

# RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

## 01 ORIGINALES

### P. 391

- Evaluación de los pacientes con reflujo gastroesofágico (ERGE) previamente al tratamiento mediante funduplicatura.

M.C. García-Gavilán, E. Soria-López, J. Hinojosa-Guadix, J.M. Navarro-Jarabo, N. Gándara-Adán, J. Bercedo- Martínez, F. Rivas-Ruiz, A. Pérez-Aísa

## 02 REVISIONES TEMÁTICAS

### P. 402

- Infección por Clostridium Difficile.

E. Soria-López, A. Pérez-Aísa

### P. 411

- Incorporación de fármacos biosimilares al manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

A. Hernández-Martínez

## 03 CASOS CLÍNICOS

### P. 417

- Isquemia gástrica fulminante secundaria a shock séptico de origen biliar.

A. Correia-Varela-Almeida, H. Pallarés-Manrique, J.M. Vázquez-Morón, F.M. Jiménez-Macías, M. Ramos-Lora

### P. 420

- Endometriosis de colon: diagnóstico poco frecuente durante el estudio por rectorragia.

R.M. Gálvez-Fernández, L. Araque-de los Riscos, F. Morales-Alcázar

### P. 422

- Hemoperitoneo por sangrado de variz perivesicular en paciente cirrótico con trombosis portal: a propósito de un caso.

E. Soria-López, A.M. Moreno-García, J. Hinojosa-Guadix, J.M. Navarro-Jarabo, J.M. Rosales-Zábal, A.M. Sánchez-Cantos

## 04 IMAGEN DEL MES

### P. 426

- Diagnóstico endoscópico de un divertículo epifrénico de gran tamaño.

M.C. García-Gavilán, R. Gálvez-Fernández, E. Soria-López, A. Sánchez-Cantos

## 05 CARTA AL DIRECTOR

### P. 429

- Perforación intestinal como debut de linfoma no Hodgkin.

A. Selfa-Muñoz, S.F. Calzado-Baeza, M. de la Sierra Rosúa-Amo



ÓRGANO OFICIAL DE LA  
SOCIEDAD ANDALUZA DE  
PATOLOGÍA DIGESTIVA

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



# Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 38 • Número 6  
NOVIEMBRE - DICIEMBRE 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](mailto:sulime@sulime.net)  
Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

## ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

### DIRECTOR

J. Romero Vázquez

### DIRECTOR ADJUNTO

Á. Pérez Aísa

### SUBDIRECTORES

J.G. Martínez Cara

J.F. Suárez Crespo

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

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

J.M. Pérez Pozo  
J.J. Puente Gutiérrez  
P. Rendón Unceta  
D. Sánchez Capilla

### COMITÉ DE REDACCIÓN

V.M. Aguilar Urbano  
J. Ampuero Herrojo  
E. Baeyens Cabrera  
J.M. Benítez Cantero  
E. Domínguez-Adame Lanuza  
J.L. Domínguez Jiménez  
M. Estévez Escobar  
E. Fraga Rivas  
V. García Sánchez  
I. Grilo Bensusan  
E.M. Iglesias Flores  
E. Leo Carnerero

M. Macías Rodríguez  
S. Morales Conde  
J.M. Navarro Jarabo  
C. Ortiz Moyano  
F. Padilla Ávila  
M. Ramos Lora  
E. Redondo Cerezo  
J.P. Roldán Aviña  
M.J. Soria de la Cruz  
M. Tercero Lozano  
J.M. Vázquez Morón

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

#### PRESIDENTE

M. Valenzuela Barranco

#### SECRETARIO

F. J. Romero Vázquez

#### VICEPRESIDENTE

M. Romero Gómez

#### TESORERO

F. Argüelles Arias

#### VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA ORIENTAL

M. Ramos Lora

#### DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

F. J. Romero Vázquez

#### VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA OCCIDENTAL

A. Sánchez Yagüe

#### 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](mailto:sulime@sulime.net) o [RAPDonline@sapd.es](mailto:RAPDonline@sapd.es), para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

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

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

### A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

250 palabras y debería estar estructurado en:

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

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados:

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

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

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

-Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.

3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

4º Agradecimientos.

5º Pies de figuras.

6º Tablas y Figuras de texto.

7º Opcional, un resumen en español (opcional también en inglés) con una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.

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

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

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

especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Sesiones clínicas y Anatomoclínicas, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Tipo de colaboración: sesión Clínica o sesión Anatomoclínica.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Texto A: Con la Exposición del clínico ponente del caso clínico, en la que se podrá intercalar la intervención de otros especialistas participantes.

3º Texto B: Con la Exposición del clínico ponente del diagnóstico diferencial y su juicio clínico final.

4º Texto C: Con la Exposición por parte del clínico o del especialista correspondiente del dato diagnóstico fundamental (modelo Sesión Clínica), o del Patólogo de los resultados morfológicos definitivos (Modelo Sesión Anatomoclínica).

5º Imágenes: Las imágenes irán intercaladas en el texto de cada uno de los participantes.

6º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

9º Opcional un resumen de la discusión suscitada después del diagnóstico definitivo final.

**Casos Clínicos:** Los manuscritos incluidos en esta sección incluirán 1-5 casos clínicos, que por lo infrecuente, lo inusual de su comportamiento clínico, o por aportar alguna novedad diagnóstica, o terapéutica, merezcan ser comunicados.

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

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

-Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

- 2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 3º Descripción del caso clínico.
- 4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Agradecimientos.
- 7º Pies de figuras.
- 8º Tablas y Figuras de texto.

**Imágenes del mes:** Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos, según la preferencia de los autores.

- Formato A. Imágenes con valor formativo: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, que contribuyan a la formación de postgrado y que por tanto merezcan mostrarse por su peculiaridad, o por representar un ejemplo característico.

- Formato B. Imágenes claves para un diagnóstico: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, junto a una historia clínica resumida, que planteen la posible resolución diagnóstica final. Esta se presentará en un apartado diferente en el mismo número de la revista.

La extensión de los textos en la sección de Imágenes del Mes no debe ser superior a 1 página, en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas, en el comentario de la imagen (Formato A) o en la resolución diagnóstica del caso (Formato B). No obstante, el método de edición de la RAPDonline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 3 autores, excepto en casos concretos y razonados.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Imagen del Mes, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Descripción de la imagen.
- 3º Comentarios a la imagen.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Pies de figuras.

**Artículos comentados:** Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología. En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad, a cargo de grupos de uno o más autores designados entre los miembros de la SAPD. El comentario sobre un trabajo novedoso publicado, por parte de cualquier otro miembro de la SAPD, será favorablemente considerado por el Comité editorial, como una contribución valiosa.

La extensión de los textos en la sección de Artículos Comentados no debe ser superior a 10 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y, salvo excepciones, sólo se considera la inserción de tablas que ayuden a entender los contenidos. El número de autores dependerá de los que hayan participado en la elaboración de la sección.

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 3º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

**Cartas al Director:** Esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPDonline. En esta sección se pueden incluir también comentarios de orden más general, estableciendo hipótesis y sugerencias propias de los autores, dentro del ámbito científico de la Gastroenterología. La extensión de los textos en esta sección de Cartas al Director no debe ser superior a 2 páginas, incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Carta al Director, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Texto del manuscrito.
- 2º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

## **B) Normas comunes y otros documentos de apoyo**

Se refiere al conjunto de normas obligatorias, tanto para la uniformidad en la presentación de manuscritos, como para el cumplimiento de las normas legales vigentes. En general el estilo de los manuscritos debe seguir las pautas establecidas en el acuerdo de Vancouver recogido en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (<http://www.ICMJE.org>).

### **Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:**

- Unidades. Los parámetros bioquímicos y hematológicos se expresarán en Unidades Internacionales (SI), excepto la hemoglobina que se expresará en g/dL. Las medidas de longitud, altura y peso se expresarán en unidades del Sistema Métrico decimal y las temperaturas en grados centígrados. La presión arterial se medirá en milímetros de mercurio.

Existe un programa de ayuda para la conversión de unidades no internacionales (no-SI), en unidades internacionales (SI) (<http://www.techexpo.com/techdata/techcntr.html>).

- Nombres genéricos. Deben utilizarse los nombres genéricos de los medicamentos, los instrumentos y herramientas clínicas y los programas informáticos. Cuando una marca comercial sea sujeto de investigación, se incluirá el nombre comercial y el nombre del fabricante, la ciudad y el país, entre paréntesis, la primera vez que se mencione el nombre genérico en la sección de Métodos.

- Abreviaturas. Las abreviaturas deben evitarse, pero si tiene que ser empleadas, para no repetir nombres técnicos largos, debe aparecer la palabra completa la primera vez en el texto, seguida de la abreviatura entre paréntesis, que ya será empleada en el manuscrito.

**Referencias bibliográficas:** Las referencias bibliográficas se presentarán según el orden de aparición en el manuscrito, asignándosele un número correlativo, que aparecerá en el sitio adecuado en el texto, entre paréntesis. Esa numeración se mantendrá y servirá para ordenar la relación de todas las referencias al final del manuscrito, como texto normal y nunca como nota a pie de página. Las comunicaciones personales y los datos no publicados, no se incluirán en el listado final de las referencias bibliográficas, aunque se mencionarán en el sitio adecuado del texto, entre paréntesis, como corresponda, esto es, comunicación personal, o datos no publicados. Cuando la cita bibliográfica incluya más de 6 autores, se citarán los 6 primeros, seguido este último autor de la abreviatura et al.

El estilo de las referencias bibliográficas dependerá del tipo y formato de la fuente citada:

- Artículo de una revista médica:

Los nombres de la revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo del Index Medicus/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals?itool=sidebar>).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Libros:

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

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

- Capítulo de un libro:

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

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

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión:

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

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

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

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

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

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

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

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1\_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asocia-

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

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

- Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:

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

- Videos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Otros documentos y normas éticas:**

- Investigación en seres humanos:

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

- Investigación en animales:

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

- Ensayos clínicos controlados:

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:

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

- Protección de datos:

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

# Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento  
de la ERGE EFICACES



## EN GASTROPROTECCIÓN

- **Opiren®** es EFICAZ EN LA CICATRIZACIÓN de la úlcera gástrica.<sup>1</sup>
- **Opiren®** REDUCE LA RECAÍDA de los síntomas y úlceras inducidas por AINE.<sup>2,3</sup>

## EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 15 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 15 mg contiene 15 mg de lactosa y 4,5 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Cada comprimido bucodispersable contiene 30 mg de lansoprazol. Excipiente(s): Cada comprimido bucodispersable de 30 mg contiene 30 mg de lactosa y 9,0 mg de aspartamo. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "15" en una de las caras. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: Comprimidos bucodispersables, redondos, planos, biselados, de color blanco a blanco amarillento, moteados con microgránulos con cubierta gastroresistente de color naranja a marrón oscuro, con la marca "30" en una de las caras. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1 Indicaciones terapéuticas** • Tratamiento de la úlcera duodenal y gástrica • Tratamiento de la esofagitis por reflujo • Profilaxis de la esofagitis por reflujo • Erradicación de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), en combinación con los antibióticos apropiados para el tratamiento de úlceras asociadas a *H. pylori* Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs • Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (ver sección 4.2) que requieran tratamiento continuo • Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico • Síndrome de Zollinger-Ellison **4.2. Posología y forma de administración** Para alcanzar un efecto óptimo, OPIREN debe administrarse una vez al día por la mañana, excepto cuando se utiliza para la erradicación de *H. pylori*, que debe administrarse dos veces al día: una por la mañana y otra por la noche. OPIREN debe tomarse al menos 30 minutos antes de las comidas (ver sección 5.2). OPIREN tiene sabor a fresa; debe colocarse sobre la lengua y chuparse despacio. El comprimido se dispersa rápidamente en la boca, liberando los microgránulos gastroresistentes que se tragan con la saliva del paciente. De forma alternativa, el comprimido también puede tragarse entero acompañado de agua. Los comprimidos bucodispersables pueden dispersarse en una pequeña cantidad de agua y administrarse mediante sonda nasogástrica o jeringa oral. **Tratamiento de la úlcera duodenal:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 2 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 2 semanas más. **Tratamiento de la úlcera gástrica:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. Habitualmente, la úlcera remite en 4 semanas; sin embargo, en los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, debe continuarse con el medicamento a la misma dosis durante 4 semanas más. **Esofagitis por reflujo:** La dosis recomendada es de 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados en este plazo, el tratamiento puede continuarse a la misma dosis durante 4 semanas más. **Profilaxis de la esofagitis por reflujo:** 15 mg una vez al día. La dosis puede aumentarse hasta 30 mg una vez al día, según se considere necesario. **Erradicación de *Helicobacter pylori*:** Al seleccionar un tratamiento combinado apropiado deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales locales relativas a resistencia bacteriana, duración del tratamiento (suele ser de 7 días, pero en ocasiones se prolonga hasta 14 días) y uso correcto de los agentes antibacterianos. La dosis recomendada es de 30 mg de OPIREN dos veces al día durante 7 días, con una de las siguientes combinaciones: 250–500 mg de claritromicina dos veces al día + 1 g de amoxicilina dos veces al día 250 mg de claritromicina dos veces al día + 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Los resultados de erradicación de *H. pylori* obtenidos al asociar la claritromicina a amoxicilina o metronidazol dan lugar a tasas de hasta un 90%, cuando se utiliza en combinación con OPIREN. Seis meses después de finalizar con éxito el tratamiento de erradicación, el riesgo de reinfección es bajo y, en consecuencia, las recidivas son poco probables. También se ha estudiado una pauta posológica de 30 mg de lansoprazol dos veces al día, 1 g de amoxicilina dos veces al día y 400–500 mg de metronidazol dos veces al día. Con esta combinación se observaron tasas de erradicación más bajas que en las pautas que incluyen claritromicina. Puede ser adecuada para aquellos pacientes que no pueden tomar claritromicina como parte de un tratamiento de erradicación, cuando las tasas de resistencia local a metronidazol son bajas. **Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas a AINEs** en pacientes que requieran tratamiento continuo con AINEs: 30 mg una vez al día durante 4 semanas. En los pacientes que no estén completamente curados, el tratamiento puede continuarse durante 4 semanas más. En los pacientes de riesgo o con úlceras que son difíciles de curar, deberá plantearse un tratamiento más prolongado y/o una dosis más alta. **Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINEs en pacientes de riesgo (mayores de 65 años de edad o con antecedentes de úlcera gástrica o duodenal) que requieran tratamiento prolongado con AINEs:** 15 mg una vez al día. Si el tratamiento fracasa, debe emplearse la dosis de 30 mg una vez al día. **Enfermedad sintomática por reflujo gastro-esofágico:** La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg al día. El alivio de los síntomas se obtiene rápidamente. Debe considerarse el ajuste individual de la dosis. Si los síntomas no se alivian en un plazo de 4 semanas con una dosis diaria de 30 mg, se recomiendan exámenes adicionales. **Síndrome de Zollinger-Ellison:** La dosis inicial recomendada es de 60 mg una vez al día. La dosis debe ajustarse individualmente y el tratamiento debe continuarse durante el tiempo que sea necesario. Se han empleado dosis diarias de hasta 180 mg. Si la dosis diaria requerida es superior a 120 mg, debe administrarse en dos dosis fraccionadas. **Trastorno de la función hepática o renal:** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben someterse a revisión periódica y se recomienda una reducción del 50% de la dosis diaria (ver secciones 4.4 y 5.2). Ancianos: Debido a una eliminación disminuida de lansoprazol en las personas de edad avanzada, puede ser necesario un ajuste de la dosis según las necesidades individuales. La dosis diaria para los ancianos no debe ser superior a 30 mg, a menos que existan razones clínicas importantes. Niños: OPIREN no está recomendado para su uso en niños debido a que la experiencia clínica en esta población es limitada (ver también sección 5.2). No debe utilizarse en niños menores de un año de edad debido a que los datos disponibles no han mostrado efectos beneficiosos en el tratamiento del reflujo gastro-esofágico. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lansoprazol no debe administrarse con atazanavir (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Al igual que con otros tratamientos antiulcerosos, debe excluirse la posibilidad de un tumor gástrico maligno antes de iniciar el tratamiento de una úlcera gástrica con lansoprazol, ya que este medicamento puede enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico. Lansoprazol debe emplearse con precaución en los pacientes con una insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.2 y 5.2). La disminución de la acidez gástrica debida a lansoprazol puede aumentar los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tracto gastrointestinal. El tratamiento con lansoprazol puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*. En los pacientes que padecen una úlcera gastroduodenal, la posibilidad de una infección por *H. pylori* como un factor etiológico que debe tenerse en cuenta. Si se emplea lansoprazol asociado a antibióticos como tratamiento de erradicación de *H. pylori*, deben seguirse también las instrucciones sobre el empleo de estos antibióticos. Debido a que los datos de seguridad en pacientes que siguen un tratamiento de mantenimiento con una duración superior a un año son limitados, se deberá realizar una revisión periódica del tratamiento y una evaluación exhaustiva de la relación beneficio-riesgo. En muy raras ocasiones se han notificado casos de colitis en pacientes que toman lansoprazol. Por consiguiente, en el caso de diarrea grave y/o persistente, debe considerarse la interrupción del tratamiento. El tratamiento para la prevención de la úlcera péptica en pacientes que requieren un tratamiento continuo con AINEs debe restringirse a aquellos pacientes de alto riesgo (p. ej. antecedentes de sangrado gastrointestinal, perforación o úlcera, ancianos, uso concomitante de medicamentos que aumentan la probabilidad de acontecimientos adversos del tracto gastrointestinal superior [como corticosteroides o anticoagulantes], la presencia de un factor de comorbilidad grave o el uso prolongado de las dosis máximas recomendadas de AINEs). Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala-bsoación de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria porque contiene aspartamo que es una fuente de fenilalanina. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otros formas de interacción. Efectos de lansoprazol sobre otros fármacos. Fármacos con absorción dependiente del pH.** Lansoprazol puede interferir en la absorción de otros fármacos en los casos en que el pH gástrico es crítico para la biodisponibilidad. **Atazanavir:** Un estudio ha demostrado que la administración concomitante de lansoprazol (60 mg una vez al día) y atazanavir (400 mg) en voluntarios sanos produce una reducción sustancial de la exposición de atazanavir (una disminución aproximada del 90% en los valores de AUC y C<sub>max</sub>). Lansoprazol no debe administrarse en combinación con atazanavir (ver sección 4.3). **Ketoconazol e itraconazol:** La absorción de ketoconazol e itraconazol por el tracto gastrointestinal se incrementa por la presencia de ácidos gástricos. La administración de lansoprazol puede dar lugar a concentraciones sub-terapéuticas de ketoconazol y de itraconazol, por lo que debe evitarse su asociación. **Digoxina:** La administración concomitante de lansoprazol y digoxina puede aumentar la concentración plasmática de digoxina. Por lo tanto, se debe vigilar la concentración plasmática de digoxina y, si es necesario, ajustar la dosis de este fármaco al inicio y al final del tratamiento con lansoprazol. **Fármacos metabolizados por enzimas P450.** Lansoprazol puede causar un aumento de la concentración plasmática de los fármacos metabolizados por CYP3A4. Se recomienda precaución al asociar lansoprazol a otros fármacos que son metabolizados por esta enzima y que presentan un estrecho margen terapéutico. **Teofilina:** Lansoprazol reduce la concentración plasmática de teofilina, lo que puede dar lugar a una reducción del efecto clínico previsto a una determinada dosis. Se recomienda precaución al asociar estos dos fármacos. Tacrolimus: La administración concomitante de lansoprazol aumenta la concentración plasmática de tacrolimus (sustrato de CYP3A y P-gp). La exposición a lansoprazol aumentó la exposición media de tacrolimus en hasta un 81%. Cuando se inicia o finaliza un tratamiento concomitante con lansoprazol, se recomienda controlar la concentración plasmática de tacrolimus. Fármacos transportados por la glucoproteína P Se ha observado que, in vitro, lansoprazol inhibe la proteína transportadora glucoproteína P (P-gp). Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo. **Efectos de otros fármacos sobre lansoprazol** **Fármacos que inhiben CYP2C19** **Fluvoxamina:** Debe considerarse una reducción de la dosis al asociar lansoprazol al inhibidor de CYP2C19 fluvoxamina. Un estudio demuestra que la concentración plasmática de lansoprazol aumenta hasta cuatro veces. **Fármacos que inducen CYP2C19 y CYP3A4** Los inductores enzimáticos que afectan a CYP2C19 y CYP3A4, como la rifampicina y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), pueden reducir notablemente la concentración plasmática de lansoprazol. **Otros Sucralfato y antiácidos:** El sucralfato y los antiácidos pueden disminuir la biodisponibilidad de lansoprazol. Por lo tanto, la dosis de lansoprazol debe tomarse por lo menos una hora después de la toma de estos fármacos. No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativa entre lansoprazol y los antiinflamatorios no esteroideos, aunque no se han realizado estudios formales de interacciones. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia** **Embarazo:** No se dispone de datos clínicos sobre la exposición de lansoprazol durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o desarrollo posnatal. Por lo tanto, no se recomiendan el empleo de lansoprazol durante el embarazo. **Lactancia:** Se desconoce si lansoprazol se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han demostrado la excreción de lansoprazol en la leche. La decisión sobre si continuar o suspender la lactancia materna o el tratamiento con lansoprazol debe tomarse sopesando el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con lansoprazol para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Pueden producirse reacciones adversas al fármaco como mareo, vértigo, trastornos visuales y somnolencia (ver sección 4.8). En estas condiciones, la capacidad de reacción puede verse disminuida. **4.8 Reacciones adversas** Las reacciones adversas se han clasificado en frecuentes (> 1/100, < 1/10), poco frecuentes (1/1.000, < 1/100), raras (1/10.000, < 1/1.000) o muy raras (< 1/10.000). **4.9 Sobredosis** Se desconocen los efectos de la sobredosis de lansoprazol en humanos (aunque es probable que la toxicidad aguda sea baja) y, en consecuencia, no pueden darse instrucciones para el tratamiento. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos se han administrado dosis diarias de hasta 180 mg de lansoprazol por vía oral y hasta 90 mg de lansoprazol por vía intravenosa sin producirse reacciones adversas significativas. Consulte la lista de posibles síntomas de la sobredosis de lansoprazol en la sección 4.8. En caso de sospecha de sobredosis, el paciente debe monitorizarse. Lansoprazol no se elimina de manera significativa mediante hemodiálisis. Si es necesario, se recomienda el lavado gástrico y el tratamiento sintomático y con carbón activado. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes** **Microgránulos con cubierta gastroresistente:** Lactosa monohidratada Celulosa microcristalina Carbonato de magnesio pesado Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Hidroxipropilcelulosa Hipromelosa Dióxido de titanio (E-171) Talco Manitol Copolímero de ác. metacrílico y acrilato de etilo (1:1) al 30% Dispersión de poliacrilato al 30% Macrogol 8000 Ácido cítrico anhídrido Monoestearato de glicerilo Polisorbato 80 Citrato de trietilo Óxido de hierro amarillo (E-172) Óxido de hierro rojo (E-172) **Otros excipientes:** Manitol Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Ácido cítrico anhídrido Puede comprobar la autenticidad de este documento en: [https://sinaem.agedm.es/documentosRAEFAR/2002000298/2010029512/PH\\_FT\\_000.000.pdf](https://sinaem.agedm.es/documentosRAEFAR/2002000298/2010029512/PH_FT_000.000.pdf) Crospovidona Estearato de magnesio Aroma de fresa Aspartamo (E-951) **5.2 Incompatibilidades** No aplicable. **5.3 Período de validez** 3 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** No conservar a temperatura superior a 25 °C. Conservar en el envase original. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: envases con 28 y 56 comprimidos. **5.6 Precauciones especiales de eliminación** Ninguna especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Laboratorios Almiral, S.A. General Mitre, 151 08022 - BARCELONA **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 65.474 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 65.475 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** OPIREN FLAS 15 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 OPIREN FLAS 30 mg Comprimidos bucodispersables: 21 de julio de 2003 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero de 2008 **10. PRECIO:** OpiREN FLAS 30 mg 28 caps PVP IVA 16.63€. OpiREN FLAS 15 mg 28 caps PVP IVA 8.32€ **11: FECHA DE LA REVISIÓN DEL MATERIAL PROMOCIONAL:** Enero 2012. **Bibliografía:** 1. Bixquert M. Lansoprazol 30mg: un fármaco eficaz en la cicatrización de la úlcera gástrica, incluso durante el tratamiento continuo con AINE. *Rheuma* 2002 (1):27-31. 2. Lai KC et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2033-8. 3. Chan FK. Management of high-risk patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs or aspirin. *Drugs* 2006; 66 Suppl. 1: 23-28. 4. Richter, J et al. Comparing Lansoprazol and Omeprazol in Onset of heartburn Relief: Results of a Randomized, Controlled Trial in Erosive Esophagitis Patients. *Am J Gastroenterol.* 96. (11):2001. 3089-98. 5. Frazzoni M et al. Supresión eficaz del ácido intraesofágico en pacientes con enfermedad por reflujo esofágico: lansoprazol frente a pantoprazol. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:235-241. 6. Castelli et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. *Am J Gastroenterol* vol.91, N°9, 1996. 7. Pantoflickova D et al. Acid inhibition on the first day dosing: comparison of four proton pump inhibition. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17:1507-1514. Estudios hechos con lansoprazol, OpiREN FLAS es bioequivalente a OpiREN. Freston JW, Chiu YL, Mulford DJ, Ballard ED 2nd. Comparative pharmacokinetics and safety of lansoprazole oral capsules and orally disintegrating tablets in healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Feb; 17(3):361-7.

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

# EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES CON REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE) PREVIAMENTE AL TRATAMIENTO MEDIANTE FUNDUPLICATURA

M.C. García-Gavilán<sup>1</sup>, E. Soria-López<sup>1</sup>, J. Hinojosa-Guadix<sup>1</sup>, J.M. Navarro-Jarabo<sup>1</sup>, N. Gándara-Adán<sup>2</sup>, J. Bercedo-Martínez<sup>2</sup>, F. Rivas-Ruiz<sup>3</sup>, A. Pérez-Aísa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Aparato Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella.

<sup>2</sup>Unidad de Cirugía General y Aparato Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella.

<sup>3</sup>Unidad de Investigación. Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella.

## Resumen

**Introducción:** El diagnóstico del ERGE se basa en criterios clínicos y pruebas complementarias (PPCC). Es importante completar el estudio prequirúrgico para descartar patología subyacente o complicaciones, con el objetivo de mejorar el rendimiento terapéutico.

**Objetivos:** En pacientes sometidos a funduplicatura tipo Nissen por ERGE describir las principales variables, los síntomas asociados y las alteraciones en las PPCC prequirúrgicas. Analizar la posible relación entre los síntomas asociados y los hallazgos en las PPCC.

**Material y método:** Estudio descriptivo-retrospectivo de los pacientes sometidos a funduplicatura de Nissen por ERGE entre 2010-2014 en el Agencia Sanitaria Costa del Sol. Se analiza la presencia de síntomas asociados y las PPCC realizadas en el estudio prequirúrgico). Además, se analiza la posible relación entre éstos síntomas y los hallazgos en las PPCC.

**Resultados:** Se analizan 76 pacientes (54.5% varones y 45.5% mujeres) con una edad media de 46.59 años. El 45.5% presenta sintomatología no clásica (20.8% síntomas dispépticos, 18.2% síntomas extraesofágicos y el 6.5% disfagia). A todos se les realizan PPCC previa a la cirugía. Al 97.4% una gastroscopia, siendo el hallazgo más frecuente la hernia de hiato (48%). Al 90.9% una manometría y pHmetría, observándose hipotonía del esfínter esofágico inferior en el 27.1%, alteración de la motilidad esofágica en el 10%. Se observó ERGE severo en 53 pacientes (75.7%). Al 55.8% se le realiza un tránsito esófago-gastro-duodenal y se evalúa el status del HP en el 49.9%. No se observa relación entre síntomas asociados con los hallazgos en las PPCC.

## CORRESPONDENCIA

Mari Carmen García Gavilán  
marigarciagavilan@hotmail.es

Conclusión: En nuestro medio el 45.5% del ERGE se presenta con síntomas no clásicos, siendo el más frecuente la sintomatología dispéptica (20.8%). Previamente a la cirugía a todos se les realiza alguna PPCC. No se observa relación entre los síntomas asociados y los hallazgos en las PPCC prequirúrgicas.

**Palabras clave:** Funduplicatura de Nissen, ERGE, estudio prequirúrgico.

## Introducción

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) consiste en el reflujo de material ácido gástrico sobre la mucosa esofágica que produce síntomas o complicaciones. Es uno de los trastornos benignos del tracto gastrointestinal superior más frecuente, con una prevalencia en el mundo occidental entre el 10-20%, aunque la frecuencia del ERGE que es clínicamente problemático es algo menor, describiéndose en un 6%<sup>1</sup>. En España su prevalencia se describe entre el 15-30%, siendo moderada-grave en el 35% de los casos<sup>2, 3</sup>.

Para su diagnóstico se utiliza una combinación de los síntomas, pruebas complementarias (PPCC) y la respuesta a la terapia antisecretora. La sintomatología típica del ERGE es el reflujo y la regurgitación que responden a la toma de antisecretores o antiácidos. El problema es que esta sintomatología típica sólo está presente en el 33% de los pacientes con ERGE, el resto se presenta acompañado de síntomas no clásicos o atípicos, como son la dispepsia, la disfagia, síntomas extraesofágicos o dolor torácico. Éstos síntomas se solapan con otras entidades clínicas y que pueden actuar como factor de confusión a la hora de hacer un correcto diagnóstico de ERGE, así como un correcto enfoque terapéutico en aquellos que no respondan a medidas terapéuticas estándar<sup>2, 3</sup>. Dentro de las pruebas complementarias el Gold estándar para el diagnóstico es la monitorización con pHmetría 24 horas, que nos da información sobre los episodios de exposición de la mucosa esofágica al reflujo ácido gástrico, su frecuencia y la relación de éstos episodios con la sintomatología del paciente. La endoscopia digestiva alta (EDA) está indicada en aquellos pacientes que presenten síntomas de alarma o en los que se sospecha alguna complicación. La manometría, el tránsito esófago-gastro-duodenal y la investigación del HP no están indicados de forma inicial en el ERGE<sup>1, 4</sup>.

Todos los pacientes en los que se plantea una funduplicatura es importante que tengan un diagnóstico de ERGE bien establecido y un estudio completo con las PPCC pertinentes de forma que se descarten otras patologías subyacentes, complicaciones o la presencia de patología funcional, como un esófago hipersensible, con el objetivo de mejorar el rendimiento terapéutico.

En este aspecto planteamos nuestro estudio con el objetivo de describir las principales variables en pacientes que se someten a una funduplicatura de tipo Nissen por ERGE (edad, sexo, hallazgos endoscópicos y pruebas funcionales) y valorar la presencia de síntomas no clásicos asociados al ERGE y las alteraciones en las PPCC realizadas previamente a la cirugía. Además de analizar la posible relación entre los síntomas no clásicos y los hallazgos en las PPCC.

## Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo-retrospectivo donde se incluyen todos los pacientes que han recibido tratamiento quirúrgico del ERGE mediante una funduplicatura de tipo Nissen entre los años 2010-2014 en el área de la Agencia Sanitaria Costa del Sol. Para ello se recupera de la historia clínica digitalizada en Doctor datos demográficos, donde se incluye la edad, el sexo, y la comorbilidad asociada, incluyéndose la hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo II, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), algún tipo de cardiopatía y la insuficiencia renal crónica. Se recogió información sobre los hábitos tóxicos del paciente, entre ellos el hábito tabáquico (fumador activo, exfumador y no fumador) y el consumo de alcohol (bebedor, exbebedor y no bebedor), y se analizaron las diferentes indicaciones de cirugía (mal control con IBP, dependencia a IBP, voluntad del paciente, por síntomas extraesofágicos y otras indicaciones).

Como variables principales se incluyeron los síntomas no clásicos asociados, las PPCC realizadas previamente a la cirugía y los hallazgos en dichas PPCC.

Los síntomas no clásicos asociados se definieron en dispepsia, disfagia o síntomas extraesofágicos entre los que se incluye la tos crónica, laringitis crónica y el asma bronquial. Dentro de las PPCC se recogió la realización de una EDA, manometría esofágica convencional, pHmetría de 24 horas con suspensión adecuada de IBP, tránsito esófago-gastro-duodenal y estudio del estatus de la infección por *Helicobacter Pylori* (HP), mediante determinación histológica, test rápido de la ureasa o Test del Aliento con urea marcada con C13.

Los hallazgos endoscópicos se determinaron como presencia de hernia de hiato aislada, datos de esofagitis péptica y su gravedad (según la Clasificación de los Ángeles), hernia de hiato asociada a esofagitis péptica, esófago de Barrett o gastroscopia sin hallazgos indicativos de ERGE. Para la manometría los hallazgos recogidos fueron la presencia de una hipotonía del esfínter esofágico inferior (EEI), una hipomotilidad del cuerpo esofágico, la presencia de ambas alteraciones o una manometría con registro dentro de la normalidad. En la pHmetría se valoró la presencia de reflujo fisiológico o patológico, así como la gravedad del mismo definida en leve, moderada y grave. Se consideró episodio de reflujo las caídas del pH 14,72. El tránsito esófago-gastro-duodenal se definió como patológico ante la presencia de una hernia de hiato o reflujo del contraste en algún momento del estudio. Se investigó el estatus de la infección por HP clasificándose en negativa, positiva no erradicada o erradicada.

Se recogen las diferentes indicaciones de cirugía, definidas como mal control con IBP, dependencia a IBP, voluntad del paciente y otras indicaciones, y los resultados de la funduplicatura, según el paciente permanezca asintomático o persista con síntomas (persistencia de ERGE, disfagia, aerofagia, dispepsia o síntomas extradigestivos).

Por último, se analiza la posible relación entre la presencia de sintomatología no clásica asociada al ERGE y los hallazgos objetivados en las PPCC previas a la cirugía, así como la posible relación tanto de la sintomatología no clásica asociada

como los resultados de las PPCC, con la persistencia de síntomas postfunduplicatura.

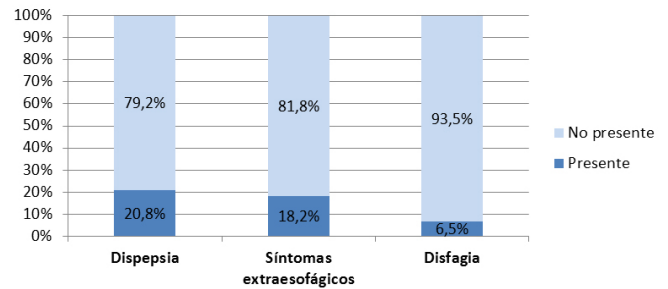
Para el estudio estadístico se realiza un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para cualitativas, con test de Ji-cuadrado (por corrección de continuidad en tablas 2x2) para comparar variables cualitativas, salvo en comparación de frecuencias esperadas por casilla inferiores a 5, en las que se utilizó el Test de Fisher. Se estableció el nivel de significación  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 77 pacientes, siendo el 54.5% varones y 45.5% mujeres. La edad media de realización de la funduplicatura fue de 46.59 años con desviación estándar de  $\pm 14.52$  años. Las características basales de los pacientes se muestran en la [Tabla 1](#).

Al analizar la presencia de síntomas no clásicos asociados al diagnóstico de ERGE, se observa que el 45.5% de los pacientes presentaba algún tipo de sintomatología asociada. El que con mayor frecuencia se observa en nuestro medio es la sintomatología dispéptica, en el 20.8% de nuestros pacientes, seguida de los síntomas extraesofágicos en el 18.2% y con menor frecuencia la disfagia, que se presenta sólo en el 6.5% de los pacientes ([Figura 1](#)).

En el estudio previo a la cirugía al 100% de nuestros pacientes se realiza alguna PPCC. La que con mayor frecuencia se realiza es la EDA, en el 97.4% de los pacientes, seguida en el 90.9% de la realización de una pHmetría y una manometría. Casi en la



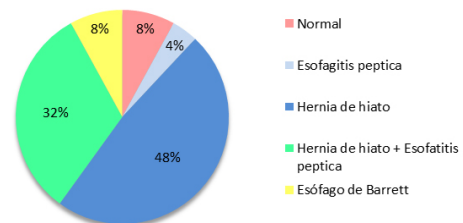
**Figura 1**

Gráfica de los síntomas asociada al ERGE.

mitad de los pacientes (55.8%) se realiza un tránsito esófago-gastro-duodenal, y sólo en el 49.9% se evalúa el estatus de la infección por HP.

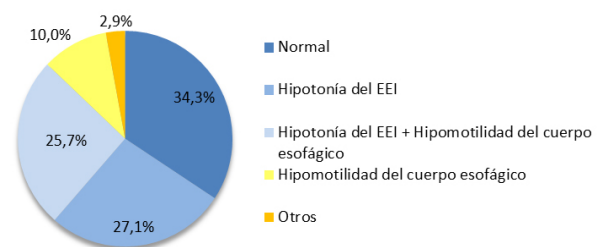
Dentro de los hallazgos en las pruebas complementarias se observa como hallazgo endoscópico más frecuente la hernia de hiato, presente en el 48% de los pacientes que se realizan la endoscopia, seguida de la hernia de hiato asociada a una esofagitis péptica en el 32% de los pacientes. El resto de resultados endoscópicos se muestran en la [Figura 2](#). Para la manometría lo más frecuente (34.3%) fue obtener un registro manométrico completamente dentro de la normalidad. En el 27.1% se observó una hipotonía del esfínter esofágico inferior y en el 25.7% ésta se asociaba a una hipomotilidad del cuerpo esofágico ([Figura 3](#)). En la pHmetría la gran mayoría de los pacientes presentaron un reflujo patológico significativo, el 75.5% grave y en el 18.6% moderado ([Figura 4](#)). El tránsito esófago-gastro-duodenal se realizó casi en la

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio.	
Sexo	54.5% (42) Varones 45.5% (35) Mujeres
Hipertensión arterial	Sí 18.2% (14) No 81.8% (63)
Dislipemia	Sí 16.9% (13) No 83.1% (64)
Diabetes tipo II	Sí 3.9% (3) No 96.1% (74)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Sí 5.2% (4) No 94.8% (73)
Insuficiencia renal crónica	Sí 0% (0) No 100% (77)
Cardiopatía	Sí 2.6% (2) No 97.4% (75)
Hábito tabáquico	No fumador 62.3% (48) Fumador habitual 24.7% (19) Exfumador 13% (10)
Consumo de alcohol	No bebedor 87% (67) Bebedor 11.7% (9) Exbebedor 1.3% (1)



**Figura 2**

Hallazgos en la endoscopia digestiva alta realizada en el estudio previo a la realización de la funduplicatura.



**Figura 3**

Hallazgos en la manometría realizada en el estudio previo a la realización de la funduplicatura.



**Figura 4**

Hallazgos en la pHmetría realizada en el estudio previo a la realización de la funduplicatura.

mitad de los pacientes (55.8%), siendo patológico en el 72.1%. Por último, la investigación del estatus de la infección por HP se evaluó en el 49.9% de los pacientes, fue positivo en el 27.3% y se erradicó sólo en el 3.9% de los casos.

Se evaluó la correlación entre la dispepsia asociada, síntomas extradigestivos, disfagia o HP con los hallazgos endoscópicos, manométricos y de pHmetría, sin encontrarse una relación estadísticamente significativa.

Al analizar las indicaciones de cirugía se observa que la indicación más frecuente de tratamiento quirúrgico fue la mala respuesta a IBP, que fue motivo de cirugía en el 72.2% de los pacientes, seguida de la dependencia a IBP, la voluntad del paciente u otras indicaciones en el 7.8%. Sólo en el 3.9% la indicación fue la presencia de sintomatología extraesofágica.

Tras la funduplicatura el 36.4% persisten sintomáticos, ya sea con persistencia de reflujo, disfagia, aerofagia, dispepsia o síntomas extradigestivos. Se analiza la posible relación tanto de la presencia de síntomas no clásicos previos a la cirugía como de los resultados en las PPCC prequirúrgicas, con la persistencia de síntomas postcirugía, sin que se observe ninguna relación estadísticamente significativa.

## Discusión

El ERGE es uno de los trastornos benignos del tracto gastrointestinal superior más frecuente con una prevalencia entre el 10-20%, aunque el porcentaje de ERGE que es clínicamente problemático es menor con una prevalencia descrita del 6%. Su diagnóstico puede ser clínico, siendo sus síntomas clásicos la presencia de reflujo y regurgitación que mejoran con la toma de antisecretorios o antiácidos, o por pruebas complementarias al objetivar una esofagitis erosiva durante una EDA u obtener datos de ERGE patológico en una pHmetría<sup>1, 4</sup>.

Dentro del algoritmo terapéutico inicialmente se comienza por las medidas higiénico-dietéticas y se recomienda hacer un tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) a dosis estándar durante 8-12 semanas. Para pacientes que no responden a IBP o lo hacen de forma parcial, se puede aumentar la dosis (fraccionada o no) e incluso combinar los IBP con antiácidos, antihistamínicos o alginatos. Para pacientes refractarios que sobre todo presentan síntomas nocturnos los nuevos IBP de liberación inmediata como el Tenatoprazol, al tener una vida media

mayor podrían ser útiles. Finalmente, y sobre todo en pacientes jóvenes<sup>1, 4, 5</sup>. Sus indicaciones son la falta de respuesta o recurrencia precoz al tratamiento médico, la mala tolerancia al mismo, la voluntad del paciente de operarse o la presencia de alguna complicación, como son el reflujo en posición supina, la contractilidad deficiente del esófago, reflujo biliar o alguna alteración estructural del esfínter como las hernias de hiato de gran tamaño<sup>1, 6</sup>. En nuestro estudio se observa que la principal indicación de cirugía es la mala respuesta a IBP que fue motivo de tratamiento quirúrgico en el 72.2% de los pacientes, seguida de la dependencia a IBP y la voluntad del paciente en el 7.8%.

La técnica quirúrgica de elección es la funduplicatura por vía laparoscópica que puede ser completa (360º Funduplicatura tipo Nissen) o parcial (270º posterior de Toupet o 180º anterior de Dor). Ambas tienen una tasa de control de síntomas, uso de IBP tras la cirugía, necesidad de dilataciones posteriores o de reoperación similares<sup>7</sup>, con una tasa de éxito global descrita entre el 85-90% de los pacientes<sup>8, 9</sup>. A pesar de que la principal indicación de cirugía es la mala respuesta a IBP, se ha visto que las mayores tasas de respuesta al tratamiento quirúrgico se dan en pacientes jóvenes, con síntomas clásicos que responden bien a la terapia con IBP. Por el contrario como factores de mala respuesta, se ha descrito la asociación del ERGE a disfagia, distensión abdominal, manifestaciones extraesofágicas o la presencia de una alteración de la motilidad esofágica<sup>10</sup>. El problema es que dentro de los pacientes con ERGE es frecuente (60.8%) que se presente con síntomas asociados, entre ellos la dispepsia, disfagia, el dolor torácico o los síntomas extraesofágicos (asma bronquial, tos crónica, laringitis crónica y erosiones dentales)<sup>2, 11</sup>. En nuestro estudio en concordancia con lo descrito previamente, se observa que el 45.5% el ERGE se presenta con sintomatología asociada, en el 20.8% con dispepsia, el 18.2% con síntomas extraesofágicos y el 6.5% con disfagia. La palabra "reflujo" hace mención al síntoma de ardor o quemazón epigástrico, que puede presentarse en otras entidades clínicas haciendo que el diagnóstico en ocasiones sea difícil y que se acabe llegando a él por exclusión de otras patologías, precisando en ocasiones de un abordaje multidisciplinar para consensuar el diagnóstico. Hasta un tercio de los pacientes refractarios al tratamiento médico, lo son debido a la presencia de otras patologías diferentes del ERGE<sup>12</sup>, por ello antes de plantear la cirugía hay que estudiar bien al paciente y asegurar que el diagnóstico sea el correcto. Se propone la clasificación de estos pacientes en aquellos que se presentan con sintomatología típica o síntomas atípicos asociados, y con esofagitis erosiva o no erosiva<sup>6</sup>.

Para los pacientes con sintomatología no clásica, como disfagia o síntomas extraesofágicos, el algoritmo diagnóstico está bien establecido mediante la realización de las pruebas pertinentes en cada caso que descarten que el origen del síntoma sea otro diferente del ERGE. En nuestro medio los síntomas extraesofágicos fueron frecuentes, presentándose en el 18.2% de los pacientes. En ellos, se aconseja la valoración por parte del ORL, neumólogo o alergólogo que descarte otras causas de la sintomatología y también está indicada la realización de una pHmetría previa a la instauración del tratamiento con IBP<sup>1, 6, 13</sup>. La disfagia se presentó en una minoría de pacientes (6.5%), siendo ésta es un síntoma de alarma. Está indicada la realización de una EDA que descarte la presencia de una complicación (tumores, anillos, estenosis péptica, hernia de hiato, divertículos). Sin embargo, para los pacientes que

asocian dispepsia, a pesar de que en nuestro medio es el síntoma no clásico que con más frecuencia se asocia al ERGE, presente en el 20.8% de los pacientes, no hay unas pautas claras de actuación. Su diagnóstico diferencial en ocasiones es difícil, ya que los síntomas se pueden superponer. Para el diagnóstico de la dispepsia, dentro de los criterios ROMA III, se incluye la presencia de dolor abdominal epigástrico tipo dolor o sensación urente (ardor) localizado en epigastrio (no retroesternal) que se presenta con una intensidad moderada, al menos una vez por semana<sup>14</sup>. Dentro de su algoritmo terapéutico cuando el paciente no responde a terapia con IBP y ya se ha erradicado el HP, hay un grupo de pacientes que presentan síntomas de reflujo que acaban reclasificándose como ERGE<sup>15</sup>. Por ello, en pacientes con ERGE refractario a tratamiento que asocian síntomas dispépticos, previamente al tratamiento quirúrgico, es mandatorio descartar que se trate de una dispepsia con sintomatología de ardor que se ha enmascarado con la toma de IBP, y en ellos sí tendría interés la evaluación del estatus de la infección por HP.

Por todo esto, es importante que previamente a la cirugía se realice un estudio con PPCC que establezca un diagnóstico de ERGE y descarte la presencia de complicaciones u otras entidades. A todos los pacientes de nuestro estudio se le realizó alguna PPCC previa a la cirugía, siendo la gastroscopia la que con más frecuencia se realiza (97.4%). Ésta nos permite la clasificación del ERGE en erosivo o no erosivo, así como la gradación de la esofagitis péptica según su gravedad (Clasificación de los Ángeles). El hallazgo de una esofagitis erosiva o mucosa ectópica compatible con esófago de Barrett confirman el diagnóstico de ERGE y generalmente la realización de la pHmetría no sería necesaria. La EDA a su vez permite la visualización directa de alguna complicación (estenosis, anillos, esófago de Barrett), así como la toma de biopsias de los anillos o zonas estenóticas para descartar la presencia de algún proceso tumoral subyacente, para confirmar el desarrollo de un esófago de Barrett o hacer un diagnóstico diferencial con otras patologías como una esofagitis eosinofílica<sup>1, 4</sup>, aunque el diagnóstico diferencial entre la esofagitis eosinofílica y el ERGE por biopsia es difícil<sup>1</sup>. Probablemente en nuestro medio la EDA sea la PPCC que con más frecuencia se realiza por el fácil acceso a las pruebas endoscópicas de nuestro hospital, así como la posibilidad de descartar complicaciones, graduación de la gravedad y toma de muestras si fuera necesario. La manometría y pHmetría de 24 horas fueron las pruebas que más se realizaron, después de la EDA (En el 90.9% de los pacientes). La pHmetría constituye el Gold Estándar ya que pone de manifiesto los episodios de reflujo patológico, la frecuencia de estos episodios y su relación con los síntomas. Su combinación con la impedanciometría permite la clasificación del ERGE en reflujo ácido, reflujo débilmente ácido, no ácido y reflujo gaseoso, así como descartar la presencia de reflujo fisiológico que se asocia a episodios sintomáticos (hipersensibilidad esofágica)<sup>1, 6</sup>. Éste último grupo no responden bien al tratamiento con IBP<sup>6, 16</sup> y se beneficiarían más del tratamiento médico con analgésicos viscerales como la Venlafaxina<sup>17</sup>. En caso de refractariedad podrían beneficiarse también de un tratamiento quirúrgico<sup>18</sup>. La manometría descarta la presencia de una acalasia o una hipomotilidad esofágica severa o aperistalsis (esófago de esclerodermia). Además, permite identificar los mejores candidatos para la cirugía antirreflujo (deficiencia del EEI, presión del esfínter <6mm/Hg, distancia<sup>1</sup>. El tránsito EGD no es útil en el diagnóstico de ERGE sin embargo en la evaluación prequirúrgica ofrece información anatómica útil a la

hora de plantear el mejor tipo de intervención<sup>1</sup>. En nuestro estudio sólo se realiza en el 55.8% de los pacientes, probablemente por la demora en la realización de la prueba, la radiación que supone sobre el paciente y porque la mayoría de nuestros pacientes cuentan con una EDA en la que por lo general se describe la presencia o ausencia de hernia de hiato, así como su localización aproximada con respecto a la arcada dentaria, su longitud y tamaño aproximado. Por último, la evaluación del estatus del HP, a pesar de que en las guías clínicas no se recomienda la erradicación del HP de forma estandarizada en los pacientes con ERGE<sup>1, 19</sup>, sí podría tener interés en pacientes con ERGE y sintomatología atípica asociada del tipo dispepsia, ya que en ocasiones como se ha explicado previamente la diferencia entre ambas patologías no está del todo clara. En nuestro medio aún no está estandarizada la erradicación del HP en estos pacientes, de forma que en nuestra muestra sólo se investigó su status en el 49.9% de los pacientes y sólo se erradicó 3.9% de los positivos para HP.

La limitación de nuestro estudio es que se trata de un estudio descriptivo-retrospectivo, de forma que los datos no se pueden recoger siguiendo un protocolo establecido, sino que se recogen de la práctica clínica habitual de nuestro hospital, por tanto las conclusiones aunque reales, se deben tomar con cautela.

Como conclusión se puede decir que con frecuencia el ERGE se presenta con sintomatología no clásica asociada, el 45.5% en nuestro medio, siendo el síntoma asociado más frecuente la dispepsia en el 20.8%. Es importante que previamente a la cirugía se estudie bien al paciente con las PPCC pertinentes (EDA, pHmetría, manometría y tránsito esófago-gastro-duodenal) para seleccionar bien los mejores candidatos a cirugía y descartar que se trate de otra patología con síntoma de reflujo asociado, siendo en nuestro medio las más frecuentemente realizadas la EDA y la manometría con pHmetría de 24 horas. En pacientes con ERGE y síntomas dispépticos, por su estrecha relación con la dispepsia podría tener interés la evaluación del estatus del HP en pacientes que son refractarios al tratamiento médico, aunque en nuestro medio ésta práctica no está estandarizada.

## Bibliografía

1. Katz PO, Gerson LB and Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308-328.
2. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, Piqués JM. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23, 175-183.
3. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(1):95-105.
4. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de práctica clínica. Actualización 2007. Asociación Española de Gastroenterología. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y centro Cochrane Iberoamericano; 2007. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica

en Enfermedades Digestivas desde la atención Primaria a la Especializada. Barcelona: Elsevier Doyma SL; 2007.

5. Tytgat GN. Recent developments in gastroesophageal reflux disease and Barrett's esophagus: ANNO 2012. *J Dig Dis* 2012; 13(6):291-5.

6. Zerbib F, Sifrim D, Tutuian R, Attwood S and Lundell L. Modern medical and surgical management of difficult-to-treat GORD. *United European Gastroenterol J* 2013; 1(1):21-31.

7. Broeders JA, Roks DJ, Ahmed Ali U, Watson DI, Baigrie RJ, Cao Z, Hartmann J and Maddern GJ. Laparoscopic anterior 180-degree versus nissen fundoplication for gastroesophageal reflux disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Surg* 2013; 257:850-9.

8. Shaw JM, Bornman PC, Callanan MD, Beckingham IJ, Metz DC. Long-term outcome of laparoscopic Nissen and laparoscopic Toupet fundoplication for gastroesophageal reflux disease: a prospective, randomized trial. *Surg Endosc* 2010; 24(4):924-32.

9. Nijjar RS, Watson DI, Jamieson GG, Archer S, Bessell JR, Booth M, Cade R, Cullingford GL, Devitt PG, Fletcher DR, Hurley J, Kiroff G, Martin IJ, Nathanson LK, Windsor JA. Five-year follow-up of a multicenter, double-blind randomized clinical trial of laparoscopic Nissen vs anterior 90 degrees partial fundoplication. *Arch Surg* 2010; 145(6):552-7.

10. Oelschlager BK, Quiroga E, Parra JD, Cahill M, Polissar N, Pellegrini CA. Long-term outcomes after laparoscopic antireflux surgery. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:280-7.

11. Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18(9):969-75.

12. Herregods TV, Troelstra M, Weijenborg PW, Bredenoord AJ, Smout AJ. Patients with refractory reflux symptoms often do not have GERD. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27(9):1267-73.

13. Worrell SG, DeMeester SR, Greene CL, Oh DS, Hagen JA. Pharyngeal pH monitoring better predicts a successful outcome for extraesophageal reflux symptoms after antireflux surgery. *Surg Endosc* 2013; 27(11):4113-8.

14. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR and Stanghellini V. Funcional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1466-79.

15. Gisbert JP, Calvet X, Ferrádiz J, Mascort J, Alonso-Coello P, Marzo M. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con dispepsia. Actualización 2012. *Gastroenterol y Hepatol* 2012; 35(10):725.e1-725e38.

16. Mainie I, Tutuian R, Agrawal A, Adams D, Castell DO. Combined multichannel intraluminal impedance-pH monitoring to select patients with persistent gastro-oesophageal reflux for laparoscopic Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2006; 93:1483-1487.

17. Viazis N, Keyoglou A, Kanellopoulos AK, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of hypersensitive esophagus: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:1662-1667.

18. Broeders JA, Draaisma WA, Bredenoord AJ, de Vries DR, Rijnhart-de Jong HG, Smout AJ, Gooszen HG. Oesophageal acid hypersensitivity is not a contraindication to Nissen fundoplication. *Br J Surg* 2009; 96(9):1023-30.

19. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert J, Graham DY, Rokkas T, El-Omar EM, Kuipers EJ. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61:646e664.

# NUEVO

**VICTRELIS**  
(boceprevir)

## TRIUNFE CON VICTRELIS

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



### Bibliografía:

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

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

G1\* = genotipo 1

### INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

##### ANEMIA

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

##### NEUTROPENIA

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

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

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

##### MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

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

##### USO EN PACIENTES CON AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA PREVIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **EFFECTOS PROARRÍTMICOS**

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

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

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

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

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

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

Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos neurolepticos.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia, náuseas, cefalea y disgeusia.

Las reacciones adversas muy frecuentes (ocurrieron en  $\geq 10\%$  de pacientes) en el tratamiento con VICTRELIS en combinación con PR notificadas durante los ensayos clínicos fueron anemia, neutropenia, disminución del apetito, ansiedad, depresión, insomnio, irritabilidad, mareos, cefalea, tos, disnea, diarrea, náuseas, vómitos, sequedad de boca, disgeusia, alopecia, sequedad de piel, prurito, exantema, astralgia, mialgia, astenia, escalofríos, fatiga, pirexia, enfermedad pseudogripal y pérdida de peso.

Los motivos más frecuentes para disminuir la dosis fueron anemia, que ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa 2b y ribavirina que en los que recibieron peginterferón alfa 2b y ribavirina solo.

#### **PLAQUETAS**

El recuento de plaquetas era menor en los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS (3%) en comparación con los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa 2b y ribavirina (1%). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia de grado 3 - 4 en comparación con los pacientes no cirróticos.

#### **OTROS HALLAZGOS DE LABORATORIO**

La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa 2b y ribavirina se asoció con una mayor incidencia del aumento de ácido úrico, triglicéridos y colesterol total en comparación con peginterferón alfa 2b y ribavirina solo.


**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**  VICTRELIS 200 mg cápsulas duras **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula dura contiene 200 mg de boceprevir. Excipiente: cada cápsula contiene 56 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA** Cápsula dura. Cada cápsula tiene una cubierta opaca de color amarillo parduzco, con un logotipo de "MSD" impreso en tinta roja, y un cuerpo opaco de color crema con el código "314" impreso en tinta roja. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** VICTRELIS está indicado para el tratamiento de la infección crónica de la hepatitis C (CHC) de genotipo 1, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, en pacientes adultos con enfermedad hepática compensada que no han recibido tratamiento previamente o en los que han fracasado al tratamiento previo con interferón y ribavirina

Tabla 1: Directrices sobre la duración del tratamiento empleando un Tratamiento Guiado por la Respuesta (TGR) en pacientes sin cirrosis que no han recibido tratamiento previamente o en los que han fracasado al tratamiento previo con interferón y ribavirina

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

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

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

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

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

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

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

Tabla 3: Reacciones adversas de la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina notificadas durante los ensayos clínicos<sup>1</sup> y <sup>2</sup>

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

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

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

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

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

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

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

# INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

E. Soria-López, A. Pérez-Aisa

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.

## Resumen

*Clostridium difficile* (CD) es un bacilo Gram negativo anaerobio estricto, causante principal de diarrea nosocomial. Hay una serie de factores de riesgo que llevan a padecer la infección por este germen, destacando la exposición a antibióticos. En el contexto de una alteración de la microbiota intestinal, se produce una disbiosis intestinal que lleva a la colonización de CD. Las cepas toxigénicas producen toxinas que provocan inflamación y daño en la mucosa intestinal, dando lugar a la infección por *Clostridium difficile* (ICD). El espectro de manifestaciones clínicas intestinales de la infección es amplio, desde diarrea hasta colitis fulminante. Las pruebas de laboratorio no distinguen entre portador asintomático e infección, por lo que solo debe hacerse en el contexto de sintomatología clínica, fundamentalmente >3 deposiciones diarreas diarias y dolor abdominal. Existen numerosos test de laboratorio, siendo diferentes los algoritmos utilizados en cada laboratorio; pero el más común es la combinación de detección de antígeno y toxinas, realizándose PCR en casos discordantes. El tratamiento de elección en pacientes con infección leve o moderada es metronidazol o vancomicina vía oral; reservando metronidazol intravenoso y vancomicina en enemas para infecciones severas o complicadas. En casos recurrentes se puede utilizar vancomicina vía oral seguido de una pauta descendente del mismo o una pauta de rifaximina, pudiéndose asociar probióticos o resinas de intercambio iónico. Un fármaco reciente empleado en la infección recurrente es fidaxomicina, con unas indicaciones muy específicas actualmente.

El trasplante de microbiota fecal se propone como una alternativa efectiva en casos de infección recurrente por CD.

**Palabras clave:** *Clostridium difficile*. Colitis pseudomembranosa. Fidaxomicina. Trasplante de microbiota fecal.

## Abstract

*Clostridium difficile* (CD) is a strictly anaerobic Gram-negative bacillus, the main cause of nosocomial diarrhea. There are a number of risk factors that lead to suffer from infection with this germ, being more relevant the exposure to antibiotics. In the context of an alteration of the intestinal microbiota, an intestinal dysbiosis takes place leading to a CD colonization. Toxigenic strains produce toxins which cause inflammation and damage to the intestinal mucosa, resulting in infection by *Clostridium difficile* (ICD). The spectrum of clinical manifestations of intestinal infection is wide, ranging from diarrhea to fulminant colitis. Laboratory tests do not distinguish between asymptomatic carrier and infection, so they should only be done in the context of clinical symptoms, mainly if > 3 daily diarrheal stools and abdominal pain. There are many different kinds of laboratory tests, with different algorithms used by each laboratory, but the most common one is the combination of antigen and toxin detection with PCR for discordant cases. The treatment of choice in patients with mild to moderate infection is oral metronidazole or oral vancomycin; intravenous metronidazole and vancomycin enemas are left for severe or complicated infections. In recurrent cases, oral vancomycin (with a gradual decrease in its administration) or rifaximin can be used, associated with probiotics or ion exchange resins. A recent drug used in recurrent infection is fidaxomicin, currently with very specific indications. Fecal microbiota transplant is proposed as an effective alternative in cases of recurrent CD infection.

## CORRESPONDENCIA

Estela Soria López  
estelasoria89@gmail.com

**Key words:** Clostridium difficile. Pseudomembranous colitis. Fidaxomicin. Fecal microbiota transplant.

## Introducción

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo, formador de esporas. Considerado anaerobio estricto y productor de toxinas. Puede encontrarse en estado vegetativo o como espora<sup>1</sup>. Sus principales factores de virulencia son: la toxina A, enterotoxina que produce quimiotaxis de neutrófilos, induciendo la producción de citocinas; y con efecto citopático, aumentando la permeabilidad intestinal. La toxina B, una citotoxina que induce la despolimerización de la actina con la pérdida del citoesqueleto celular. Tiene factores de adhesión que le permite unirse a las células colónicas y una enzima denominada hialuronidasa que facilita la expansión de la infección por los tejidos. Además tiene la capacidad de formar endosporas que le permite sobrevivir durante meses en el medio hospitalario<sup>2</sup>.

## Epidemiología

Un 5% de los adultos sanos están colonizados por C. difficile, y hasta un 20-40% de los hospitalizados. La media entre el periodo de exposición y el desarrollo de infección es de 2-3 días.

Es el agente causal del 10-25% de las diarreas y del 50-70% de las colitis asociadas a antibióticos, además del 90% de las colitis pseudomembranosas; siendo considerado la causa principal de diarrea nosocomial.

La incidencia en España es de 171 casos por 100.000 ingresos y de 13.4 casos/100.000 habitantes. Tiene una mortalidad en torno al 2-7%, y hasta del 30% cuando se habla de colitis fulminante<sup>3</sup>.

Hay una serie de factores de riesgo 4 asociados a la infección por Clostridium difficile (Tabla 1). Los antibióticos, sobre todo fluorquinolonas, clindamicina, cefalosporinas y penicilinas, suprimen la microbiota normal y se reduce la resistencia a la colonización. Hay mayor riesgo en pacientes con tratamientos prolongados, uso de antibióticos de amplio espectro y combinación de varios. Las enfermedades de base más relacionadas como factor de riesgo son diabetes, neoplasias, cirrosis hepáticas, inmunodeficiencias y nefropatías crónicas.

Tabla 1. Factores de riesgo asociado a ICD.

- Edad avanzada (>65 años)
- Hospitalización prolongada
- Uso de antibióticos
- Pacientes inmunodeprimidos
- Cirugía/manipulación gastrointestinal
- Anti H2/IBP
- Enfermedades de base

Desde el inicio del siglo XXI ha habido un incremento en la incidencia de la infección por C.difficile debido al envejecimiento de la población ingresada, con mayor comorbilidad asociada y al aumento del uso de antibióticos y de mayor espectro antimicrobiano<sup>3</sup>.

## Patogenia

Hay dos tipos de cepas de CD: toxigénicas y no toxigénicas. Las cepas toxigénicas tienen un locus de patogenicidad, denominado PaLoc, constituido por 5 genes. Los genes TcdA y TcdB codifican a las toxinas A y B, respectivamente; el gen TcdC actúa como regulador negativo, impidiendo la expresión del resto de PaLoc; el gen TcdR actúa como regulador positivo, permitiendo la producción de toxinas; y el gen TcdE codifica una holina que produce poros en las membranas celulares, aumentando la permeabilidad y favoreciendo la penetración de las toxinas<sup>5</sup>.

Algunas cepas son portadores de una transferasa, codificada en el locus CdtLoc, compuesto por 3 genes. Produce toxinas CdtA y CdtB, reguladas por el gen TcdR y sin relación con las toxinas de PaLoc. Es denominada toxina binaria, y las cepas portadoras de ésta se han asociado a mayor virulencia<sup>5</sup>.

Entre 2002 y 2005 hubo un brote en Canadá, producido por la cepa BI / NAP1 / 027, una cepa hipervirulenta debido a que tiene una delección en el gen TcdC, por lo que no se puede controlar la expresión de genes y hay una hiperproducción toxigénica; además produce toxina binaria y es muy resistente a fluorquinolonas<sup>4</sup>.

El ribotipo más frecuente en general, y especialmente en Europa, es el 001.

Dado que CD es un anaerobio estricto y mal competidor por nutrientes, sus esporas son consideradas el morfotipo de transmisión y de persistencia en el colon del huésped, sitio considerado como su nicho ecológico.

El método de transmisión de la infección es feco-oral; a través de la ingesta de esporas de CD procedentes de otros pacientes a través de las manos o el ambiente. Las esporas posteriormente germinarán en el colon a su forma vegetativa. Las esporas solo germinan en presencia de ácido cólico o derivados. El ácido quenodesoxicólico tiene mucha mayor afinidad por el receptor de germinación de esporas de CD que los ácidos cólicos o derivados, por lo que actúan como inhibidores de la germinación. Durante el paso de las esporas por el intestino delgado, la germinación de éstas es inhibida por la presencia de elevadas cantidades de quenodesoxicólico, y el oxígeno inhibe la proliferación de aquellas esporas que logran germinar.

Con la alteración en la microflora intestinal, fundamentalmente por las terapias antimicrobianas, las esporas presentes en el epitelio colónico, germinan y colonizan, liberando sus toxinas.

Las toxinas penetran en las células epiteliales y mediante una serie de mecanismos (principalmente por glucosilación de proteínas Rho) producen la disgregación de los microfilamentos

de actina y una redistribución de las proteínas de las tight-junction, produciendo efectos citotóxicos y alterando la barrera epitelial. Además la toxina A provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias (leucotrienos, PGE2, TNF) y de interleucinas por parte de monocitos (IL2-IL6), facilitando la migración de neutrófilos hacia el intestino y contribuyendo a la respuesta inflamatoria<sup>6</sup>.

Ambas toxinas activan los nervios entéricos provocando una elevada producción de varios neuropéptidos (sustancia P y neurotensina) y producen una elevada secreción de cloruro en células epiteliales del intestino, con la consecuente secreción de fluidos y diarrea<sup>7</sup>.

La toxina B es mucho más potente que la toxina A, y es considerada el factor de virulencia necesario para la expresión de la infección. Las cepas no productoras de toxina B no son patogénicas, mientras que aquellas que producen toxina B, pero no la A, causan las formas más severas de infección.

**Clínica**

La manifestación clínica de la infección por CD es a nivel intestinal, pudiendo producir un gran espectro de manifestaciones, desde portador asintomático hasta colitis fulminante<sup>8</sup>. (Tabla 2). Los criterios de severidad de la enfermedad se explican en la tabla 3.

La colitis pseudomembranosa se produce debido a que las toxinas de CD inducen la disrupción de las proteínas del citoesqueleto, produciendo ulceraciones superficiales en la mucosa intestinal, lo que conlleva a la salida de proteínas séricas, moco y células inflamatorias que se manifiestan groseramente en la superficie de la mucosa colorrectal como pseudomembranas<sup>9</sup>.

Tabla 2. Clínica.		
DIARREA	Diarrea leve-moderada Disconfort abdominal	
COLITIS	Diarrea abundante (moco/sangre) Dolor abdominal Fiebre	Leucocitosis Colonoscopia: Colitis eritematosa irregular o difusa
COLITIS PSEUDOMEMBRANOSA	Diarrea Dolor abdominal Fiebre	Leucocitosis Endoscopia: pseudomembranas
COLITIS FULMINANTE	Diarrea profusa o íleo Dolor abdominal intenso Distensión abdominal Fiebre +/- signos de shock	Leucocitosis marcada Acidosis láctica Hipoalbuminemia Rectosigmo: pseudomembranas TC: megacolon y/o perforación intestinal

Tabla 3. Criterios de severidad de la infección.

Necesidad de ingreso en UCI
Presencia de ≥2:
- > 70 años
- >15.000 leucocitos
- Aumento creatinina sérica >1.5 veces del valor basal
- Lactato sérico >2.5 mmol/l
- Temperatura >38.5°C
- >10 deposiciones diarreicas diarias
- Íleo paralítico/signos de peritonitis
- Albúmina <2.5mg/dl
- Evidencia de colitis en TC
INFECCION SEVERA COMPLICADA: hipotensión, shock, íleo paralítico, megacolon

El 90% está producido por CD, pero hay casos descritos por otros gérmenes, como Klebsiella o S. aureus. Macroscópicamente en la endoscopia se visualiza eritema, edema, pérdida del patrón vascular, sangrado, y placas blanquecinas amarillentas elevadas (2-10mm). Desde el punto de vista anatomopatológico se dividen en 3 tipos: en el tipo I hay acúmulos focales de polimorfocitos y leve exudación de fibrina; en el tipo II la exudación es más prominente y hay áreas de ulceración epitelial; mientras que en el tipo III ya hay una necrosis epitelial difusa cubierta por una pseudomembrana compuesta por polimorfocitos, fibrina y detritus celulares<sup>10</sup>.

Otra manifestación a nivel intestinal, aunque muy poco frecuente es la enteropatía pierdepoteínas. La inflamación de la pared intestinal produce pérdida de albúmina hacia la luz, causando el descenso sérico de ésta (<2g/dl) con la inadecuada compensación de la síntesis hepática, produciéndose edemas y ascitis<sup>11</sup>.

La infección extraintestinal es prácticamente anecdótica, se han descrito casos de bacteriemia por CD, debido a que la enterotoxina A al perforar el epitelio del tracto gastrointestinal, produce la translocación de las toxinas a la sangre. Otras manifestaciones raras son: abscesos viscerales, peritonitis, infecciones óseas o cutáneas.

Un paciente con un primer episodio de infección por CD tiene un 25% de riesgo de sufrir una recurrencia de la infección, esto es debido fundamentalmente a la presencia de esporas en el intestino junto a la incapacidad del organismo de restablecer la microflora intestinal y de una respuesta inmunitaria inadecuada por parte del huésped. Se debe distinguir recidiva de reinfección.

La recidiva suele darse durante el primer mes tras finalizar el tratamiento (hasta 4 meses) y es debido a la persistencia de esporas que no han sido destruidas por el antibiótico y posteriormente germinan a formas vegetativas una vez acabado el tratamiento; mientras que la reinfección es más tardía, tras el primer mes de finalizar el tratamiento, siendo generalmente por una nueva cepa, y debido a la reexposición del paciente que continúa teniendo factores de riesgo<sup>5</sup>.

## Diagnóstico

Las pruebas de laboratorio para la detección de *C. difficile* no pueden diferenciar entre colonización asintomática e infección clínica, por ello solo deben realizarse en pacientes sintomáticos (diarrea y/o dolor abdominal, frecuentemente acompañados de leucocitosis y fiebre) y en heces no formes (niveles 5 a 7 de la escala de Bristol), con la importante excepción de los casos en que haya sospecha de íleo paralítico o megacolon tóxico donde la diarrea puede no estar presente y las heces pueden estar formadas.

Para realizar el diagnóstico de ICD deben cumplirse al menos dos criterios:

- La presencia de diarrea (>3 deposiciones no formes en 24 horas) o bien, evidencia de íleo o megacolon tóxico mediante pruebas de imagen.
- Detección microbiológica de la toxina y/o aislamiento de *C. difficile* productor de toxina en muestra fecal en ausencia de otra causa para la diarrea o bien existir evidencias colonoscópicas o histopatológicas de colitis pseudomembranosa.

Se disponen de varios test de laboratorios<sup>4</sup>:

- Detección de antígeno GDH: enzima de la pared celular producida por cepas toxigénicas y no toxigénicas en mucha mayor cantidad que las toxinas. Presenta alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo.
- Detección de las toxinas A y/o B, con alta especificidad.
- Detección de los genes de las toxinas A y/o B mediante PCR, con alta sensibilidad y especificidad.
- Determinación de citotoxicidad en cultivo celular. Técnica considera como gold standard y con alta especificidad, pero con el inconveniente de que tarda al menos 2 días en obtenerse el resultado. Consiste en añadir un cultivo celular a una muestra de heces procesada, de tal forma que si la toxina de CD está presente, se produce un efecto citopático.

En el laboratorio de Microbiología de nuestro hospital se emplea la detección de antígeno GDH y de toxinas, de tal manera que aquellos casos en los que ambas pruebas sean positivas se confirma la infección y por el contrario en aquellos en los que ambas sean negativas, se descarta la infección.

En los casos discordantes (GDH positivo y toxina negativo, o viceversa), se realiza la detección de los genes de las toxinas mediante PCR en un laboratorio externo, de tal forma que en caso de PCR positiva se confirma el diagnóstico y en caso negativo se descarta (Tabla 4).

Las pruebas endoscópicas, sigmoidoscopia o colonoscopia con toma de biopsias, no se realizan de manera rutinaria. Únicamente debe hacerse en caso de alta sospecha de infección por CD con test de laboratorio negativos; necesidad de un diagnóstico precoz sin que se pueda esperar resultados de laboratorio; no

Tabla 4. Algoritmo diagnóstico.

GDH +	Toxinas +	DIAGNOSTICO	
GDH -	Toxinas -	NEGATIVO	
GDH +	Toxinas -	PCR	+: DIAGNOSTICO/ - NEGATIVO
GDH -	Toxinas +	PCR	+: DIAGNOSTICO/ - NEGATIVO



Figura 1  
Colitis pseudomembranosa.

respuesta al tratamiento antibiótico; y en presentaciones atípicas con íleo o escasa diarrea<sup>12</sup>.

La visualización endoscópica de pseudomembranas en la luz del colon, aunque es patognomónica, no se utiliza de rutina por el riesgo de perforación; además únicamente se identifica en el 50% de los sujetos con diarrea asociada a CD (Figura 1).

## Tratamiento

Como medidas generales, se debe suprimir el antibiótico desencadenante o al menos sustituirlo por otro con menos actividad anaerobocida, hidratar al paciente y evitar el empleo de opiáceos y fármacos inhibidores del peristaltismo intestinal.

El tratamiento de las formas no graves de la infección se realiza con metronidazol por vía oral, a dosis de 500mg cada 8 horas, durante 10-14 días. En las formas graves el antibiótico mejor indicado es la vancomicina vía oral a dosis de 125mg cada 6 horas durante 10-14 días. En caso de íleo intestinal o intolerancia oral se debe administrar vancomicina en enemas (500mg en 100cc SF) más metronidazol 500mg cada 8 horas por vía intravenosa<sup>13</sup>.

TRATAMIENTO DE RECURRENCIAS:

La primera recurrencia de la infección debe tratarse con el mismo esquema terapéutico que el episodio inicial. A partir de la segunda recurrencia, no debe repetirse el tratamiento con metronidazol por el riesgo de neurotoxicidad que conlleva.

Existen dos pautas terapéuticas aceptadas:

- Vancomicina 125mg/6h VO X 10-14 días seguido de:

a) Pauta decreciente de vancomicina VO:

125mg/12h 7 días

125mg/d 7 días

125mg/48h 8 días (4 dosis)

125mg/72h 15 días (5 dosis)

b) Rifaximina 400mg/12 VO x14 días

A ambas pautas se le puede añadir el empleo de probióticos o de resinas de intercambio iónico.

La terapia con probióticos está basada en la restauración de la flora intestinal, y su uso combinado con antibióticos reduce el número de recurrencias y produce mejoría sintomática más precozmente. El probiótico más empleado en la diarrea por C.difficile es Saccharomyces boulardii, una levadura no patógena, en dosis de 500mg cada 12 horas durante un mes.

Las resinas de intercambio iónico (colestipol y colestiramina) se unen a las toxinas de CD y la absorben. Debido a que también se unen a la vancomicina y a los ácidos biliares, deben administrarse con un intervalo de al menos 3 h antes de la toma del antibiótico y de 2 a 3 h después de las comidas.

La fidaxomicina (DIFICLIR®) es un antibiótico reciente, con espectro antibacteriano muy reducido y selectivo para CD, por lo que tiene bajo impacto sobre el resto de la microbiota fecal. Su mecanismo consiste en inhibir el inicio de la síntesis de ARN bacteriano. La dosis empleada es 200mg (1 comprimido) cada 12 horas durante 10 días.

En dos estudios multicéntricos el fármaco ha demostrado no ser inferior a vancomicina en el tratamiento de la ICD recurrente. Obtuvo un porcentaje de curación similar, pero mejoró la tasa de recurrencia y la de curación mantenida<sup>14, 15</sup>.

Las indicaciones admitidas en el momento actual para el uso de fidaxomicina son: segunda y posteriores recurrencias de la infección, y primera recurrencia siempre que el episodio inicial haya sido tratado con vancomicina; siempre que se cumplan los criterios sobre riesgo, gravedad y repercusión clínica de la recurrencia.

Riesgo de recurrencia: se mide con el Score de Kelly. Obtiene 1 punto por cada factor de riesgo medido (edad>65 años, enfermedad subyacente grave o fulminante según el índice de Horn,

Tabla 5. Riesgo de recurrencia. Score de Kelly.

Factor de riesgo	Puntuación
Edad >65 años	1
Gravedad de la enfermedad subyacente *	1
Uso de ATB concomitantes	1
* Índice de Horn: 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Fulminante.	

y uso de ATB concomitante). La puntuación ≥2 indica cumplimiento del riesgo de recurrencia (Tabla 5).

Gravedad de la recurrencia: ≥ 10 deposiciones diarreicas/día, leucocitosis >15.000 no explicada por otra causa, fiebre >38°C y empeoramiento de la función renal (creatinina sérica x1.5 a la previa del episodio).

Repercusión clínica de la recurrencia: la persistencia de la diarrea por CD pone en riesgo la salud del paciente, agravando su enfermedad de base, dificultando su tratamiento y prolongando su hospitalización.

Para una primera recurrencia, el paciente debe cumplir los 3 criterios anteriores; mientras que para segundas y posteriores recurrencias tiene que cumplir el tercer criterio asociado al primero o segundo.

Otro tratamiento aprobado para la infección recurrente es el trasplante de microbiota fecal; que desarrollaremos posteriormente en un apartado independiente.

Existen terapias en desarrollo como:

- La colonización del intestino con cepas no toxigénicas de CD que ocupan el mismo nicho ecológico y utilizan los mismos recursos metabólicos en el tracto gastrointestinal que las cepas toxigénicas, produciendo una competencia e impidiendo el adecuado desarrollo de éstas<sup>16</sup>.

- Tolevamer es un fármaco reciente, cuyo mecanismo de acción se basa en su capacidad para unirse a las enterotoxinas (y no directamente al Clostridium), de manera que al no tener propiedades antibióticas, no daña a la flora intestinal. Sin embargo ha demostrado en dos ensayos fase 3, ser inferior a vancomicina y metronidazol en el tratamiento de recurrencias<sup>17</sup>.

- En casos aislados se han empleado anticuerpos monoclonales y vacunas con toxoide de CD, precisándose de más experiencia para poder recomendar su utilización.

MICROBIOTA INTESTINAL

La entidad morfofuncional compuesta por la microbiota intestinal, el epitelio intestinal y el sistema inmune de la mucosa, es la responsable de la integridad y la homeostasis del tracto

gastrointestinal. La microbiota ejerce numerosas funciones: tiene un efecto barrera; estimula el sistema inmunitario, tanto a nivel local como sistémico ya que las bacterias comensales influyen en el desarrollo de los componentes humorales del sistema inmune de la mucosa y también modulan la producción de las citoquinas por parte de las células T, influenciando las funciones de las células dendríticas y epiteliales y linfocitos B; participa en la síntesis de vitaminas y ácido fólico; favorece la absorción de minerales (calcio, fósforo, magnesio, hierro...); tiene un papel importante en la regulación metabólica, fundamentalmente en los mecanismos de fermentación de los carbohidratos, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (acetato, butirato, propionato), siendo el butirato el principal sustrato de energía para los enterocitos y favoreciendo la proliferación y diferenciación de estas células. Además tienen un mecanismo de antimutagénesis ya que los microorganismos degradan determinados compuestos tóxicos para el organismo<sup>18</sup>.

La microbiota intestinal está formada por numerosas especies de microorganismos distintos, pero el 90% lo conforman estos 4 grupos: Firmicutes, Bacteroides, Proteobacteria y Actinobacteria.

La distribución de estos microorganismos es irregular a lo largo del tubo digestivo. El estómago está poco colonizado debido al pH muy ácido, y la microbiota está formada principalmente por bacterias anaerobias facultativas. En duodeno y yeyuno la microbiota también es poco numerosa debido a los movimientos propulsores y a la presencia de enzimas pancreáticas y secreción biliar que impide su desarrollo e instauración. En el íleon el número y variedades de bacterias se eleva, encontrándose tanto bacterias anaerobias facultativas como estrictas, en similar proporción. Una vez superada la válvula ileocecal, se observa en el colon un gran número de anaerobias estrictas que llevan a cabo reacciones reductoras e hidrolíticas. Los microorganismos que residen en el colon proximal derecho disponen de gran cantidad de alimento procedente de la alimentación diaria y por lo tanto crecen rápidamente, con un pH ácido (5.4-5.9) por la producción de ácidos grasos de cadena corta (acético, butírico y propiónico) procedentes de la metabolización de la fibra soluble por la microbiota.

En el lado izquierdo del colon el aporte nutricional es pobre y las bacterias crecen con mayor lentitud y el pH con frecuencia se acerca a la neutralidad (6,6-6,9)<sup>19</sup>.

En un paciente con factores de riesgo y empleo de antimicrobianos, se reduce el número de bacterias comensales, lo que lleva a la menor digestión de carbohidratos en la luz intestinal. El butirato es fuente de energía para los enterocitos, mientras que el acetato y el propionato entran en la circulación enteroportal, siendo el acetato fuente de energía de miocitos y el propionato de los hepatocitos. Otros ácidos grasos de cadena corta son conocidos por su papel en el descenso de la permeabilidad intestinal y el aumento de producción de sustancias antimicrobianas y de mucina. Además la competencia por el nicho y los recursos es menor, facilitándose la capacidad de crecimiento de gérmenes nocivos. Por otro lado, la flora comensal juega un papel importante en la transformación de la bilis, de tal forma que el aumento de ácido cólico estimula la germinación de esporas de CD; además se produce menor producción de ácidos biliares conjugados, quedando libre aminoácidos (glicina y taurina) que tienen capacidad de estimular

la germinación de esporas. Todo ello produce una disbacteriosis intestinal y facilita la colonización de *C. difficile*<sup>20</sup>.

#### TRASPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (TMF)

La técnica consiste en introducir una suspensión de materia fecal de un donante sano, sometido a screening, en el tracto gastrointestinal de una persona con una enfermedad determinada con el fin de manipular la composición de la microbiota de ésta<sup>21</sup>.

Las indicaciones actuales del TMF son la infección por *C. difficile* en 3 contextos: la infección recurrente, la infección grave y la infección en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal. La única indicación recogida en los documentos de consenso a día de hoy es la infección recurrente por CD a partir del tercer episodio. Hay tres grandes revisiones realizadas sobre todos los pacientes sometidos a TMF por infección de CD recurrente, objetivándose una tasa global de curación superior al 90%<sup>22-24</sup>.

Otra indicación es la enfermedad inflamatoria intestinal, pero la evidencia disponible en la actualidad es insuficiente como para recomendar la técnica y sólo debería ofrecerse en el contexto de un ensayo clínico.

Se están postulando otras enfermedades como potenciales beneficiarias del uso del TFM, como el síndrome de intestino irritable y de fatiga crónica, enfermedades metabólicas y cardiovasculares (obesidad y DM2) y autoinmunes (esclerosis múltiple, colitis ulcerosa, púrpura trombocitopénica idiopática); y erradicación de la colonización por microorganismos multirresistentes. Pero por el momento sólo son hipótesis y no hay estudios al respecto<sup>25, 26</sup>.

Tabla 6. Criterios de exclusión del donante de heces.

<p><b>INFECCIOSOS</b></p> <p>VHB, VHC, VIH positivo</p> <p>Riesgo de transmisión en los últimos 12 meses</p> <p>Conductas sexuales de riesgo</p> <p>Tatuajes/piercings en los últimos 6 meses</p> <p>Encarcelamiento</p> <p>Enfermedad transmisible actual</p> <p>Viaje en los últimos 6 meses a países con enfermedades diarreicas endémicas o alto riesgo de diarrea del viajero</p>
<p><b>COMORBILIDADES G-I</b></p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Síndrome de intestino irritable</p> <p>Diarrea crónica</p> <p>Estreñimiento crónico</p> <p>Antecedentes personales de neoplasia gastrointestinal maligna o poliposis</p>
<p><b>FACTORES QUE PUEDAN ALTERAR LA MICROBIOTA</b></p> <p>ATB en los últimos 3 meses</p> <p>Inmunosupresores</p> <p>Antineoplásicos</p>

Como en cualquier tipo de trasplante, el donante debe ser sometido a unos criterios de exclusión, englobados en criterios infecciosos, comorbilidades gastrointestinales y factores que puedan alterar la microbiota intestinal (Tabla 6)<sup>21</sup>.

Además el donante es sometido a estudios microbiológicos. En sangre se solicita serología de VHA, VHB, VHC, VIH y sífilis; mientras que en las heces se solicita GDH y toxinas de CD, antígenos de Giardia, rotavirus y Cryptosporidium, examen microscópico de parásitos, cultivo bacteriano y Ag fecal de H.pylori.

La preparación de las muestras consiste en la extracción de al menos 50 gramos de heces y diluirlo en suero salino fisiológico 0.9% o agua (entre 50-500cc de diluyente, empleando 50g de heces por cada 250cc de diluyente). El tiempo transcurrido entre la donación y la infusión debe ser superior a las 6 horas y nunca sobrepasar las 24 horas.

La muestra se puede administrar por vía digestiva alta o baja. Por vía digestiva alta, bien por sonda nasogástrica, nasoduodenal 27 o nasoyeyunal, se asegura la llegada a íleon terminal y colon; con el inconveniente del potencial rechazo por parte del paciente. Por vía digestiva baja, se puede emplear enema rectal, siendo un método eficaz y barato pero con la desventaja de que solo llega hasta ángulo esplénico; por el contrario mediante colonoscopia también se asegura la llegada a íleon terminal y colon, instilándose toda la solución en íleon y punto más proximal del colon, o bien con una instilación gradual cada 5-10cm en retirada<sup>21</sup>.

En general los efectos adversos descritos en todas las publicaciones han sido poco frecuentes, leves y pasajeros. La mayoría de ellos han sido síntomas gastrointestinales como diarrea, disconfort abdominal, vómitos, flatulencias o estreñimiento<sup>27</sup>.

## Conclusión

La infección por Clostridium difficile es una enfermedad cada vez más frecuente en la actualidad debido fundamentalmente a la necesidad de utilización de antibióticos más potentes y de amplio espectro, y al envejecimiento de la población atendida. Los esquemas clásicos de tratamiento se mantienen, pero hay novedades por la necesidad de tratamiento en casos recurrentes.

## Bibliografía

1. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. Microbiología clínica. Elsevier 6ª Ed. pp 386-7.
2. Ryan KJ, Ray CG. Sherris Medical Microbiology. McGraw Hill 4ªEd. pp. 322-4.
3. Asensio A, Monge D. Epidemiología de la infección por Clostridium difficile en España. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012;30(6):333-337.
4. Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31:431.

5. Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Infecciones producidas por Clostridium difficile. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2013; 31(4):254-263.
6. Blanco A, Ruiz O, Otero W, Gómez M. Infección por Clostridium difficile en ancianos. Rev Col Gastroenterol/ 28 (1) 2013
7. Hernández-Rocha C, Naour S, Álvarez-Lobos M, Paredes-Sabja D. Infecciones causadas por Clostridium difficile: una visión actualizada. Rev Chilena Infectol 2012;29(4):434-445.
8. Zanella MC, Simonet ML, Bichar P, Frossard JL. Recurrent Clostridium difficile infections: the importance of the intestinal microbiota. World J Gastroenterol 2014 June 21; 20 (23): 7416-7423.
9. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, et al. Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. J Clin Invest 1995; 95:2004.
10. Price AB, Davies DR. Pseudomembranous colitis. J Clin Pathol 1977; 30:1.
11. Rybolt AH et al. Protein-losing enteropathy associated with Clostridium difficile infection. Lancet 1989; 1:1353.
12. Tedesco FJ. Antibiotic associated pseudomembranous colitis with negative proctosigmoidoscopy examination. Gastroenterology 1979; 77:295.
13. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; Vol 20 (Suppl s2), pp 1-26.
14. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011; 364: 422-31.
15. Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis. 2012; 12: 281-9.
16. Gerding DN et al. Administration of spores of nontoxicogenic Clostridium difficile strain M3 for prevention of recurrent C difficile infection. A tandemizez clinical trial. JAMA 2015;317(17):1719-1727.
17. Johnson S et al. Vancomycin, Metronidazole, or Tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clinical Infectious Diseases 2014;59(3):345-54
18. Ouwehand AC, Vaughan EE. Gastrointestinal microbiology. New York: Informa Healthcare; 2006.
19. Mataix J, Martínez de Victoria E. Sistema digestivo. Bases fisiológicas.
20. Bibbò S, et al. Role of Microbiota and Innate Immunity in Recurrent Clostridium difficile Infection. Journal of Immunology Research. Volume 2014.

21. García de Paredes A, Rodríguez de Santiago E, Aguilera Castro L, Ferre Aracil C, López Sanromán A. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2015; 38(3): 123-134.
22. Ghouse E, Shaikh H, Manges ER. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2011; 53:994-1002.
23. Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation por Clostridium difficile infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 500-8.
24. Sha S et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 1003-32.
25. Ferre C, et al. Trasplante de microbiota fecal: algo más que una curiosidad terapéutica. *Rev Esp Enferm Dig* 2015;107(7):399-401.
26. Smits E et al. Therapeutic potencial of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013;145:946-953.
27. Van Nood E, et al. Duodenal infusión of donor feces for recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med* 368;5:407-15.

# De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

# INCORPORACIÓN DE FÁRMACOS BIOSIMILARES AL MANEJO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

A. Hernández-Martínez

Servicio Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

## Resumen

La reciente aprobación del biosimilar de infliximab por la Agencia Europea del Medicamento, y su incorporación al manejo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es un tema candente actual, que ha suscitado dudas y debate entre los gastroenterólogos y sociedades científicas. Los biosimilares son versiones de una sustancia biológica activa ya autorizada con la que muestran similitud en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia. El proceso que han seguido estos fármacos hasta su aprobación por las agencias reguladoras es muy diferente al de los fármacos convencionales, con ciertos aspectos que han generado controversia, siendo la extrapolación de indicaciones el más discutido. El objetivo de esta revisión es realizar una puesta al día del concepto de biosimilar, su desarrollo, ventajas y puntos de controversia de la adopción de estas terapias y experiencia clínica publicada.

**Palabras clave:** Biosimilar, biológico, infliximab, enfermedad inflamatoria intestinal.

## Abstract

The recent approval of an infliximab biosimilar by the European Medicines Agency, and its incorporation into the

management of patients with inflammatory bowel disease is a current topic, which has raised questions and debate among gastroenterologists and scientific societies. Biosimilars are versions of an already authorized active biological substance that show similarities in terms of quality, biological activity, safety and effectiveness with the latter. The process followed by these drugs until they are approved by regulatory agencies is very different from conventional drugs, with certain aspects generating controversy, being the extrapolation of indications the most discussed one. The objective of this review is to update the concept of biosimilars, their development, advantages and controversial points related to the use of these therapies, and the literature of reference.

**Key words:** Biosimilars, biological, infliximab, inflammatory bowel disease.

## Introducción

Las terapias biológicas, en especial los tratamientos anti-factor de necrosis tumoral, han supuesto una revolución en el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) desde su aparición en el mercado hace más de 15 años, modificando la historia natural de esta patología y mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Infliximab fue el primero en demostrar su eficacia, apareciendo después otras moléculas como adalimumab, certolizumab y golimumab. Al mercado se han incorporado recientemente otros biológicos con distinto mecanismo de acción como vedolizumab y ustekinumab, y se espera la llegada de otros en un futuro no muy lejano<sup>1</sup>.

Un fármaco biológico es un medicamento cuyo principio activo es una sustancia biológica, caracterizada fisicoquímicamente,

### CORRESPONDENCIA

Alvaro Hernández Martínez  
alvarohernandezm68@gmail.com

ya sea ADN recombinante, virus atenuado, derivados de la sangre o plasma, o anticuerpos monoclonales, que se produce o se extrae de una fuente biológica, con un proceso de producción totalmente desarrollado. La aprobación del primer biosimilar de infliximab, el CT-P13, por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en Septiembre del 2013 y su reciente comercialización por dos empresas bajo los nombres de Inflectra® y Remsima® una vez finalizada la patente del infliximab original, ha suscitado dudas y debate entre los gastroenterólogos sobre su incorporación a la práctica clínica<sup>2</sup>.

### Qué son y por qué surgen los biosimilares

Comencemos por definir lo que se entiende por biosimilar. La EMA lo define como una versión de una sustancia biológica activa autorizada que demuestra similitud en términos de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia, basada en un ejercicio exhaustivo de comparabilidad<sup>3</sup>. No deben confundirse con los medicamentos genéricos que son aquéllos que se desarrollan para ser equivalentes a otros medicamentos ya autorizados, y que deben tener la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos, y la misma forma farmacéutica que el medicamento de referencia, debiendo demostrar dicha bioequivalencia mediante estudios adecuados de biodisponibilidad. Los biológicos son moléculas de gran tamaño y complejidad estructural, y por ello la elaboración de un biosimilar requiere de un proceso complejo que consta de varios pasos que incluyen la determinación y crecimiento del vector, la expresión y expansión celular en el huésped, la filtración y centrifugación de la proteína, su purificación, y finalmente su formulación final como fármaco<sup>4</sup>.

Por tanto, el desarrollo de un biosimilar no es sencillo ni barato<sup>5</sup>. Para que sea factible se necesitan 3 premisas: que exista una oportunidad de negocio para que las compañías farmacéuticas inviertan en su desarrollo y asuman el riesgo, que la patente del fármaco original expire, y que las agencias reguladoras lo aprueben. El primero de los requisitos necesarios queda ampliamente demostrado por el hecho de que los fármacos biológicos representan un elevado porcentaje del gasto farmacéutico mundial, hasta del 18% en el año 2012, siendo biológicos 6 de los 10 fármacos más vendidos, el primero adalimumab y el segundo infliximab<sup>6</sup>. En los últimos años los biológicos representan la parte más importante de los costes directos asociados a la EII por encima de los derivados de los ingresos hospitalarios, con un 64% del gasto en la enfermedad de Crohn (EC) y un 31% en la colitis ulcerosa (CU)<sup>7</sup>. En Canadá, uno de los países con mayor tasa de prevalencia de EII, los costes del tratamiento, directamente influenciados por el gasto en tratamiento biológico, suponen alrededor de 521 millones de dólares al año, superando ampliamente los gastos derivados por hospitalización y representando aproximadamente la mitad de los costes directos de la EII<sup>8</sup>.

Indudablemente, el ahorro económico derivado del menor coste de los biosimilares de infliximab será la principal ventaja resultante de su incorporación a la EII, máxime en un momento de crisis económica como el que nos encontramos actualmente, con recortes en el sistema público de salud y presiones para reducir el número de pacientes tratados con biológicos en nuestros hospitales. Además este menor coste facilitará el acceso a estos tratamientos, expandir sus indicaciones en un momento en que el

tratamiento precoz podría ser el más eficiente, e incluso favorecer su difusión en países emergentes.

Sin embargo, los costes de desarrollo de los biosimilares son elevados, tanto en inversión económica como en tiempo, lo que sitúa el ahorro con respecto al producto de referencia en un 15-30%, muy alejado del 80% de los genéricos<sup>5</sup>. A esto se suma que los biológicos de referencia han ajustado su precio para poder ser competitivos, por lo que el impacto económico podría ser menor de lo esperado.

No obstante y a pesar de estas ventajas, la percepción por parte de los gastroenterólogos deja entrever ciertas dudas como demuestran los resultados de una reciente encuesta realizada a médicos afiliados a la ECCO (“European Crohn’s and Colitis Organisation”) en la que si bien el 89% de los participantes señalaron el ahorro económico como el factor más relevante, sólo el 50% piensa que representan un ahorro real y un 33% que tendrá un impacto marginal o incluso un sobrecoste. Llama la atención que hasta un 61% de los participantes confesaron tener escasa o ninguna confianza en estos fármacos. La principal preocupación de los participantes fue la posible inmunogenicidad de estos fármacos, mostrándose una proporción importante de ellos favorable a la realización de estudios en pacientes con EC y CU y a la implantación de medidas post-comercialización y de farmacovigilancia<sup>9</sup>.

Probablemente, el origen de esta desconfianza o duda reside en el proceso que han seguido estos fármacos hasta su aprobación y comercialización, muy diferente al de los fármacos convencionales. En el caso de estos últimos, después de la fase preclínica, realizada en animales de experimentación, el fármaco debe seguir una compleja serie de ensayos clínicos, consecutivos, para establecer su seguridad, dosis óptima y eficacia, un largo proceso que puede llegar a durar 10 años o más.

En el caso de los biosimilares el esquema es completamente diferente, de modo que el objetivo de un programa de desarrollo de un biosimilar no es tanto demostrar su beneficio clínico, puesto que éste ya ha sido demostrado por el producto de referencia original, sino demostrar su similitud con dicho fármaco de referencia. De esta forma, la mayor parte del tiempo y esfuerzo se destinarán a demostrar la similitud a nivel molecular y funcional incluyendo, no sólo la secuencia de aminoácidos, sino también su grado de glicosilación, su estructura tridimensional y otras muchas características físico-químicas. A continuación, se completará la fase preclínica con estudios funcionales in vitro y utilizando modelos animales de experimentación, a efectos de comparar su actividad farmacodinámica, como la acción inhibidora del TNF- $\alpha$  tanto soluble como unido a la membrana y la inhibición de la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, toxicidad y seguridad. Una vez demostrada la similitud al biológico original en la fase preclínica, se pasa a una fase clínica cuyo primer escalón lo constituye la realización de estudios de farmacocinética y farmacodinámica en voluntarios sanos, y en un segundo escalón se realizarán uno o más ensayos clínicos para confirmar la equivalencia a nivel de eficacia clínica y seguridad y detectar diferencias si las hay<sup>10</sup>. Estos ensayos se consideran meramente confirmatorios ya que se parte de dos premisas farmacológicas: “las evaluaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas usando biomarcadores son mecanismos mucho más sensibles para detectar diferencias entre

un biosimilar y su referente que cualquier estudio clínico diseñado para evaluar equivalencia terapéutica” y “dos productos biológicos que muestran similitud tras un proceso preclínico y clínico, se comportarán de forma similar en un estudio clínico diseñado para demostrar equivalencia terapéutica”<sup>11</sup>.

En el caso del biosimilar de infliximab se han realizado dos ensayos clínicos en espondilitis anquilosante (EA) y artritis reumatoide (AR) respectivamente, invocados como los escenarios clínicos más sensibles para encontrar diferencias entre dos fármacos. El PLANET-AS es un estudio fase I que incluyó a 250 pacientes con EA en monoterapia durante 1 año, encontrando un perfil farmacocinético y respuesta clínica a las 30 semanas muy similares al infliximab original, con índices de respuesta ASAS-20 y ASAS-40 en la semana 30 de 70.5% y 51.8% para CT-P13 y de 72.4% y 47.4% para el infliximab, respectivamente<sup>12</sup>. El estudio PLANET-RA es un estudio fase III, diseñado para evaluar la eficacia a largo plazo y seguridad que incluyó 606 pacientes con AR co-tratados con metotrexato, durante un año, sin observar tampoco diferencias significativas con respecto al infliximab tanto en términos de eficacia clínica, como de inmunogenicidad y seguridad<sup>13</sup>.

## Puntos de controversia

A nivel de comparabilidad la EMA certifica en su informe que las características físico-químicas y actividades biológicas del biosimilar de infliximab son comparables a las de infliximab original, avaladas por los datos y estudios aportados. Se explicita que el biosimilar de infliximab tiene menores niveles de glicosilación, que se traducirían en una teórica menor afinidad por el receptor específico FcγRIIIa, y por ende una menor citotoxicidad celular mediada por anticuerpos que juega un importante papel en el control de la inflamación en la EII. No obstante, para la EMA las diferencias en glicosilación no se han asociado a cambios importantes en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que es improbable que esta microheterogeneidad afecte al comportamiento farmacocinético del biosimilar. Las propiedades farmacocinéticas del CT-P13 fueron comparables a las del infliximab original en los modelos animales in vivo y también en humanos. Sin embargo, no todos los expertos están de acuerdo con esta apreciación y de hecho la Agencia Canadiense sólo ha aprobado las indicaciones del CT-P13 para la EA y la AR, no considerándose adecuada la extrapolación a las indicaciones de EC y CU al entender que estas diferencias en la glicosilación pueden tener implicaciones importantes en el efecto terapéutico del biosimilar en la EII, no así en la EA y en la AR<sup>14</sup>.

Un hecho poco conocido es que los diferentes lotes de un fármaco biológico varían a lo largo del tiempo, debido a que van sufriendo cambios en los sistemas de producción y manufactura, que implican cambios en la sustancia de modo que los diferentes lotes de un fármaco biológico original, producidos en momentos diferentes, no son totalmente idénticos entre sí<sup>15</sup>. En el caso de infliximab original (Remicade®), se han comunicado 36 cambios en la producción de este biológico, desde su aprobación hasta el año 2012. Estas modificaciones debidas al sistema de producción de un fármaco biológico original son estrechamente vigiladas, clasificadas y comunicadas a las autoridades pertinentes. Por tanto, el concepto de comparabilidad es también aplicable a los fármacos

biológicos originales consigo mismos cuando introducen cambios en su proceso de producción.

Precisamente el aspecto que ha suscitado más controversia es la extrapolación de indicaciones, que consiste en asumir que, una vez demostrada la equivalencia a nivel molecular y clínico en una indicación concreta, el biosimilar pueda ser utilizado en el resto de indicaciones en las que el fármaco biológico original había demostrado ser eficaz y seguro. De hecho, la EMA aceptando este principio de extrapolación y considerando demostrada la equivalencia existente entre fármaco biosimilar e infliximab original, ha autorizado también el biosimilar de infliximab para el resto de indicaciones del infliximab original, como la EC, la CU, artritis psoriásica y psoriasis en placas moderada-grave. Consideran que un estudio de comparabilidad de eficacia y seguridad es el escenario menos sensible para detectar diferencias. La mayoría de los clínicos actuales hemos sido educados en una medicina basada en la evidencia en la que el ensayo clínico randomizado y doble ciego aporta la máxima evidencia. Por esta razón, nos resulta muy difícil aceptar la aprobación de un nuevo fármaco en base a este razonamiento farmacológico sin apoyo por datos clínicos<sup>16</sup>.

Se han esgrimido varios argumentos en contra de la extrapolación de resultados obtenidos en los ensayos clínicos realizados en EA y AR<sup>17</sup>. En primer lugar, se ha cuestionado que la AR sea el modelo clínico más sensible para poder efectuar comparaciones, dado que la respuesta al placebo es menor en esta entidad, y resulta más sencillo encontrar diferencias. Por otra parte, el tratamiento asociado con metotrexato en el estudio PLANET-RA puede actuar como factor de confusión tanto en la respuesta clínica como en la inmunogenicidad; además en los ensayos clínicos de la EII con el infliximab de referencia el tratamiento combinado no es obligado. Se han observado diferencias entre la EII y al AR en la respuesta a los anticuerpos monoclonales y de hecho algunos fármacos, como el etanercept y rituximab, eficaces en AR no lo son en EII, y otros fármacos eficaces en ambas indicaciones necesitan dosificaciones diferentes; la dosis de infliximab usada en AR y EA es de 3 mg/kg, mientras que en EII es de 5 mg/kg. Por último, el aclaramiento del infliximab también difiere entre pacientes con EII y pacientes con AR. Por todo ello, las principales sociedades científicas de la especialidad están en contra de esta extrapolación<sup>18-20</sup>. Aunque es cierto que probablemente esta crítica se resuelva con el tiempo porque hay en marcha estudios en la EII para lograr su aprobación por la FDA (“Food and Drug Administration”), que tampoco acepta esta extrapolación.

La inmunogenicidad de los biosimilares, dada su complejidad estructural es otro aspecto importante a considerar, y como se ha indicado previamente es de hecho frecuente motivo de preocupación entre los clínicos que se dedican a la EII<sup>9</sup>. El desarrollo de anticuerpos frente a los anticuerpos monoclonales puede conducir a efectos adversos y pérdida de eficacia. Las diferencias en inmunogenicidad entre original y biosimilar no han podido ser totalmente descartadas, siendo múltiples los factores que pueden influir sobre ella como genéticos, tipo de enfermedad, tratamiento combinado o excipientes empleados<sup>15</sup>. Se han comunicado experiencias previas de efectos adversos graves con otros biológicos por cambios en la inmunogenicidad relacionados con pequeños cambios en su formulación, como el ocurrido con un análogo de eritropoyetina que indujo la formación de autoanticuerpos frente

a eritroblastos de la médula ósea, desembocando en anemia aplásica grave y de curso fatal<sup>21</sup>. Por este motivo, es esencial un programa de farmacovigilancia estricto y diferente para cada infliximab. Otro aspecto que se ha sugerido, consecuencia de la diferente inmunogenicidad, es que los métodos de determinación de anticuerpos neutralizantes del infliximab de referencia puedan no ser aplicables al biosimilar con lo que la monitorización de los niveles del fármaco podría verse comprometida, si bien trabajos recientes parecen demostrar que los anticuerpos frente al infliximab original reconocen e inhiben funcionalmente del mismo modo al biosimilar de infliximab, sugiriendo similar inmunogenicidad y epitopos inmunodominantes compartidos<sup>22,23</sup>. De ser así, el intercambio entre ambos fármacos no debe conferir un incremento de la inmunogenicidad, y por otra parte, en casos de pérdida de respuesta asociada a positividad de anticuerpos anti-infliximab no tendría sentido dicho intercambio.

Otro aspecto determinante es la posible intercambiabilidad entre ambos fármacos como medio para fomentar el empleo del biosimilar. La intercambiabilidad se define como la práctica médica de cambiar un medicamento por otro del que se espera que tenga el mismo efecto clínico en un cuadro clínico determinado y en cualquier paciente por iniciativa del médico que lo prescribe o con su consentimiento. Debe diferenciarse de la sustitución, que se refiere a la dispensación en la farmacia un medicamento equivalente e intercambiable en lugar del medicamento prescrito, sin consultar al médico que ha hecho la prescripción. Dos estudios recientes realizados en pacientes con AR y EA, no encontraron diferencias significativas en términos de eficacia, seguridad e inmunogenicidad al cabo de 2 años, al intercambiar infliximab por su biosimilar<sup>24, 25</sup>; no hay datos en el resto de las indicaciones incluida la EII. En la EC tenemos la experiencia del estudio SWITCH en el que el cambio de biológico en pacientes estables se asocia a unas mayores tasas de pérdida de respuesta y de tolerancia, precisando intensificación o retirada del tratamiento<sup>26</sup>; aunque en este estudio el cambio de infliximab se hace a otro antiTNF diferente (adalimumab) que en nada tiene que ver con el biosimilar de infliximab, es un argumento que ha sido esgrimido por los que no consideran adecuada la política de intercambio de tratamiento en pacientes estables. La EMA considera al biosimilar de infliximab como automáticamente intercambiable, pero las decisiones acerca de la capacidad de intercambio no se incluyen entre las competencias de las agencias reguladoras, por lo que corresponde a cada país miembro de la Unión Europea establecer sus propias normas respecto a la intercambiabilidad y sustitución. El intercambio podría ser posible en algunas situaciones, fundamentalmente en las indicaciones de nuevos tratamientos, pero la decisión final debería ser individualizada y tomada por el clínico. Las principales sociedades científicas no están de acuerdo con este aspecto de intercambiabilidad<sup>18,20</sup>.

Por último, la trazabilidad se refiere a la capacidad de identificar individualmente productos médicos y es esencial para asegurar la farmacovigilancia. Las reacciones farmacológicas adversas a los biofármacos puede ser específicas de un lote o del producto, y los informes de estas reacciones se recogen en sistemas de notificación espontánea. El hecho de que, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la denominación del principio activo del biosimilar de infliximab sea el mismo que para el

infiximab de referencia puede ocasionar problemas de trazabilidad y dificultar el reconocimiento de efectos adversos específicos del biosimilar. Se ha sugerido que dado que los biosimilares no son totalmente idénticos a sus fármacos de referencia, su principio activo debería tener una denominación propia y diferente. Por ello, la recomendación general o incluso legal es la de prescribir por marca para asegurar la trazabilidad<sup>27</sup>.

### **Experiencia con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal**

Disponemos de muy pocos datos publicados sobre la experiencia con biosimilares en EII. El único estudio publicado hasta la fecha es un estudio retrospectivo multicéntrico descriptivo realizado en Corea que incluye a 59 pacientes con EC y 51 con CU tratados entre 2012 y 2014 la mayoría "naive" si bien incluyen también pacientes previamente tratados con infliximab original y cambiados a biosimilar (en concreto, 27 EC y 9 CU). Las tasa de remisión y respuesta clínica observadas en los pacientes "naive" fueron muy buenas y comparables a lo que cabría esperar con infliximab original, y en los pacientes a los que se sustituyó éste por el biosimilar se mantuvo la respuesta en alto porcentaje, precisando retirar el tratamiento por pérdida de eficacia en 2 casos de EC y 3 de CU. No obstante, es un estudio con algunos problemas metodológicos y con escaso nivel de evidencia dado su carácter descriptivo<sup>28</sup>.

En el último congreso de la ECCO celebrado en Barcelona se han presentado varias comunicaciones con resultados preliminares sobre experiencia con biosimilares tanto en EC como CU, en términos de seguridad y eficacia, la mayoría procedentes de países donde antes se aprobó el tratamiento con biosimilares en la EII, como Hungría, Polonia y Corea, de tipo descriptivo, con número limitado de pacientes y corto periodo de seguimiento<sup>29,33</sup>.

Hay en marcha estudios de los que aún no disponemos de sus resultados. Un estudio multicéntrico, que incluirá a más de 200 pacientes de centros de 19 países, randomizado, doble ciego, de grupos paralelos y fase III, diseñado para comparar en términos de eficacia y seguridad biosimilar e infliximab original en pacientes con EC activa; y otro como el NOR-SWITCH, que incluirá a unos 500 pacientes de hospitales noruegos tanto con EII como con patología reumatológica, para analizar la eficacia y seguridad de una política de intercambio de infliximab original por su biosimilar.

En definitiva, a día de hoy la experiencia clínica publicada sobre el tratamiento de la EII con biosimilares es muy escasa. Un elevado porcentaje de los clínicos demanda un mayor nivel de evidencia clínica; probablemente el tipo de estudio tipo más adecuado para valorar las diferencias entre dos fármacos sea el de no inferioridad, como el que ya está en marcha, ya que permitiría detectar, no solo equivalencia sino también superioridad o inferioridad de alguno de los fármacos comparados. Estos estudios deberían contar con un elevado número de pacientes, así como un seguimiento de al menos 6 meses, suficientes para asegurar una adecuada comparación de eficacia e inmunogenicidad<sup>4, 19</sup>. También es cierto que el coste tanto económico como de tiempo necesario para llevar a cabo estos estudios en cada una de las indicaciones, terminaría echando por tierra el concepto de biosimilar y el posible incremento en la viabilidad de los sistemas sanitarios que se

persigue con la llegada de estos fármacos. Por tanto, deberemos ganar confianza en estos fármacos y despejar incertidumbres tanto de la mano de los resultados que próximamente arrojen los estudios actualmente en marcha, como de nuestra propia experiencia personal.

## Conclusión

La introducción de los biosimilares en la EII tras la finalización de las patentes de los biológicos existentes permitirá generar competencia y probablemente un ahorro del gasto, contribuyendo a mejorar y asegurar la viabilidad de los sistemas sanitarios. La evidencia aportada por los biosimilares y el análisis de las agencias reguladoras demuestran que farmacológicamente puedan considerarse equivalentes a sus productos de referencia, y que pueden prescribirse con garantías en las indicaciones aprobadas, pudiendo por tanto empezar a incorporarlos al manejo de nuestros pacientes con EII. Sin embargo, quedan aspectos controvertidos, sobre todo para los clínicos, que aconsejan por el momento ser prudentes y que esta incorporación sea gradual y juiciosa. Las dudas e incertidumbres en cuanto a su eficacia, suscitadas por la extrapolación de los resultados de estudios en otras indicaciones a la EII, probablemente se resuelvan una vez se publiquen los resultados de los estudios en marcha y vayamos acumulando experiencia con el biosimilar. Aún más controvertidos son los aspectos derivados de la diferente inmunogenicidad y la viabilidad de las políticas de intercambiabilidad y sustitución sin menoscabo en la eficacia y seguridad de los tratamientos, en las que los clínicos debemos reclamar un papel protagonista para no perder el control de nuestras actuaciones.

## Bibliografía

- D'Haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, Petersson J, Rutgeerts P. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis* 2014; 8 (8): 726-34.
- European Medicines Agency. EMA statement on Inflectra. 2013. EMA/CHMP/364710/2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/002778/WC500144831.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002778/WC500144831.pdf). [Consultado 13/10/2013].
- Tsiftoglou AS, Ruiz S, Schneider CK. Development and regulation of biosimilars: current status and future challenges. *BioDrugs* 2013; 27: 203–211.
- Gecse KB, Khanna R, van den Brink GR, Ponsioen CY, Löwenberg M, Jairath V, et al. Biosimilars in IBD: hope or expectation? *Gut* 2013; 62: 803–807.
- Blackstone EA, Joseph PF. The economics of biosimilars. *Am Health Drug Benefits*. 2013; 6 (8): 469-78.
- Nature Medicine News. Biologic drugs set to top 2012 sales. *Nat Med* 2012; 18: 636
- van der Valk ME, Mangen MJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidler HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNFalpha therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014; 63 (1): 72-9.
- Rocchi A, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Feagan B, Panaccione R, et al. Inflammatory bowel disease: A Canadian burden of illness review. *Can J Gastroenterol* 2012; 26 (11): 811-8
- Danese S, Fiorino G, Michetti P. Viewpoint: knowledge and viewpoints on biosimilar monoclonal antibodies among members of the European Crohn's and Colitis Organization. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 (11): 1548-50.
- European Medicine Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010. 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open\\_document.jsp?webContentId=WC500128686](http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500128686) [Consultado 20/01/2013].
- Tsiftoglou AS, Trouvin JH, Calvo G, Ruiz S. Demonstration of Biosimilarity, Extrapolation of Indications and Other Challenges Related to Biosimilars in Europe. *BioDrugs* 2014; 28: 479–86.
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (10): 1613-20.
- Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (10): 1605-12.
- Scott BJ, Klein AV, Wang J. Biosimilar monoclonal antibodies: a Canadian regulatory perspective on the assessment of clinically relevant differences and indication extrapolation. *J Clin Pharmacol* 2014; 55 (Suppl 3): S123–S132.
- Schneider CK, Vleminckx C, Gravanis I, Ehmann F, Trouvin J-H, Weise M, et al. Setting the stage for biosimilar monoclonal antibodies. *Nat Biotechnol* 2012; 30: 1179–85.
- Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way?. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 465–71.
- Feagan BG, Choquette D, Ghosh S, Gladman DD, Ho V, Meibohm B, et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologics* 2014; 42: 177–83.
- Argüelles-Arias F, Barreiro-de-Acosta M, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Posición conjunta de la Sociedad Española de Patología Digestiva y de la Sociedad Española de Farmacología sobre el tratamiento con biosimilares en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105 (1): 37-43.
- Danese S, Gomollon F. ECCO position statement: the use of biosimilar medicines in the treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis* 2013; 7 (7): 586-9.
- Annese V, Vecchi M; on behalf of the Italian Group for the Study of IBD (IG-IBD). Use of biosimilars in inflammatory bowel disease: Statements of the Italian Group for Inflammatory Bowel Disease. *Dig Liver Dis* 2014; 46 (11): 963-8.

21. Schellekens H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best practice & Research. Clin Haematol* 2005; 18: 473–80.
22. Gils A, Storme R, Dreesen E, Van Stappen T, Declerck PJ. The biosimilars of infliximab are equally well quantified in a clinically validated infliximab assay. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S97.
23. Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I, Fudim E, Picard O, Ungar B, et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. *Gut*. 2015 Apr 20. pii: gutjnl-2015-309290. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309290. [Epub ahead of print]
24. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitterre E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) over two years in patients with rheumatoid arthritis: comparison between continued CT-P13 and switching from Infliximab to CT-P13. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (12): 3319
25. Park W, Miranda P, Brzosko M, Wiland P, Gutierrez-Ureña S, Lee YA, et al. Efficacy and safety of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) over two years in patients with ankylosing spondylitis: comparison between continuing with CT-P13 and switching from Infliximab to CT-P13. *Arthritis Rheum* 2013; 65 (12): 3326.
26. Van Assche G, Vermeire S, Ballet V, Gabriels F, Noman M, D'Haens G, et al. Switch to adalimumab in patients with Crohn's disease controlled by maintenance infliximab: prospective randomised SWITCH trial. *Gut* 2012; 61 (2): 229-34.
27. Silverman E. Biosimilars: what's in a name? *BMJ* 2014; 348: g272.
28. Jung YS, Park DI, Kim YH, Lee JH, Seo PJ, Cheon JH, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015 May 14. doi: 10.1111/jgh.12997
29. Jarzebicka D, Banaszkiwicz A, Plocek A, Sieczkowska J, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Preliminary assessment of efficacy and safety of switching between originator and biosimilar infliximab in paediatric Crohn disease patients.... *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S224-5.
30. Sieczkowska J, Banaszkiwicz A, Plocek A, Jarzebicka D, Gawronska A, Toporowska-Kowalska E, et al. Assessment of safety and efficacy of biosimilar infliximab in children with Crohn disease: a preliminary report. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S295.
31. Gecse K, Farkas K, Lovasz B, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. P314. Biosimilar infliximab in inflammatory bowel diseases: first interim Results from a prospective nationwide observational cohort. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S234-5.
32. Molnar T, Farkas M, Rutka M, Balint F, Nagy R, Bor A, et al. Efficacy of the new infliximab biomarker CTP13 induction therapy on mucosal healing in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S382.
33. Jung YS, Park DI, Kim YH, Seo PJ, Kim JW, Kang HW. Efficacy and safety of infliximab's biosimilar (REMSIMA) for IBD. *J Crohns Colitis* 2015; 9 (Suppl 1): S349-50.

# ISQUEMIA GÁSTRICA FULMINANTE SECUNDARIA A SHOCK SÉPTICO DE ORIGEN BILIAR

A. Correia-Varela-Almeida, H. Pallarés-Manrique, J.M. Vázquez-Morón, F.M. Jiménez-Macías,  
M. Ramos-Lora

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

## Resumen

La gastritis necrotizante o isquemia gástrica es un cuadro que se presenta de forma muy poco frecuente en la práctica médica diaria, habiéndose observado en los últimos años un aumento de los casos reportados. Aunque el síntoma guía suele ser el dolor abdominal agudo, el espectro clínico de la enfermedad es muy variable. La tomografía axial computarizada y la endoscopia digestiva alta son los pilares diagnóstico.

**Palabras clave:** Isquemia gástrica, dolor abdominal agudo.

## Abstract

Necrotizing gastritis or gastric ischemia is a rare condition in daily medical practice, although an increase in reported cases has been observed in recent years. Although the most characteristic symptom is usually acute abdominal pain, the clinical spectrum of the disease is really wide. Computed tomography and upper gastrointestinal endoscopy are key for the diagnosis.

**Key words:** Gastric ischemia, acute abdominal pain.

## CORRESPONDENCIA

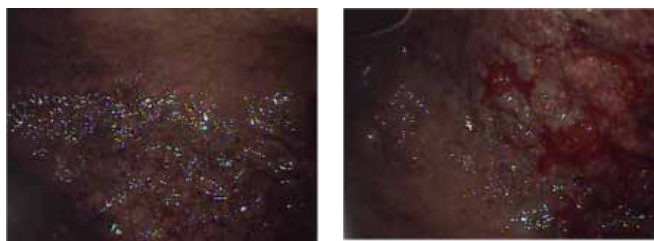
Antonio Correia-Varela-Almeida  
antoniovarela\_86@hotmail.com

## Caso clínico

Mujer de 74 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, miastenia gravis en tratamiento con azatioprina y colecistectomizada hace años que acude a urgencias por dolor abdominal en hipocondrio derecho irradiado en hemicinturón hacia espalda desde hace 24 horas sin otra sintomatología acompañante. En analítica destaca patrón de colestasis y citolisis hepática. Se realiza una ecografía abdominal en la que se observa esteatosis hepática, colecistectomía con discreta dilatación de vía biliar intra y extrahepática. En colangio-RNM se aprecia dilatación de vías biliar intrahepática y colédoco con calibre máximo de 10 mm identificándose en su parte distal un cálculo impactado en ampolla de Vater de unos 5 mm. No se observan lesiones focales hepáticas.

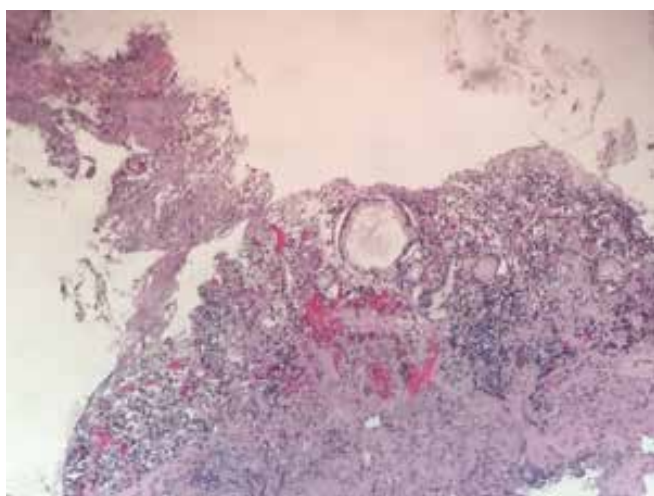
La paciente evoluciona presentando mal estado general, fiebre, inestabilidad hemodinámica y oligoanuria. Se realiza TAC de abdomen que evidencia colecciones que afectan a los segmentos hepáticos V y VI compatible con abscesos hepáticos persistiendo dilatación del colédoco. Ingresa en la UCI por presentar disfunción multiorgánica en contexto de shock séptico de origen biliar/hepático.

Se realiza CPRE con esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos y abundante barro biliar. Posteriormente se realiza drenaje de absceso hepático por vía percutánea. Horas después la paciente presenta evolución tórpida, sufriendo una parada cardiorrespiratoria que precisa de masaje cardiaco saliendo de la misma tras maniobras de resucitación y soporte vital avanzado.



**Figura 1-2**

Imagen endoscópica en la que se visualiza una mucosa de coloración violácea, con necrosis superficial a nivel de fundus y cuerpo gástrico. Se aprecia gran friabilidad al roce del endoscopio.



**Figura 3**

Corte histológico con tinción de hematoxilina-eosina en la que se aprecia una mucosa gástrica con infiltrado inflamatorio y necrosis masiva a nivel del epitelio con escasas glándulas conservadas, lámina propia y submucosa.

Al día siguiente la paciente presenta una hemorragia digestiva alta observándose en la endoscopia oral urgente a nivel de fundus-cuerpo una mucosa violácea, con necrosis superficial y fibrina, con gran friabilidad y muy sangrante al roce del endoscopio con el antro respetado (Figura 1-2). El informe histológico describe la presencia de necrosis e intensa inflamación en las biopsias gástricas (Figura 3). Se alcanza el diagnóstico de isquemia gástrica precipitada por cuadro de shock séptico de origen biliar. Finalmente la paciente fallece tras nuevo episodio de parada cardiorrespiratoria.

## Discusión

La necrosis gástrica es una patología poco frecuente, probablemente debido a la rica vascularización proveniente de las ramas del tronco celiaco y arteria mesentérica superior<sup>1</sup>.

La principal etiología es la obstrucción de estos vasos por placas aterotrombóticas. La principal población en riesgo son pacientes de edad avanzada con múltiples factores de riesgo cardiovascular, especialmente aquellos que han desarrollado vasculopatía sintomática en otra localización (isquemia miocárdica, cerebral o de miembros inferiores). Para el desarrollo del cuadro se precisa la oclusión de al menos dos grandes vasos espláncnicos<sup>2,4</sup>.

Existen dos formas de presentación: crónica o aguda. En la presentación crónica la clínica suele ser más larvada debido a una oclusión incompleta de los vasos manifestándose como dolor en hemiabdomen superior, de carácter continuo y con exacerbación tras la ingesta. Pueden asociarse náuseas, vómitos y distensión abdominal postprandial<sup>5</sup>. Por otro lado la presentación aguda se debe a la oclusión brusca y completa de los vasos, apareciendo dolor abdominal intenso, acidosis metabólica y peritonismo<sup>6</sup>.

Las principales pruebas diagnósticas son la endoscopia oral con toma de biopsias y técnicas de imagen específicas para el estudio vascular. En la endoscopia se pueden observar distintos tipos de lesiones. Frecuentemente la necrosis gástrica suele presentarse en forma de ulceraciones geográficas antrales múltiples de fondo fibrinado. En casos agudos graves como el que nos ocupa, se pueden apreciar áreas de mucosa necrótica o enfisema submucoso muy friables y sangrantes al roce del endoscopio.

El papel del estudio histológico suele ser muy limitado, encontrándose frecuentemente datos de gastritis inespecífica, sin embargo en nuestro caso confirmó el diagnóstico endoscópico de necrosis gástrica.

Las pruebas de imagen específicas para el estudio vascular (angioTAC, angiorresonancia o angiografía) permiten evidenciar la presencia de obstrucción significativa en vasos espláncnicos mayores. Igualmente el engrosamiento de las paredes gástricas y especialmente la presencia de aire dentro de la pared gástrica ha sido reportada como un hallazgo frecuente en el estudio de imágenes<sup>7</sup>.

Una vez confirmado el diagnóstico y localizados anatómicamente los vasos implicados, el tratamiento adecuado es la revascularización precoz, a ser posible percutánea, que se ha mostrado eficaz en múltiples casos con supervivencias registradas del 76% a los 3 años<sup>8</sup>. Se recomienda angioplastia con colocación de stent siempre que sea posible por el alto riesgo de reestenosis. En casos refractarios o más evolucionados, en los que existe lesión gástrica significativa, la gastrectomía total puede ofrecer una solución alternativa<sup>6</sup>. Sin embargo, el alto riesgo quirúrgico de los pacientes y su precaria situación nutricional hacen que la mortalidad a corto plazo en estos casos sea extremadamente elevada.

Nuestro caso clínico trata de una isquemia gástrica fulminante secundaria a un mecanismo de bajo gasto, una causa poco común, en una paciente que presenta una parada cardiorrespiratoria en contexto de shock séptico de probable origen biliar.

## Bibliografía

1. Song SY, Chung JW, Kwon JW, Joh JH, Shin SJ, Kim HB, et al. Collateral pathways in patients with celiac axis stenosis: angiographic-spiral CT correlation. *Radiographics*. 2002; 22: 881-93.
2. Cakmak SK, Cakmak A, Gül U, Sulaimanov M, Bingöl P, Hazinedaroğlu M.S. Upper gastrointestinal abnormalities and *Helicobacter pylori* in Behçet's disease. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 1174-6.

3. Will U, Gerlach R, Wanzar I, Urban H, Manger T, Meyer F. Isolated vasculitis of the stomach: a novel or rare disease with a difficult differential diagnosis. *Endoscopy*. 2006; 38: 848-51.
4. Srivastava V, Basu S, Ansari M, Gupta S, Kumar A. Massive gangrene of the stomach due to primary antiphospholipid syndrome: report of two cases. *Surg Today*. 2010; 40: 167-70.
5. Kaptik S, Jamal Y, Kay Jackson B, Tombazzi C. Ischemic Gastropathy: an unusual case of abdominal pain and gastric ulcers. *Am J Med Sci*. 2010; 339: 95-7.
6. Richieri JP, Pol B, Payan M.J. Acute necrotizing ischemic gastritis: clinical, endoscopic and histopathologic aspects. *Gastrointest Endosc*. 1998; 48: 210-2.
7. Cullen S, McIntyre A. Dissecting intramural hematoma of the esophagus. *Euro J Gastroenterol* 2000; 12: 1151-1162.
8. Dias NV, Acosta S, Resch T, Sonesson B, Alhadad A, Malina M, et al. Mid-term outcome of endovascular revascularization for chronic mesenteric ischemia. *Br J Surg*. 2010; 97: 195-201.

# ENDOMETRIOSIS DE COLON: DIAGNÓSTICO POCO FRECUENTE DURANTE EL ESTUDIO POR RECTORRAGIA.

R.M. Gálvez Fernández<sup>1</sup>, L. Araque-de los Riscos<sup>2</sup>, F. Morales-Alcázar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hospital Costa del Sol, Marbella.

<sup>2</sup>Centro Salud Belén y San Roque, Jaen.

<sup>3</sup>Hospital Quirón, Marbella.

## Resumen

La endometriosis es un trastorno ginecológico benigno, crónico y frecuente en las mujeres en edad fértil.

Se estima que existe algún grado de endometriosis hasta en el 15% de las mujeres premenopáusicas. La localización fuera de aparato genital es más rara y debe sospecharse en mujeres en edad fértil con historia de alteraciones menstruales, infertilidad y que consulten por dolor al defecar, rectorragia, dolor abdominal, etc que se exacerben con la menstruación.

**Palabras clave:** Endometriosis, colon, rectorragia.

## Abstract

Endometriosis is a benign, chronic and common gynecological disorder in women of childbearing age.

It is estimated that there is some degree of endometriosis in up to 15% of premenopausal women. Its finding outside the genital tract is rare and should be suspected in women of childbearing age with a clinical history of menstrual abnormalities, infertility who

complain of painful bowel movements, rectal bleeding, abdominal pain, etc. that exacerbate with menstruation.

**Key words:** Endometriosis, colon, rectal bleeding.

## Caso clínico

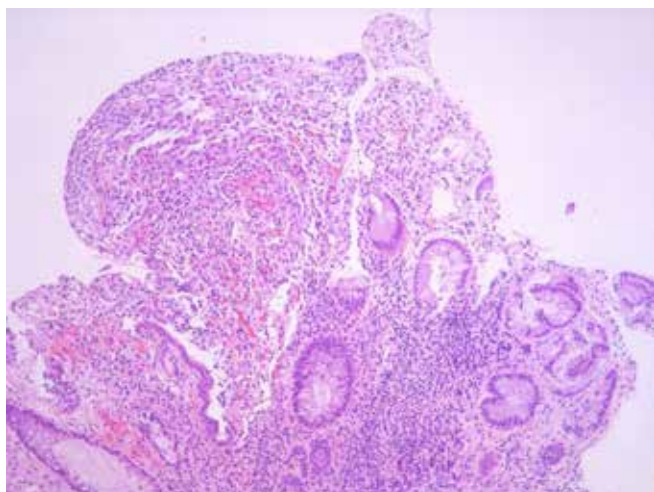
El caso trata de una mujer de 40 años sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés que acude a consulta de aparato digestivo derivada por su médico de atención primaria por cuadro de dos meses de evolución que consiste en hemorragia digestiva baja distal superficial, dolor tipo punzante anal que se irradia a hipogastrio y fosa iliaca izquierda, sin prurito, hábito intestinal sin alteraciones, no dolor abdominal, no pérdida de peso.

En la exploración física se aprecia a la paciente con buen estado general, con abdomen blando, depresible sin masas ni megalias, dolor leve a la palpación, no peritonismo, con peristaltismo conservado.

Con estos antecedentes se solicita una analítica completa con hemograma, coagulación y bioquímica sin hallazgos de interés, y rectosigmoidoscopia que la paciente acepta y en la que se explora hasta 50cm del margen anal. Desde 18cm a 24cm de margen anal se visualiza lesión sésil que ocupa el 50% de mucosa, parcialmente estenosante aunque franqueable al paso del endoscopio, sugerente de endometrioma que se biopsia. El resto de la mucosa explorada es normal. Hemorroides grado I/IV.

## CORRESPONDENCIA

Roque Miguel Gálvez Fernández  
roque\_galfer5@hotmail.com



**Figura 1**

Anatomía patológica. Foco endometriósico. Imagen al microscopio óptico HE 100x: Mucosa de intestino grueso (parte inferior imagen) con un foco de epitelio y estroma endometrial (parte superior imagen).

Anatomía patológica informa la muestra biopsiada como fragmentos de mucosa colónica con cambios hiperplásicos, inflamación crónica inespecífica y foco de endometriosis.

Se deriva la paciente al servicio de ginecología quienes le indican la conveniencia de tratamiento con anticonceptivos orales que la paciente descarta por el momento.

## Discusión

La endometriosis es un trastorno ginecológico crónico, benigno y frecuente entre las mujeres en edad fértil. Se estima que existe algún grado de endometriosis hasta en el 15% de las mujeres premenopáusicas y suele asociarse a historia de infertilidad, antecedente de cesárea, dismenorrea y anormalidad en el sangrado uterino. Fue descrita por primera vez por Rokitanski en 1860. Las teorías que explican que haya tejido endometrial fuera de la cavidad uterina son variadas, entre ellas la teoría del flujo retrógrado de Sampson que es la más aceptada. Otras teorías son la aparición de un foco metaplásico fuera de la cavidad uterina en relación con una alteración de la inmunidad local, o la implantación directa tras un proceso quirúrgico. Es un proceso hormonodependiente que cursa con dismenorrea, dolor pelviano cíclico y perineal, dispareunia, hipermenorrea e infertilidad.

En cuanto a la localización extragenital se estima entre un 3 y un 35%. La localización intestinal es la más frecuente, siendo más habitual a nivel rectosigmoideo seguido por ileocecal, apéndice y más raramente otros tramos de intestino delgado y grueso. La clínica de presentación es inespecífica, siendo lo más frecuente el dolor abdominal y/o pélvico de tipo cólico que coincide o se exacerba con la menstruación, aunque en la afectación rectosigmoidea aparecen síntomas más específicos como dolor perineal al defecar, cambio de ritmo deposicional, rectorragia coincidiendo con la menstruación. Más raramente puede aparecer clínica de oclusión intestinal aguda.

A la hora de realizar el diagnóstico es fundamental la realización de una historia clínica detallada, ya que en un gran número de pacientes diagnosticadas de endometriosis intestinal se ha podido sospechar por historia compatible.

En cuanto a las pruebas complementarias es muy útil la realización de ecografía transrectal para valorar la afectación de la pared rectal. También es útil la colonoscopia en sospecha de afectación colorrectal. Se deben realizar biopsias ya que hay que hacer diagnóstico diferencial con otros procesos como enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, colitis isquémica y procesos neoplásicos, siendo el diagnóstico definitivo anatomopatológico. Para valorar la extensión se puede realizar Tomografía axial computerizada o Resonancia magnética nuclear.

La anatomía patológica de la endometriosis es similar al endometrio de cavidad uterina con la diferencia de que los implantes extragenitales tienen más componente fibrótico.

En cuanto al tratamiento, éste dependerá de la clínica y de la edad de la paciente, así como de sus deseos de embarazo, de la localización del foco de endometriosis, siendo los tratamientos de elección la cirugía y el tratamiento con anticonceptivos, siempre teniendo en cuenta que la endometriosis es dependiente de estrógenos.

## Bibliografía

- 1.- Bianchi A et al. Endometriosis intestinal. Estado actual Cir Esp. 2007;81(4):170-6.
- 2.- Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. N Engl J Med. 1993;328: 1759-69.
- 3.- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927;14:422-693.
- 4.- González C.I., Cires M., Jiménez F.J., Rubio T.. Endometriosis intestinal. Anales Sis San Navarra . 2008 Ago 31(2): 197-200.
- 5.- Gerbie A, Merrill J. Pathology of endometriosis. Clin Obstet Ginecol 1988; 31: 779-886.
- 6.- Skoog SM, Foxx-Orenstein AE, Levy MJ, et al. Intestinal endometriosis: The great masquerader. Curr Gastroenterol Rep 2004; 6 (5): 405-9.

# HEMOPERITONEO POR SANGRADO DE VARIZ PERIVESICULAR EN PACIENTE CIRRÓTICO CON TROMBOSIS PORTAL: A PROPÓSITO DE UN CASO

E. Soria-López, A.M. Moreno-García, J. Hinojosa-Guadix, J.M. Navarro-Jarabo, J.M. Rosales-Zábal, A.M. Sánchez-Cantos

Hospital Costa del Sol, Marbella.

## Resumen

El hemoperitoneo espontáneo secundario a la rotura de una variz perivesicular es una entidad poco frecuente. El diagnóstico de estas varices es difícil tanto por imagen como por la clínica, por lo que hay que sospechar de su rotura ante todo paciente cirrótico con hipertensión portal que acuda con dolor abdominal e inestabilidad hemodinámica. Se describe el caso de un paciente cirrótico de origen etílico con hipertensión portal y trombosis portal extensa con desarrollo de colaterales, con hemoperitoneo espontáneo secundario a rotura de variz perivesicular, cuyo resultado final fue el fallecimiento.

**Palabras clave:** hemoperitoneo, cirrosis, variz perivesicular.

## CORRESPONDENCIA

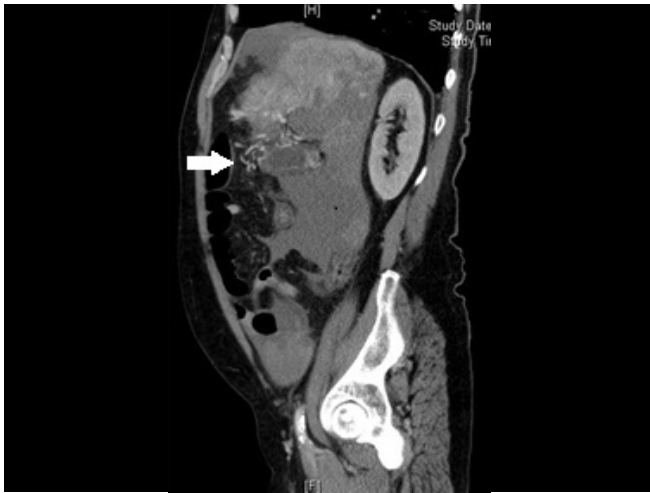
Antonio Miguel Moreno García  
antonio\_mmg@hotmail.com

## Introducción

La zona de desarrollo de colaterales en pacientes cirróticos con hipertensión portal suele ser la esofagogástrica, sin embargo, existen otras zonas de varices ectópicas menos frecuentes, como son el área anorectal, colónica, ileal, vesicular o biliar. La rotura de alguna de estas varices puede dar lugar a hemoperitoneo, una entidad rara en estos pacientes y con gran mortalidad. Presentamos el caso de un hemoperitoneo secundario a rotura de variz perivesicular.

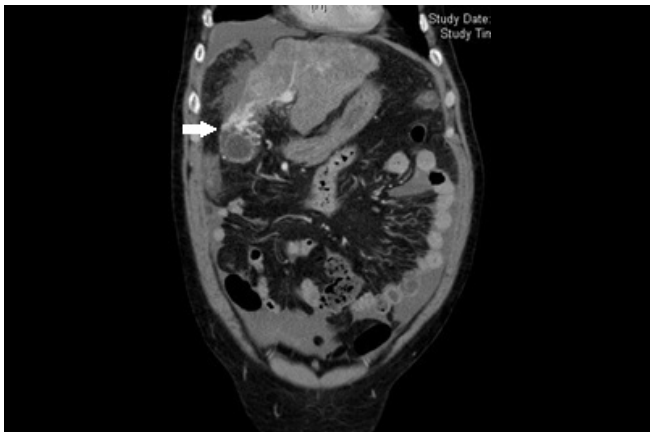
## Caso clínico

Varón de 65 años, con antecedentes personales de EPOC leve, cirrosis hepática de origen postetílico, con 12 años de abstinencia, con varices esofágicas grado II, sin descompensaciones hidrópicas ni hemorragias digestivas altas. Carcinoma epidermoide de pulmón en LID intervenido quirúrgicamente en 2008. Segunda lesión tumoral en LSD (T2aN0) en 2011 con tratamiento radioterápico en dicho año. Actualmente sin signos de progresión tumoral.



**Figura 1**

Corte sagital de TAC abdomen donde se aprecian colaterales venosas/varicosas en región perivesicular. Líquido libre heterogéneo compatible con hemoperitoneo.



**Figura 2**

Corte axial. Importante circulación colateral venosa a nivel perivesicular.



**Figura 3**

Corte coronal de TAC. Gran conglomerado vascular a nivel del fundus vesicular.

Acude a Urgencias en Abril de 2015 por cuadro de mareo con inestabilidad, sin caída, sin pérdida de conocimiento ni relajación de esfínteres. Dolor abdominal difuso, más intenso en mesogastrio, de 3 días de evolución, con deposiciones líquidas sin productos patológicos.

En la exploración física a su llegada, estaba hipotenso (80/40mmHg) con buena frecuencia cardiaca 100l/min. Abdomen blando, depresible con molestias a la palpación en hipogastrio, sin signos de irritación peritoneal. En la primera analítica destaca 6850 leucocitos con fórmula normal, Hb 11.4, Hcto 35.5% y 90.000 plaquetas. Coagulación normal con INR 1.26. Bioquímica con lactato 8.2, GOT 42, GPT 15, amilasa 53, BiT 2.2, PCR 48, sodio 141, potasio 3.8, creatinina 1.21, urea 23. GSV pH 7.22.

Se coloca sonda nasogástrica por la que no sale contenido hemático, y se realiza TC abdominopélvico con contraste, en la que se aprecia trombosis del eje esplenoportal, con trombosis portal completa (rama principal, total de rama derecha y parcial de rama izquierda) y trombosis esplénica. Se observa una vesícula biliar de pared fina y alitiásica, con múltiples colaterales perivesiculares. Abundante contenido de líquido libre heterogéneo perihepático, periesplénico, en ambas gotieras y en pelvis, compatible con hemoperitoneo. Hígado de contornos nodulares y estructura heterogénea, sin lesiones ocupantes de espacio y esplenomegalia heterogénea, de 16 cm. (Figuras 1-3). Se realiza paracentesis diagnóstica apreciando líquido hemático.

Tras fluidoterapia el paciente remonta, con niveles de tensión arterial mantenidas en torno a 120/70, FC 80 y buena diuresis. En nueva analítica destaca Hb 9.9, por lo que se transfunden dos concentrados de hematíes. 24 horas después de su llegada a Urgencias, GOT 15385 y GPT 4641, con BiT 4.1, 43.000 plaquetas e INR 2.15. El paciente desarrolla una hepatitis aguda de origen isquémico, con insuficiencia hepática aguda grave.

El paciente se mantiene estable hemodinámicamente, con corrección de la acidosis láctica tras administración de bicarbonato, y manteniendo niveles de Hb en torno a 11g/dl, decidiéndose actitud conservadora. Iniciamos tratamiento con Enoxaparina subcutánea a dosis de 20mg cada 12 horas por la trombosis portal y perfusión continua de somatostatina.

En tres ocasiones durante su estancia en planta, y estando estable hemodinámicamente, desarrolla ascitis a tensión que le ocasiona dificultad respiratoria. Se realiza en todas ellas paracentesis diagnóstica y evacuadora con reposición de albúmina, drenándose 7100cc, 5800cc y 4800cc, respectivamente. La primera paracentesis fue de líquido ascítico de características hemorrágicas, con 1.338.240 hematíes (Hcto 12.3%), la segunda continuaba siendo líquido ascítico teñido, pero más claro que el anterior, con 99.120 hematíes, y la tercera fue de líquido ascítico claro.

Se suspende perfusión de somatostatina ante la estabilidad clínica del paciente y se solicita TC abdominopélvico de control, en el que persiste la trombosis del eje esplenoportal y las varices perivesiculares, observándose mínima cantidad de líquido libre e hígado sin lesiones ocupantes de espacio.

A los 3 días de suspender perfusión de somatostatina, tiene una hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofagogástricas, precisando escleroterapia endoscópica y suspensión del tratamiento con enoxaparina. Se reintroduce perfusión de somatostatina. En los días posteriores deterioro progresivo de la función hepática con fallo hepático y encefalopatía hepática que conducen al fallecimiento

## Discusión

El hemoperitoneo espontáneo en enfermos de cirrosis hepática es una urgencia rara, muy grave y de gran dificultad diagnóstica si no se tiene la sospecha clínica. Entre las causas del mismo en pacientes cirróticos hay que tener en cuenta el carcinoma hepatocelular, los traumatismos abdominales, la iatrogenia y la rotura de varices intraabdominales.

En pacientes con cirrosis hepática, el aumento sostenido de la presión portal conduce a la formación de una red de colaterales para descomprimir el sistema, derivando parte del flujo sanguíneo portal a la circulación sistémica evitando su paso por el hígado. De todas estas colaterales, las varices esofágicas son las de mayor importancia, tanto en prevalencia como en causa de descompensación de estos pacientes en forma de hemorragia digestiva alta<sup>1</sup>.

La prevalencia de varices en los pacientes cirróticos es alta, y su presencia y tamaño se correlaciona con la etiología de la cirrosis, así como la duración y gravedad de la enfermedad.

En el momento del diagnóstico de la cirrosis, están presentes en el 60% de los pacientes descompensados y en el 30% de los compensados. En pacientes cirróticos sin varices el riesgo de desarrollarlas es del 10% anual si el GVVH es  $\geq 10$ mmHg, y del 5% anual si es  $< 10$ mmHg. Cuando ya existen varices, el riesgo de crecer de pequeño a gran tamaño es del 10% al año, siendo la etiología alcohólica de la cirrosis, el grado de insuficiencia hepática y la presencia de signos rojos en las varices los factores que se correlacionan con la progresión del tamaño<sup>2,4</sup>.

Pero existen otras zonas de varices ectópicas menos frecuentes como son el área anorectal, colónica, duodenal, ileal, vesicular o biliar<sup>5,6</sup>.

Las varices vesiculares, vasos dilatados en la pared o en el lecho de la vesícula biliar, son varices extraesofágicas que pueden desarrollarse en pacientes con hipertensión portal, principalmente en aquellos con trombosis portal. Su diagnóstico es difícil por técnicas de imagen debido a que son poco frecuentes (incidencia 12-30% de pacientes con hipertensión portal), a su pequeño calibre y a la presencia de numerosas colaterales de mayor calibre en el hilio hepático y el ligamento hepatoduodenal<sup>7</sup>. Existe un aumento de su incidencia en los casos de trombosis portal extrahepática, observándose entre el 34-40% de los pacientes con esta complicación<sup>8,9</sup>.

Las varices vesiculares no complicadas no muestran signos ni síntomas clínicos. Pueden causar éstasis vesicular, pero no impiden la función normal de la vesícula por lo que es poco probable que conduzcan a la formación de colelitiasis<sup>9</sup>. El problema

de estas varices es cuando se produce la rotura y provocan un hemoperitoneo espontáneo secundario, siendo un cuadro grave, con gran mortalidad y que debido a la escasa frecuencia y la variabilidad interpaciente no hay consenso en su manejo<sup>10</sup>.

Hay cuatro casos descritos de hemoperitoneo secundario a rotura de varices perivesiculares en pacientes cirróticos, tres de ellos de origen etílico<sup>11-13</sup> y uno de ellos por VHC<sup>8</sup>; siendo en todos ellos el fallecimiento el evento final.

## Conclusión

El diagnóstico clínico de hemoperitoneo secundario a rotura de varices intraabdominales debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente cirrótico que consulte por dolor abdominal e inestabilidad hemodinámica. En nuestro caso, el diagnóstico concluyente fue el TAC abdominopélvico que evidenció el hemoperitoneo y las varices perivesiculares. Dada la estabilidad hemodinámica, el manejo conservador del cuadro clínico nos parece correcto, pero no debemos olvidar que se trata de un paciente con comorbilidad elevada, siendo el deterioro de la función hepática lo que condujo al fallecimiento del paciente pese a la buena evolución inicial.

## Bibliografía

- Catalina-Rodríguez MV, Rincón-Rodríguez D, Ripoll Noiseux C, Bañares-Cañizares R. Hipertensión portal. *Medicine*. 2012;11(11):634-43.
- Bosh J, Abalde JG, Albillos A, et al. Hipertensión portal: recomendaciones para su evaluación y tratamiento Documento de consenso auspiciado por la AEEH y el CIBERehd. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(6):421-450.
- García-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, et al. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2086-2102.
- D'Amico G, Luca A. Natural history. Clinical-haemodynamic correlations. Prediction of the risk of bleeding. *Baillière's Clinical Gastroenterology*. 1997; 11 (2): 243-256.
- Chawla Y, Dilawari JB, Katariya S. Gallbladder varices in portal vein thrombosis. *AJR* 1994;162:643-645.
- Cifuentes Amórtegui MD, Piña Ramirez AC, Lizarazo Rodríguez JI. Varices ectópicas. *Rev Col Gastroenterol*: 23 (2) 2008.
- Mishin I. Gallbladder varices-a case report. *Romanian Journal of gastroenterology*. June 2005. Vol.14. No 2, 165-168.
- Chawla A, Dewan R, Sarin Sk. The frequency and influence of gall bladder varices on gall bladder functions in patients with portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2011-14.
- Ramesh Chandra, Dharam Kapoor et al. Portal biliopathy. *J. Gastroenterol Hepatology* 2001;16: 186-1092
- Kevans D, MacNicholas R, Norris S. Gallbladder wall variceal haemorrhage with associated rupture: a rare cause of mortality in the cirrhotic patient. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2009, 21:955-957.

11. Moreno JP, Piña R, Rodríguez F, Korn O. Hemoperitoneo espontáneo por rotura de varices intraabdominales en un paciente con cirrosis hepática. Caso clínico Rev Méd Chile 2002; 130: 433-436.

12. Villalonga R, González O, Bergamini S, Fort JM, Armengol M. Gallbladder variceal bleeding in a patient with alcoholic cirrhosis: a rare entity. Rev Esp Enferm Dig. 2012. Vol.104, N°3, pp. 153-154.

13. Chu EC, Chick W, Hillebrand DJ, Hu KQ. Fatal spontaneous gallbladder variceal bleeding in a patient with alcoholic cirrhosis. Dig Dis Sci. 2002 Dec;47(12):2682-5.

14. Hellerich U, Pollak S. Spontaneous gallbladder rupture caused by "variceal hemorrhage" an unusual complication of portal vein thrombosis. Beitr Gerichtl Med. 1991;49:319-23.

# DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO DE UN DIVERTÍCULO EPIFRÉNICO DE GRAN TAMAÑO

M.C. García-Gavilán, R. Gálvez-Fernández, E. Soria-López, A. Sánchez-Cantos

Servicio Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol, Marbella.

## Resumen

Presentamos el caso de un paciente de 67 años que se diagnostica de un divertículo epifrénico de gran tamaño mediante una endoscopia digestiva alta por clínica de pérdida de peso leve, sin otra sintomatología. El divertículo se localizaba a nivel de esófago distal, con unos 4 cm de diámetro máximo, sin alteraciones de la mucosa intradiverticular y con función del cardias conservada. Se realiza TC toraco-abdominal que descarta lesiones extradigestivas desencadenantes del divertículo. El paciente se encuentra asintomático y tolera bien la dieta oral normal, por lo que se decide manejo conservador.

**Palabras clave:** Divertículo esofágico, divertículo epifrénico.

## Abstract

We report the case of a 67 year-old patient diagnosed by an upper endoscopy of a big epiphrenic diverticulum, due to a clinical of slight weight loss without other sintomatology. This diverticulum was located in the distal esophagus, has a maximum diameter of 4cm, without alterations in the intradiverticular

mucosa and preserved cardiac function. The thoraco-abdominal CT scan rules out extradigestive complications as the cause of the diverticulum. The patient was asymptomatic and tolerated well the normal oral intake, that's why conservative management was decided.

**Key words:** Esophageal diverticulum, diverticulum epiphrenic.

## Caso clínico

Varón de 67 años con antecedente de diabetes mellitus con mal control metabólico y signos de neuropatía periférica diabética y un episodio de hemorragia digestiva alta por úlcera péptica tratada endoscópicamente con escleroterapia hace unos 20 años. Comienza a estudiarse en las consultas externas de digestivo por cuadro constitucional con pérdida de 5 kg de peso, sin disfagia, dolor ni otra sintomatología. Se solicita una endoscopia digestiva alta (EDA) en la que se objetiva a nivel de esófago distal, inmediatamente proximal a la unión esófago-gástrica, de un divertículo esofágico de boca ancha de unos 4 cm de diámetro máximo, sin contenido en su interior y con mucosa intradiverticular conservada (Figura 1). El área de transición esofagogástrica es normal y presenta un cardias competente que no ofrece resistencia al paso del endoscopio convencional. Se solicita un TC toraco-abdominal que descarta complicaciones extradigestivas como causa etológica del divertículo y que muestra una dilatación sacular del esófago distal de 36mm de diámetro transversal máximo y 40 mm de diámetro cráneo-caudal, con paredes de grosor normal (Figuras 2 y 3). Ante la ausencia de sintomatología se decide tratamiento

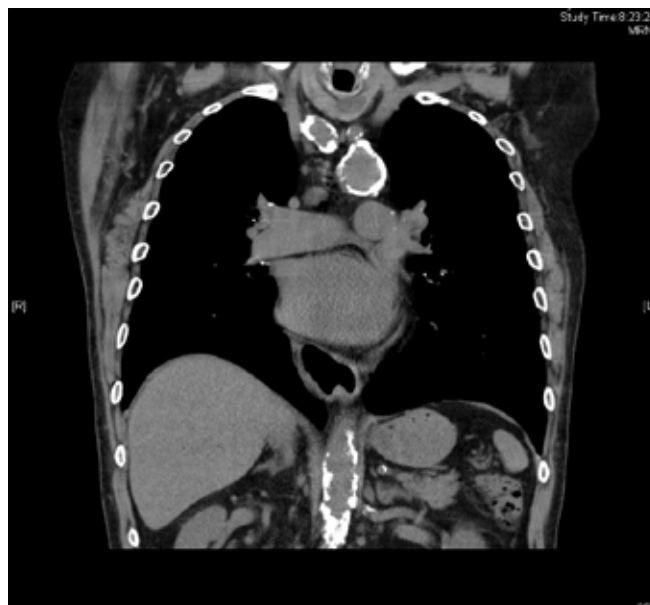
## CORRESPONDENCIA

Mari Carmen Garcia Gavilan  
marigarciagavilan@hotmail.es



**Figura 1**

Divertículo en esófago distal de boca ancha, inmediatamente proximal a la unión esófago-gástrica, sin contenido en su interior y con mucosa intradiverticular de aspecto normal.



**Figura 3**

Corte coronal del TC. Diámetro cráneo-caudal de 40 mm con paredes de grosor conservado. No se observan lesiones extradigestivas.



**Figura 2**

Corte axial del TC. Divertículo en esófago distal de 36.35 mm de diámetro máximo.

conservador. Actualmente, tras 5 meses de evolución, el paciente se encuentra asintomático, tolerando una dieta oral normal.

## Discusión

Los divertículos esofágicos son dilataciones saculares formadas por todas las capas de la pared esofágica (divertículo verdadero) o por la mucosa y submucosa (pseudodivertículo). Según su localización se clasifican en divertículos cervicales (divertículo de Zenker), divertículos de esófago medio y de esófago distal (divertículo epifrénico).

Los divertículos epifrénicos son una patología benigna esofágica rara con una prevalencia desconocida ya que con frecuencia son un hallazgo incidental en el curso de una exploración por otro motivo. Son divertículos por pulsión del esófago distal,

que se deben a una herniación de la mucosa y submucosa (pseudodivertículos) a través de las capas musculares de la pared esofágica<sup>1</sup>. En el 75-100% de los casos se asocian a una alteración de la motilidad esofágica, relacionándose principalmente con la acalasia y el espasmo esofágico difuso, aunque también se pueden asociar con una hipertonía del esfínter esofágico inferior (EEI) o un esófago en cascanueces<sup>1, 2</sup>.

Clínicamente suelen ser asintomáticos y se diagnostican de forma incidental en el curso de una exploración por otro motivo, como es nuestro caso. Sin embargo, en el 37-63% de los casos los pacientes presentan síntomas, siendo los más frecuentes disfagia, regurgitación de comida no digerida, dolor torácico y pérdida de peso, e incluso sintomatología respiratoria debido a episodios de aspiración<sup>1-4</sup>. Para su diagnóstico está indicada la realización de una EDA que aporta información sobre el tamaño, localización y signos sugerentes de patología funcional, además de descartar la presencia de un proceso tumoral. La manometría esofágica ofrece información sobre su relación con una patología funcional esofágica o del EEI, siendo el hallazgo más frecuente una acalasia o espasmo esofágico difuso, seguido de un esófago en cascanueces o una hipertonía del EEI<sup>1-4</sup>. En nuestro caso no se completó el estudio con una manometría esofágica ya que el paciente no presentaba síntomas sugestivos de trastorno motor. El tránsito esófago-gastro-duodenal es útil para la planificación de una posible cirugía: tamaño, identificación y diámetro del cuello del divertículo, número, localización y distancia a la unión gastro-esofágica<sup>1</sup>. El tamaño medio es de 4-7 cm, y normalmente se trata de un divertículo único, pero hasta en un 15% de los casos hay 2 o más divertículos; su localización en el 70% de los casos es derecha y la distancia del divertículo al diafragma es variable, aunque por definición se encuentran en los 10 cm más distales del esófago<sup>1</sup>.

En pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos el manejo es conservador, ya que se ha visto que permanecen

estables en el tiempo, sin que se observe una progresión significativa de los síntomas<sup>3</sup>. Para aquellos con síntomas importantes está indicado el tratamiento quirúrgico<sup>1</sup>. Éste consiste en la realización por vía laparoscópica o toracoscópica de una miotomía con diverticulectomía en el caso de divertículos de mediano o gran tamaño. Normalmente se asocia la realización de una funduplicatura que suele ser de tipo parcial, para prevenir el reflujo tras la cirugía<sup>1, 2</sup>. Es un tratamiento resolutivo en el 23-100% de los casos<sup>1, 3, 4</sup> pero las complicaciones postquirúrgicas no son despreciables con una tasa descrita del 25%. Por ello a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico éste se reserva sólo para aquellos pacientes que presenten síntomas<sup>5</sup>.

## Bibliografía

- 1- Soares R, Herbella FA, Prachand VN, Ferguson MK, Patti MG. Epiphrenic Diverticulum of the Esophagus. From Pathophysiology to Treatment. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 2009–2015.
- 2- Melman L, Quinlan J, Robertson B, Brunt LM, Halpin VJ, Eagon JC, et al. Esophageal manometric characteristics and outcomes for laparoscopic esophageal diverticulectomy, myotomy, and partial fundoplication for epiphrenic diverticula. *Surg Endosc.* 2009; 23: 1337–1341.
- 3- Benacci JC, Deschamps C, Trastek VF, Allen MS, Daly RC, Pairolero PC. Epiphrenic diverticulum: results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg.* 1993; 55(5): 1109-13.
- 4- Tedesco P, Fisichella PM, Way LW, Patti MG. Cause and treatment of epiphrenic diverticula. *Am J Surg.* 2005; 190: 902–905.
- 5- Zaninotto G, Parise P, Salvador R, Costantini M, Zanatta L, Rella A, et al. Laparoscopic repair of epiphrenic diverticulum. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 24(3): 218-22.

# PERFORACIÓN INTESTINAL COMO DEBUT DE LINFOMA NO HODGKIN

A. Selfa-Muñoz<sup>1</sup>, S.F. Calzado-Baeza<sup>2</sup>, M. de la Sierra Rosúa-Amo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aparato Digestivo. Hospital Comarcal Santa Ana de Motril, Granada.

<sup>2</sup>Cirugía General y Digestivo. Hospital Comarcal Santa Ana de Motril, Granada.

<sup>3</sup>Medicina Familiar y Comunitaria. Distrito Granada-Metropolitano.

**Palabras clave:** Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), perforación intestinal.

**Key words:** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), bowel perforation.

## Caso clínico

Los tumores de intestino delgado son neoplasias muy infrecuentes siendo los linfomas la tercera neoplasia primaria en frecuencia (15-20%) lo que implica una baja prevalencia en la práctica clínica habitual. Además los síntomas suelen ser inespecíficos lo que condiciona un retraso en el diagnóstico. Presentamos el caso de un varón joven con un linfoma intestinal que debuta con una peritonitis aguda por perforación de un asa yeyunal.

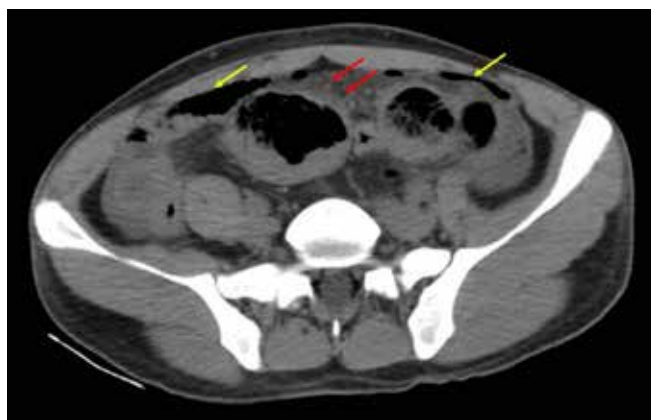
Varón de 32 años sin patología previa que acude al Servicio de Urgencias por dolor abdominal difuso de predominio postprandial de varios meses de evolución que se intensifica en las últimas 24 horas junto a la aparición de náuseas y vómitos. En la exploración física destaca la postura antiálgica, el mal estado general y el dolor generalizado a la palpación abdominal con peritonismo.

## CORRESPONDENCIA

Aida Selfa Muñoz  
aidasale@hotmail.com

El estudio analítico y la radiografía simple de abdomen urgentes resultan anodinas.

Se completa el estudio mediante TC abdominal que informa de una masa de 12x6 cm en la raíz del mesenterio compatible con conglomerado adenopático (flechas rojas **Figura 1**) junto a asa intestinal en pelvis dilatada y con pared engrosada, cambios inflamatorios y neumoperitoneo en grasa adyacente (flechas amarillas **Figura 1**), hallazgos compatibles con linfoma intestinal. Se interviene al paciente de urgencia mediante laparotomía media objetivando una peritonitis generalizada con líquido libre, secundaria a perforación de asa yeyunal (flecha amarilla **Figura 2**) adyacente



**Figura 1**

TC abdominal con contraste intravenoso en la que se aprecia conglomerado adenopático (flechas rojas) y neumoperitoneo en grasa adyacente (flechas amarillas).



**Figura 2**

Perforación de asa yeyunal (flecha amarilla).

a gran tumoración en raíz de mesenterio de 10x15cm. Se reseca el asa perforada y la tumoración infiltrante con reestablecimiento de continuidad mediante anastomosis latero-lateral mecánica. El postoperatorio resulta satisfactorio con alta hospitalaria al séptimo día. Y el resultado anatomopatológico revela un linfoma B difuso de células grandes.

El linfoma primario de intestino delgado se define como aquel con síntomas primarios atribuibles a la afectación intestinal o la presencia de una masa en este, y debe cumplir los criterios de Dawson<sup>1</sup>: que no haya adenopatías periféricas ni tampoco mediastínicas en la radiografía de tórax, el recuento leucocitario y la biopsia de médula ósea deben ser normales, demostrar que la enfermedad se limita a intestino sin afectación hepatoesplénica, y si se identifican adenopatías durante la laparotomía, deben ser localregionales.

La mayoría de los linfomas primarios intestinales son de tipo no hodgkin (LNH) con notable predominio de los de estirpe B y representan el 10-20% del total de esta patología siendo el tracto digestivo el lugar extraganglionar más frecuente de presentación<sup>2</sup>. Actualmente se clasifican según el sistema propuesto por la OMS<sup>3</sup> en la que se define cada linfoma por criterios morfológicos, inmunofenotípicos, genéticos y clínicos. El subtipo más frecuente es el linfoma difuso de células B grandes y suele afectar al íleon.

En cuanto a la clínica, el carácter inespecífico de los síntomas (dolor abdominal, pérdida ponderal, astenia, alteración del hábito intestinal) suele implicar un retraso en el diagnóstico, debutando como abdomen agudo por perforación intestinal en el 5-15% de los casos como ocurre en el caso expuesto<sup>4</sup>.

El diagnóstico se puede realizar mediante múltiples métodos de imagen aunque la rentabilidad diagnóstica de todos ellos es baja, o por técnicas endoscópicas<sup>5</sup>. La cápsula endoscópica además de ser un excelente método diagnóstico, permite el estudio de la totalidad del intestino delgado, con lo que podemos descartar una afectación multifocal del linfoma y también como control en el seguimiento de estos pacientes. En los casos que se inician como abdomen agudo, el diagnóstico se lleva a cabo en la laparotomía.

La cirugía es el pilar central del tratamiento, y consiste en la resección quirúrgica del segmento intestinal afecto y tratamiento adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia<sup>6</sup>.

## Bibliografía

1. Dawson IM, Cornes JS, Morson BC. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. *Br J Surg* 1961; 49:80-89.
2. Ghimire P, Wu GY, Zhu L. Primary gastrointestinal lymphoma. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 697-707.
3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
4. Vaidya R, Habermann TM, Donohue JH, Ristow KM, Maurer MJ, Macon WR, et al. Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features. *Ann Oncol* 2013; 24: 2439-2443.
5. Vetro C1, Romano A1, Amico I1, Conticello C1, Motta G1, Figuera A, et al. Endoscopic features of gastro-intestinal lymphomas: from diagnosis to follow-up. *World J Gastroenterol* 2014; 20(36):12993-13005.
6. Abbott S, Nikolousis E, Badger I. Intestinal lymphoma-a review of the management of emergency presentations to the general surgeon. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30(2):151-157.