran la respuesta de esta terapia secuencial. Analizaron 10 estudio con un total de 314 pacientes observándose que tras el tratamiento secuencial alcanzan la respuesta a corto plazo el 62.4% de los casos y remisión el 38.9%. Las tasas de colectomía fueron de 28.3% a los 3 meses y 42.3% a los 12 meses. Hasta un 23 % de los pacientes presentaron algún evento adverso (6.7% infecciones graves y 1% mortalidad)³⁴.

De lo anterior se deduce que realizar tratamiento de "rescate" de segunda línea es menos efectivo y seguro comparándolo con la terapia de primera línea, quedando la colectomía como opción de tratamiento en los que falla el tratamiento médico de rescate o bien usar infliximab en una cohorte de pacientes muy seleccionada en los que se pueda evitar la colectomía, con especial atención al desarrollo de complicaciones infecciosas (sería aconsejable usar medidas preventivas para *Pneumocystis jirovecii* con cotrimoxazol y de infecciones latentes como la tuberculosis).

Cabe la duda del resultado que obtendríamos al tratar con ciclosporina a pacientes en los que haya fracasado el uso de infliximab. En este sentido Maser y col. informaron que 3/9 (33%) de los pacientes lograron la remisión con ciclosporina luego del fracaso con infliximab con un riesgo de eventos adversos del 16%³⁵. Por el contrario, Manosa y col. señalaron que 6/13 (46%) de los tratados con infliximab tras el fracaso con ciclosporina necesitaron colectomía a los 6 meses³⁶.

Con respecto al riesgo de infecciones oportunistas podemos afirmar que aumenta en sentido ascendente en los tratados con corticoides, ciclosporina e infliximab. Así Yang Z. y col. demostraron en un meta análisis que el riesgo de infección poscolectomía esta mayor en pacientes que han recibido infliximab con una odds ratio de 2,24³⁷.

Nuevas terapias médicas

Existen algunos estudios no controlados donde se han usado otros inmunosupresores como la ciclofosfamida en pulsos, la aféresis por absorción selectiva de leucocitos, el adalimumab Y NO METERÍA AQUI AL ADALIMUMAB (agente anti-TNF- α , el golimumab (agente anti-TNF- α), el basiliximab (anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que actúa contra la cadena α del receptor de la interleukina-2) y el vedolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ humana), el tacrolimus, la talidomida, el interferón natural β y la fosfatidilcolina. Ninguno se ha posicionado como una terapia tradicional fuera del ámbito de los estudios clínicos o con expertos locales. Valoraremos a continuación los más conocidos.

Aféresis

La aféresis consiste en la extracción selectiva de los leucocitos circulantes activados mediante un sistema extracorpóreo, produciendo el paso de leucocitos no activados al torrente circulatorio provocando un fenómeno de inmunomodulación³⁸. Esta técnica ofrece las ventajas de ser bien tolerada y de provocar escasos efectos adversos. Sin embargo los diversos estudios publicados sobre su eficacia en la CU presentan gran heterogeneidad en las definiciones de corticorrefractariedad, corticodependencia, remisión y eficacia utilizadas, en la pauta del esquema terapéutico y en las poblaciones estudiadas lo que no nos permiten extrapolar. Se podría plantear realizar estudios no heterogéneos que permitan obtener la suficiente evidencia científica como para poder plantear la aféresis como alternativa a la colectomía ante falta de respuesta a la terapia de rescate (ciclosporina o infliximab), pero en la actualidad la aféresis sólo se aconseja como tratamiento de segunda línea o de rescate en los casos de brotes no graves de CU.

Tacrolimus

El tacrolimus es un macrólido aislado del *Streptomyces tsukubaensis* descubierto en 1984 por Fujisawa Pharmaceutical Co. con un mecanismo de acción similar a la ciclosporina pero una potencia inmunosupresora de 10-100 veces superior, una absorción intestinal rápida no dependiente de la integridad de la mucosa intestinal y con gran variabilidad individual que obliga a un estrecho seguimiento de los valores plasmáticos del fármaco

(intervalo terapéutico 4-10 ng/mL) (41). La principal fuente de información sobre su efecto inmunosupresor proviene de su uso en el trasplante renal y hepático³⁹. La evidencia científica en EI es escasa debido al tamaño y heterogeneidad de los estudios siendo necesarios estudios randomizados para establecer su eficacia en estas situaciones^{40, 41}.

Basiliximab y visilizumab

El basiliximab es un anticuerpo monoclonal con afinidad por la subunidad α del receptor de la interleucina 2 de los linfocitos T (también llamada antígeno CD25), usado durante años en la enfermedad injerto contra huésped y en el trasplante de órganos sólidos. Recientes estudios en adultos y niños sugieren que la terapia con anti-CD25 podría restablecer la sensibilidad a corticoides de las células T en la CU corticorresistente y corticodependiente. Su uso podría estar restringido a la inducción de una respuesta transitoria en los pacientes con CU fulminante que no respondan a los tratamientos habituales para realizar un abordaje quirúrgico diferido que disminuya la morbimortalidad^{42, 43}.

El visilizumab es un anticuerpo monoclonal contra el CD3, también en investigación para el tratamiento de la CU grave refractaria a corticoides con una eficacia modesta y frecuentes efectos colaterales⁴⁴.

Golimumab

Golimumab es un anticuerpo monoclonal humano que impide la unión del TNF- α a sus receptores mediante la formación de complejos estables por su gran afinidad con las dos formas bioactivas del TNF- α humano, la soluble y la transmembranosa. Su eficacia para inducir remisión en inducción y mantenimiento ha sido demostrada en los estudios PURSUIT-SC y PURSUIT-M. Comparado con los otros dos antiTNF más conocidos, Infliximab y Adalimumab, parece ser que golimumab posee mayor afinidad por la fracción soluble del TNF que adalimumab e infliximab, y similar afinidad por el receptor transmembrana que infliximab, siendo superior a adalimumab. Respecto a la eficacia comparada, no existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos anti-TNF α , Infliximab, adalimumab y golimumab, los tres se toleran bien y presentan un perfil de seguridad similar al del placebo. Tampoco existe suficiente evidencia para sugerir diferencias entre los tres fármacos en cuanto a seguridad. Con respecto al coste, resulta al menos igual o más eficiente que adalimumab e infliximab. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en pacientes adultos con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticoides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichos tratamientos. Su posología parece ser más cómoda para el paciente que adalimumab, pues sería de 200 mg (semana 0), 100 mg (semana 2) y 100 mg ó 50 mg c/ 4 semanas de mantenimiento.

No se dispone de estudios actualmente que valoren su eficacia en el tratamiento de la CU severa refractaria a corticoides.

Vedolizumab

Vedolizumab es un anticuerpo humanizado que inhibe la adhesión y la migración de los leucocitos a través del tracto

gastrointestinal mediante el bloqueo de la interacción entre la subunidad $\alpha 4\beta 7$ de las integrinas y la molécula de adhesión mucosal MadCAM-1 (adhesina con expresión elevada en los vasos sanguíneos del tracto intestinal). La eficacia y seguridad de vedolizumab en la CU dos ensayos clínicos en los que se incluyeron un total de 900 pacientes que no habían respondido a tratamientos previos con corticoides, inmunomoduladores o inhibidores del TNF- α en los que se evaluaron la frecuencia de deposiciones, el sangrado rectal y las lesiones endoscópicas en pacientes con CU, mostrando, en comparación con placebo, que vedolizumab induce un mayor porcentaje de respuesta clínica y tasas de mantenimiento. El tratamiento también se asoció a mejoras histológicas en la mucosa del colon. Las principales ventajas de vedolizumab residen en su novedoso mecanismo de acción y en su gran selectividad por la mucosa intestinal. Quedan pendientes estudios que evalúen su eficacia en la CU severa refractaria a corticoides.

Adalimumab

En la actualidad no existen estudios que muestren la eficacia de adalimumab en el brote severo de CU. Los únicos datos que existen son sobre CU moderada y provienen de estudios observacionales a corto plazo o de presentaciones a congresos. El único ensayo clínico sobre adalimumab para la CU (y no severa, sino moderada a severa) es el realizado por Reinisch y col. en el que comparan adalimumab frente a placebo en más de 500 pacientes con CU moderada a severa sin respuesta o con intolerancia previa a corticoides o inmunomoduladores⁴⁵. Se utilizaron 2 pautas diferentes de adalimumab para la inducción (160/80 y 80/40) y se evaluó la remisión clínica en la semana 8 siendo del 18,5% en el grupo tratado con adalimumab 160/80 ($p = 0,031$ versus placebo), del 10,0% en el grupo adalimumab 80/40 ($p = 0,833$ versus placebo) y del 9,2% en el grupo placebo. Adalimumab fue bien tolerado y muestra una eficacia estadísticamente significativa aunque sólo discretamente superior a placebo y sólo para la dosis de 160/80, llamando la atención la alta respuesta obtenida con placebo. Son necesarios más estudios sobre adalimumab para la CU severa, puede que el incremento de la dosis de adalimumab pueda optimizar su eficacia.

Colectomía

Hoy en día la colectomía total o la colectomía subtotal con anastomosis ileorectal (AIR) sigue siendo la alternativa a usar ante fracaso del tratamiento médico o la aparición de complicaciones con una tasa de complicaciones tempranas menor al 10%, además de suponer la "curación" de la CU y prevenir del cáncer de colon. Dentro de estos dos tipos de procedimientos es la colectomía subtotal+AIR la más elegida tanto por el paciente (permite mantener el tránsito normal y evita la ileostomía definitiva) como por los mejores índices de calidad registrados tras la cirugía⁴⁶. Sin embargo cabe resaltar que un 10% de estos pacientes sufrirá disfunción anal con incontinencia y requerirán finalmente una ileostomía⁴⁷.

Así Cohen y col. que compararon a pacientes con CU grave que respondieron a ciclosporina frente a los que recibieron colectomía objetivando que los primeros tenían mejor calidad de sueño, mejor consistencia de sus heces, menos dolor abdominal o rectal, e iban al baño con menos frecuencia que los operados. Además de una probable merma en la calidad de vida la colectomía

también se relaciona con una serie de complicaciones, como la pouchitis (la más frecuente, hasta en un 50% de los casos), la cuffitis, el síndrome de reservorio irritable, el desarrollo de abscesos y fístulas, la disfunción sexual (dispareunia en hasta un 26% de los casos, impotencia en un 1,5%), infertilidad por adherencias en las trompas de Falopio (el riesgo se triplica).

En resumen, la colectomía es una opción, a veces la única, para los pacientes con CU grave refractaria a corticoides. El hecho de que existan cada vez nuevos fármacos no debe de hacer cambiar los tiempos de plazo de evaluación de la respuesta ni de la necesidad de colectomía. Sus resultados a corto plazo son satisfactorios, dado el estado psicológico de muchos de ellos. Aunque si bien la proctocolectomía y la ileostomía terminal se pueden considerar "curativas", es importante recalcar que no es así con la colectomía, ya que hay una incidencia significativa de complicaciones funcionales a largo plazo en las personas sometidas a AIR.

Conclusiones

Ante un caso de CU refractaria al tratamiento corticoideo a dosis plena el factor más importante para conseguir un resultado exitoso será la buena relación entre el paciente, el digestivo y el coloproctólogo con la finalidad de una actuación adecuada lo más precoz posible. Se establece que se debe de introducir tratamiento inmunosupresor tras tres días sin respuesta a corticoides intravenosos a dosis plena.

Actualmente la evidencia científica y la disponibilidad de nuevos tratamientos inmunosupresores han aumentado la oferta de tratamiento médico antes de tener que recurrir a la colectomía, aceptándose que un paciente pueda recibir dos inmunosupresores distintos antes de recurrir a la cirugía (con un tiempo medio de espera de respuesta de siete días desde el inicio del tratamiento con el inmunosupresor).

La elección por ciclosporina o por infliximab va a depender de la experiencia del digestivo con cada uno de ellos, de la posibilidad de medición de los niveles de ciclosporina en sangre y del antecedente de tratamiento previo con azatioprina (en cuyo caso se optará por infliximab, como ya hemos comentado). Según los datos disponibles actualmente, las tasas de complicaciones posoperatorias no parecen ser más altas en quienes recibieron previamente infliximab o ciclosporina con corticoides⁴⁸, sin embargo existe un estudio que informó de una tasa de complicaciones del 80% en un paciente tratado con dos inmunosupresores seguidos (ciclosporina y corticoides seguido de infliximab)⁴⁹.

En el caso de optar por la ciclosporina, se recomienda una terapia inicial de tres días con ciclosporina intravenosa a dosis baja (2 mg/kg peso/día) seguido (si ha habido respuesta) de ciclosporina oral (por no más de tres meses) más tratamiento concomitante con azatioprina/6MP.

En el caso de usar infliximab se optará por al menos un tratamiento de inducción de 5 mg/kg peso en las semanas 0,2 y 6.

Bibliografía

- Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1137-46.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2:1041-8.
- Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:83-8.
- Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38:905-10.
- Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 103-10.
- Bojic D, Radojicic Z, Nedeljkovic-Protic M, Al Ali M, Jewell DP, Travis SP. Long-term outcome after admission for acute severe ulcerative colitis in Oxford: the 1992-1993 cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 823-8.
- Travis S, Satsangi J, Lémann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut* 2011; 60: 3-9.
- Hart AL, Ng SC. Review article: the optimal medical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 615-627.
- Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60: 130-133.
- Yoshida H, Granger DN. Inflammatory Bowel Disease: A Paradigm for the Link between Coagulation and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1245-1255.
- Lichtiger S. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 141-2.
- D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-9.
- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-31.
- Durai D, Hawthorne AB. Review article: how and when to use cyclosporin in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:907-16.
- Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
- Navazo L, Salata H, Morales S, Dorta MC, Perez F, Delas CD et al. Oral microemulsion cyclosporine in the treatment of steroid-refractory attacks of ulcerative and indeterminate colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 610-4.

17. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-29.
18. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabre E, Fluvia L et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-5.
19. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1587-92.
20. Lichtiger S. Treatment of choice for acute severe steroid-refractory ulcerative colitis is cyclosporine. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 141-2.
21. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, Arts J, Ferrante M, Vermeire S et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 760-5.
22. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporin. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 1-10.
23. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 83-8.
24. Laharie D, Bourraille A, Branche J et al. Ciclosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. *Gastroenterology* 2011; 140: S112.
25. Dean KE, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or cyclosporine for acute severe ulcerative colitis: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 487-92.
26. Chang KH, Burke JP, Coffey JC. Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 287-93.
27. Seagrove AC, Alam MF, Alrubaiy L, Cheung WY, Clement C, Cohen D, et al. Randomised controlled trial. Comparison of infliximab and ciclosporin in steroid resistant ulcerative colitis: trial design and protocol (CONSTRUCT). *Bmj* 2014 Apr 29; 4 (4): e005091.
28. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, Marteau P, Nion-Larmurier I, Afchain P et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 637-642.
29. Sandborn WJ. Cyclosporine therapy for inflammatory bowel disease: definitive answers and remaining questions. *Gastroenterology* 1995; 109: 1001-3.
30. Sandborn WJ, Hanauer S. Antitumor necrosis factor therapy of inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 119-133.
31. Maser E, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and Infliximab as Rescue Therapy for Each Other in Patients With Steroid-Refractory Ulcerative Colitis. *Clin Gastro & Hep* 2008; 6: 1112-1116.
32. Leblanc S, Allez M, Seksik P, et al. Successive Treatment With Cyclosporine and Infliximab in Steroid-Refractory Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106:771-777.
33. Chaparro M, Burgueño P, Iglesias E, Panés J, Muñoz F, Bastida G, et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 275-83.
34. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks?. *Infl. Bow. Disease*. 2015 April 1.
35. Maser E, Deconda D, Lichtiger S, et al. Cyclosporine and Infliximab as Rescue Therapy for Each Other in Patients With Steroid-Refractory Ulcerative Colitis. *Clin Gastro & Hep* 2008; 6: 1112-1116.
36. Manosa M, Lopez SR, Garcia-Planella E, Bastida G, Hinojosa J, Gonzalez-Lama Y et al. Infliximab rescue therapy after cyclosporin failure in steroid-refractory ulcerative colitis. *Digestion* 2009; 80: 30-5.
37. Yang Z, Wu K, Wu D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 486-492.
38. Nos P, Doménech E. Tratamiento con aféresis en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 509-518.
39. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: a further update of its pharmacology and therapeutic use in the management of organ transplantation. *Drugs*. 2000; 59: 323-89.
40. González-Lama Y, Gisbert JP, Mate J. The role of tacrolimus in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci*. 2006; 51: 1833-40.
41. Van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ, Bakker EN, Pon AC, Van Dekken H et al. Local application of tacrolimus in distal colitis: feasible and safe. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 193-8.
42. Creed TJ, Probert CSJ, Norman MN, Moorghen M, Shepherds NA, Hearing SD, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-resistant ulcerative colitis: further experience in moderate and severe disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1435-42.
43. Schwarzer A, Ricciardelli I, Kirkham S, Binnie K, Shah N, Elawad MA, et al. Management of fulminating ulcerative colitis in childhood with chimeric anti-CD25 antibody. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42: 245-8.
44. Baumgart DC, Targan SR, Dignass AU, Mayer L, Van Assche G, Hommes DW et al. Prospective randomized open-label multicenter phase I/II dose escalation trial of vedolizumab (HuM291) in severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 620-9.
45. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780-7.

46. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 669-77.

47. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998; 85:800-3.

48. Hyde GM, Jewell DP, Kettlewell MG, Mortensen NJ. Cyclosporin for severe ulcerative colitis does not increase the rate of perioperative complications. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1436-40.

49. Schluender SJ, Ippoliti A, Dubinsky M, Vasiliauskas EA, Papadakis KA, Mei L et al. Does infliximab influence surgical morbidity of ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis? *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 1747-53.

De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

HEMATOMA INTRAMURAL GÁSTRICO EN PACIENTE NO ANTICOAGULADO

A. Flores-Cucho, M.L. Morales-Barroso, F.J. Romero-Vázquez, A. Caunedo-Álvarez, R. Romero-Castro, F. Pellicer-Bautista, J.M. Herrerías-Gutiérrez

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

Se presenta el caso de un paciente varón de 42 años que ingresa inicialmente con dolor abdominal y vómitos persistentes, presentando en las pruebas de imágenes un hematoma intramural en la pared posterior del antro gástrico, además de varices gástricas. El paciente evoluciona favorablemente clínica y radiológicamente con tratamiento conservador. El hematoma intramural gástrico es una entidad poco habitual y solo unos pocos casos describen esta condición, aún más raro en paciente no anticoagulado.

Palabras clave: Hematoma, intramural, gástrico (HIG).

Abstract

We report the case of a 42 year old male patient initially admitted with abdominal pain and persistent vomiting, showing at imaging tests an intramural hematoma in the posterior wall of the gastric antrum, along with gastric varices. The patient progressed well clinically and radiologically with a conservative treatment. Gastric intramural hematomas is a rare entity and only a few cases describe this condition, even rarer in non anticoagulated patients.

Keywords: Gastric, intramural, hematoma.

Introducción

El hematoma intramural del tracto intestinal es una enfermedad rara, y la mayoría se localiza en esófago o en el duodeno¹. El hematoma intramural gástrico (HIG) es aún más raro, y se ha descrito con mayor frecuencia en asociación con coagulopatía, enfermedad úlcera péptica, trauma, microaneurismas entre otros. Solo unos pocos informes de casos describen esta condición^{2, 3}. Se presenta el caso de un HIG que se ha producido por la ruptura de varices gástricas secundaria a valsalva por vómitos persistentes y que ha evolucionado favorablemente con tratamiento conservador.

Presentación del caso

Paciente varón de 42 años, con antecedente personal de pancreatitis aguda de etiología enólica sin tratamiento actual. Ingresó a nuestro servicio por epigastralgia, náuseas y vómitos persistentes de 3 semanas de evolución. El examen físico mostró un buen estado general, tensión arterial 112/73 mmHg, frecuencia cardíaca 83 latidos/min. En las pruebas de laboratorio, el hemograma fue normal. PCR 87 mg/l. (normal <5). Amilasa 298 U/L (normal 30-120 U/L). Las Pruebas de función hepática y de coagulación fueron normales. Ante la clínica que presentó se realizó tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen que mostró engrosamiento de la pared del cuerpo y antro gástrico donde se ubica contenido hiperdenso en su interior compatible con contenido hemático, además de líquido libre en ligamento gastrohepático, falciforme, periesplénico y subfrénico izquierdo (Figura 1), se realizó gastroduodenoscopia apreciándose un marcado edema y eritema de la mucosa desde la región prepilórica hasta el bulbo duodenal; 1 semana después del ingreso se realizó AngioTAC de abdomen donde se visualizó a nivel de la pared posterior del antro gástrico en el espacio intramural una lesión de 5 cm que corresponde al HIG, signos de pancreatitis crónica, colaterales de derivación porto sistémicas en abdomen superior y varices intramurales gástricas. La Ecoendoscopia que se practicó no mostró varices gástricas,

CORRESPONDENCIA

Alexander Flores Cucho
alefix11@gmail.com



Figura 1

Se observa engrosamiento de la pared del antro gástrico, además de líquido libre en ligamento gastrohepático y falciforme, compatible con contenido hemático.

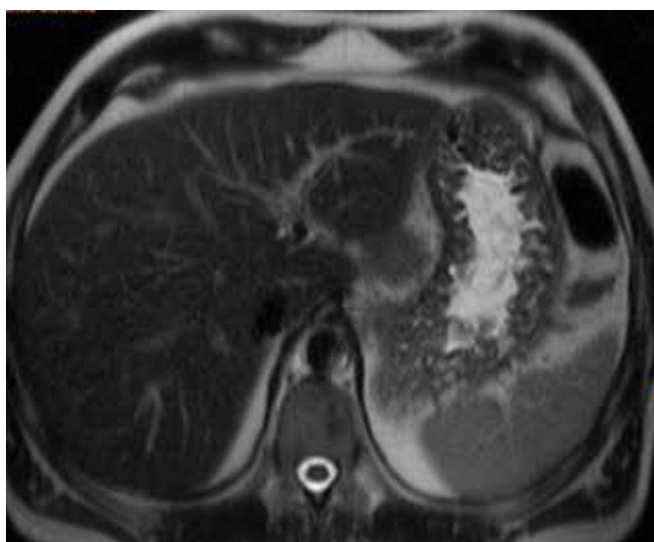


Figura 2

Se observan un menor engrosamiento parietal del antro gástrico sin colecciones dependientes de su pared y la colección hemática en ligamentos gastrohepático es de menor cuantía.

pero se identificó resto de lesiones descritas en TAC previo. Tras 5 semanas de evolución se realizó RMN abdomen observando un menor engrosamiento parietal del antro gástrico sin colecciones dependientes de su pared, la colección hemática en ligamentos gastrohepático era de menor cuantía (Figura 2). La evolución clínica del paciente fue satisfactorio desde el inicio permaneciendo asintomático. Aunque inicialmente hubo un aumento de tamaño de las lesiones descritas en el TAC abdominal, han ido disminuyendo de tamaño, siendo esto evidente en las pruebas de imágenes de control. Se realizó tratamiento conservador con hidratación intravenosa y analgesia, con evolución clínica y radiológica satisfactoria. Pensamos que se trata de hematoma por rotura de varices gástricas secundarias a vómitos persistentes y que en un primer momento sangraron a peritoneo y no a cavidad gástrica.

Discusión

Se realizó una búsqueda en PubMed de todos los casos de adultos reportados de HIG en la literatura inglesa y se identificaron 33 casos.

La incidencia del HIG no se ha descrito, sin embargo se ha reportado la incidencia del hematoma intramural de intestino delgado en pacientes anticoagulados siendo de uno cada 2500 enfermos. En los casos previamente reportados, los HIG pueden resultar de coagulopatía, aneurisma, trauma, enfermedad ulcerosa péptica, pancreatitis, después de procedimientos endoscópicos y hematomas espontáneos²⁻⁵. Sin embargo, la historia clínica de nuestro paciente fue totalmente negativa, y los exámenes de laboratorio mostraron perfiles de coagulación y recuento de plaquetas normales. En nuestro caso, las razones probables de HIG fueron la rotura de varices gástricas secundaria a vómitos y que en un primer momento sangraron a peritoneo y no a cavidad gástrica. Es bien sabido que hay pocos vasos sanguíneos en la capa de la mucosa gástrica, mientras que la submucosa y muscular contienen muchos vasos sanguíneos, hasta la actualidad no ha habido ningún caso de HIG en relación a ruptura de varices gástricas secundaria a emesis que pueden provocar un aumento de la presión intraluminal, pudiendo producirse una disección entre la capa mucosa y muscular; sin embargo la patogénesis exacta se desconoce.

El TAC es el procedimiento diagnóstico de elección para hematomas de la pared gastrointestinal ya que tiene la capacidad de diferenciar con precisión si una masa es sólida o líquida². La angiografía también se ha utilizado para diagnosticar los hematomas gástricos, aunque la razón principal para el uso de esta modalidad es terapéutica más que diagnóstica³. En nuestro paciente se realizó TAC y AngioTAC de abdomen obteniéndose un diagnóstico y control evolutivo óptimo del hematoma, también realizamos RMN abdomen en la evolución, que nos brindó una exactitud diagnóstica muy parecida al TAC.

No existe una terapia estándar establecido para el hematoma intramural gástrico. En informes anteriores, la mayoría de los pacientes se recuperaron tras un tratamiento conservador, sin embargo la cirugía o la embolización arterial puede ser necesario dependiendo del estado del paciente^{2, 3, 6}. Nuestro paciente evolucionó satisfactoriamente con tratamiento conservador, teniendo una mejoría radiológica del hematoma y remitiendo los síntomas que motivaron su ingreso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes CE 3rd, Conn J Jr, Sherman JO. Intramural hematoma of the gastrointestinal tract. *Am J Surg.* 1977 Mar; 133(3):276-9.
2. Vivek Dhawan, Ahmed Mohamed, Richard N Fedorak. Gastric intramural hematoma: A case report and literature review. *Can J Gastroenterol.* 2009 January; 23(1): 19-22.
3. Imaizumi H1, Mitsuhashi T, Hirata M, Aizaki T, Nishimaki H, Soma K, Ohwada T, Saigenji K. A giant intramural gastric hematoma successfully treated by transcatheter arterial embolization. *Inter Med.* 2000 Mar; 39(3):231-4.

4. Keum B, Chun HJ, Seo YS, Kim YS, Jeon YT, Lee HS, Um SH, Kim CD, Ryu HS. Gastric intramural hematoma caused by argon plasma coagulation: treated with endoscopic incision and drainage. *Gastrointest Endosc.* 2012 Apr; 75 (4):918-9.

5. Yang CW, Yen HH. Large gastric intramural hematoma: unusual complication of endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy.* 2011;43 Suppl 2 UCTN:E240.

6. Sadio A, Peixoto P, Cancela E, Castanheira A, Marques V, Ministro P, Silva A, Caldas A. Intramural hematoma: a rare complication of endoscopic injection therapy for bleeding peptic ulcers. *Endoscopy.*2011;43 Suppl 2 UCTN:E141–E142.

LEIOMIOMA PERIANAL GIGANTE ABSCECIFICADO

J.P. Roldán-Aviña, F. Muñoz-Pozo, E. Romero-Vargas, C. del Álamo-Juzgado, E. Palacios-García, L. Herrera-Gutiérrez

Hospital de Alta Resolución de Écija

Resumen

Se describe una forma rara e infrecuente de complicación de leiomioma perianal, en forma de tumoración gigante del margen anal de años de evolución, que presentó episodio de abscecificación. Se intervino de urgencias practicándose exéresis de la tumoración y exploración anal bajo anestesia que no encontró fistulas. La anatomía patológica informó que se trataba de un leiomioma celular.

Palabras clave: leiomioma, perianal, anorrectal, absceso, tumor.

Abstract

This study describes a rare and unusual form of complication of an abscessed perianal leiomyoma as a giant tumor of the anal margin with several years of evolution. The patient underwent emergency surgery to remove the tumor and an anal examination under anesthesia was performed not finding any fistulae. Anatomic pathology reported that it was a case of cellular leiomyoma.

Keywords: leiomyoma, perianal, anorectal, abscess, tumor.

Introducción

Los leiomiomas son tumores benignos provenientes del músculo liso, revestidos de tejido conectivo sano. Suelen ser frecuentes en el útero, raros en el tracto digestivo y partes blandas¹, y extraordinariamente infrecuentes en la región perianal². Su forma de presentación más habitual es la de una tumoración solitaria asociada o no según su tamaño a dolor, tenesmo y/o rectorragia. Previo al tratamiento quirúrgico es imprescindible conocer su relación con el aparato esfinteriano mediante ecografía endoanal y/o resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica. El tratamiento es la exéresis completa de la tumoración.

Caso clínico

Hombre de 54 años de edad, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Es remitido por su médico de atención primaria a la consulta de cirugía por presentar una tumoración perianal de años de evolución con sospecha clínica de rectocele.

A la exploración se aprecia una gran tumoración pediculada y redondeada, de superficie lisa y consistencia elástica, dependiente del margen anal derecho, que no hay afecta de la mucosa, existiendo otra lesión de similares características pero de tamaño mucho inferior a las 6 horas en posición genupectoral (Figuras 1A, 1B). El tacto rectal es normal, con buen tono esfinteriano. En la anoscopia realizada no se aprecian otras tumoraciones anales.

Para completar el estudio se solicitó RMN pélvica con contraste donde se informa de un gran fibroma dependiente del margen anal derecho que realza tras la administración de gadolinio intravenoso y que mide 39,7 mm longitudinalmente y 32,5 mm transversalmente, destacando en su interior una zona fibrosa que presenta señal hipointensa (Figuras 2-4).

CORRESPONDENCIA

Juan Pastor Roldán Aviña
jproldan@aecirujanos.es



Figuras 1A, 1B
Exploración del paciente en posición genupectoral.

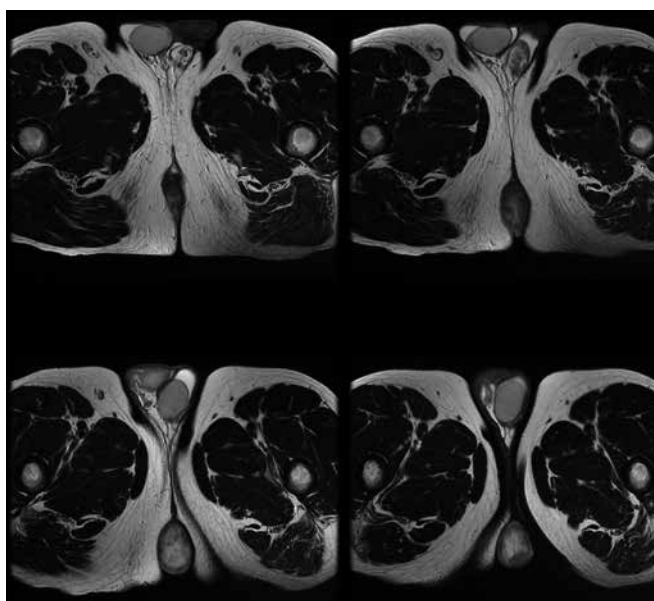


Figura 2
RMN pélvica (cortes axiales).

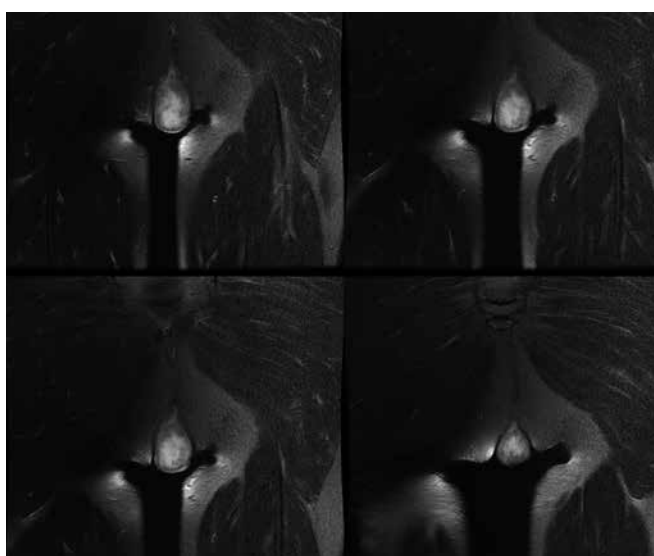


Figura 3
RMN pélvica (cortes coronales).

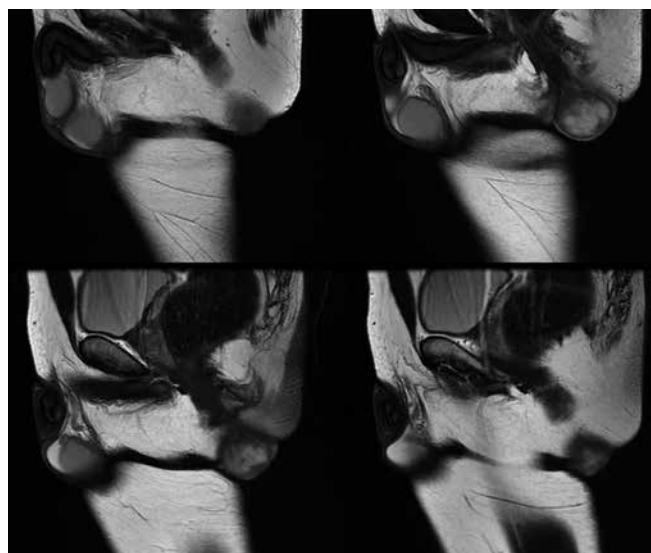


Figura 4
RMN pélvica (cortes sagitales).

El paciente acepta la propuesta de tratamiento quirúrgico electivo de ambas lesiones. Dos semanas después de la consulta previa acude a urgencias por proctalgia intensa, afectación del estado general, fiebre de hasta 38,5°C. A la exploración se aprecia que la tumoración ha duplicado su tamaño con importante edema cutáneo encontrándose a tensión.

El paciente es intervenido de urgencias bajo anestesia raquídea y sedación. Al colocarlo en posición de litotomía se produce drenaje espontáneo de absceso de la tumoración (Figuras 5, 6). Una vez drenado el absceso se explora con estilete y sonda acanalada sin encontrar trayectos fistulosos. Posteriormente se realiza exéresis completa de la tumoración con Ligasure™ seccionando la piel y el tejido celular subcutáneo de la base pediculada de la tumoración existiendo en su porción más medial fibras musculares que corresponden al esfínter anal interno. La mucosa está edematosa pero no se ve afectada por la tumoración.

El postoperatorio inmediato cursa sin incidencias, siendo dado el paciente de alta a la mañana siguiente portando bomba elastomérica para el control del dolor y estableciendo programa de



Figura 5
Drenaje espontáneo de absceso de la tumoración.



Figura 6
Aspecto intraoperatorio.

revisiones en curas supervisadas por el cirujano que lo intervino. El diagnóstico anatomopatológico definitivo fue de leiomioma celular. El paciente permanece asintomático y sin complicaciones derivadas de la intervención.

Discusión

Los leiomiomas son tumores derivados de la fibra muscular lisa, que fueron descritos por primera vez en 1854 por Virchow³, y cuyo origen no está aún aclarado⁴. En el año 2014 Von-Waagner publica la primera revisión de publicaciones sobre leiomiomas perineales aportando 9 casos⁵. Los leiomiomas representan el 3,8% de todos los tumores benignos de tejidos blandos^{3,4}, representando menos del 0,1% los de localización anorrectal^{2,3}, y de ellos sólo un 30% presenta crecimiento exclusivamente extrarrectal³. La máxima incidencia se presenta entre la cuarta y sexta décadas de la vida¹.

Los síntomas son muy variables dependiendo de la localización y de la vascularización. El motivo de consulta suele ser el de una tumoración perianal localizada⁴, asintomática al inicio y que al aumentar de tamaño puede acompañarse de proctalgia, prurito, rectorragia o tenesmo³.

El diagnóstico es clínico y debe complementarse con pruebas de imagen para conocer la relación de la tumoración con el aparato esfinteriano y con otras estructuras perineales^{1,6}. La toma de biopsias presenta poca utilidad ya que sólo en un 20% de los casos se obtiene el diagnóstico¹.

El diagnóstico diferencial ofrece un reto y debe incluir las recogidas por Von-Waagner⁵:

- 1) tumoraciones de partes blandas (leiomiomas, leiomiosarcomas, angiomixomas, teratomas, lipomas y liposarcomas);
- 2) tumoraciones anorrectales: abscesos, quistes, tumores estromales gastrointestinales (GIST) y adenocarcinoma anal);
- 3) tumoraciones urogenitales; y
- 4) metástasis. Por su importancia destacan los GIST que se presentan en menos de un 2% de los casos a nivel del canal anal⁴, y la variante maligna que es el leiomiosarcoma. Es difícil el diagnóstico preoperatorio ya que se precisan de técnicas de

inmunohistoquímica presentando los leiomiomas un patrón positivo para CD117 y CD34 y negativo para actina y desmina^{1,6,7}.

En la bibliografía consultada se indica que el tratamiento correcto es la resección completa con márgenes¹⁻⁵. La causa más frecuente de recidiva es la exéresis incompleta², que llega a producirse hasta en un 40% de los casos y de ellos un 10% recidiva en forma de leiomiosarcoma³.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Uzcátegui YC, Rodríguez AA, Flores LR, Colina RE, Arcos H, Ruiz G, et al. Leiomioma perianal. Reporte de un caso. *Avan Biomed*. 2014; 3: 93-7.
- 2.- Canda AE, Sarioglu SS, Sokmen S. Anal leiomyoma. *Surgery*. 2010; 148: 160-1. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2009.02.009>
- 3.- García-Santos EP, Ruescas-García FJ, Estaire-Gómez M, Martín-Fernández J, González-López L. Leiomioma anorrectal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014; 79: 58-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmex.2013.05.002>
- 4.- Dasari VM, Khosraviani K, Irwin ST, Scott M. Perianal leiomyoma involving the anal sphincter. *Ulster Med J*. 2007; 76: 173-4.
- 5.- Von-Waagner, Liu H, Picón AI. Giant perineal leiomyoma: a case report and review of the literature. *Case Reports in Surgery*. 2014. Article ID 699622, 5 pages. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/629672>
- 6.- Salvans S, Gimeno J, Parés D. Leiomioma perianal. *Rev Esp Enferm Dig*. 2009; 101: 209-11.
- 7.- Alonso-Gómez J, Membrives A, Martínez D, Rangel Y, Arjona A, Roldán J, et al. Real anal leiomyoma: a case report. 2011; 42: 54-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12029-010-9219-z>.

SIGNO DE CHILAITIDI SECUNDARIO A PERITONITIS QUÍMICA

J. Gómez-Rubio¹, A.B. Bárcena-Atalaya², A. Cáceres-Valverde³

¹Servicio de Medicina Interna. ²Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias. ³Servicio de Radiodiagnóstico.
Hospital Universitario de Valme, Sevilla.

Resumen

La interposición de un segmento de intestino, habitualmente ángulo hepático del colon, entre el hígado y el diafragma se denomina signo de Chilaiditi y se define como síndrome cuando se asocia a síntomas clínicos, como dolor abdominal o estreñimiento¹. Es fundamental reconocer la imagen radiológica y realizar un adecuado diagnóstico diferencial con patologías más graves que pueden simular esta entidad. Se presenta un caso de signo de Chilaiditi en una paciente con retraso mental y estreñimiento tras manipulación reciente de sonda de gastrostomía.

Palabras clave: Signo de Chilaiditi, Diafragma, Colon.

Abstract

The interposition of a segment of the bowel (usually hepatic flexure of the colon) between the liver and the diaphragm is called Chilaiditi's sign and is defined as a syndrome when it is associated with clinical symptoms such as abdominal pain or constipation¹. It is essential to recognize the radiological image and make a proper differential diagnosis to discard more serious diseases that can mimic this disease. This study describes a case of

Chilaiditi's sign in a patient with mental retardation and constipation after having recently undergone an intervention with a gastrostomy tube.

Palabras clave: Chilaiditi's sign, Diaphragm, Colon.

Cuerpo

Mujer de 39 años con retraso psicomotor severo por meningitis en la infancia y estreñimiento crónico que acudió a la Unidad de Día de Medicina Interna para recambio rutinario de sonda de gastrostomía. Una hora después, tras administrar 50 ml de alimentación enteral a través de la misma comenzó de forma brusca con cuadro de malestar general, distensión abdominal, diaforesis profusa y inquietud psicomotriz. Se trasladó al Servicio de Urgencias Hospitalarias para valoración. En la exploración física presentaba defensa abdominal y abolición de ruidos hidroaéreos por lo que se solicitó radiografía simple de abdomen en decúbito lateral izquierdo con rayo horizontal en la que se objetivó una imagen de densidad aire entre el hemidiafragma derecho y el hígado (Figura 1, izquierda). Ante la sospecha de neumoperitoneo, se solicitó una TAC abdominal urgente que lo descartó y que fue informado como interposición del ángulo hepático del colon entre la pared abdominal y el hígado o signo de Chilaiditi (Figura 1, derecha). Además, se apreció protrusión del globo de la sonda de gastronomía sobre la pared anterior de la cavidad gástrica quedando fuera de ella y se demostró el paso de contraste yodado hidrosoluble a la cavidad abdominal tras su administración a través del tubo de alimentación, lo que había provocado una peritonitis química por extravasación a la cavidad abdominal de la

CORRESPONDENCIA

José Gómez Rubio
jogoru1@hotmail.com

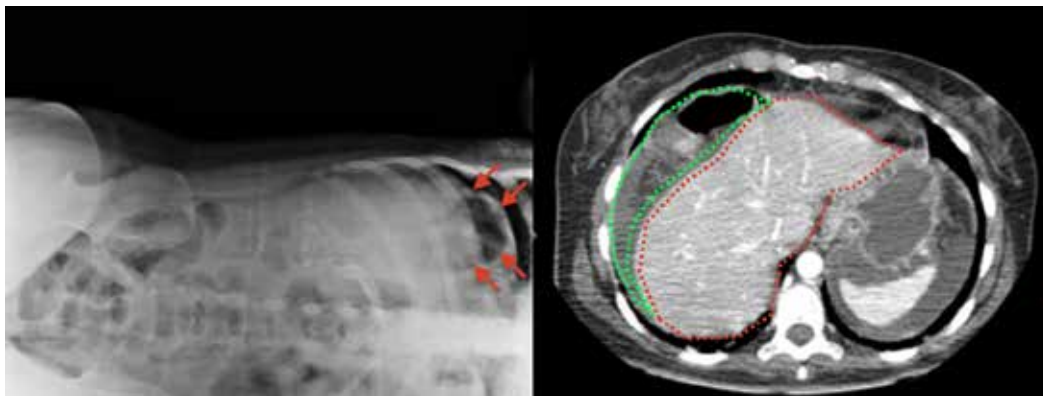


Figura 1

Izquierda: radiografía simple de abdomen en decúbito lateral con rayo horizontal con imagen de densidad aire entre hemidiafragma derecho e hígado (flechas rojas). Derecha: corte axial de TAC de abdomen con contraste que muestra interposición del ángulo hepático del colon (línea de puntos verdes) entre hígado (línea de puntos rojos) y pared abdominal.

alimentación enteral. Se procedió a abordaje quirúrgico urgente con realización de laparotomía, limpieza de cavidad y recambio de sonda de gastrostomía. La evolución postquirúrgica de la paciente fue favorable, siendo dada de alta una semana después. Se realizó una TAC de abdomen de control al mes que no mostraba signo de Chilaiditi.

Se denomina signo de Chilaiditi a la alteración anatómica consistente en la interposición de una parte del colon, generalmente derecho o transverso, entre el hígado y el hemidiafragma derecho, de forma temporal o permanente¹. Habitualmente es un hallazgo radiológico incidental en pacientes asintomáticos estudiados por otra causa. Se define como síndrome de Chilaiditis a la asociación del signo radiológico con manifestaciones clínicas abdominales². Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal cólico, distensión abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento y, en raras ocasiones, puede producir tos, disnea o dolor pleurítico^{2,4}.

Este signo fue descrito por primera vez por en 1865 por Cantini y fue el radiólogo vienés Demetrius Chilaiditi, en 1910, quien acuñó el nombre tras su hallazgo en 3 pacientes asintomáticos, denominándolo "hepaptosis"⁵. Es una entidad rara, y más aún la presentación sindrómica, con una incidencia de 0,02-0,2% en estudios radiológicos realizados por cualquier motivo y con un predominio en varones (relación varón:mujer 4:1) y en mayores de 65 años^{4, 5, 7}. El signo de Chilaiditi aparece con más frecuencia en sujetos que presentan un aumento de la presión intrabdominal (tercer trimestre del embarazo, EPOC, cirrosis)^{5, 7}. Además se ha demostrado la relación existente con entidades como el retraso mental, esquizofrenia, ectopía renal, síndrome de Cushing y síndrome de Ehlers Danlos⁸.

Se han descrito tres formas de interposición hepatodiafragmática posibles¹:

- Interposición del colon transverso y/o intestino delgado en el espacio subfrénico anterior derecho. Es la forma clásica descrita por Chilaiditi y la descrita en nuestra paciente.
- Interposición del colon o estómago en el espacio extraperitoneal derecho.

- Interposición del colon transverso en el espacio subfrénico posterior derecho.

La etiología es multifactorial, siendo el factor predisponente más frecuente el estreñimiento crónico⁵. Otras causas son las alteraciones anatómicas (elongación colónica congénita, mal rotación o malfijación intestinal), parálisis del nervio frénico, adherencias (congénitas o adquiridas), eventración diafragmática, aerofagia y diversas situaciones quirúrgicas como vólvulos y obstrucción intestinal⁷.

Es primordial que el médico reconozca la imagen radiológica y realice un adecuado diagnóstico diferencial con otras entidades con expresión radiográfica similar como son: neumoperitoneo, hernia diafragmática, absceso subfrénico, neumatosis intestinal, quiste hidatídico, tumores hepáticos, etc^{7,9}. Una forma de diferenciarlo del aire libre intraperitoneal es mediante la visualización de las haustras intestinales en su interior. No obstante, en caso de duda, se pueden emplear otras técnicas como la ecografía abdominal y la tomografía computarizada para completar el estudio^{1,9}.

El tratamiento del síndrome es conservador en la mayoría de casos (analgesia y recomendaciones higiénico-dietéticas) salvo que se produzca una complicación intrabdominal que requiera abordaje quirúrgico urgente^{7, 8, 10}.

Tras una revisión de la literatura, no se ha descrito hasta la fecha ningún caso de signo de Chilaiditi secundario a peritonitis química por extravasación de alimentación enteral por sonda de gastrostomía. Como se resalta anteriormente, es fundamental saber diferenciar este signo de entidades más graves que pueden poner en peligro la vida del paciente, como el neumoperitoneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gil Díaz MJ, Murillo Gómez M, Jiménez González P. Signo y síndrome de Chilaiditi: entidades a tener en cuenta. *Semergen*. 2011;37:267-269.
2. Chen SY, Liu CT, Tsai YC, Lin CH. Sigmoid volvulus associated Chilaiditi's syndrome. *Rev Esp Enf Dig*. 2007;99:476-483.
3. Gallego Soriano MJ. Síndrome de Chilaiditi. Revisión a propósito de un caso. *Rev Esp Enf Digest*. 1983;63:66-71
4. Prieto Díaz Chávez E. Síndrome de Chilaiditi como un problema de decisión quirúrgica: reporte de un caso y revisión de literatura. *Cir Gen*. 2007;29:294-296.
5. Alcocer Pérez C, Carod Benedico E, Sanz Martínez D. El síndrome de Chilaiditi en el diagnóstico diferencial del cólico renal. *MEDIFAM*. 2003;13:41-44.
6. Somolinos Pérez S, Díaz Segué R, Arruga Mombiola C. Varón de 91 años con tos persistente y síndrome de Chilaiditi. *FMC Form Med Contin Aten Prim*. 2005;12:273-276.
7. Flores N, Ingar C, Sánchez J, Fernández J, Lazarte C, Málaga J, et al. The Chilaiditi syndrome and associated volvulus of the transverse colon. *Rev Gastroenterol Peru*. 2005;25:279-284.
8. Iparraguirre Azcona M, Guevara Linares X, Alarcón Alarcón T, González Montalvo JI. El signo de Chilaiditi como hallazgo casual en un paciente en estudio por deterioro cognitivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:293-296
9. Van Everdingen KJ, Feldberg MA. Diagnostic image Chilaiditi syndrome. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001;145:20-26.
10. Saber AA, Boros MJ. Chilaiditi's syndrome: what should every surge on know? *Am Surg*. 2005;71:261-266.

HEMANGIOMA HEPÁTICO GIGANTE. HALLAZGOS EN ECOGRAFÍA Y TC.

G. López-Martín, Y. Núñez-Delgado, M.P. Gómez-Angulo Montero

Hospital de Poniente, El Ejido. Almería.

Resumen

El hemangioma cavernoso es la lesión hepática benigna más común, con una prevalencia del 20% en la población general³, y más común en el sexo femenino (6:1)⁶. Los hemangiomas gigantes representan una minoría de éstas masas y son considerados atípicos². El hemangioma gigante es aquel cuyo tamaño supera los 5 cm de diámetro, pudiendo superar los 20 cm. El aumento de tamaño del hígado y las molestias abdominales suelen estar presentes en estos pacientes, siendo el riesgo de complicaciones 4-20% mayor en los hemangiomas gigantes que en los de menor tamaño⁶. Los hemangiomas cavernosos típicos tienen un comportamiento característico en las pruebas de imagen, lo que permite el diagnóstico de los mismos. Los hemangiomas gigantes son heterogéneos tanto en ecografía como en TC sin contraste intravenoso, y muestran variación en el patrón de captación en fases venosa y tardía, respecto a los hemangiomas típicos.

Palabras clave: Hemangioma gigante, lesiones hepáticas, ecografía, TC.

CORRESPONDENCIA

Gádor López Martín
gadieitor@gmail.com

Abstract

Cavernous hemangioma is the most common benign liver injury, with a prevalence of 20% in the general population³, and more common in females (6:1)⁶. Giant hemangiomas represent a minority of these masses and are considered atypical². Giant hemangiomas are those whose size is larger than 5 cm in diameter and can be larger than 20 cm. The enlargement of the liver and abdominal pain are usual symptoms in these patients, and the risk of complications is 4-20% higher in giant hemangiomas than in those of with a smaller size⁶. Typical cavernous hemangiomas have a characteristic behavior in imaging, allowing their diagnosis. Giant hemangiomas are heterogeneous both in ultrasound and CT without intravenous contrast, and show variation in the pattern of uptake in venous and late phases, from typical hemangiomas.

Keywords: Giant hemangioma, liver lesions, ultrasound, CT.

Cuerpo

Mujer 69 años que se encuentra ingresada para intervención de cistocele. Se interconsulta al servicio de Medicina Interna por presencia de pancitopenia, probablemente por consumo de metamizol, ya que esta se resuelve una vez suspendido dicho fármaco. Se le solicita ecografía abdominal por estudio de pancitopenia. En la ecografía se objetiva hepatomegalia, con hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo, y gran masa de

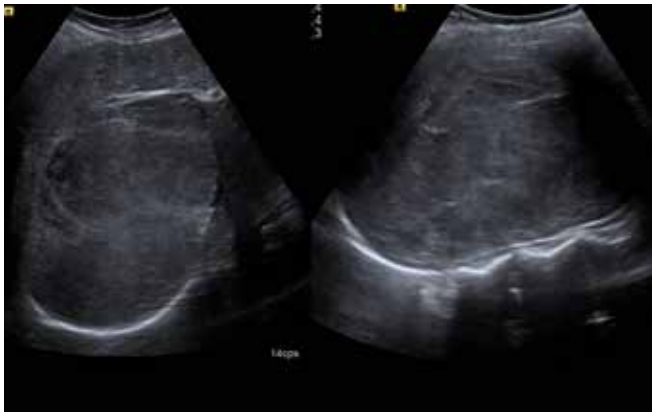


Figura 1 Imagen ecográfica, que muestra lesión sólida de gran tamaño en lóbulo hepático derecho, con ecoestructura heterogénea.



Figura 3 Imagen axial de TC con contraste iv en fase arterial. La masa en lóbulo hepático derecho muestra una captación nodular periférica del material de contraste.



Figura 2 Imagen axial de TC sin contraste iv. Gran masa en lóbulo hepático derecho, hipodensa respecto al parénquima hepático, con áreas centrales de menor atenuación.

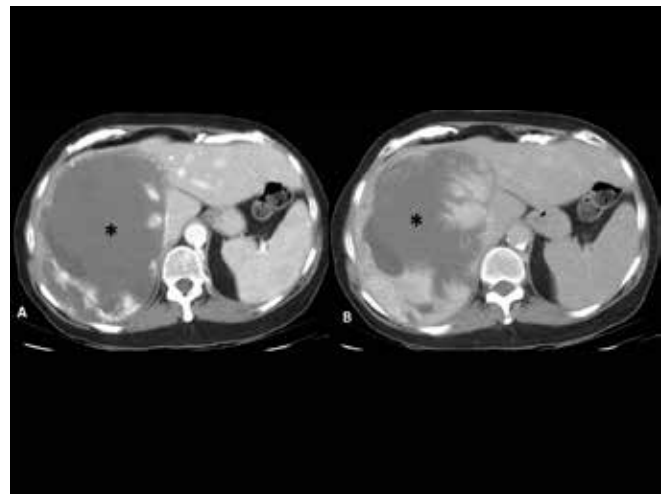


Figura 4 Imagen axial de TC con contraste iv en fase venosa (A) y tardía (B). Se observa un realce progresivo centrípeto, con área central hipodenuante persistente (*), compatible con área de cicatriz central.

ecoestructura heterogénea, que ocupa la práctica totalidad del lóbulo hepático derecho (Figura 1). Ante los hallazgos ecográficos se realiza TC, donde se confirma la presencia de una masa intrahepática de aproximadamente 17 x 12 cm en el plano axial, de densidad heterogénea en el estudio sin contraste (Figura 2), con captación de contraste periférica nodular en la adquisición en fase arterial (Figura 3), y un realce centrípeto progresivo en las fases venosa y tardía (Figura 4), sin objetivar el completo relleno de la lesión por material de contraste, que muestra área central hipodenuante, en relación con área de cicatriz central. Siendo estos hallazgos compatibles con hemangioma cavernoso gigante intrahepático.

Dado que la paciente no presenta sintomatología en relación con los hallazgos descritos, se realiza tratamiento conservador y controles ecográficos periódicos.

El hemangioma cavernoso es el tumor primario hepático más frecuente, siendo la lesión benigna hepática más común. La

prevalencia de estas lesiones en la población general es del 20%, siendo mayor en el sexo femenino, con un ratio aproximado 6:1.

El hemangioma cavernoso gigante es una minoría de los hemangiomas hepáticos, siendo éstos aquellos que tienen un tamaño mayor de 5 cm, pudiendo llegar a superar los 20 cm¹.

La causa de los hemangiomas hepáticos es incierta. Algunos estudios apuntan que las hormonas femeninas (tanto endógenas como exógenas) juegan un importante papel en su patogénesis y crecimiento⁵. Estas lesiones están asociadas a múltiples enfermedades (enfermedad de Klippel-Trenaunay-Weber, enfermedad de Osler-Rendu-Weber y enfermedad de von Hippel-Lindau)¹.

Los hemangiomas hepáticos tienen unos hallazgos en imagen característicos y patognomónicos, por lo que el diagnóstico mediante técnicas de imagen es fiable en aquellos que muestren un comportamiento típico. El diagnóstico diferencial incluye

quistes, abscesos, metástasis hipervasculares, adenoma hepático, carcinoma hepatocelular, colangiocarcinoma intrahepático o hiperplasia nodular focal.

En la mayoría de los casos las lesiones son únicas y de pequeño tamaño, y pueden no causar síntomas, siendo generalmente hallazgos incidentales en estudios de imagen por otras causas. En el caso de lesiones de gran tamaño, pueden aparecer síntomas como molestias abdominales en cuadrante superior derecho, dolor o sensación de ocupación. También pueden aparecer síntomas secundarios a efecto de masa sobre órganos y estructuras adyacentes, como la vía biliar, causando dilatación de la misma, o la vena cava inferior⁴. En ausencia de complicaciones el examen físico y la analítica son normales.

No existe riesgo de degeneración maligna; si bien los hemangiomas cavernosos gigantes presentan un aumento del riesgo de complicaciones (4-20%), entre las cuales se encuentran la trombosis, el infarto, el sangrado intralesional, la calcificación, y raramente, la esclerosis, así como hemorragia intraperitoneal^{3, 6}. Por tanto, la realización de ecografía de forma periódica para el seguimiento de pacientes con hemangiomas está indicada.

El comportamiento típico en ecografía es de una lesión menor de 3 cm, hiperecogénica, homogénea, con márgenes bien definidos y refuerzo acústico posterior. En TC los hallazgos típicos son de una lesión hipoatenuante en el estudio sin contraste iv, mostrando un realce nodular periférico tras la introducción de CIV en la fase arterial y un relleno centrípeto progresivamente uniforme en fase venosa. El realce persiste en fases tardías.

Los hemangiomas de mayor tamaño (hemangioma gigante > 5 cm) son heterogéneos en ecografía. En el TC sin CIV son lesiones hipoatenuantes heterogéneas, con gran área central de menor atenuación; tras la administración de CIV se observa el realce nodular periférico, sin embargo, durante la fase venosa y tardía, el realce centrípeto progresivo no completa el relleno de la lesión. Este comportamiento del hemangioma cavernoso gigante es debido a que dichas lesiones suelen contener una cicatriz fibrosa central hipoecoica en estudio con ultrasonidos e hipodensa en TC, que no capta contraste.

El tratamiento de estas lesiones suele ser conservador. Los hemangiomas gigantes pueden requerir manejo invasivo en pacientes con síntomas o complicaciones (embolización, radiofrecuencia e interferón en pacientes pediátricos). El tratamiento quirúrgico incluye resección hepática, enucleación, ligadura de la arteria hepática o trasplante hepático³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anderson S W, Kruskal J P, Kane R A. Bening Hepatic Tumors and Iatrogenic Pseudotumors. *Radiographics* 2009; 29: 211-229.
2. Prasanna P M, Fredericks S E, Winn S S, Christman R A. Giant Cavernous Hemangioma. *Radiographics* 2010; 30: 1139-1144.
3. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme M-P, Denys A, Terris B, Menu Y. Imaging of Atypical Hemangiomas of the Liver with Pathologic Correlation. *Radiographics* 2000; 20: 379-397.
4. Coumbaras M, Wendum D, Monnier-Cholley L, Dahan H, Tubiana J M, Arrivé L. CT and MR Imaging Features of Pathologically Proven Atypical Giant Hemangiomas of the Liver. *AJR* 2002; 179: 1457-1463.
5. Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A, Shirin H. Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* 2004; 53: 1352-1355.
6. Prieto Del Rey M J, Martín Martínez J, Puig Domingo J, Gil Bello D. Evolución atípica del hemangioma hepático: A propósito de dos casos. *Radiología* 2011; 53: 261-265.
7. Bree R L, Schwab R E, Glazer G M, Fink-Bennett D. The varied appearances of hepatic cavernous hemangiomas with sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging and scintigraphy. *Radiographics* 1987; 7: 1153-1175.

GRANULOMA ANULAR DISEMINADO Y ENFERMEDAD DE CROHN: UNA RARA ASOCIACIÓN.

M.J Carrillo-Ramos, R. Beltrán-Castaño, B. Maldonado-Pérez, L. Castro-Laria

Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Palabras clave: granuloma, enfermedad de crohn, adalimumab.

Keywords: granuloma annulare, Crohn's disease, adalimumab.

Sr. Director:

Un alto porcentaje de pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) presentan una o varias manifestaciones extraintestinales en el curso de su enfermedad. Las más frecuentes incluyen enfermedades reumatológicas, dermatológicas, oftalmológicas y hepatobiliares.

Las manifestaciones cutáneomucosas se observan hasta en un 15% de los pacientes con Enfermedad de Crohn (EC), siendo el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso las más frecuentes.

CORRESPONDENCIA

María Jesús Carrillo Ramos
mjcr34@hotmail.com

Caso Clínico

Mujer de 42 años con granuloma anular diseminado (GA) en manos, piernas y región interescapular, diagnosticado en 2001 mediante biopsia cutánea (Figuras 1 y 2). La paciente había recibido tratamiento con corticoides, dapsona, ciclos de PUVA y ciclosporina sin respuesta.



Figura 1
Granuloma anular en miembros inferiores.



Figura 2
Granuloma anular en miembros inferiores.

Seis años tras el diagnóstico comenzó con dolor abdominal asociado a aumento del número de deposiciones, así como pérdida de peso. Por este motivo se solicitó un estudio completo analítico que mostró aumento de los reactantes de fase aguda, por lo que se realizó una colonoscopia.

En el estudio se observó a nivel de sigma y ciego una mucosa edematosa, eritematosa con aftas milimétricas, no pudiendo franquear la válvula ileocecal. La histología fue compatible con EC activa moderada.

Se realizó un tránsito intestinal en el que se apreció un segmento de 12 centímetros de íleon distal con disminución del calibre de su luz, sin dilatación preestenótica. La paciente fue diagnosticada de EC ileocolónica con patrón estenosante (A2L3B2) e inició tratamiento con corticoides orales sin respuesta, persistiendo con diarrea y empeoramiento de su GA. Dada la corticorrefractariedad se decidió inicio de tratamiento inmunosupresor con azatioprina.

A pesar del uso de tiopurinas, no presentó mejoría clínica, por lo que ante esta evolución comenzó tratamiento biológico con un anti-TNF: adalimumab. Tras la inducción con 160mg seguido de 80mg a las dos semanas, la paciente consiguió mejoría tanto de su EC como de las lesiones dérmicas, por lo que continuó con 40mg cada dos semanas de mantenimiento, persistiendo en remisión.

Discusión

El GA diseminado es una dermatosis benigna, autolimitada, caracterizada por la presencia de pápulas o nódulos eritematosos-violáceos con disposición anular localizados o diseminados típicamente en la superficie extensora de las manos, brazos, piernas y pies. El diagnóstico confirmatorio se realiza mediante una biopsia de la piel en la que se observan granulomas en empalizada, degeneración del colágeno, mucina e infiltrado linfocitario¹.

Su etiopatogenia es desconocida, aunque se ha postulado su posible relación con factores genéticos (HLA-BW35; HLA-A29), infecciones virales (VEB, VIH, VZV, VHC), sarcoidosis, diabetes mellitus, tiroiditis autoinmune o enfermedades oncológicas (Linfoma Hodking, cáncer de mama o próstata). Curiosamente se han descrito casos de este tipo de lesiones en pacientes tratados con anti-TNF, que desaparecían tras su suspensión^{2,3}.

El GA diseminado no ha sido establecido como manifestación extraintestinal de la EI. Hay descritos en la literatura pocos casos de pacientes con EI asociada a este tipo de lesiones^{4,5} y tan sólo un caso de EC y GA con respuesta a terapia biológica⁵.

A pesar de esto, por lo descrito, creemos que habría que tener en cuenta esta probable asociación entre estas dos entidades, pudiendo preceder una a la otra y presentando un curso clínico paralelo, por lo que el control de la actividad de la enfermedad luminal resulta fundamental en la mejoría del GA^{6,9}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thornsberry LA, English JC. Etiology, diagnosis and therapeutic management of granuloma annulare: an update. *Am J Clin Dermatol* 2013; 14: 279-90.
2. Voulgari PV, Markatseli TE, Exarchou SA, Zioga A, Drosos AA. Granuloma annulare induced by anti-tumour necrosis factor therapy. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 567-70.
3. Ratnarathorn M, Raychaudhuri SP, Naguwa S. Disseminated granuloma annulare: a cutaneous adverse effect of anti-TNF agents. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 752-4.
4. Tresh A, Evans A, Morley S. Disseminated granuloma annulare associated with ulcerative colitis. *The Internet Journal of Dermatology* 2006; 5: 2.
5. Fanning SB, Chapman G, Menguy R. Education and imaging. Gastrointestinal: Improvement of granuloma annulare with anti-tumour necrosis factor alpha therapy for Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 215.
6. Hertl MS, Haendle I, Schuler G, Hertl M. Rapid improvement of recalcitrant disseminated granuloma annulare upon treatment with the tumour necrosis factor-alpha inhibitor, infliximab. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 552-5.
7. Rosmarin D, LaRaia A, Schlauder S, Gottlieb Ab. Successful treatment of disseminated granuloma annulare with adalimumab. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 169-71.
8. Murdaca G, Colombo BM, Barabino G, Caiti M, Cagnati P, Puppo F. Anti-tumor necrosis factor- α treatment with infliximab for disseminated granuloma annulare. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 437-9.
9. Werchau S, Enk A, Hartmann M. Generalized interstitial granuloma annulare response to adalimumab. *Int J Dermatol* 2010; 49: 457-60.