Revista Andaluza de Patología Digestiva

RAPD ONLINE

VOLUMEN 39 • Número 2
MARZO - ABRIL 2016

01 REVISIONES TEMÁTICAS

- Profilaxis de reactivación de VHB en inmunosuprimidos. ----------53
  M. Estévez-Escobar

- Sedación endoscópica en la cirrosis hepática. ---------- 66
  V. Aguilera, J. Ampuero, F. García, R. León, M. Romero-Gómez

02 NOVEDADES Y PUESTA AL DÍA EN GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

- Tratamiento endoscópico y ecoendoscópico de las varices gástricas: Estado actual. ---------- 75
  D. Chaaro-Benallal, R. Romero-Castro, F.J. Romero-Vázquez, M.I. Carmona-Soria

03 CASOS CLÍNICOS

- Distrofia quística de la pared duodenal: una complicación infrecuente del páncreas aberrante.--------79
  M. del Moral-Martínez, A. Íñigo-Chaves, E. Ruiz-Escolano, F.J. Casado-Caballero

- Afectación esofágica del penfigoide ampolloso en forma de Esofagitis dissecans superficialis. A propósito de un caso. ---------- 83
  G. Santamaría-Rodríguez, E. Lorente-Reyes, E. García-Domínguez, S. Otero-López–Cubero

- Presentación clínica y diagnóstico inusual del linfoma esplénico. ---------- 87
  M.P. Silva-Ruiz, R. León-Montañés

04 IMAGEN DEL MES

- Hipertensión portal izquierda o segmentaria secundaria a obstrucción de la vena esplénica y pancreatitis crónica.---------- 91
  M. Eisman-Hidalgo, Y. Núñez-Delgado

- Hemorragia digestiva alta secundaria a metástasis gástricas de carcinoma urotelial. ---------- 93
  J.M. Vázquez-Morón, A. Correia-Varela, B. Benítez-Rodríguez, R. González Gutiérrez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

05 CARTA AL DIRECTOR

- Colitis por citomegalovirus, una entidad rara en sujetos inmunocompetentes.---------- 95
  A. Selfa-Muñoz, M. Chaves-Peláez, F.J. García-Verdejo

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

www.sapd.es

Revista Andaluza de Patología Digestiva

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

VICEPRESIDENTE
M. Romero Gómez

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA ORIENTAL
M. Ramos Lora

VICEPRESIDENTE ANDALUCÍA OCCIDENTAL
A. Sánchez Yagüe

SECRETARIO
F. J. Romero Vázquez

TESORERO
F. Argüelles Arias

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD
F. J. Romero Vázquez

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
P. Hergueta Delgado

DIRECTOR GENERAL
M. Ortega Ortega

VOLUMEN 39 • Número 2
MARZO- ABRIL 2016

Depósito Legal: M-26347-1978
Registro de comunicación de soporte válido: 07/2
ISSN: 1988-317X

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

RAPD ONLINE

NORMAS PARA LOS AUTORES 2016

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
- Novedades y Puesta al día en Gastroenterología y Hepatología
- Casos Clínicos
- Imágenes del mes
- Cartas al Director

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo
- Unidades, nombres genéricos y abreviaturas
- Referencias bibliográficas
- Figuras, Fotografías, Gráficos, Tablas y Vídeos
- Derechos de autor
- Conflicto de intereses
- Estadísticas
- Otros documentos y normas éticas

Descarga de documentación
- Normas para autores de la RAPD-OnLine 2012
- Carta de presentación
- Modelo de transferencia de Derechos de Autor
- Modelo de declaración de conflicto de intereses
- Modelo de permisos para uso de Fotografías

1. Objetivos y características de la RAPD: La Revista Andaluza de Patología Digestiva es la publicación oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD), que desde 2007 se edita sólo en formato electrónico, bajo la denominación de RAPDonline. Su finalidad es la divulgación de todos los aspectos epidemiológicos, clínicos, básicos y sociológicos de las enfermedades digestivas, a través de las aportaciones enviadas a la revista desde Andalucía y desde toda la Comunidad Científica. La lengua oficial para la edición de esta revista es el español, pero algunas colaboraciones podrán ser eventualmente admitidas en el idioma original del autor en inglés, francés, o italiano. La RAPDonline se publica bimensualmente, estando uno de los números dedicado especialmente a la Reunión Anual de la SAPD y siendo decisión del Comité Editorial reservar uno o más números anuales al desarrollo monográfico de un tema relacionado con la especialidad.

Todas las contribuciones remitidas deberán ser originales y no estar siendo revisadas simultáneamente en otra revista para su publicación. La publicación de abstracts, o posters no se considera publicación duplicada. Los manuscritos serán evaluados por revisores expertos, designados por el comité editorial, antes de ser admitidos para su publicación, en un proceso cuya duración será inferior a 30 días.

2. Contenidos de la RAPD: Los números regulares de la RAPDonline incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Puestas al día sobre temas que, por su amplitud, requieran la publicación en varios números de la revista.
- Sesiones clínicas o anatomoclínicas.
- Casos clínicos.
- Imágenes del mes.
- Artículos comentados.
- Cartas al Director.

Otras aportaciones que sean consideradas de interés por el Comité Editorial, relativas a diferentes aspectos de la práctica clínica en el pasado reciente, comentarios biográficos, u otros contenidos de índole cultural, o relacionados con actividades científicas en cualquier ámbito territorial serán insertadas en la RAPDonline en secciones diseñadas ex profeso.

3. Envío de manuscritos: La vía preferencial para el envío de manuscritos es la página web de la SAPD (http://www.sapd.es), ingresando en la página de la RAPDonline y pulsando el botón "Enviar un original" situado en la misma página de acceso a la revista. A través de él se accederá al Centro de Manuscritos, desde el que será posible realizar el envío de los manuscritos y toda la documentación requerida. Para el uso de esta herramienta deberán estar previamente registrados, el acceso requiere usuario y contraseña. Si es miembro de la SAPD, podrá usar su usuario habitual, si no lo es, podrá solicitar un usuario para acceso al Centro de Manuscritos a través del formulario existente en la web. Podrán escribir a sulime@sulime.net o RAPDonline@sapd.es, para la solución de cualquier problema en el envío de los manuscritos.

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

250 palabras y debería estar estructurado en:
a) Introducción y Objetivos
b) Material y Métodos
c) Resultados
d) Conclusiones

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados:
a) Introducción
b) Material y Métodos
c) Resultados
d) Discusión.
e) Conclusiones; cada uno de ellos adecuadamente encabezado

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

Revisiones Temáticas: 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.

Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología: Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología y Hepatología.

En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad.

Los textos sobre “Novedades en Gastroenterología” pueden tener una extensión de hasta 5 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas añadidas. En ambos casos 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. No es aconsejable un número superior a 3 autores por capítulo.

A través del Centro de Manuscritos, 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.
5º Pies de figuras.
6º Tablas y Figuras de texto.

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.
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 pagina 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.

Stamatakos M, Sargedi C, Stefanaki C, Safi oleas C, Matthaiopoulou I, Safi oleas M. Anthelminthic treatment: An adjuvant therapeuticstrategy 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'sesophagus, 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 pagina 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, Raijman I. Managementof pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: The Texas experience. World J Gastroenterol 2009; 15:1353-1358. Available from: URL: http://www.wjgnet.com/1007-9327/15/1353.asp. DOI: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.15.1353

- Artículo de una revista que se publica sólo en Internet, pero no está ordenada de modo convencional:
Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año de publicación y el DOI.
Rossi CP, Hanauer SB, Tomasevic R, Hunter JO, Shafran I, Graffner H. Interferon beta-1a for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease: results of a phase II dose-finding study.BMC Gastroenterology 2009, 9:22doi:10.1186/1471-230X-9-22.

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

Klin M, Kaplowitz N. Differential susceptibility of hepatocytesto 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 pagina del trabajo.

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

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

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

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

- Fotografías: Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.
Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM, si no pueden obtenerse directamente en formato electrónico, deberán escanearse en escala de grises y guardarse en formato JPG.

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

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

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

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

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

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

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

Conflicto de intereses: Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.
Los autores deben declarar la existencia o no de conflictos de intereses en el Centro de Manuscritos durante el proceso de remisión artículos, pero no están obligados a remitir un Formulario de Declaración de Conflictos, cuando se envía el manuscrito. Este se requerirá posteriormente, siempre que sea necesario, cuando el manuscrito sea admitido.
Las Becas y Ayudas con que hayan contado los autores para realizar la investigación se deben especificar, al final del manuscrito en el epígrafe de Agradecimientos.

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

- Los métodos estadísticos empleados, así como los programas informáticos y el nombre del software usados deben ser claramente expresados en la Sección de Material y Métodos.
- Para expresar la media, la desviación standard y el error standard, se debe utilizar los siguientes formatos:"media (SD)" y "media ± SE." Para expresar la mediana, los valores del rango intercuartil (IQR) deben ser usados.
- La P se debe utilizar en mayúsculas, reflejando el valor exacto y no expresiones como menos de 0.05, o menos de 0.0001.

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

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

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

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

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:
Deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

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

Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento de la ERGE EFICACES

EN GASTROPROTECCIÓN

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

EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€
Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€
Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€
Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

Almirall

Soluciones pensando en ti

www.solucionesalmirall.com

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 gastrorresistente 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 gastrorresistente 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 micros gránulos gastrorresistentes 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-bsorción 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 otras 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 Cmáx.). 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 recomienda 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 vaciado gástrico y el tratamiento sintomático y con carbón activado. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes** Microgránulos con cubierta gastrorresistente: Lactosa monohidrato Celulosa microcristalina Carbonato de magnesio pesado Hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución Hidroxipropilcelulosa Hipromelosa Dióxido de titanio (E-171) Talco Manitol Copolímero de ác. metacrílico y acrilato de etilo (1:1) al 30% Dispersión de poliacrilato al 30% Macrogol 8000 Ácido cítrico anhidro 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 anhidro Puede comprobar la autencidad de este documento en: https://sinaem.agemed.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 Almirall, 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..AmJ Gastroentol.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 Ther2003;17;235-241. **6.** Castell et al. Efficacy and safety of lansoprazole in the treatment of erosive reflux esophagitis. Am J Gastroenterol vol.91, Nº9,1996. **7.** Pantoflickova D.et al. Acid inhibition on the first day dosing: comparison of four proton pump inhibition. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17:1507-1514.
Estudios hechos con lansoprazol, Opiren Flas es bioequivalente a Opiren. Freston JW, Chiu YL, Mulford DJ, Ballard ED 2nd. Comparative pharmacokinetics and safety of lansoprazole oral capsules and orally disintegrating tablets in healthy subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb; 17(3):361-7.

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

OPIR 2546

PROFILAXIS DE REACTIVACIÓN DE VHB EN INMUNOSUPRIMIDOS

M. Estévez-Escobar

Unidad de Aparato Digestivo. APES Hospital de Poniente, El Ejido, Almería.

Resumen

La reactivación del Virus de la Hepatitis B es el aumento brusco del DNA viral previamente bajo o inexistente, generalmente en el contexto de déficit inmunitario, que puede o no acompañarse de hepatitis aguda, a veces fulminante.

Es una situación por tanto potencialmente grave, con incidencia variable, determinada por el grado de inmunosupresión y por el estatus serológico basal, entre otros factores.

Se ha comprobado que, en situaciones de mayor riesgo, el empleo de tratamiento antiviral profiláctico disminuye la probabilidad de desarrollo de hepatitis, siendo ésta la estrategia de elección y la recomendación actual de las sociedades científicas. Para la adecuada estratificación del riesgo, es crucial realizar un estudio serológico basal a todos los pacientes que se someterán a inmunosupresión, cribado que lamentablemente no se aplica como sería deseable según los estudios realizados en práctica clínica real.

Palabras clave: Reactivación Hepatitis VHB, Inmunosupresión.

CORRESPONDENCIA

Matias Estevez Escobar
matiasesteveze@gmail.com

Abstract

Reactivation of hepatitis B virus is caused by the sudden increase of previously low or nonexistent viral DNA, generally in immunodeficient patients. It may be associated with acute hepatitis, sometimes being fulminant.

It is a potentially serious situation whose incidence varies depending on the degree of immunosuppression and serostatus at baseline, among other factors.

It has been demonstrated that in high risk situations, the use of preventive antiviral treatment reduces the likelihood of developing hepatitis, which is the strategy of choice and the current recommendation of scientific societies. For proper risk stratification it is crucial to make a baseline serologic testing to all patients undergoing immunosuppression, a screening which unfortunately is not carried out as it would be desirable as shown by studies in clinical practice.

Key words: Reactivation, Hepatitis, HBV, Immunosuppression.

Introducción

La infección por el Virus de la Hepatitis B (VHB) afecta a aproximadamente 2000 millones de personas en todo el mundo según la OMS, de las cuales 350-400 millones padecen infección crónica[1]. En la historia natural de la infección por VHB, es bien conocida la persistencia del virus durante décadas en el huésped una vez superada la fase aguda de la infección, quedando en la mayoría de casos controlada su actividad por la acción del sistema inmune. En determinadas circunstancias, por lo general ligadas a

descenso en la inmunidad efectiva del sujeto, puede darse lugar a la reactivación del virus, con potenciales consecuencias clínicas de magnitud variable.

Definición y Fisiopatología

La reactivación del VHB se define como la reaparición de DNA sérico, o brusca elevación de éste (Δ≥1log), en un paciente con infección VHB previamente resuelta o bien inactiva. A veces (aunque no siempre), esta variación del DNA se acompaña de actividad inflamatoria o hepatitis aguda propiamente dicha (hipertransaminasemia >3xVN)[2] . Hablaremos, pues, de reactivación y de hepatitis por reactivación como dos conceptos diferentes.

Así pues, nos encontraremos con dos escenarios de partida en los que se puede producir dicha reactivación[3]:

· Portador inactivo VHB. Dentro de la historia natural de la infección, es la fase en la que, presentando el paciente niveles bajos de DNA (<2000 UI/ml) y transaminasas persistentemente normales, el virus muestra mínima actividad necroinflamatoria, con buen pronóstico a largo plazo[4].

· Hepatitis B oculta. Se define como la persistencia de DNA viral en tejido hepático (puede existir también DNA sérico) en ausencia de HBsAg. Se puede dar en sujetos con serología de hepatitis B pasada (HBcAc+ con o sin HBsAc+) o incluso con serología por completo negativa, y se explica por la persistencia duradera de DNA viral en forma "ccc" (circular covalente cerrado) en el núcleo hepatocitario. Éste actúa como reservorio que, en circunstancias como el déficit inmunitario, puede recuperar su capacidad de transcripción para que la infección resurja[5]. Se desconoce con exactitud la prevalencia de la infección oculta VHB pero ésta es variable según grupos de riesgo, y en la población general puede alcanzar el 8-18% en áreas de alta endemicidad[6].

En las dos situaciones descritas, la inactividad del VHB se mantiene gracias a un equilibrio entre la replicación del virus y el control inmunológico del huésped, pero dicho equilibrio puede romperse, y tener lugar la reactivación ante el aumento de la primera o el descenso del segundo.

Aumento de la replicación viral:

- Aumento espontáneo. Es el mecanismo habitual de paso de portador inactivo a hepatitis crónica activa que se produce en pacientes no sometidos a inmunosupresión (IS), con un riesgo estimado del 15% en 3 años[7].

- Resistencia a tratamiento antiviral. Es una situación anecdótica con el actual uso de Análogos de Nucleós(t)idos (ANs) de tercera generación.

- Retirada brusca del tratamiento antiviral. Generalmente, por falta de adherencia.

- Reactivación en Coinfección VHB/VHC durante tratamiento antiviral directo (AAD). Con las terapias para el VHC que contenían Interferón Pegilado alfa, se describían hasta un 38% de ascensos de DNA durante el tratamiento, no acompañados no obstante de hepatitis aguda por lo general, y sí de aclaramiento del AgS en un 30% de casos[8]. Se han publicado los primeros casos de reactivación del VHB durante el tratamiento con AAD libre de Interferón, con hepatitis clínica asociada, que característicamente puede producirse en las primeras semanas de terapia, en probable relación con la rápida indetectabilidad del RNA del VHC que obtienen los nuevos fármacos[9-11]. En este sentido, el Comité de Farmacovigilancia de la EMA está realizando en la actualidad una revisión de casos para establecer unas recomendaciones al respecto.

Descenso de la inmunidad del huésped:

La respuesta inmune inicial contra el VHB se fundamenta en la respuesta innata, mediada sobre todo por los Natural Killer (NK) y las Células T NK, así como por la producción de Factor de Necrosis Tumoral Alfa (TNFa). El TNFa ha demostrado promover el aclaramiento viral y reducir su replicación, lo que explicaría el efecto reactivador de los AntiTNF. Aunque esta respuesta innata puede controlar la replicación viral, no actúa sobre los hepatocitos infectados.

La eliminación del virus requiere de una firme respuesta adquirida celular, ejecutada por los linfocitos T CD4 y, especialmente, los CD8, que además poseen la capacidad de mantener una actividad citotóxica con memoria duradera en pacientes curados. Los CD4, sin mediar la lisis de las células infectadas como hacen los CD8, tienen también una labor fundamental como células presentadoras de antígeno.

La respuesta adquirida humoral, por su parte, actúa desarrollando anticuerpos que proporcionan protección a varios niveles[2, 3, 12, 13].

Nos podremos encontrar con varias situaciones que conducen al fallo de parte de este sistema:

- IS espontánea o asociada a enfermedades.

- IS secundaria a infección por VIH.

- IS yatrógena, en el post-trasplante de órganos, durante quimioterapia o en el tratamiento de enfermedades inflamatorias/ autoinmunes. Los fármacos IS pueden interferir en uno o varios de los pilares defensivos referidos, con lo que el virus puede eludir los mecanismos defensivos y proliferar.

Historia natural y Patrones de reactivación

Cuando tiene lugar una hepatitis por reactivación, ésta cursa clínica y analíticamente en tres fases[14]:

- Replicación del virus, en cualquier momento durante el periodo de IS o incluso una vez finalizada la terapia IS.

- Elevación de transaminasas, como señal de respuesta del organismo sobre los hepatocitos infectados. La mediana de tiempo que transcurre entre la elevación del DNA y el pico de GPT es de 2-3 semanas[15].

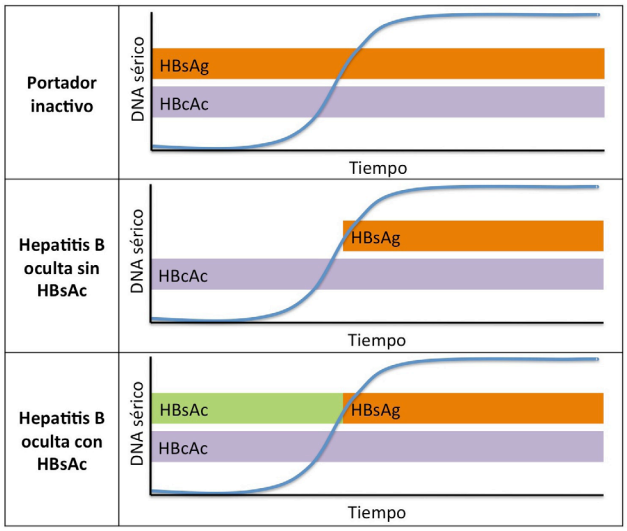

Figura 1

Evolución serológica durante la reactivación según perfil basal.

- Desenlace del episodio, ya sea en forma de resolución de hepatitis aguda, de cronicidad de la misma o, en algunos casos, de hepatitis fulminante.

El curso serológico durante la reactivación será diferente según el escenario de partida (Figura 1)[2]:

· En portadores asintomáticos, la serología permanecerá igual (como única posible variación, aunque anecdótica, la serorreversión de AgE- a AgE+ es posible).

· En pacientes HBsAg-/HBcAc+, la elevación de DNA se sigue de aparición de HBsAg, y ésta de la hepatitis en caso de ésta producirse.

· En pacientes con HBsAc+/HBcAc+, tras la reaparición del DNA, se producen la desaparición del HBsAc y la serorreversión HBsAg. Este patrón se ha descrito con más frecuencia en pacientes que han recibido Trasplante de Células Hematopoyéticas, y suele presentarse de forma más tardía (incluso 1-3 años tras el trasplante). Presenta menor tasa de hepatitis pero, de presentarse, ésta suele ser más agresiva.

La aparición tardía de hepatitis, una vez finalizada la terapia inmunosupresora, es un curso atípico pero a tener en cuenta en determinados pacientes. Más común en trasplante medular, como se ha comentado, y en regímenes de IS más profunda, parece explicarse por el particular fenómeno de reconstitución inmune que estos pacientes, especialmente, experimentan. Se trata de una respuesta inmune celular exagerada que tiene lugar una vez finalizado el periodo variable (de hasta >6meses) en el que el sistema inmune, aún en vías de recuperación, no ha podido frenar la replicación viral. Las células T, activadas, provocan destrucción hepatocitaria y, así, hepatitis aguda de gravedad variable, en algunos casos fulminante[16].

Reactivación en pacientes HBsAg+

Pacientes HBsAg+ sometidos a Quimioterapia

El mayor número de casos comunicados e incluidos en ensayos pertenece a este grupo. En general, la incidencia de reactivación oscila en un 20-50% de los portadores asintomáticos sometidos a IS, y la mortalidad asociada asciende a un 26%[17]. Se han identificado varios factores de riesgo:

- Tumor por el que se recibe la terapia IS. El riesgo asociado según la patología que ocasiona el uso de tratamiento IS se resume en la figura 2[18-21]. Aunque los porcentajes son variables según las series, la superioridad diferencial es llamativa en el caso de los tumores hematológicos, que presentan hasta 5 veces más riesgo comparados con los tumores sólidos.

- Grado y Tipo de Inmunosupresión. La probabilidad de desarrollar reactivación ha demostrado ser proporcional a la intensidad de la quimioterapia en las neoplasias[22], pero no sólo la magnitud de la IS tiene un impacto sobre ésta, sino también el fármaco recibido. Mención especial merece Rituximab (RTX), anticuerpo monoclonal aprobado en 1997 para el tratamiento del Linfoma no Hodgkin, y actualmente indicado en varios procesos oncológicos y autoinmunes, incluso como terapia de primera línea al ser bien tolerado y presentar escasa toxicidad. Induce la muerte de los linfocitos B por un mecanismo directo de lisis, al unirse a su receptor CD20 de superficie. Dicha acción es potente y duradera (hasta 1 año) lo que explica que se asocie hasta a un 80% de reactivación en pacientes HBsAg+ y que hasta un 29% de los casos se produzcan pasados 6 meses tras su suspensión[23].

- Asociación a Corticoides. El DNA-VHB contiene un elemento regulador de la transcripción que es sensible a la estimulación glucocorticoidea. De este modo, los corticoides aumentan el VHB deprimiendo la actividad de Cél-T Citotóxicas,

Trasplante M.O.	≈75%
Linfoma y otros T.Hematológicos	25-58%
Cáncer de mama	9-41%
Hepatocarcinoma	2-22%
Tumores Urológicos	20%
Tumores Ginecológicos	16%
Cáncer de pulmón	7-20%
Cáncer Colorrectal	4-7%
Tumores de Cabeza y Cuello	≈0%
Otros	≈0%

Figura 2

Riesgo de reactivación según situación que motiva el tratamiento IS.

pero también estimulando directamente la replicación del virus[24]. Esto explica que, en estudios comparativos, los regímenes que asocian corticoides muestren una mayor tasa de reactivación, llegando a duplicarse el riesgo acumulado a los 9 meses[25].

- Presencia de DNA detectable basal. Incluso en rangos muy bajos, la detectabilidad del DNA previa al tratamiento incrementa el riesgo de reactivación[20].

- Estatus AgE. Los pacientes HBeAg+ presentan mayor tasa de reactivación.

- Otros. Se han relacionado el sexo masculino o la edad joven con un mayor riesgo de reactivación, aunque dicha relación no parece ser tan firme en otras publicaciones[26, 20].

Pacientes HBsAg+ inmunosuprimidos por enfermedades no oncológicas

Las terapias IS administradas en enfermedades reumatológicas, inflamatorias y autoinmunes provocan, en general, un descenso menos marcado en la inmunidad del paciente, por lo que el riesgo de reactivación es menor. Su uso, no obstante, está más extendido cuantitativamente y es de manejo cotidiano en un mayor número de especialidades, lo que puede conducir a un menor cumplimiento de cribado de VHB y a un menor control de los posibles casos.

En el estudio REPENTINA, se recogieron datos de 104 pacientes, de 19 hospitales españoles, con Enfermedad Inflamatoria Intestinal y serología VHB +, sometidos a inmunosupresión farmacológica (84% corticoides, 69% azatioprina, 32% antiTNF, 8% ciclosporina, 5.6% metotrexate, 1.9% tacrolimus). De los 25 HBsAg+ de la muestra, 9 presentaron reactivación (36%), siendo el uso de 2 o más IS en combinación el factor pronóstico más estrechamente asociado (p=0.08)[27].

Con respecto a la evidencia de riesgo según cada grupo farmacológico:

· **Rituximab**: Su riesgo se ha expuesto en el epígrafe anterior.

· **AntiTNF**: La incidencia de reactivación puede alcanzar casi el 40%, asociada a un 5% de mortalidad[28]. Entre los fármacos más usados, es Infliximab el que parece estar involucrado en más casos, frente a Etanercept o Adalimumab[29].

· **Corticosteroides**: La estimación real del riesgo de reactivación es difícil de conocer por dos limitaciones en las publicaciones que son la escasa homogeneidad en las dosis (en series de casos) y la asociación de otros IS en los grupos (en estudios más amplios)[30]. Entre los escasos trabajos sobre pacientes en monoterapia, destaca el de Kim T y cols, que demuestra una tasa de reactivación en pacientes EPOC bajo corticoides orales del 11%, frente a un 3.2% en pacientes con tratamiento inhalado, siendo las dosis superiores a 20mg de Prednisona (o equivalentes) o los tratamientos mayores de 3 meses las variables asociadas a mayor riesgo[31]. Este dato se asemeja a la definición de dosis inmunosupresora de esteroides según el Advisory Committee on Immunization Practices (equivalente a 20mg de Prednisona durante más de 2 semanas)[32], que es la actualmente considerada de riesgo alto de reactivación VHB para este grupo farmacológico.

· **Otros inmunosupresores**: La mayoría de estudios han sido realizados en pacientes con enfermedades reumatológicas donde, bajo las siglas FARME (Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad), se engloba un conjunto de terapias como Azatioprina, Metotrexate, Ciclosporina y otros. Éstas, en combinación o no con Corticoides, presentan una incidencia muy variable de reactivación (6-50%) dada la heterogeneidad de las combinaciones incluidas en el grupo y el escaso número muestral en muchas de las series[33]. Así pues, el único modo de individualizar el riesgo de cada fármaco es a través de los casos comunicados en monoterapia. Atendiendo a esto, es el Metotrexate el fármaco que más se ha visto implicado en reactivación de VHB, si bien en series de casos que por su escasez no permiten cuantificar el riesgo[34-37], por lo que las precauciones en su uso vienen determinadas más por su potencial hepatotoxicidad que por la reactivación en sí. No se han descrito casos de reactivación con Ciclosporina ni Azatioprina en monoterapia.

Reactivación en pacientes HBsAg-/HBcAc+

Con una incidencia menor, la reactivación en pacientes con Hepatitis B Oculta se ha descrito ampliamente en la literatura en el contexto de Trasplante de Células Hematopoyéticas y con el uso de RTX[17, 38].

En el primer caso, la IS es especialmente intensa y duradera, lo que favorece que la reactivación pueda producirse de forma tardía, con una mediana de 18 meses tras el trasplante, y un riesgo acumulado que puede alcanzar el 70% a los 5 años. No son infrecuentes, como se comentó previamente, los casos de reactivación en pacientes con HBcAc+ y HBsAc+[39-42].

El tratamiento con RTX, por su parte, alcanza una tasa de reactivación del 25%[43], y aunque de forma menos llamativa, también puede precipitar casos tardíos (tasa acumulada, 41,5% a los 2 años). Seto WK y cols observaron que, de 19 casos de reactivación analizados, 10 se produjeron tras finalizar la terapia, 3 de ellos más allá del año de su cese. En el mismo estudio, se comprobó que el mayor factor de riesgo asociado a la reactivación era la ausencia de HBsAc[44].

El anticuerpo monoclonal AntiCD[52] Alentuzumab, aunque con menor evidencia en su haber por su reciente comercialización, se ha relacionado, en series de casos publicadas, con reactivación en el perfil de hepatitis B oculta hasta en un 29% de pacientes[45].

La asociación de otras terapias con reactivación en pacientes HBsAg- es anecdótica. Hay puntuales casos publicados con Tacrólimus y Metotrexate[46, 47], y algunos estudios con Anti-TNF con resultados dispares, aunque un reciente meta-análisis cifra la incidencia en <2%[48].

Por último, aunque no se dispone de recomendaciones de manejo específicas al respecto, existen recientes estudios que describen un riesgo incrementado de reactivación en pacientes HBsAg-/HBcAc+ sometidos a Quimioembolización Transarterial en

contexto de Hepatocarcinoma (9,3-11%)[49, 50] cifras que podrían hacer plantear la conveniencia de profilaxis en futuras guías.

Manejo de la reactivación VHB

Las estrategias de tratamiento en el paciente con hepatitis aguda B por reactivación ya instaurada se resumen en el inicio urgente de terapia antiviral y la suspensión de la terapia IS[3]. Se ha de individualizar, para esto último, el balance riesgos-beneficios del cese en cada paciente y tener en cuenta, además, que una segunda reactivación tras la reintroducción del fármaco no es improbable[2].

Sin embargo, las evidencias a favor del tratamiento preventivo frente al de la reactivación establecida han hecho que la profilaxis sea el abordaje estratégico recomendado.

Beneficios del tratamiento profiláctico

El empleo de ANs de forma profiláctica en pacientes de mayor riesgo se ha comparado con el tratamiento de la reactivación establecida, en 3 estudios prospectivos[51-53], y ha mostrado clara superioridad en la prevención tanto de la reactivación como de hepatitis aguda asociada a ésta, logrando reducir ésta última a un 0-7% respecto al 46-48% producido sin profilaxis. En un meta-análisis sobre 396 pacientes recogidos en 9 trabajos se obtuvieron similares conclusiones[54], que avalan la clara conveniencia de la estrategia profiláctica, sin haberse podido demostrar, no obstante, un impacto significativo sobre la mortalidad salvo en alguna serie retrospectiva[55].

Población diana para el tratamiento profiláctico

De lo expuesto previamente, se concluye que sólo los individuos nunca expuestos al VHB, vacunados o que han desarrollado HBsAc tras infección son los únicos que, con un riesgo casi inexistente, no requerirán profilaxis en ningún caso si son expuestos a IS. El resto, incluyendo pacientes HBsAg- con HBsAc+, son posibles candidatos a tratamiento en función del tipo de IS recibida.

Terapia	HBsAg+	HBsAg-/ HBcAc+
Anti-CD20 Trasplante de Células Hematopoyéticas	Muy Alto	Moderado
Corticoides a altas dosis* Otros inh citoquinas (p.ej. Anti.CD52)	Alto	Bajo
Combinaciones de Qt (sin corticoides) Anti-TNF Terapia anti-rechazo de órganos sólidos	Moderado	Muy bajo
Metotrexate Azatioprina	Bajo	Muy bajo
Terapia antiandrogénica Bloqueadores de Estrógenos-Progestágenos	Desconocido	Desconocido

*Dosis de corticoides Prednisona >20mg/día (o equivalente). Riesgo muy alto >20%; Alto 11-20%; Moderado 1-10%; Bajo <1%.

Figura 3

Estratificación del riesgo según fármaco y situación serológica.

En la figura 3, está expuesto el riesgo de producir reactivación de cada fármaco en cada perfil serológico[56]. Tendrán indicación de tratamiento profiláctico todas aquellas situaciones de riesgo farmacológico moderado al menos, sombreadas en la tabla.

Tratamiento farmacológico a emplear

La mayoría de estudios que han demostrado la eficacia del tratamiento se han realizado con Lamivudina (primer AN desarrollado), lo que supone una limitación por su menor potencia antiviral y, en especial, por su baja barrera genética en comparación con los posteriores ANs.

Por las características propias de los ANs de 3ª generación (Entecavir y Tenofovir), se les ha presupuesto una más eficaz labor profiláctica en la reactivación del VHB, y en el único estudio prospectivo aleatorizado, que enfrenta a Lamivudina con Entecavir en pacientes HBsAg+, Entecavir se muestra superior en la prevención de hepatitis por reactivación y en la no-suspensión de terapias[57]. Los resultados preliminares del estudio PREBLIN, que evalúa la eficacia de Tenofovir en la profilaxis, también confirman su utilidad con dicha indicación[58].

La duración de la terapia profiláctica no está estrictamente definida pero:

- En todos los ensayos clínicos, el antiviral antecede una semana a la terapia IS o se inicia al mismo tiempo.

- Se recomienda mantener el AN hasta 6-12 meses tras la suspensión de la IS, al comprobarse que, manteniéndolo sólo 3 meses, la reactivación podía tener lugar de forma tardía en una cuarta parte de pacientes[59]. La decisión entre 6 o 12 meses podría basarse, razonablemente, en el riesgo de reactivación tardía, que como se ha comentado está incrementado especialmente en TMO y en el uso de RTX.

Recomendaciones en las guías AEEH, EASL y AASLD

En la Figura 4, se exponen las recomendaciones de las guías más comúnmente utilizadas (AEEH 2012, EASL 2012 y AASLD 2009), entre las que, como se puede comprobar, hay sólo sutiles diferencias[60-62]. En la última actualización de las guías AASLD (Noviembre 2015), no se aborda el manejo de los pacientes inmunosuprimidos[63].

En resumen:

- Los pacientes previamente no expuestos han de vacunarse.

- Los pacientes con hepatitis crónica activa han de seguir las recomendaciones de tratamiento generales.

- Los portadores asintomáticos e infecciones ocultas recibirán tratamiento profiláctico en función de la IS recibida (riesgo moderado, alto o muy alto)

- Los pacientes con serología de VHB pasada con carga indetectable recibirán tratamiento profiláctico sólo ante situaciones de mayor riesgo.

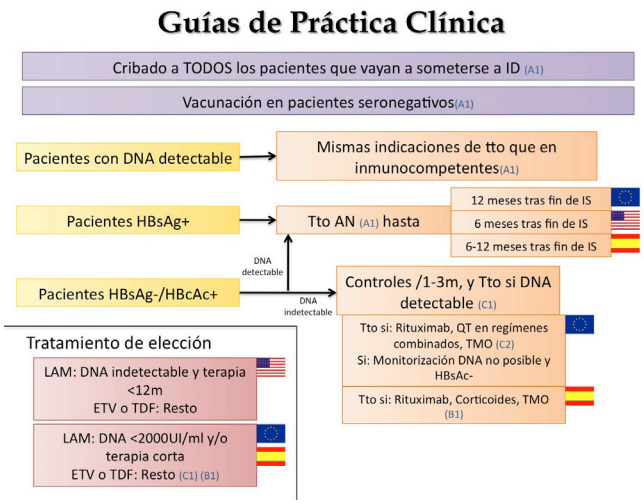

Figura 4

Resumen de las recomendaciones de AEEH, EASL y AASLD.

El tratamiento de elección será un AN de 3ª generación y se reservará la Lamivudina a cursos de IS menores al año en pacientes con DNA bajo.

Los pacientes sin indicación de tratamiento serán monitorizados con DNA mensual/trimestral.

Eficacia del cribado en la práctica clínica

A pesar de que, como se ha comentado, la posibilidad de que se produzca una reactivación pasa a ser remota aplicando la profilaxis antiviral en los pacientes seleccionados, diferentes estudios ponen de manifiesto un déficit en el adecuado cumplimiento de los algoritmos propuestos.

El cribado del VHB en los pacientes sometidos a IS ha de ser universal, pero en encuestas telefónicas a especialistas que manejan estas terapias en nuestro país, un 35% admitió que nunca o sólo a veces solicitaba la serología[64]. En estudios similares en otros países, se evidencia un cumplimiento del screening que no alcanza en muchos casos el 25%[65-66].

Sun W-C y cols publicaron los resultados de la aplicación del cribado tras la implantación de alertas informáticas al prescribir fármacos IS en Taiwan. Si bien éstos eran alentadores en cuanto a la mejoría de cumplimiento del screening serológico, la administración del tratamiento en pacientes de riesgo igualmente no superó el 50% en tumores sólidos[67], lo que demuestra que tan importante como la universalización del cribado es el desarrollo de algoritmos claros de derivación, tratamiento y vigilancia.

El mayor reto para los gastroenterólogos, por tanto, en el momento actual, es colaborar estrechamente con las especialidades implicadas para encontrar la estrategia que contribuya al máximo cumplimiento del cribado, minimizando así el número de casos de reactivación y de suspensiones de terapia.

Bibliografía

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat. 2004;11:97-107.

2. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology. 2009 May;49(5 Suppl):S156-65.

3. Yeo w, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. Hepatology. 2006 Feb;43(2):209-20.

4. Manno M, Camma C, Schepis F, Bassi F, Gelmini R, Giannini F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. Gastroentero- logy. 2004;127:756-63.

6. Gutiérrez-García ML, et al. Prevalence of occult hepatitis B virus infection. World J Gastroenterol. 2011 Mar 28;17(12):1538-42.

5. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues.Gastroenterology. 2009 Nov;137(5):1593-608.

7. Papatheodoridis GV, et al. Longitudinal changes in serum HBV DNA levels and predictors of progression during the natural course of HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. J Viral Hepat 2008;15:434–441.

8. Yu ML, et al. Sustained hepatitis C virus clearance and increased hepatitis B surface antigen seroclearance in patients with dual chronic hepatitis C and B during posttreatment follow-up. Hepatology. 2013 Jun;57(6):2135-42.

9. Ende AR, et al. Fulminant hepatitis B reactivation leading to liver transplantation in a patient with chronic hepatitis C treated with simeprevir and sofosbuvir: a case report. J Med Case Rep. 2015 Jul 28;9:164. EndFragment

10. Collins JM, et al. Hepatitis B Virus Reactivation During Successful Treatment of Hepatitis C Virus With Sofosbuvir and Simeprevir.Clin Infect Dis. 2015 Oct 15;61(8):1304-6.

11. Oliveira Uehara SN, et al. Hepatitis B virus reactivation after treatment for hepatitis C in hemodialysis patients with HBV/HCV coinfection. Braz J Infect Dis. 2015 Sep-Oct;19(5):533-7.

12. Wursthorn K, et al. Managing HBV in patients with impaired immunity. Gut 2010;59:1430-1445.

13. Lalazar G, et al. Screening, prevention and treatment of viral hepatitis B reactivation in patients with haematological malignancies. Br J Haematol. 2007 Mar;136(5):699-712.

14. Xunrong L. Hepatitis B virus (HBV) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy — pathogenesis and management. Rev. Med. Virol. 2001; 11: 287–299.

15. Yeo W, et al. Hepatitis B virus reactivation in breast cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: a prospective study. J Med Virol. 2003 Aug;70(4):553-61.

16. Mya DHT, et al. Risk of hepatitis B reactivation and the role of novel agents and stem-cell transplantation in multiple myeloma patients with hepatitis B virus (HBV) infection. Annals of Oncology 2012;23: 421–426.

17. Ikeda M. Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients Receiving Chemotherapy. Jpn J Clin Oncol 2013;43(1):8–16.

18. Shih C-A, et al. Risk of Severe Acute Exacerbation of Chronic HBV Infection Cancer Patients Who Underwent Chemotherapy and Did Not Receive Anti-Viral Prophylaxis. PLoS One. 2015 Aug 14;10(8):e0132426.

19. Liang R, et al. Chemotherapy and bone marrow transplantation for cancer patients who are also chronic hepatitis B carriers: a review of the problem. J Clin Oncol 1999;17:394-8.

20. Yeo W, et al. Comprehensive analysis of risk factors associating with Hepatitis B virus (HBV) reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. Br J Cancer 2004;90:1306-11.

21. Jang JW et al. Transarterial chemo-lipiodolization can reactivate hepatitis B virus replication in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2004;41:427-35

22. Jang JW. Hepatitis B virus reactivation in patients with hepatocellular carcinoma undergoing anti-cancer therapy. World J Gastroenterol 2014 June 28; 20(24): 7675-7685 .

23. Evens AM, et al. Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. Ann Oncol 2011 May;22(5):1170-80.

24. Tur-Kaspa R, et al. The glucocorticoid receptor recognizes a specific nucleotide sequence in hepatitis B virus DNA causing increased activity of the HBV enhancer. Virology 1988;167:630–3.

25. Cheng AL, et al. Steroid-free chemotherapy decreases risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-carriers with lymphoma. Hepatology 2003 Jun;37(6):1320-8.

26. Yeo W, et al. Frequency of hepatitis B virus reactivation in cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy: a prospective study of 626 patients with identification of risk factors. J Med Virol. 2000 Nov;62(3):299-307.

27. Loras C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. Gut 2010;59:1340-6.

28. Pérez-Álvarez R, et al. Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy: Analysis of 257 Cases. Medicine (Baltimore). 2011 Nov;90(6):359-71.

29. Sokolove J, et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2010;69:1612-17.

30. López-Serrano P, et al. Hepatitis B and immunosuppressive therapies for chronic inflammatory diseases: When and how to apply prophylaxis, with a special focus on corticosteroid therapy. World J Hepatol 2015 March 27; 7(3): 539-547.

31. Kim TW, et al. Risk of hepatitis B virus reactivation in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease treated with corticosteroids. Respirology. 2010 Oct;15(7):1092-7.

32. Campos-Outcalt D. Immunization update: the latest ACIP recommendations. J Fam Pract 2014; 63: 137-140.

33. Lee YH, et al. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs.Int J Rheum Dis. 2013 Oct;16(5):527-31.

34. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, et al. Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. Ann Intern Med. 1990;112:381–2.

35. Ito S, Nakazono K, Murasawa A, Mita Y, Hata K, Saito N, et al. Development of fulminant hepatitis B (precore variant mutant type) after the discontinuation of low-dose methotrexate therapy in a rheumatoid arthritis patient. Arthritis Rheum. 2001;44:339–42.

36. Hagiyama H, et al. Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis.Clin Exp Rheumatol. 2004 May-Jun;22(3):375-6.

37. Gwak GY, et al. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate.Clin Exp Rheumatol. 2007 Nov-Dec;25(6):888-9.

38. Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: Appropriate risk stratification. World J Hepatol 2015 April 28; 7(6): 825-830.

39. Onozawa M, et al. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. Transplantation 2005;79:616–19.

40. Hammond S, et al. Hepatitis B virus reactivation following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1049-59.

41. Viganò M, et al. Risk of hepatitis B surface antigen seroreversion after allogeneic hematopoietic SCT. Bone Marrow Transplant 2011;46:125-31.

42. Seto WK, et al. Interim analysis of hepatitis B reactivation in patients with prior HBV exposure undergoing hematopoietic stem cell transplant: a prospective study (abstract). Hepatology 2013;58(S1):650A (ongoing, ClinicalTrials.gov NCT01481649).

43. Yeo W, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. J Clin Oncol 2009;27:605–611.

44. Seto WK, et al. Hepatitis B Reactivation in Patients With Previous Hepatitis B Virus Exposure Undergoing Rituximab-Containing Chemotherapy for Lymphoma: A Prospective StudyJ Clin Oncol 2014;32:3736-3743.

45. Mastroianni C, et al. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. World J Gastroenterol 2011 September 14; 17(34): 3881-7.

46. Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. Mod Rheumatol. 2011 Dec;21(6):621-7.

47. Tamori A, et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. J Gastroenterol 2011; 46: 556-564.

48. Lee YH, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in rheumatic patients with hepatitis core antigen (HBV occult carriers) undergoing anti-tumor necrosis factor therapy. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 118-121.

49. Peng JW, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatocellular carcinoma patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization therapy. Asia Pac J Clin Oncol 2012;8:356-361.

50. Jang JW, et al. Reactivation of Hepatitis B Virus in HBsAg- Negative Patients with Hepatocellular Carcinoma. PLoS One 2015 Apr 20;10(3):e0122041.

51. Lau GK, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. Gastroenterology. 2003 Dec;125(6):1742-9.

52. Hsu C, et al. A revisit of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized trial. Hepatology. 2008 Mar;47(3):844-53.

53. Huang YH, et al. Randomized controlled trial of entecavir prophylaxis for rituximab-associated hepatitis B virus reactivation in patients with lymphoma and resolved hepatitis B. J Clin Oncol. 2013 Aug 1;31(22):2765-72.

54. Ziakas PD, et al. Effect of prophylactic lamivudine for chemotherapy-associated hepatitis B reactivation in lymphoma: a meta-analysis of published clinical trials and a decision tree addressing prolonged prophylaxis and maintenance. Haematologica 2009; 94: 998–1005.

55. Hwang JP, et al. Reactivation of Hepatitis B infection among patients with cancer. AASLD 2011; #172.

56. Di Bisceglie A, et al. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg?. Hepatology 2015;61:703-11.

57. He Huang et al. Entecavir vs lamivudine for prevention of hepatitis B virus reactivation among patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP chemotherapy: a randomized clinical trial. JAMA. 2014;312(23):2521-2530.

58. Buti M, et al. Tenofovir for the prophylaxis of HBV reactivation in anti-hbc-positive patients with hematologic malignancies treated with Rituximab: preliminary results of a randomized study (PREBLIN study). EASL 2014, P1040. (Clinicaltrials 2011-000905-30).

59. Hui CK, et al. Hepatitis B reactivation after withdrawal of pre-emptive lamivudine in patients with haematological malignancy on completion of cytotoxic chemotherapy. Gut. 2005 Nov;54(11):1597-603.

60. Buti M, et al. Consensus document of the Spanish Association for the Study of the Liver on the treatment of hepatitis B infection (2012). GastroenterolHepatol. 2012;35(7):512-528.

61. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;Jul;57(1):167-85.

62. Lok AS, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B: update 2009. Hepatology. 2009 Sep;50(3):661-2.

63. Terrault NA, et al. AASLD Guidelines for Treatment of Chronic Hepatitis B. Hepatology. 2015 Nov 13. doi: 10.1002/hep.28156. [Epub ahead of print].

64. García-Bengoechea M, et al. Prácticas de cribado del virus de la hepatitis B previo a las terapias de riesgo de reactivación vírica en diferentes especialidades médicas. Proyecto HEBRA. Med Clin (Barc). 2012;139(11):498–501.

65. Khokhar OS et al. Oncologists and hepatitis B: a survey to determine current level of awareness and practice of antiviral prophylaxis to prevent reactivation. Chemotherapy 2009;55(2):69-75.

66. Lee RS, et al. Hepatitis B screening before chemotherapy: a survey of practitioners' knowledge, beliefs, and screening practices. J Oncol Pract. 2012 Nov;8(6):325-8.

67. Sun W-C, et al. The compliance of doctors with viral hepatitis B screening and antiviral prophylaxis in cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy using a hospital-based screening reminder system. PLoS One. 2015 Feb 6;10(2):e0116978.

NUEVO

VICTRELIS® (boceprevir)

TRIUNFE CON VICTRELIS

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

Bibliografía:

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

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

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

G1* = genotipo 1

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CONTRAINDICACIONES

VICTRELIS en combinación con PR, está contraindicado en:
• Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. • Pacientes con hepatitis autoinmune. • Administración simultanea con medicamentos cuya eliminación dependa ltamente 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 PRen la ST 4. La adición de VICTRELIS a PR está asociada a una disminución adicional de las concentraciones de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl en la ST 8 comparado con el tratamiento de referencia. Deben obtenerse hemogramas antes del tratamiento, en las ST 4 y ST 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia. Consultar en la ficha técnica de ribavirina las instrucciones relativas a la reducción de la dosis y/o la interrupción o suspensión de ribavirina.

NEUTROPENIA

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

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

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

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

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

USO EN PACIENTES CON AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA PREVIA

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

Continúa en el reverso

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

MONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC

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

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

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

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

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

INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4

No se recomienda el uso simultáneo de VICTRELIS con inductores potentes deCYP3A4 (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 lactosa Lapp o malabsorción de glucosagalactosa no deben tomar este medicamento.

EFECTOS 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 neurolépticos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia,náuseas, cefalea y disgeusia.
Las reacciones adversas muy frecuentes (ocurrieron en ≥ 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, nauseas, vómitos, sequedad de boca, disgeusia, alopecia, sequedad de piel, prurito, exantema, astralgia, mialgia, astenia, escalofríos, fatiga, pirexia, enfermedad pesudogripal 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.

MSD VIROLOGÍA

Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 · 28027 Madrid. www.msd.es
Copyright © 2012 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, EE.UU. Todos los derechos reservados.
12-2012-VIC-2011-E-8646-J (12-2012-VIC-2011-EMEAC-12445-J) (Creado: Enero 2012)

univadis® un servicio de MSD

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

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

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

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

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

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

Clasificación por órganos o sistemas	REACCIONES ADVERSAS
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Bronquitis*, celulitis*, herpes simple, gripe, infecciones fúngicas orales, sinusitis
Poco frecuentes:	Gastroenteritis*, neumonía*, infección estafilocócica*, candidiasis, infección de oído, infección cutánea por hongos, nasofaringitis, onicomicosis, faringitis, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección cutánea, infección del tracto urinario
Raras:	Epiglotitis*, otitis media, septicemia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	
Raras:	Neoplasia de tiroides (nódulos)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes	Anemia*, neutropenia*
Frecuentes	Leucopenia*, trombocitopenia*
Poco frecuentes:	Diátesis hemorrágica, linfadenopatía, linfopenia
Raras:	Hemólisis
Trastornos del sistema inmunológico	
Raras:	Sarcoidosis*, porfiria no aguda
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Bocio, hipotiroidismo
Poco frecuentes:	Hipertiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes	Disminución del apetito*
Frecuentes:	Deshidratación*, hiperglucemia*, hipertrigliceridemia, hiperuricemia
Poco frecuentes:	Hipocaliemia*, trastornos del apetito, diabetes mellitus, gota, hipercalcemia
Trastornos psiquiátricos	
Muy frecuentes:	Ansiedad*, depresión*, insomnio, irritabilidad
Frecuentes:	Inestabilidad emocional, agitación, trastornos de la libido, cambios de humor, trastornos del sueño
Poco frecuentes:	Agresión*, ideación homicida*, ataque de pánico*, paranoia*, abuso de sustancias*, ideación suicida*, comportamiento anómalo, ira, apatía, estado de confusión, alteraciones del estado mental, inquietud
Raras:	Trastorno bipolar*, suicidio consumado*, intento de suicidio*, alucinaciones auditivas, alucinaciones visuales, descompensación psiquiátrica
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Mareos*, cefalea*
Frecuentes:	Hipoestesia*, parestesia*, síncope*, amnesia, alteraciones de la atención, pérdida de memoria, migraña, parosmia, temblores, vértigo
Poco frecuentes:	Neuropatía periférica*, trastornos cognitivos, hiperestesia, letargo, pérdida de conciencia, deterioro mental, neuralgia, presíncope
Raras:	Isquemia cerebral*, encefalopatía
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Sequedad ocular, exudados retinianos, visión borrosa, deficiencia visual
Poco frecuentes:	Isquemia retiniana*, retinopatía*, sensación anómala en el ojo, hemorragia conjuntival, conjuntivitis, dolor ocular, prurito ocular, inflamación ocular, edema palpebral, aumento del lagrimeo, hiperemia ocular, fotofobia
Raras:	Papiledema
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Acúfenos
Poco frecuentes:	Sordera*, molestias en el oído, audición alterada
Trastornos cardiacos	
Frecuentes:	Palpitaciones
Poco frecuentes:	Taquicardia*, arritmia, trastornos cardiovasculares
Raras:	Infarto agudo de miocardio*, fibrilación auricular*, arteriopatía coronaria*, pericarditis*, derrame pericárdico
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipotensión*, hipertensión
Poco frecuentes:	Trombosis venosa profunda*, rubor, palidez, frialdad periférica
Raras:	Trombosis venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Muy frecuentes:	Tos*, disnea*
Frecuentes:	Epistaxis, congestión nasal, dolor orofaríngeo, congestión del tracto respiratorio, congestión sinusal, sibilancias
Poco frecuentes:	Dolor pleurítico*, embolismo pulmonar*, sequedad de garganta, disfonía, aumento de secreciones de las vías respiratorias altas, ampollas orofaríngeas
Raras:	Fibrosis pleural*, ortopnea, insuficiencia respiratoria
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea*, náuseas*. vómitos*, sequedad de boca, disgeusia,
Frecuentes:	Dolor abdominal*, dolor abdominal superior*, estreñimiento*, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, hemorroides*, molestias abdominales, distensión abdominal, molestias anorrectales, estomatitis aftosa, queilitis, dispepsia, flatulencia, glosodinia, úlceras bucales, dolor oral, estomatitis, trastornos dentales
Poco frecuentes:	Dolor abdominal inferior*, gastritis*, pancreatitis*, prurito anal, colitis, disfagia, decoloración de las heces, deposiciones frecuentes, hemorragia gingival, dolor gingival, gingivitis, glositis, sequedad labial, odinofagia, proctalgia, hemorragia rectal, hipersecreción salival, sensibilidad dental, decoloración de la lengua, úlceras linguales
Raras:	Insuficiencia pancreática
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Hiperbilirrubinemia
Raras:	Colecistitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, sequedad de la piel, prurito, exantema
Frecuentes:	Dermatitis, eczema, eritema, hiperhidrosis, sudoración nocturna, edema periférico, psoriasis, exantema eritematoso, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, lesión cutánea
Poco frecuentes:	Reacción de fotosensibilidad, úlcera cutánea, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia
Frecuentes:	Dolor de espalda*, dolor en las extremidades*, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor cervical
Poco frecuentes:	Dolor torácico musculoesquelético*, artritis, dolor óseo, inflamación articular, dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Polaquiuria
Poco frecuentes:	Disuria, nicturia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes:	Disfunción eréctil
Poco frecuentes:	Amenorrea, menorragia, metrorragia
Raras:	Aspermia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Astenia*, escalofríos, cansancio*, fiebre*, enfermedad pseudogripal
Frecuentes:	Molestias torácicas*, dolor torácico*, malestar*, sensación de cambios de la temperatura corporal, sequedad de mucosas, dolor
Poco frecuentes:	Sensación anormal, retraso en la cicatrización, dolor torácico no cardiaco
Exploraciones complementarias	
Muy frecuentes:	Pérdida de peso
Poco frecuentes:	Soplo cardiaco, aumento de la frecuencia cardiaca

* Incluye reacciones adversas que pueden ser graves según la evaluación del investigador en pacientes de ensayos clínicos † Dado que VICTRELIS se receta con peginterferón alfa y ribavirina, consultar las fichas técnicas respectivas de peginterferón alfa y ribavirina ‡ 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 simultanea 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 Grado3-4 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 neutrofilos 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 comaparación 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 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 (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 lactosa 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, hipocaliemia). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** VICTRELIS es un potente inhibidor del CYP3A4/5. La exposición a los medicamentos metabolizados fundamentalmente por el CYP3A4/5 puede aumentar cuando se administra con VICTRELIS, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos y reacciones adversas (ver Tabla 2). VICTRELIS no inhibe ni induce el resto de enzimas del CYP450. Se ha observado que boceprevir es un sustrato *in vitro* de la P-gp y de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Existe la posibilidad de que los inhibidores de estos transportadores aumenten las concentraciones de boceprevir; se desconocen las implicaciones clínicas de estas interacciones. VICTRELIS es parcialmente metabolizado por el CYP3A4/5. La administración simultánea de VICTRELIS con medicamentos que inducen o inhiben la actividad del CYP3A4/5 podría aumentar o disminuir la exposición a VICTRELIS (ver sección 4.4). VICTRELIS, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado cuando se administra simultáneamente con medicamentos cuya eliminación es altamente dependiente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que plantean un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrado por vía oral, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.3). Boceprevir se metaboliza principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR). En los ensayos de interacción farmacológica realizados con inhibidores de la AKR como diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó hasta niveles clínicamente significativos. VICTRELIS se puede administrar simultáneamente con inhibidores de la AKR. El uso simultáneo de VICTRELIS con rifampicina o anticonvulsivantes (como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina) puede reducir significativamente la exposición plasmática de VICTRELIS. No hay datos disponibles, por tanto, no se recomienda la combinación de boceprevir con estos medicamentos (ver sección 4.4). Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamidina y algunos neurolépticos. **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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000).**Descripción de reacciones adversas específicas Anemia (ver sección 4.4)** Se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina comparado con el 29% de los tratados con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. VICTRELIS se asoció con una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl (ver sección 4.4). Los descensos medios de los valores en la hemoglobina con respecto a los valores basales fueron mayores en los pacientes tratados previamente que en los que nunca habían recibido tratamiento. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron el doble en los pacientes tratados con VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina (26%) que en los pacientes tratados sólo con peginterferón alfa-2b y ribavirina (13%). En ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes que recibieron eritropoyetina para el control de la anemia fue del 43% (667/1.548) de los pacientes en los grupos que contenían VICTRELIS comparado con el 24% (131/547) de los pacientes que sólo recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina. La mayoría de los pacientes con anemia recibieron eritropoyetina cuando los niveles de hemoglobina fueron ≤ 10 g/dl (o 6,2 mmol/l). El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión para el control de la anemia fue del 3% de los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS y < 1% de los que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. **Neutrófilos (ver sección 4.4)** El porcentaje de pacientes con disminuciones del número de neutrófilos fue mayor en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS que en los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. El porcentaje de pacientes con grados de neutropenia 3-4 (recuento de neutrófilos <0,75 x 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 x 109/l (neutropenia de grado 4) en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron solo peginterferón alfa-2b y ribavirina. Ver las especificaciones de la sección 4.4 para el uso combinado con peginterferón alfa-2a. **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 Sobredosis** Voluntarios sanos han tomado dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos sintomáticos adversos. No existe un antídoto específico para la sobredosis de VICTRELIS. El tratamiento de la sobredosis 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 Periodo de validez** 2 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservación por el farmacéutico Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). Conservación por el paciente Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC) hasta la fecha de caducidad. ó Conservar fuera de la nevera a 30ºC o menos durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de caducidad. Después de este periodo 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 blíster. Cada cavidad del blíster está termosellada con una cubierta despegable en una configuración de 3 cavidades de blísteres por tira de blíster 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.**

SEDACIÓN ENDOSCÓPICA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

V. Aguilera, J. Ampuero, F. García, R. León, M. Romero-Gómez

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Digestivas. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío – Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La cirrosis hepática implica la necesidad de tener que evaluar, de forma periódica, la presencia de varices esófago-gástricas como signo de hipertensión portal mediante la realización de endoscopia digestiva alta. La sedación endoscópica habitual puede tener efectos secundarios importantes en población con cirrosis hepática, debido a que la insuficiencia hepatocelular altera el metabolismo de los fármacos típicamente utilizados. El principal efecto adverso derivado es la aparición de encefalopatía hepática, la cual puede aparecer incluso hasta 6 horas después de la sedación. Por ello, se recomienda utilizar con precaución la sedación basada en benzodiacepinas, principalmente con midazolam, y en menor medida los derivados opioides. Particularmente, los pacientes con una mala función hepática (Child-Pugh C) deberían evitar estos fármacos. En este contexto, la sedación con propofol se muestra especialmente útil ya que no desencadena encefalopatía hepática y no presenta mayor riesgo de otras complicaciones (hipotensión, depresión respiratoria) que las benzodiacepinas.

Palabras clave: Encefalopatía hepática, sedación endoscópica, cirrosis hepática, propofol.

CORRESPONDENCIA

Javier Ampuero
javi.ampuero@gmail.com

Introducción

La hipertensión portal es la alteración hemodinámica que produce las complicaciones más graves de la cirrosis, incluyendo ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia por varices gastro-esofágicas. Ésta última es una emergencia médica que se asocia a una mortalidad que, a pesar de los progresos recientes, todavía está entre el 10 y el 20% a las 6 semanas[1]. Ello hace que sea obligatorio el cribado de varices esofágicas en todos los pacientes con cirrosis hepática mediante una endoscopia digestiva. Diversos fármacos son utilizados en la sedación endoscópica para poder realizar, de manera más cómoda, el procedimiento. Sin embargo, estos fármacos podrían representar un incremento del riesgo de complicaciones en pacientes con insuficiencia hepática por las especiales características de esta población. En este artículo, revisamos la justificación clínica de la realización de la endoscopia digestiva alta para el cribado y seguimiento de varices gastro-esofágicas, los fármacos habituales utilizados en la sedación endoscópica y su especial manejo en pacientes con disfunción hepática debido a sus potenciales complicaciones (encefalopatía hepática, fundamentalmente).

Endoscopia en la cirrosis hepática

Justificación de la endoscopia oral en la cirrosis hepática

La endoscopia digestiva alta es un método invasivo, con muy baja tasa de complicaciones, que nos permite diagnosticar una enfermedad hepática avanzada mediante la detección de signos endoscópicos de hipertensión portal. Por tanto, se establece como técnica de elección para el diagnóstico de signos de hipertensión portal, principalmente varices. Por definición, las varices esofágicas se desarrollan cuando la presión portal es clínicamente significativa

(GHTP igual o superior a 10 mmHg)[2]. Aproximadamente, el 50% de los pacientes con cirrosis presentan varices gastroesofágicas (40% en la cirrosis compensada y 85% en la cirrosis descompensada). Las varices gástricas se encuentran presentes en el 5–33% de los pacientes con hipertensión portal. En los pacientes con cirrosis, las varices esofágicas aparecen con una tasa anual de 5–8%, pero tienen un tamaño suficiente como para plantear riesgo de sangrado sólo en 1–2% de los casos. Alrededor del 4–30% de los pacientes con varices pequeñas pasarán a tener varices de gran tamaño cada año. La mortalidad derivada de los episodios de sangrado puede ir de < 10% en pacientes cirróticos bien compensados (grado A de Child–Pugh) hasta > 70% en los que tienen un estado cirrótico avanzado (Child–Pugh C). El riesgo de la repetición del sangrado es elevado, alcanzando 80% en el durante el primer año[3].

La endoscopia debe recoger la presencia o ausencia de varices, el tamaño de las mismas, su localización y extensión (incluyendo un examen cuidadoso del fórnix gástrico), la presencia de signos rojos en la pared de las varices, y la presencia de gastropatía de la hipertensión portal. Dada la gran variabilidad inter e intraobservador, se recomienda clasificar el tamaño de las varices solo como «pequeñas» (varices que se aplanan o desaparecen con el esófago a plena insuflación, generalmente menores de 5mm) y «grandes» (el resto).

Cribado y seguimiento endoscópico de varices

En la conferencia de consenso de Baveno VI, al igual que en las anteriores, se recomienda realizar una endoscopia inicial o de cribado en todos los pacientes con cirrosis hepática. En otras hepatopatías crónicas (hepatitis crónica viral, enfermedad metabólica, colangitis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria) se aconseja realizar endoscopia sólo si existe sospecha clínica de hipertensión portal o cirrosis. Un INR > 1.5, un diámetro de la vena porta > 13 mm y la presencia de trombocitopenia han probado ser buenos predictivos de presencia de varices. Se estima que según se cumplan ninguna, una, dos o las tres condiciones, las probabilidades de que los pacientes presenten varices serán < 10%, 20–50%, 40–60%, y > 90%, respectivamente. La presencia de una o más de esas condiciones representa una indicación de endoscopia para identificar varices y seleccionar aquellos pacientes que se beneficiarían de la profilaxis primaria contra el sangrado.

El intervalo de seguimiento depende la condición clínica del paciente. En aquellos con cirrosis compensada sin varices esofágicas en la endoscopia de cribado, pero con lesión hepática activa (por ejemplo en el alcoholismo o en la ausencia de respuesta viral en VHC), el seguimiento deberá realizarse cada 2 años. En pacientes con cirrosis compensada con varices pequeñas y con lesión hepática activa, la endoscopia de vigilancia debe realizarse en intervalos de un año. En pacientes con cirrosis compensada sin varices en el cribado endoscopia, en los que el factor etiológico ha sido eliminado (por ejemplo, curación de VHC o larga duración la abstinencia enólica) y que no tienen cofactores (ej: obesidad), la endoscopia de vigilancia debe repetirse a intervalos de tres años. En pacientes con cirrosis compensada con varices pequeñas en el cribado endoscopia, en los que el factor etiológico ha sido eliminado y que no tienen cofactores, la endoscopia de vigilancia debe repetirse a intervalos de dos años. Ante la aparición de cualquier descompensación clínica, o ante la aparición de signos de hipertensión portal ya sean clínicos, de laboratorio o de imagen, si previamente no existían, se debe realizar una endoscopia, repitiéndose anualmente en caso de persistir la descompensación. Por último, los pacientes con varices esofágicas en profilaxis primaria con betabloqueantes no requieren controles endoscópicos[4].

Fármacos en la sedación endoscópica

La sedación habitual para realizar una endoscopia diagnóstica suele ser una sedación mínima; aunque en procedimientos más prolongados, complejos o molestos/dolorosos se puede precisar un nivel de sedación más profundo. Habitualmente se emplean fármacos hipnóticos (benzodiacepinas, propofol) solos o en combinación con analgésicos, habitualmente derivados mórficos. La adición de fármacos tiene un efecto sinérgico, frecuentemente beneficioso para el procedimiento, pero potenciando el riesgo de efectos indeseables, por lo que es importante elegir juiciosamente la necesidad de combinar fármacos para evitar riesgos innecesarios. Algunos de los fármacos empleados en sedación endoscópica tienen disponible una medicación antagonista (flumazenil y naloxona) que puede ayudarnos a controlar situaciones de sobremedicación, a tener en cuenta en poblaciones de riesgo como la cirrosis hepática.

a) Benzodiacepinas

Son los fármacos más usados en la sedación endoscópica y de los que más experiencia clínica se dispone[5]. De ellas, las más utilizadas son diazepam (de acción prolongada) y midazolam (de acción rápida).

Midazolam

El midazolam tiene efectos ansiolíticos, hipnóticos y amnesia anterógrada marcada. Es 3-6 veces más potente que el diazepam y no es analgésico. Es preferible a otras benzodiacepinas, ya que es soluble en agua, no causa irritación de la vena o dolor en la inyección, es de acción rápida, y tiene una vida media relativamente corta (2-4 horas)[6]. La biodisponibilidad en la administración oral es menor del 50% por un alto metabolismo de primer paso en la pared intestinal y el hígado. En la administración intravenosa se distribuye rápidamente, con una vida media de 6-15 min y una alta unión a proteínas plasmáticas (94% a 98%). Como único anestésico, una dosis de 0,05 a 0,1 mg/kg permite una recuperación predecible después de procedimientos breves, aunque las respuestas individuales son altamente variables[7]. La recuperación es considerablemente más lenta si se requiere la repetición o la administración prolongada.

Entre los efectos secundarios, se puede encontrar la depresión respiratoria, lo que obliga a ser cuidadosos en pacientes con insuficiencia respiratoria. Si se asocia a mórficos se potencian los efectos pudiendo causar hipotensión, por lo que las dosis deben ser menores. Su efecto también se potencia con los neurolépticos, alcohol, antidepresivos, analgésicos, antiepilépticos y ansiolíticos e inhibidores del citocromo P-450. Hay que tener en cuenta que existe taquifilaxis en los paciente tomadores crónicos de benzodiacepinas o de inductores del citocromo P-450.

Tabla 1. Características de los fármacos más usados en sedación endoscópica.

	MIDAZOLAM	PROPOFOL	PETIDINA	FENTANILO
PROPIEDADES	Ansiolítico e hipnótico	Hipnótico	Analgésico y sedante	Analgésico y sedante
INICIO DE ACCIÓN	1-2 minutos	30-60 segundos	1-5 minutos	1-2 minutos
PICO MÁXIMO	3-4 minutos	1-2 minutos	10 minutos	3-5 minutos
DURACIÓN	15-180 minutos	4-10 minutos	2-3 horas	30 minutos
DOSIS	Bolo 0,05-0,1 mg/kg	Bolo; 10-20mg inicialmente + 12-20mg mantenimiento. Perfusión: 0,5-1 mg/Kg	Bolo 20-50 mg	Bolo 50-100mcg
EFECTOS SECUNDARIOS	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria, náuseas	Depresión respiratoria
ANTAGONISTA	Flumazenil	No existe	Naloxona	Naloxona

El aclaramiento de midazolam está reducido en pacientes con cirrosis hepática[8], produciendo un aumento de la vida media que, junto a una disminución de las proteínas plasmáticas de unión y el aumento de las fracciones libres del fármaco, puede provocar una duración de acción prolongada y un mayor efecto sedante. Se han planteado estrategias para revertir los efectos del midazolam con flumacenil en pacientes cirróticos, reduciendo la incidencia de encefalopatía hepática[9].

Diacepam

El diacepam, administrado por vía oral, tiene una biodisponibilidad aproximada del 94%[10]. Se metaboliza en el hígado y está mediado, principalmente, por CYP2C19 y CYP3A4. En menores de 65 años se debe iniciar con un bolo de 2,5-5 mg; posteriormente se pueden administrar bolos de 2,5 mg i.v. cada 3-4 min hasta lograr el nivel de sedación deseado (máximo de 10 mg). En mayores de 65 años es aconsejable reducir las dosis. En líneas generales, hay que tener las mismas precauciones que con el midazolam y su aclaramiento en cirrosis hepática se ve igualmente afectado.

b) Propofol

El propofol es un agente hipnótico de duración ultracorta con propiedades sedantes, hipnóticas y amnésicas, pero con mínima acción analgésica[11]. La acción sedante y amnésica es dependiente de la dosis y produce efectos hipnóticos sinérgicos cuando se combina con determinados opiáceos (midazolam y tiopental, mientras que con el fentanilo tiene efectos aditivos). El propofol consigue alcanzar el estado de sedación profunda con rapidez; el tiempo desde la inyección hasta el inicio de la sedación es de 30-60 segundos y su vida media plasmática tiene un intervalo de 1,3-4,1 min. Se puede administrar en forma de bolos repetidos y en perfusión continua. Se administra un bolo inicial de 20-40 mg, seguido de bolos de mantenimiento de 10-20 mg hasta conseguir una sedación adecuada. En perfusión se administran inicialmente 0,5-1 mg/kg (la sedación se consigue a los 1-5 min), continuando con una infusión de mantenimiento a 1,5-3 mg/kg/h. El propofol contiene aceite de soja, glicerol y lecitina de huevo, por lo que está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a los huevos y la soja.

El metabolismo principal del propofol es hepático, siendo la localización extrahepática más importante el riñón, que representa hasta el 30% de su aclaramiento[12, 13]. Asimismo, los pulmones también pueden desempeñar un papel en el metabolismo extrahepático[14]. Ello hace que su eliminación en personas con cirrosis sea similar a la observada en pacientes normales, probablemente como consecuencia del metabolismo extrahepático. La cinética de propofol no se altera con la enfermedad renal y la vida media de eliminación puede estar ligeramente prolongada en la enfermedad hepática, aunque en la práctica clínica no se requiere ajuste significativo de la dosis. La farmacocinética de propofol también puede ser alterada por diversos factores como el sexo, peso, enfermedad preexistente, la edad y la medicación concomitante.

El efecto secundario más importante es la depresión respiratoria, y la hipotensión. Las náuseas, tos, temblor, hipertonía e hipo son efectos secundarios relativamente frecuentes. Raramente se producen taquicardia, extrasístoles, hipertensión, broncospasmo o laringospasmo. Con mucha frecuencia produce dolor en la zona de la inyección[15]. El propofol no tiene antagonistas específicos, lo que, junto a la estrecha ventana terapéutica, puede incrementar el riesgo de complicaciones si no se administra apropiadamente.

c) Analgésicos opioides

Meperidina y petidina

Los efectos sedantes y analgésicos son más erráticos e impredecibles que con otros mórficos, por lo que los anestesiólogos tienen tendencia a sustituirlos por el fentanilo, 100 veces más potente a la misma dosis y con un perfil farmacodinámico mejor (por su menor vida media). El efecto máximo se obtiene a los 10 min de ser administrado, con una duración del efecto de 2 a 3 horas. Su

dosis inicial es de 20 a 50 mg i.v. (dosis más elevadas suelen inducir excesivos efectos adversos).

Sus efectos secundarios son sensación nauseosa, depresión del sistema nervioso central y del centro respiratorio. Interactúa con el alcohol, aciclovir, prometacina, cimetidina, clorpromacina, fenobarbital y con los inhibidores de la monoaminooxidasa, pudiendo producir agitación, sudoración profusa, hiper o hipotensión grave e incluso coma.

Existe una disminución significativa del metabolismo de la meperidina. Se ha observado una reducción del 50% en el aclaramiento y una duplicación de la vida media. Además los pacientes con enfermedad hepática grave pueden experimentar neurotoxicidad por la acumulación de normeperidina.

Fentanilo

La vida media del fentanilo es relativamente corta y se adapta bien a la duración de los procedimientos endoscópicos. A los 20-25 min de la administración la mayoría de los pacientes presentan estabilidad en los signos vitales y se les puede dar el alta si están acompañados. Se suele administrar una dosis inicial de 50 µg (1 mL), que puede aumentarse con bolos de 25 µg (0,5 mL) hasta un máximo de 150 µg (3 mL).

Entre los efectos secundarios destaca el riesgo de depresión respiratoria. También puede producir náuseas o vómitos, prurito e hipotensión, relacionados con la liberación de histamina. Todos estos efectos se potencian con la asociación a benzodiacepinas. También puede inducir broncospasmo en pacientes con asma.

Se metaboliza casi completamente en el hígado. Sin embargo, su eliminación no se altera apreciablemente en pacientes con cirrosis[16, 17]. Se desconoce si infusiones continuas o dosis repetidas en pacientes cirróticos producen efectos farmacológicos más pronunciados.

Importancia de la encefalopatía hepática mínima

La encefalopatía hepática (EH) es una complicación frecuente de la cirrosis hepática, más aún, entre el 30%-50% de pacientes cirróticos pueden tener un leve deterioro de las funciones mentales sin que ocasione un déficit neurológico. Los pacientes pueden verse afectados por encefalopatía hepática mínima (EHM), entidad que sólo puede ser diagnosticada mediante test especiales. Se trata de una patología silente, que afecta a la calidad de vida de los pacientes y se relaciona con un aumento de accidentes de tráfico, caídas y mortalidad[18].

Existen varios métodos validados para detectar EHM. En Europa, los más utilizados con los tests psicométricos y los neurofisiológicos. Entre los primeros destaca el Psychometric hepatic encephalophaty score (PHES), que incluye una batería de 5 pruebas: test de conexión numérica (TCN) A y B, clave de números, puntos seriados y línea quebrada. Al ser un test afectado por la edad y la alfabetización, en su puntuación influyen la edad del paciente y los años de escolarización. El diagnóstico de EHM se obtiene cuando la puntuación es inferior a 4 puntos. Entre los métodos neurofisológicos, la frecuencia crítica de parpadeo (FCP) requiere un dispositivo portátil que el paciente se pone en la cabeza y el cual emite un pulso rojo a frecuencia decreciente (inicialmente a 60hz, dando la impresión de que se trata de una luz fija). El paciente debe señalar cuando es capaz de observar el parpadeo de la luz, siendo registrado su valor (patológico cuando es inferior a 39 Hz)[19].

Tabla 2. Desarrollo de encefalopatía hepática mínima, clínica y complicaciones en pacientes cirróticos sedados con midazolam.

ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE EHM/EH	POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS	COMPLICACIONES
Assy et al. 1999 (Observacional)	Test de conexión numérica	- Cirrosis+midazolam (n=10) - Cirrosis sin sedación (n=5) - No enfermedad hepática+midazolam (n=12)	-EHM pre sedación en el 80% de cirróticos. -Prolongación del TCN y EHM en todos los cirróticos sedados con midazolam. -No EH	-No analizadas
Vasudevan et al. 2002 (Observacional)	Test de conexión numérica	-Cirrosis+midazolam (n=61) -No cirrosis+midazolam (n=38)	-EHM pre sedación en el 54% de cirróticos. -EHM post sedación en el 75% de cirróticos. -Un caso de EH	-Un caso de depresión respiratoria que requirió apoyo farmacológico en el grupo cirrótico
Haq et al. 2012 (Observacional)	Criterios de West Haven	-Cirrosis [Child-Pugh A (n=39), B (n=87), C (n=65)] +midazolam [2mg (n=26), 3mg (n=119), 5mg (n=39), 7mg (n=7)]	-El 4% desarrolla EH -Relación significativa con el estadio de Child-Pugh A, B o C (0% vs 12,5 vs 87,5%) y dosis de midazolam (0% vs 2,5% vs 12,8% vs 0%).	-Diez casos de depresión respiratoria que requirieron apoyo farmacológico

TCN: test de conexión numérica, EH: encefalopatía hepática, EHM: encefalopatía hepática mínima.

Riesgo de encefalopatía en sedación endoscópica

A continuación, analizaremos algunos de los estudios publicados más relevantes sobre el riesgo de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos sometidos a exploraciones endoscópicas con sedación.

Midazolam

El midazolam es el fármaco más comúnmente usado en la sedación en endoscopia. El primer estudio publicado fue llevado a cabo en 1999 por Assy et al.[20] cuyo objetivo fue determinar si la sedación con midazolam exacerbaba la EHM en pacientes con cirrosis hepática. Se incluyeron pacientes cirróticos sometidos a endoscopia digestiva alta (EDA) bajo sedación (n=10), un grupo de cirróticos sin sedación (n=5) y un grupo control de pacientes sin enfermedad hepática que sí recibieron sedación con midazolam (n=12). El diagnóstico de EHM fue realizado mediante TCN, el cual se evaluó antes de la EDA y a los 20 minutos en caso de los pacientes no sedados y a las 2 horas en caso de recibir sedación. La conclusión del estudio fue que la EHM era exacerbada tras el uso de midazolam en pacientes con cirrosis hepática, ya que el tiempo del TCN aumentó en todos los casos. En cambio, no se observó ningún caso de EH clínicamente manifiesta.

Posteriormente, Vasudevan et al.[21] realizaron un estudio similar para confirmar estos resultados. Incluyeron dos grupos de pacientes, uno con cirrosis hepática (n=61) y otro sin cirrosis (n=38), a los que se les realizó EDA bajo sedación con midazolam. Nuevamente, el TCN (previo a la EDA y a las 2 horas) fue utilizado para el diagnóstico de EHM. Los autores encontraron que un 54,1% de los pacientes cirróticos tenían un TCN basal alterado, aumentando este porcentaje hasta el 75,4% tras la sedación (p<0.001). Por el contrario, no se observó prolongación del tiempo del TCN en el grupo control sin cirrosis hepática. Durante el estudio, un paciente desarrolló depresión respiratoria (resuelta con flumazenilo durante la EDA) y otro tuvo EH clínica. En 2012, Haq et al.[22] incluyeron 191 pacientes cirróticos con diferente función hepática; Child-Pugh A (n=39), B (n=87) y C (n=65) en los que se realizó EDA con midazolam (26 pacientes fueron sedados con 2 mg, 119 con 3 mg, 39 con 5 mg y 7 precisaron 7 mg). Se evaluó el desarrollo de EH mediante los criterios de West-Haven a las 2, 4 y 6 horas de la EDA. El 4,2% de los pacientes desarrolló EH clínica en las dos primeras horas tras el procedimiento. De manera interesante, el porcentaje de EH clínica aumentó de forma significativa en función del grado de disfunción hepática (0% vs 12,5% vs 87,5% en Child-Pugh A, B y C respectivamente p=0,005) y de la dosis de midazolam (0% vs 2,5% vs 12,8% según recibieran 2, 3 o 5 mg p=0,023). No hubo ningún caso de EH entre los que recibieron 7 mg de midazolam, justificado probablemente por el pequeño número de pacientes que requirieron esta dosis. Diez pacientes desarrollaron depresión respiratoria, con necesidad de apoyo farmacológico en 7 de los casos, y no fueron incluidos en la población de estudio.

Propofol

El primer estudio que evaluó el impacto del propofol en la encefalopatía se publicó en 2009 por Amorós et al.[23]. El objetivo fue determinar si la sedación endoscópica con propofol era capaz de inducir EHM o clínica. Se reclutaron pacientes con cirrosis hepática (n=20) y sin cirrosis (n=20), a los que se les realizó PHES y FCP para el diagnóstico de EHM antes y a la hora del procedimiento endoscópico. El 65% de pacientes cirróticos presentaba EHM previa a la sedación, pero no se produjo ningún nuevo caso post-sedación. No hubo diferencias en el resultado de los test entre pacientes con EHM y sin ella, al igual que tampoco hubo diferencias en el valor medio de la FCP antes y después de la sedación (40,7 Hz vs 41,6 Hz p=0.2). Además, no se observó ningún evento de EH clínica. Los autores concluyeron que el propofol fue seguro en población cirrótica, sin suponer un riesgo adicional para el desarrollo de EH o EHM. Dos años más tarde, Fagà et al.[24] incluyeron pacientes cirróticos (n=61) y no cirróticos (n=153) sometidos a procedimientos de mayor envergadura (colonoscopia y CPRE), analizando la aparición de complicaciones (incluyendo EH clínica) y el tiempo de recuperación. Las complicaciones aparecidas fueron leves y entre ellas no hubo ningún episodio de EH clínica. La dosis utilizada de propofol no fue un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones, únicamente lo fue la clasificación ASA III. Posteriormente, Suh et al.[25] compararon la influencia de la sedación por propofol en pacientes cirróticos (n=20) frente a no cirróticos (n=20) en términos de seguridad (dosis, factores hemodinámicos, tiempo de recuperación y perfil hepático) y de aparición de EHM (evaluada mediante TCN). A pesar de que el TCN basal era superior en los pacientes cirróticos, no hubo un incremento significativo del tiempo medio de este test en pacientes con disfunción hepática (p=0.45) y tampoco en los controles sanos (p=0.17). Además, ningún paciente desarrolló EH post-sedación ni hubo diferencias en cuanto a los eventos adversos (siendo el más frecuente la hipotensión). En relación al perfil hepático, no hubo un cambio significativo en el valor de las transaminasas entre ambos grupos, aunque la BT se elevó discretamente (2 mg/dL vs 1,6 mg/dL; p=0.012).

Otros estudios han evaluado más en profundidad el desarrollo de efectos adversos relacionados con la sedación con propofol. En 2011, Tanaka et al.[26] diseñaron dos análisis dentro del mismo estudio con pacientes sometidos a EDA bajo sedación: a) el primero incluyó 163 pacientes cirróticos (Child-Pugh A y B) sin observar aparición de complicaciones ni ningún caso de EH clínica. Además, la recuperación completa tras la sedación se produjo en el 100% de pacientes en los primeros 60 minutos; b) el segundo analizó el efecto residual de la sedación entre sujetos cirróticos (n=21) y no cirróticos (n=20) determinando la habilidad de conducción mediante un simulador (pre y post-sedación) y midiendo la concentración de propofol en sangre. En ambos casos, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, destacando que la habilidad para conducir fue similar antes y después de la sedación en pacientes cirróticos. En 2014, Mao et al.[27] publicaron un estudio analizando la seguridad y eficacia de la sedación combinada con propofol y fentanilo. Seleccionaron una población con cirrosis descompensada por VHB, que fue dividida en tres grupos: a) sometido a EDA con sedación (n=83); b) a ligadura de varices esofágicas (LVE) bajo sedación (n=137); c) y a LVE sin sedación (n=89). Además, incluyó un grupo control de pacientes sin enfermedad hepática sometido a EDA con sedación (n=100). Del total, 22 pacientes tuvieron complicaciones severas, sin diferencias significativas entre los tres grupos sedados ni al compararlo con los controles. En cuanto a la detección de alteraciones neurológicas relacionadas con la cirrosis, ningún paciente desarrolló EHM (evaluada mediante TCN) ni clínica.

Tabla 3. Desarrollo de encefalopatía hepática mínima, clínica y complicaciones en pacientes cirróticos sedados con propofol.

ESTUDIO	DIAGNÓSTICO DE EHM/EH	POBLACIÓN DE ESTUDIO	RESULTADOS	COMPLICACIONES
Amorós et al. 2009 (Observacional)	PHES	-Cirrosis+propofol (n=20) -No cirrosis+propofol (n=20)	- EHM pre sedación en el 65% de cirróticos - Ningún caso nuevo de EHM o EH post sedación.	- Leves, no diferencias significativas
Faga et al. 2011 (Observacional)	Criterios de West-Haven	-Cirrosis+propofol (n=61) -No cirrosis+propofol (n=153)	- Ningún caso de EH post sedación.	- Leves, no diferencias significativas
Tanaka et al. 2012 (Observacional)	Criterios clínicos	-Estudio 1: cirrosis CP A-B+propofol (n=163) -Estudio 2: cirrosis+rpropofol (n=21) No cirrosis+propofol (n=20)	-Estudio 1: ningún caso de EH -Estudio 2: no evaluada	-Estudio 1: no hubo complicaciones -Estudio 2: Leves, no diferencias significativas
Suh et al. 2013 (Observacional)	TCN	-Cirrosis+propofol (n=20) -No cirrosis+propofol (n=20)	- No diferencias significativas en la media del TCN pre y post sedación. - Ningún caso de EH.	- Leves, no diferencias significativas
Mao et al. 2014 (Observacional)	TCN	-Cirrosis-EDA+propofol y fentanilo (n=83) -Cirrosis-LVE+propofol y fentanilo (n=137) -Cirrosis-LVE (n=89) -No cirrosis-EDA + propofol y fentanilo (n=100)	- Ningún caso de EH post sedación.	-Leves, sin diferencias significativas entre sedados y no sedados. -Graves (precisan intervención médica) en 22 pacientes. No hubo diferencias significativas entre los grupos sedados.

TCN: test de conexión numérica, EH: encefalopatía hepática clínica, EHM: encefalopatía hepática mínima, EDA: endoscopia digestiva alta, LVE; ligadura de varices esofágicas.

Por otro lado, existen dudas acerca de que la eficacia sedativa del propofol en cirróticos sea mayor. Recientemente, Chen et al.[28] publicaron un estudio en ratas a las que se les indujo cirrosis hepática mediante la inyección de agentes químicos (CCl_4). Las ratas fueron clasificadas en tres grupos según criterios anatomopatológicos: a) cirrosis leve (n=25); b) cirrosis severa (n=27); grupo control (n=20). El 50% de la dosis efectiva sedante del propofol fue significativamente más baja en el grupo de ratas con cirrosis severa (52,3 vs. 93,4 vs. 110,7 mg/L en controles; p<0,005) y el tiempo de recuperación fue mayor. Este mayor efecto podría estar explicado por el aumento del nivel de GABA y glicina (neurotransmisores inhibitorios) y un descenso de ácido glutámico y aspártico (excitadores).

Comparación Midazolam vs. Propofol

La sedación con propofol es una buena alternativa al midazolam, incluso ha demostrado no tener un impacto negativo en el desarrollo de EHM, con tiempos de recuperación más cortos. Sin embargo, hasta hace pocos años no se realizaron estudios comparando ambos fármacos directamente.

Khamaysi et al.[29] publicaron en 2011 el primer ensayo clínico controlado, en el que se incluyeron pacientes cirróticos aleatorizados a recibir propofol (n=31) o midazolam (n=20), así como un grupo control de sujetos sanos (n=30), para la realización de EDA. El 95% de los pacientes cirróticos tenía EHM pre-sedación (determinada por TCN, que también se realizó una hora después de la sedación). El propofol no exacerbó la EHM comparado con midazolam, es más, el tiempo de ejecución del TCN post-sedación fue más prolongado para este último (74,2s vs 85,6s; p<0.001). No se observaron eventos de EH clínica. Por otro lado, el tiempo de recuperación fue más corto en el grupo de propofol (4.1 vs. 11.5 min; p<0.001). Un año después, Agrawal et al.[30] publicaron un nuevo ensayo clínico en población cirrótica, aleatorizado a recibir midazolam (n=42), propofol (n=40) o no sedación (n=45). Para diagnóstico de EHM se utilizó el PHES antes y a las 2h de la endoscopia y la FCP antes y después en intervalos de 30 minutos hasta las 2h. El propofol no causó un deterioro de los test psicométricos comparado con midazolam, aunque la FCP mostró un deterioro significativo a los 30 min y 60 min (p=0.01). Por otro lado, el midazolam provocó un deterioro significativo de los test psicométricos y de la FCP. No se detectaron casos de EH clínica en ninguno de los grupos ni tampoco hubo diferencias significativas en cuanto al desarrollo de otras complicaciones.

El propofol presenta una serie de características que hace que pueda asociarse a complicaciones. A pesar de que en varios estudios se habían valorado, siempre había sido como objetivo secundario. En 2011, Correia et al.[31] publicaron un ensayo clínico en el que incluyeron dos grupos: sedación con fentanilo aleatorizando a midazolam (n=110) o propofol (n=100). Valorando

como complicaciones el desarrollo de hipoxemia, hipotensión y bradicardia, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos. Sin embargo, el tiempo de recuperación en el grupo de propofol fue más corto. En 2015, se publicó un meta-análisis[32] que incluyó 5 ensayos clínicos controlados y aleatorizados comparando el uso de midazolam y propofol en pacientes cirróticos. La conclusión reveló que el uso de propofol acorta el tiempo de sedación y recuperación ($p<0.0001$) sin mostrar diferencias significativas en cuanto al desarrollo de complicaciones como hipoxemia, bradicardia o hipotensión en función de la sedación.

Conclusiones

La sedación habitualmente utilizada en endoscopia digestiva (basada en midazolam) no es inocua en los pacientes con cirrosis hepática, pudiendo producir encefalopatía hepática mínima y clínicamente manifiesta hasta 6 horas después del procedimiento. Además, el riesgo que existe parece ser dependiente de la dosis de midazolam (a partir de 3mg) y del grado de disfunción hepática (especialmente de riesgo en pacientes con Child-Pugh C). Por el contrario, el propofol ha demostrado ser un fármaco útil en la sedación sin provocar encefalopatía hepática mínima ni clínica. Además, a diferencia del midazolam, el riesgo no se ve modificado por la dosis del fármaco ni se asocia a otro tipo de complicaciones con mayor frecuencia que la sedación habitual.

Bibliografía

1. Fortune B, Garcia-Tsao G. Current Management Strategies for Acute Esophageal Variceal Hemorrhage. Curr. Hepatol. reports 2014;13:35–42.

2. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, et al. Hepatic Venous Pressure Gradient Predicts Clinical Decompensation in Patients With Compensated Cirrhosis. Gastroenterology 2007;133:481–488.

3. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, et al. [Portal hypertension: recommendations for evaluation and treatment: consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases(CIBERehd)]. Gastroenterol. y Hepatol. 35:421–50.

4. Franchis R de. Expanding consensusin portal hypertension Report of the Baveno VI Consensus Workshop: stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. J. Hepatol. 2015;63:743–52.

5. Keeffe EB, O'Connor KW. 1989 A/S/G/E survey of endoscopic sedation and monitoring practices. Gastrointest.Endosc. 1990;36:S13–S18.

6. Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 1981;30:653–61.

7. Richards A, Griffiths M, Scully C. Wide variation in patient response to midazolam sedation for outpatient oral surgery. Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. 1993;76:408–411.

8. Pentikäinen PJ, Välisalmi L, Himberg JJ, et al. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. J. Clin. Pharmacol. 1989;29:272–7.

9. Kim S Il, Jin Y-J, Lee SH, et al. Conscious Sedation Using Midazolam and Sequential Flumazenil in Cirrhotic Patients for Prophylactic Endoscopic Variceal Ligation. Digestion 2015;92:220–6.

10. Divoll M, Greenblatt DJ, Ochs HR, et al. Absolute bioavailability of oral and intramuscular diazepam: effects of age and sex. Anesth. Analg. 1983;62:1–8.

11. Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am. 2004;14:247–268.

12. Takizawa D, Hiraoka H, Nakamura K, et al. Propofol concentrations during the anhepatic phase of living-related donor liver transplantation. Clin. Pharmacol. Ther. 2004;76:648–9.

13. Takizawa D, Hiraoka H, Goto F, et al. Human kidneys play an important role in the elimination of propofol. Anesthesiology 2005;102:327–30.

14. Kuipers J a, Boer F, Olieman W, et al. First-pass lung uptake and pulmonary clearance of propofol: assessment with a recirculatory indocyanine green pharmacokinetic model. Anesthesiology 1999;91:1780–7.

15. Jalota L, Kalira V, George E, et al. Prevention of pain on injection of propofol: systematic review and meta-analysis. BMJ 2011;342:d1110.

16. Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, et al. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. Br. J. Anaesth. 1982;54:1267–70.

17. Tegeder I, Lotsch J, Geisslinger G. Pharmacokinetics of opioids in liver disease. Clin. Pharmacokinet. 1999;37:17–40.

18. Ampuero J, Simón M, Montoliú C, et al. Minimal Hepatic Encephalopathy and Critical Flicker Frequency Are Associated with Survival of Patients with Cirrhosis. Gastroenterology 2015;149:1483–1489.

19. Romero-Gómez M, Ampuero J. Deciphering the spectrum of low-grade hepatic encephalopathy in clinical practice. Gastroenterology 2014;146:887–890.

20. Assy N, Rosser BG, Grahame GR, et al. Risk of sedation for upper GI endoscopy exacerbating subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Gastrointest. Endosc. 1999;49:690–694.

21. Vasudevan AE, Goh KL, Bulgiba AM. Impairment of psychomotor responses after conscious sedation in cirrhotic patients undergoing therapeutic upper GI endoscopy. Am. J. Gastroenterol. 2002;97:1717–1721.

22. Haq MM, Faisal N, Khalil A, et al. Midazolam for sedation during diagnostic or therapeutic upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012;24:1214–1218.

23. Amorós A, Aparicio JR, Garmendia M, et al. Deep sedation with propofol does not precipitate hepatic encephalopathy during elective upper endoscopy. Gastrointest. Endosc. 2009;70:262–268.

24. Fagà E, Cento M De, Giordanino C, et al. Safety of propofol in cirrhotic patients undergoing colonoscopy and endoscopic retrograde cholangiography: results of a prospective controlled study. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012;24:70–76.

25. Suh SJ, Yim HJ, Yoon EL, et al. Is propofol safe when administered to cirrhotic patients during sedative endoscopy? Korean J. Intern. Med. 2014;29:57–65.

26. Tanaka N, Horiuchi A, Nakayama Y. Safety and Effectiveness of Low-Dose Propofol Sedation During and After Esophagogastroduodenoscopy in Child A and B Cirrhotic Patients. Dig Dis Sci 2013;58:1383–1389.

27. Mao W, Wei XQ, Tao J, et al. The safety of combined sedation with propofol plus fentanyl for endoscopy screening and endoscopic variceal ligation in cirrhotic patients. J. Dig. Dis. 2014;15:124–130.

28. Chen X, Yan R, Bai Z, et al. Enhanced sedative efficacy and delayed recovery in propofol anesthesia in a rat model of hepatic cirrhosis. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015;8:5723–5730.

29. Khamaysi I, William N, Olga A, et al. Sub-clinical hepatic encephalopathy in cirrhotic patients is not aggravated by sedation with propofol compared to midazolam: A randomized controlled study. J. Hepatol. 2011;54:72–77.

30. Agrawal A, Sharma B, Sharma P, et al. RCT comparing sedation effects for UGI endoscopy with propofol versus midazolam on psychometric tests and critical fl icker frequency in cirrhotics. J. Gastroenterol. Hepatol. 2012;27:211–212.

31. Correia LM, Bonilha DQ, Gomes GF, et al. Sedation during upper GI endoscopy in cirrhotic outpatients: A randomized, controlled trial comparing propofol and fentanyl with midazolam and fentanyl. Gastrointest. Endosc. 2011;73:45–51.

32. Tsai H, Lin Y, Ko C, et al. Propofol versus midazolam for upper gastrointestinal endoscopy in cirrhotic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One 2015;10:1–13.

De día y de noche

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

Almirall

Soluciones pensando en ti

www.solucionesalmirall.com

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO Y ECOENDOSCÓPICO DE LAS VARICES GÁSTRICAS: ESTADO ACTUAL.

D. Chaaro-Benallal, R. Romero-Castro, F.J. Romero-Vázquez, M.I. Carmona-Soria

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

Las varices gástricas (VG) aparecen en un 20% de pacientes con hipertensión portal y aunque sangren con menor frecuencia que las varices esofágicas (VE), tienen una tasa de mortalidad y recurrencia elevadas. El tratamiento recomendado en la actualidad consiste en la inyección endoscópica de cianocrilato y ante el fracaso del tratamiento, recurrir a la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS).

Otras opciones terapéuticas han sido descritas, los avances actuales en ecoendoscopia terapéutica han permitido el desarrollo de nuevas técnicas para el tratamiento de las varices gástricas, sin embargo la ausencia de estudios prospectivos y aleatorizados reduce su aplicación a pocos centros hospitalarios a nivel nacional e internacional. En esta revisión destacaremos las distintas opciones existentes de tratamiento endoscópico y ecoendoscópico.

Palabras clave: Varices gástricas. Tratamiento endoscópico. Tratamiento ecoendoscópico.

CORRESPONDENCIA

Dina Chaaro Benallal
d.chaaro@gmail.com

Introducción

Las VG aparecen en un 20% de pacientes con hipertensión portal[1]. A pesar de ser el sangrado menos frecuente que en las varices esofágicas, aparece en el 65% de pacientes a los 2 años. Cuando ocurre suele tratarse de una hemorragia masiva, con gran dificultad en lograr la hemostasia. Se han reportado tasas de mortalidad de hasta el 45% y de recurrencia del 35-90%[1-3]. Las VG se clasifican siguiendo la clasificación de Sarin[1] en función de su localización anatómica, distinguimos entre varices gastro-esofágicas (GOV) o varices gástricas aisladas (IGV). Las varices gastro-esofágicas a su vez se dividen en GOV 1, que se extienden de 2 a 5 cm por la curvatura menor del estómago y las de tipo 2 que se extienden desde la unión gastroesofágica al fundus. Las IGV 1 se localizan en el fundus y las IGV 2 en cuerpo, antro o píloro.Esta clasificación tiene importantes implicaciones clínicas en relación a incidencia, riesgo de sangrado y tratamiento. Las varices tipo GOV1 son las más frecuentes, apareciendo en un 74% de casos. Se tratan, al igual que las varices esofágicas, mediante ligadura con bandas[4]. Respecto a las varices fúndicas (GOV2 e IGV1), aunque menos frecuentes que las anteriores, son responsables de hasta el 80% de los episodios de sangrado[1].

Tratamiento

El manejo inicial de la hemorragia por VG, incluye medidas generales de soporte y reanimación, tratamiento con fármacos vasoactivos como la somatostatina o la terlipresina, el uso de tratamiento antibiótico como profilaxis de peritonitis bacteriana espontánea y un régimen de trasfusión más bien restrictivo manteniendo unas cifras de hemoglobina en torno a 7-8 gr/dL[2, 3]. Las opciones de tratamiento del episodio agudo son varias, podemos distinguir entre métodos directos, por endoscopia

o ecoendoscopia, e indirectos como la derivación portosistémica transyugular intrahepática (TIPS) u otras técnicas de radiología intervencionista[3]. Actualmente el tratamiento recomendado consiste en la inyección endoscópica de cianocrilato y en caso de fracaso del tratamiento se recurre al TIPS[4-6]. Como alternativa al TIPS sobre todo en caso de existencia de shunts gastro-renales, podría realizarse una obliteración retrógrada transvenosa con balón (B-RTO). Esta técnica principalmente usada en Asia parece no haber mostrado diferencias con el TIPS en algunos estudios[7]. Por otra parte los avances realizados en ecoendoscopia terapéutica, han permitido ampliar el algoritmo de tratamiento de la hemorragia por varices gástricas[8].

Tratamiento endoscópico

Se han descrito diversas técnicas endoscópicas para el control del sangrado por VG, con diferentes resultados. Estos incluyen la ligadura con bandas, la inyección de esclerosantes, el uso de hemospray y la obliteración de la variz mediante inyección de pegamentos tisulares.

La ligadura con bandas

Tal y como hemos comentado previamente, se reduce al tratamiento de las varices tipo GOV1 presentando unos porcentajes de hemostasia y riesgo de sangrado similar al de las varices esofágicas. Aunque si lo comparamos con la inyección de adhesivos tisulares (N-butylcianocrilato) presenta peores resultados, especialmente si se trata de varices de gran tamaño[2-8].

La inyección de esclerosantes

La inyección de etanolamina oleato o la de alcohol absoluto, puede provocar importantes efectos adversos como la ulceración en el punto de inyección e incluso la embolización a nivel sistémico, además los pacientes pueden presentar dolor retroesternal, disfagia temporal y fiebre. Esta técnica no se recomienda habitualmente[2-8].

La obliteración de la variz vía endoscópica

Se realiza mediante la inyección de adhesivos tisulares como el N-butil-2-cianocrilato o el 2-octyl cianocrilato. El cianocrilato es un polímero que al entrar en contacto con la sangre, provoca de forma inmediata la obliteración de la variz. Se denomina obliteración y no erradicación, porque las varices pueden mantenerse visibles tras el tratamiento. Esta técnica fue descrita por Soehendra et al. en 1986 y marcó un antes y un después en el manejo endoscópico de las varices gástricas[8]. Desde entonces ha habido varios estudios que han demostrado su eficacia, aunque en su mayoría se tratan de estudios no aleatorizados, pero a pesar de ello se considera esta técnica de elección en las guías clínicas actuales y recomendaciones de expertos[5-7]. La inyección de cianocrilato logra la hemostasia inicial en un 80-90% de los casos y presenta tasas de resangrado en un 31% de los casos[9, 10]. Se han observado efectos adversos en un 7% de casos, como recurrencia del sangrado, sepsis, y embolización sistémica del adhesivo, con una tasa de mortalidad del 0.5%[9, 10]. Asi mismo, cabe destacar las dificultades técnicas que pueden surgir durante el procedimiento, como la inyección paravariceal, la adhesión de la aguja a la variz, la inyección a nivel peritoneal, la adherencia del cianocrilato al endoscopio y la inyección intramural del pegamento.

Hemospray®

Consiste en un spray hemostático aprobado para el tratamiento de la hemorragia digestiva alta no variceal. Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo, bicentrico que valora la seguridad y eficacia del Hemospray® para el control inicial de la hemorragia digestiva de origen variceal (HDAV). Esta técnica consigue de forma segura una hemostasia inmediata en más del 95% de hasta 24 horas de duración[11]. Esto permitiría su utilización como puente al tratamiento de las varices con técnicas de mayor complejidad y con mejores condiciones de visualización asi como una mayor estabilidad del paciente. Son necesarios más estudios para confirmar su aplicación en la HDAV.

Profilaxis primaria

Respecto a la profilaxis primaria, continua siendo un tema controvertido. A pesar de que se haya sugerido que la inyección de cianocrilato via endoscópica[12] sea más efectiva que los betabloqueantes para la prevención del sangrado, en caso de las varices fúndicas (GOV2-IGV1), se requieren estudios con mayor nivel de evidencia para modificar las recomendaciones actuales[5, 6].

Tratamiento ecoendoscópico

Los avances en ecoendoscopia terapéutica han permitido el desarrollo de nuevas técnicas para el control de la hemorragia por varices gástricas. Se han descrito en la literatura tres métodos de tratamiento: La inyección de cianocrilato, la liberación de coils de uso intravascular y un método mixto combinando la liberación de coils seguido por inyección de cianocrilato[13-16]. La ecoendoscopia presenta una alta sensibilidad para la detección de varices. Sus principales ventajas son la localización precisa de las estructuras a tratar, la completa visualización del complejo variceal sin necesidad de visión directa endoscópica, así como del vaso perforante permitiendo dirigir de forma eficaz el tratamiento. Asi mismo permite medir el diámetro y el grosor de la variz. El uso de Doppler antes y después del procedimiento, permitirá monotorizar el éxito del tratamiento. Esto es importante ya que se ha visto que el riesgo de varices recurrentes y de hemorragia se correlaciona con el número de varices, su diámetro y la persistencia del flujo.

Inyección de cianocrilato guiada por ecoendoscopia

Respecto a la inyección endoscópica de cianocrilato, el control ecoendoscópico ofrece una serie de ventajas, como son la correcta visualización de la variz y del vaso perforante. Esto permite la inyección dirigida de pegamento, evitando inyecciones paravariceales y complicaciones secundarias a esta. Otra ventaja consiste en que la ecoendoscopia permite la realización del procedimiento sin la necesidad de visión endoscópica directa de la variz, por lo que se podría llevar a cabo a pesar de la existencia de sangre retenida en el fundus. En 2007 se publicó[13] la primera serie de casos tratados mediante inyección via ecoendoscópica de cianocrilato en el vaso perforante con el objetivo de reducir la dosis de adhesivo tisular requerida para una correcta obliteración

de la variz. Los autores inyectaron una mezcla 1:1 de N-butyl-2-cianocrilato y lipidol permitiendo la visualización mediante fluoroscopia del vaso inyectado. No se reportaron complicaciones ni recurrencias.

Inyección de coils guiada por ecoendoscopia

Como hemos comentado previamente, una potencial complicación de la inyección de cianocrilato consiste en la embolización sistémica y efectos secundarios como el dolor retroesternal, fiebre o la ulceración por inflamación en el punto de inyección. A raíz de esto y para evitar complicaciones en varias series publicadas se describió la liberación guiada por ecoendoscopia de coils intravasculares para la obliteración de varices gástricas tanto fúndicas como ectópicas[14-18]. Los coils contienen fibras sintéticas extensibles que ayudan a inducir la obliteración y la hemostasia. El tamaño del coil se debe de seleccionar en función del tamaño de la variz. En 2013, se publicó un estudio multicentrico[16] donde se comparaba la inyección de coils y la inyección de cianocrilato. Se observaron similares tasas de obliteración, sin embargo se requirieron más sesiones de tratamiento en el grupo de coils. La tasa de complicaciones fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con cianocrilato, a pesar de que 9 de 11 efectos adversos consistieron en embolismos pulmonares que se objetivaron tras realización de TAC de rutina al final del procedmiento, manteniéndose los pacientes asintomáticos en todo momento. El grupo de Levy et al[19] reportaron su experiencia en el tratamiento con coils en 14 pacientes. Añadiendo cianocrilato en 4 de 10 pacientes en pacientes con varices esófago-gástricas y ectópicas. Con un seguimiento medio de 12 meses, 8 pacientes no presentaron nuevos episodios de sangrado, 3 fallecieron por causas no relacionadas con el procedimiento y 3 pacientes con varices en colédoco redujeron la intensidad y frecuencia del sangrado. Como efectos adversos reportan 1 caso de migración de coil al hígado, permaneciendo el paciente asintomático. Así mismo reportan dificultades técnicas en localizar el vaso perforante por lo que trataron la variz en su totalidad. Concluyen en base a estos resultados que el tratamiento guiado por ecoendoscopia puede considerarse seguro y realizable en pacientes seleccionados.

Terapia combinada

Por último el grupo de Binmoeller et al[15] planteó la posibilidad de que el uso de coils permitiera una mayor retención de adhesivo tisular en el lugar de inyección aumentando el tratamiento combinado las tasas de obliteración y reduciendo el riesgo de migración del adhesivo tisular. Reportaron con este método una tasa de obliteración del 96% en una sola sesión y como complicaciones un único caso de sangrado.

Recientemente en 2015, el mismo grupo ha reportado la experiencia acumulada con esta técnica[20] en los últimos 6 años. Realizan un análisis retrospectivo de 152 pacientes tratados entre Marzo 2009 y 2015. Valoraron hemostasis, obliteración de la variz, tasas de recurrencia y efectos adversos. Concluyeron que la terapia combinada con coils y cianocrilato en pacientes con varices gástricas parece ser altamente efectiva para la hemostasia (>99% de casos). La obliteración se confirmó en un 93% de pacientes de estos un 3% presentaron recurrencia del sangrado. Recibieron profilaxis primaria los pacientes con varices de alto riesgo y de estos se confirmó en un 96% la obliteración de la variz. Como efectos adversos un 3% de pacientes presentaron dolor abdominal leve, un 1% signos de embolización pulmonar y un 3% presentaron sangrado menor retardado por extrusión del coil/pegamento. Con estos datos se puede concluir que la terapia combinada parece una técnica segura, reduciendo el riesgo de embolización por cianocrilato. Finalmente proponen un algoritmo de tratamiento en base a su experiencia.

Conclusiones

El control de la hemorragia digestiva por VG supone un reto terapéutico en nuestra práctica clínica habitual. El tratamiento de elección en la actualidad es la inyección de cianocrilato vía endoscópica, sin embargo su uso puede verse limitado en caso de abundantes restos hemáticos en la cavidad gástrica que impidan una correcta visualización de la variz para su tratamiento. La ecoendoscopia presenta múltiples ventajas en el manejo de las VG, mejorando su detección, su localización precisa y permitiendo el seguimiento para confirmar la obturación de la variz y volver a tratar si fuera preciso. A pesar de la ausencia de estudios prospectivos y aleatorizados las series publicadas hasta la fecha han reportado altas tasas de hemostasia, obliteración y escasas complicaciones en el tratamiento de las VG mediante liberación de coils, inyección de cianocrilato o terapia combinada. Por lo tanto y en base a la experiencia acumulada por los distintos grupos que se dedican a esta patología, se puede concluir que el tratamiento de las VG guiado por ecoendoscopia puede considerarse una alternativa terapéutica eficaz y con menores riesgos que el tratamiento endoscópico convencional.

Bibliografía

1. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric vari- ces: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. Hepatology 1992.

2. Triantafyllou M, Stanley AJ. Update on gastric varices. World J Gastrointest Endosc 2014.

3. Girotra M, Raghavapuram S, Abraham RR, Pahwa M, Pahwa AR, Rego RF. Management of gastric variceal bleeding: Role of endoscopy and endoscopic ultrasound. World J Hepatol 2014.

4. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WD. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Am. J. Gastroenterol. 2007.

5. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. J. Hepatol. 2010.

6. de Franchis, Roberto. Expanding consensus in portal hypertension. Journal of Hepatology , Baveno VI. 2015.

7. Choi YH, Yoon CJ, Park JH, Chung JW, Kwon JW, Choi GM. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding: its feasibility compared with tran- sjugular intrahepatic portosystemic shunt. Korean J Radiol 2003;

8. Hikichi, T., Obara, K., Nakamura, S.-i., Irisawa, A. and Ohira, H., Potential application of interventional endoscopic ultrasonography for the treatment of esophageal and gastric varices. Digestive Endoscopy, 2015.

9. Fujii-Lau, L. L., Law, R., Wong Kee Song, L. M. and Levy, M. J., Novel techniques for gastric variceal obliteration. Digestive Endoscopy, 2015.

10. ASGE Technology Committee, Bhat YM, Banerjee S, Barth BA, et al. Tissue adhesives: cyanoacrylate glue and fibrin sealant. Gastrointest Endosc 2013.

11. Ibrahim M, El-Mikkawy A, Abdalla H, Mostafa I, Devière J. Management of acute variceal bleeding using hemostatic powder. United European Gastroenterology Journal. 2015

12. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary pro- phylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacry- late injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. J Hepatol 2011

13. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista FJ, Jimenez-Saenz M et al. EUS-guided injection of cyanoacrylate in perforating feeding veins in gastric varices: Results in 5 cases. Gastrointest. Endosc. 2007.

14. Romero-Castro R, Pellicer-Bautista F, Giovannini M et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil embolization therapy in gastric varices. Endoscopy 2010.

15.Binmoeller KF, Weilert F, Shah JN, Kim J. EUS-guided trans- esophageal treatment of gastric fundal varices with combined coiling and cyanoacrylate glue injection (with videos). Gastrointest. Endosc. 2011.

16. Romero-Castro R, Ellrichmann M, Ortiz-Maoyano C et al. EUS-guided coil versus cyanoacrylate therapy for the treatment of gastric varices: A multicenter study (with videos). Gastroin- test. Endosc. 2013.

17. Binmoeller, K. F., Sendino, O. and Kane, S. D., Endoscopic ultrasound-guided intravascular therapy. Journal of Hepato-Biliary-Panc, 2015.

18. Levy M, Wong Kee Song L, Kendrick M. EUS-guided coil embolization for refractory ectopic variceal bleeding. Gastointest Endosc. 2008

19. Fujii-Lau LL, Law R, Wong Kee Song LM, et al. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided coil injection therapy of esophagogastric and ectopic varices. Surg Endosc Epub 2015.

20. Yasser M. Bhat, Frank Weilert, R. Todd Fredrick, et al. EUS-guided treatment of gastric fundal varices with combined injection of coils and cyanoacrylate glue: a large U.S. experience over 6 years (with video) Gastrointestinal Endoscopy 2015.65. Khokhar OS et al. Oncologists and hepatitis B: a survey to determine current level of awareness and practice of antiviral prophylaxis to prevent reactivation. Chemotherapy 2009;55(2):69-75.

DISTROFIA QUÍSTICA DE LA PARED DUODENAL: UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE DEL PÁNCREAS ABERRANTE.

M. del Moral-Martínez, A. Íñigo-Chaves, E. Ruiz-Escolano, F.J. Casado-Caballero

Hospital Universitario San Cecilio, Granada.

Resumen

La distrofia quística de la pared duodenal es una rara complicación del páncreas aberrante caracterizada por el aumento del grosor de la pared duodenal, asociado a la presencia de lesiones quísticas intraparietales. Presentamos el caso de un paciente con antecedentes de pancreatitis aguda, que ingresa por clínica de obstrucción duodenal. El diagnóstico fue difícil, sobre todo por la necesidad de excluir procesos neoplásicos de la encrucijada duodenopancreática. La ecoendoscopia resultó fundamental para establecer un diagnóstico definitivo, permitiendo la realización de PAAF y la correcta valoración de la pared duodenal.

Palabras clave: Distrofia quística de la pared duodenal; páncreas aberrante.

Abstract

Cystic dystrophy of the duodenal wall is a rare complication of aberrant pancreas characterized by increased duodenal wall thickness, associated with intraparietal cystic lesions. We report the case of a patient with history of acute pancreatitis, who was admitted with duodenal obstruction. The diagnosis was difficult, especially for the need to exclude the neoplasms of the duodenal-pancreatic area. Echoendoscopy was useful in establishing the definitive diagnosis, allowing FNAP and a correct valuation of the duodenal wall.

Keywords: Cystic dystrophy of the duodenal wall; aberrant pancreas.

CORRESPONDENCIA

María del Moral Martínez
mdelmoral87@gmail.com

Caso clínico

Varón de 45 años que acude al Servicio de urgencias externas por epigastralgia intensa, irradiada a espalda, asociada a náuseas y vómitos biliosos de varias horas de evolución. Niega fiebre ni sensación distérmica. No posee antecedentes personales ni familiares de interés, es fumador de unos 10 cigarros al día desde hace 25 años y bebedor habitual de unos 60 g de alcohol al día. A la exploración física el paciente se encuentra hemodinámicamente estable, presenta un estado general conservado, destacando un abdomen doloroso a la palpación en epigastrio, sin palpación de masas ni signos de peritonismo. Analíticamente se objetivaron las siguientes alteraciones: bilirrubina total (BT) 1,2 mg/dL (rango 0-1,2 mg/dL); alanina aminotransferasa (ALT) 60 U/l (rango 0-35 U/l); amilasa 546 U/L (rango 28-100 U/L); GGT 64 U/l (rango 7-50 U/l); FA 80 U/l (40-130 U/l); proteína C reactiva (PCR) 180,73 mg/L (rango 0-5 mg/L); leucocitos 15.830 µl (rango 4,8-10,8 µl); neutrófilos 86,3 % (rango 40-74 %); linfocitos 5,9 % (rango 19-48 %); actividad de protrombina (AP) 86,2 % (rango 70-120 %), INR 1,13 (rango 0,85-1,2); APTT 27,7 seg (23,5-33,2 seg). Ante los hallazgos clínicos y analíticos se diagnostica de pancreatitis aguda y se ingresa a cargo de digestivo. Durante su ingreso se realiza ecografía abdominal que evidencia "hígado con esteatosis moderada. Vesícula alitiásica. Vía biliar intrahepática normal. Vía biliar extrahepática con conducto

Figura 1

RMN abdominal. Marcada dilatación de conducto hepático y colédoco y varias formaciones quísticas en pared duodenal.

hepático común de 12 mm. Páncreas visto con dificultad, aunque se aprecia heterogéneo, principalmente en cabeza de páncreas". La evolución fue favorable, cediendo el dolor abdominal y los vómitos y con buena tolerancia oral de forma progresiva, por lo que se decide continuar estudio de forma ambulatoria. Se solicita colangio-RMN y RMN abdominal (Figura 1) para valorar la vía biliar y páncreas que informa: "Vesícula biliar normal, alitiásica. Vía biliar intrahepática relativamente dilatada. Conducto hepático común y colédoco con diámetro máximo de 12 mm, con contenido normal. Conducto pancreático normal. Se reconoce en la encrucijada duodenopancreática aparentes formaciones quísticas en el espacio que comprende el duodeno con la cabeza pancreática, alguna de ellas con aparente extensión intramural en el duodeno". Ante estos hallazgos se decide realizar una TC abdominal con contraste iv (Figura 2) que objetiva: "Coledoco dilatado, de 13.5 mm de calibre en su porción distal, a nivel de la cabeza del páncreas.

Figura 2

TC Abdominal con contraste iv. Marcado engrosamiento difuso de la pared duodenal, fundamentalmente en su segunda porción, con áreas intramurales de menor atenuación y aspecto quístico.

Marcado engrosamiento difuso de la pared duodenal, de hasta 15 mm de grosor en su pared medial, fundamentalmente en su segunda porción, con áreas intramurales de menor atenuación y aspecto quístico y cambios en la grasa periduodenal con aumento de la atenuación de la misma de aspecto inflamatorio. Imágenes compatibles con distrofia quística de la pared duodenal y pancreatitis del surco (en evolución)." Dado que el paciente permanece asintomático se decide mantener actitud expectante con control clínico, analítico y radiológico. A los 6 meses, reingresa por náuseas y vómitos, de 3 días de evolución, que le impiden la ingesta oral, asociados a dolor en hemiabdomen superior. Pérdida de peso no cuantificada en los últimos meses. Analíticamente destaca una discreta elevación de amilasa sin otras alteraciones significativas. Dados los antecedentes del paciente y la clínica actual se solicita una RMN abdominal que informa "marcada dilatación de vía biliar intrahepática, con colédoco de 20 mm de diámetro en porta hepatis, que permanece dilatado hasta la región distal, donde disminuye bruscamente debido a compresión extrínseca por la pared. Engrosamiento de la pared duodenal de la primera y segunda región duodenal, de unos 6 x 6 cm de diámetro, que provoca disminución de la luz duodenal que muestra aspecto filiforme y crecimiento excéntrico, comprimiendo la región distal del colédoco". Ante estos hallazgos, se realiza endoscopia digestiva alta que aprecia, en primera rodilla duodenal, un importante engrosamiento de pliegues con mucosa edematosa, friable y erosionada que estenosa la luz parcialmente permitiendo el endoscopio, pero sin distender a la insuflación; a nivel de segunda rodilla, la mucosa es de aspecto normal. Se toman biopsias de primera rodilla duodenal siendo estas negativas para malignidad. Se decide completar estudio mediante ecoendoscopia (Figura 3) que muestra "vías biliares intrahepáticas dilatadas y colédoco de 15 mm. Segunda porción duodenal con engrosamiento evidente de la pared y una formación quística en su interior". Se realiza PAAF de la pared y de la formación quística y se envía para estudio. El estudio del líquido del quiste muestra una elevada concentración

Figura 3

PAAF guiada por ecoendoscopia. Segunda porción duodenal con engrosamiento evidente de la pared y una formación quística en su interior.

de amilasa (150268 U/L) y un CEA dentro de la normalidad. La PAAF fue negativa para células malignas, mostrando una inflamación crónica inespecífica.

Con el diagnostico de distrofia quística duodenal y pancreatitis del surco, se presenta el caso en sesión multidisciplinar y se decide intervención quirúrgica. Se realiza duodenopancreatectomía cefálica programada que cursa sin complicaciones inmediatas. El examen de la pieza quirúrgica informa a nivel de la cabeza pancreática una tumoración de 6 x 3 cm, periampular, que macroscópicamente parece afectar a la pared duodenal. En pared duodenal se observa otra formación quística de 1.7 x 1 x 1 cm (ap x t xt l) de contenido líquido amarillento y marcada fibrosis entre cabeza de páncreas y duodeno. Siendo estos hallazgos compatibles con distrofia quística del páncreas heterotópico.

En el momento actual el paciente presenta buen estado general, ha ganado peso y no ha vuelto a presentrar crisis de dolor abdominal ni vómitos.

Discusión

El área del surco, es el área comprendida entre la cabeza del páncreas (medialmente), la segunda porción duodenal (lateralmente), la región antral (anterior) y la tercera porción duodenal (posterior)[1]. Esta zona es asiento de múltiples patologías, que pueden mostrar serias dificultades en su diagnóstico diferencial.

La distrofia quística de la pared duodenal (DQPD) es una rara entidad que afecta al páncreas heterotópico de localización duodenal. Fue descrita inicialmente en 1970 por Potet y Duclert[2] y se caracteriza por un aumento de grosor de la pared duodenal, asociado a la presencia de lesiones quísticas intraparietales localizadas principalmente en segunda porción duodenal, localización más frecuente del páncreas heterotópico[3].

Desde su primera descripción en 1970 han sido numerosos los casos que se han publicado, observando un aumento de su incidencia en los últimos años gracias al mayor conocimiento de esta entidad y a la mejora de las pruebas de imagen. Si realizamos una búsqueda bibliográfica observamos la variedad de términos que se emplean para referirse a esta entidad, como “pancreatitis del surco”, “distrofia quística del páncreas heterotópico”, “distrofia quística de la pared duodenal” o “pancreatitis paraduodenal”. Una revisión publicado recientemente por Pallisera y cols. recoge una revisión buscando los términos anteriormente expuestos en MEDLINE, recogiendo un total de 68 publicaciones, de las cuales la mayoría corresponden a estudios de casos clínicos aislados. Todo esto hace difícil conocer la verdadera incidencia de esta enfermedad[4].

Ocurre con mayor frecuencia en varones jóvenes, con antecedentes de consumo de alcohol[5].

Las causas de la aparición de quistes y los cambios inflamatorios acontecidos en el páncreas ectópico son desconocidas. Sin embargo, se han postulado varias hipótesis. Se piensa que estas lesiones podrían ser el resultado de la repetición de procesos inflamatorios locales como consecuencia de la obstrucción de pequeños ductos excretores en el tejido ectópico. También se ha descrito el efecto nocivo de tóxicos como el tabaco o el alcohol sobre el tejido ectópico[6].

La DQPD y la pancreatitis crónica aparecen frecuentemente asociadas. Esta asociación podría estar en relación con factores externos predisponentes que afectarían tanto a la glándula normal como al tejido ectópico. Así mismo, se piensa que la compresión que provocan los quistes sobre el conducto pancreático principal, ocasionaría episodios de pancreatitis sobre la glándula pancreática normal originando las lesiones. Cambios inflamatorios periduodenales, como la pancreatitis del surco, se han visto asociadas hasta en un 50% de los casos, como es el caso del paciente que presentamos[7].

El diagnóstico diferencial de la distrofia quística del páncreas heterotópico incluye tres grandes categorías: las lesiones inflamatorias, neoplasias, y anomalías congénitas.

Macroscópicamente se caracteriza por engrosamiento irregular de la pared duodenal de predominio en el lado pancreático y por la presencia de quistes intraparietales de tamaño variable.

Histológicamente, las lesiones quísticas, localizadas en la submucosa o muscular propia, quedan delimitadas por un epitelio lineal cuboidal similar al de los conductos pancreáticos, mientras que en el tejido pancreático ectópico subyacente se observa fibrosis y cambios inflamatorios[8].

Puede cursar de forma asintomática o producir dolor abdominal, pancreatitis agudas de repetición, pérdida de peso, náuseas y vómitos, en relación con los cambios inflamatorios, la fibrosis local y la estenosis duodenal[9, 10]. Más raramente, se ha descrito ictericia como consecuencia de la compresión de la vía biliar[5].

Las pruebas de imagen como la ecografía, TC o RMN, pueden orientarnos al diagnóstico, observando un engrosamiento de la pared duodenal, así como lesiones quísticas intraparietales. En algunos casos podremos observar cambios compatibles con pancreatitis crónica, dilatación de colédoco o conducto pancreático principal o dilatación gástrica secundaria a la estenosis duodenal producida por los quistes.

La endoscopia digestiva alta puede mostrar una estenosis duodenal, con cierto edema y eritema mucoso, siendo las biopsias inespecíficas.

La ecoendoscopia constituye la técnica más útil en el diagnóstico, ya que nos va a permitir valorar la pared duodenal y la localización exacta de las lesiones quísticas dentro de ésta, resultado fundamental para determinar el estado de la glándula pancreática[11]. La PAAF de las lesiones quísticas y su posterior estudio nos aportan gran información al poder observar altas concentraciones de amilasa, así como determinar los niveles de CEA intraquístico, lo que nos permite excluir posibles neoplasias quísticas pancreáticas.

El tratamiento sigue siendo controvertido. La duodenopancreatectomía cefálica (DPC) representa el

procedimiento clásicamente utilizado y, debe valorarse cuando, a pesar de las distintas técnicas diagnósticas, no se consigue llegar a un diagnóstico ni excluir la malignidad de las lesiones[12] Las derivaciones como la gastroenteroanastomosis o la quistoyeyunostomía también han sido descritas[13]. Una cirugía más conservadora, como la resección segmentaria duodenal, puede ser de elección en algunos casos[14].

El tratamiento con Octreotida se ha propuesto como alternativa al tratamiento quirúrgico. Sin embargo, existen resultados contradictorios en los diferentes estudios realizados hasta el momento[15].

Actualmente, la punción drenaje de las lesiones guiadas por ecoendoscopia se ha propuesto como alternativa al tratamiento quirúrgico, logrando un buen control de los síntomas. No obstante, la recidiva de la clínica aparece en la mayoría de los casos a los pocos meses[16].

Bibliografía

1. Jinxing Yu, Ann S. Fulcher, Mary Ann Turner, and Robert A. Halvorsen. Normal Anatomy and Disease Processes of the Pancreatoduodenal Groove: Imaging Features. American Journal of Roentgenology, 2004.183:3 , 839-846.

2. Potet F, Duclert N. Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall. Arch Fr Mal App Dig. 1970. 59(4):223-38.

3. Barbosa JC, Dockerty M, Waugh JM. Pancreatic heterotopia. Review of the literature and report of 41 authenticated surgical cases of which 25 were clinically signifi cant. Surg Gynecol Obstet. 1946. 82:527–42.

4. Pallisera-Lloveras A, Ramia-Ángel JM, Vicens-Arbona C, Cifuentes-Rodenas A. Groove pancreatitis. Rev Esp Enferm Dig 2015.107(5): 280-288.

5. Rebours V, Lévy P, Vullierme MP, Couvelard A, O'Toole D, Aubert A, Palazzo L, Sauvanet A, Hammel P, Maire F, Ponsot P, Ruszniewski P. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. Am J Gastroenterol. 2007 102(4):871-9.

6. Leger L, Lemaigre G, Lenriot JP. Cysts on heterotopic pancreas of the duodenal wall. Nouv Presse Med. 1974. 3:2309–14.

7. Adsay NV, Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: a clinico-pathologically distinct entity unifying "cystic dystrophy of heterotopic pancreas", "para-duodenal wall cyst", and "groove pancreatitis". Semin Diagn Pathol. 2004. 21(4):247-54.

8. Hebrero J, Diego-Estévez M, Martínez-Arrieta F, Velázquez E,Campo R, Segura J, et al. Distrofia quística en heterotopia pancreática de la pared duodenal. Rev Esp Enf Ap Digest. 1980. 57:51-6.

9. Repiso A, Gómez-Rodríguez R, García-Vela A, Martínez-Chacón J, González de Frutos C, Pérez-Grueso MJ, Carrobles JM. Cystic dystrophy of the duodenal wall. An underdiagnosed complication in aberrant pancreas. Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun-Jul;29(6):345-8.

10. Carrión García F; Baños Madrid R.Distrofia quística de la pared duodenal. Complicación infrecuente de la pancreatitis crónica. Portalesmédicos.com. Agosto.15(VII). 2012.

11. Argüello L, Pellisé M, Miquel R. Utilidad de la ultrasonografía endoscópica en la evaluación e los tumores submucosos y compresiones extrínsecas del tubo digestivo. Gastroenterol Hepatol. 2002. 25:13-8.

12. Galloro G, Napolitano V, Magno L, Diamantis G, Pastore A, Mosella F, Donisi M, Ruggiero S, Pascariello A, Bruno M, Persico G. Pancreaticoduodenectomy as the primary therapeutic choice in cystic dystrophy of the duodenal wall in heterotopic pancreas. Chir Ital. 2008. 60(6):835-41.

13. Bauer P, Smadja M, Lechaux JP. Dystrophie kystique sur pancreas aberrant traitée par gastro-entérostomie. Presse Med.1993. 22:964-5.

14. Marmorale A, Tercier S, Peroux JL, Monticelli I, McNamara M, Huguet C. M, Huguet C. Cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the second part of the duodenum. One case of conservative surgical procedure. Ann Chir. 2003. 128:180-4.

15. Mathiew B, Moussu P, Mourani A, Passail G, Hervé M, Madani N. Extensive duodenal stenosis related to parietal cystic dystrophy in heterotopic pancreas: efficacy of octreotide treatment. Gastroenterol Clin Biol.2000. 24(1):128-30.

16. Beaulieu S, Vitte RL, Le Corguille M, Petit Jean B, Eugéne C. Traitment endoscopique de la dystrophie kystique de la paroi duodénale. A propos de trois cas. Gastroenterol Clin Biol. 2004. 28:1159-64.

AFECTACIÓN ESOFÁGICA DEL PENFIGOIDE AMPOLLOSO EN FORMA DE ESOFAGITIS *DISSECANS SUPERFICIALIS.* A PROPÓSITO DE UN CASO.

G. Santamaría-Rodríguez, E. Lorente-Reyes, E. García-Domínguez, S. Otero-López–Cubero

UGC Patologías Digestivas. H.U. Puerto Real. Cádiz.

Resumen

La Esofagitis dissecans superficialis (EDS) representa un hallazgo endoscópico severo e infrecuente, caracterizado por denudamiento de extensos fragmentos de la mucosa esofágica[1]. Su clínica cursa de forma habitual con disfagia, odinofagia y pirosis retrosternal. La concurrencia de hematemesis, y la emisión de restos de esfacelos con el vómito son más infrecuentes.

Las causas de EDS incluyen: idiopáticas ; medicamentosa (bifosfonatos, AINEs, Cloruro potásico); bebidas muy calientes; irritantes químicos; la enfermedad celíaca; colagenosis; y las dermatosis autoinmunes ampolllosas.

Dentro de éste último grupo, el Pénfigo es una rara entidad autoinmune que suele afectar a personas entre la sexta-séptima décadas de la vida y origina ampollas de la piel y la mucosa yugal. Está originado por reacciones autoinmunes mediadas por anticuerpos contras los desmosomas, glicoproteínas transmembrana desmosómicas de los queratinocitos, que ocasionan acantolisis y la formación de ampollas, afectando predominantemente al colágeno tipo XVII[2]. A diferencia de otras condiciones autoimunes que afectan a la piel, la afectación de la mucosa es rara en el Penfigoide Ampolloso (PA)[3], siendo la condición extra-oral excepcional.

Presentamos un caso de una paciente de 64 años con afectación esofágica en forma de disfagia progresiva.

Palabras clave: Penfigoide ampolloso, Esofagitis dissecans superficialis, desmosomas.

CORRESPONDENCIA

Germán José Santamaría Rodríguez
germansrv@gmail.com

Abstract

Esophagitis dissecans superficialis (EDS) is a severe and rare endoscopic finding characterized by sloughing of large fragments of the esophageal mucosa[1]. Its usual symptoms are dysphagia, odynophagia and retrosternal heartburn. Hematemesis and vomiting esophageal casts occur rarely

The causes of EDS include idiopathy, medications (bisphosphonates, NSAIDs and potassium chloride), hot beverages, chemical irritants, celiac disease, collagen diseases and autoimmune bullous dermatoses.

Within the latter group, pemphigus is a rare autoimmune disease that usually affects people between the sixth to seventh decades of life that causes blistering of the skin and oral mucosa.

It is caused by antibody-mediated autoimmune reaction to desmogleins, desmosomal transmembrane glycoproteins of keratinocytes, leading to acantholysis and causing blistering, predominantly affecting collagen XVII[2]. Unlike other autoimmune conditions affecting the skin, mucosal involvement is rare in bullous pemphigoid (BP)[3], the extra-oral condition being exceptional.

We present the case of a 64 year-old patient with esophageal involvement presenting as progressive dysphagia.

Keywords: Bullous pemphigoid, Esophagitis dissecans superficialis, desmosomes.

Introducción

La Esofagitis dissecans superficialis (EDS) representa un hallazgo endoscópico severo e infrecuente, caracterizado por denudamiento de extensos fragmentos de la mucosa esofágica[1]. Su clínica cursa de forma habitual con disfagia, odinofagia y pirosis retrosternal. La concurrencia de hematemesis, y la emisión de restos de esfacelos con el vómito son más infrecuentes.

Las causas de EDS incluyen: idiopáticas; medicamentosa (bifosfonatos, AINEs, Cloruro potásico); bebidas muy calientes; irritantes químicos; la enfermedad celíaca; colagenosis; y las dermatosis autoinmunes ampolllosas.

Dentro de éste último grupo, el Pénfigo es una rara entidad autoinmune que suele afectar a personas entre la sexta-séptima décadas de la vida y origina ampollas de la piel y la mucosa yugal. Está originado por reacciones autoinmunes mediadas por anticuerpos contras los desmosomas, glicoproteínas transmembrana desmosómicas de los queratinocitos, que ocasionan acantolisis y la formación de ampollas, afectando predominantemente al colágeno tipo XVII[2]. A diferencia de otras entidades autoimunes que afectan a la piel, la afectación de la mucosa es rara en el Penfigoide Ampolloso (PA)[3], siendo la condición extra-oral excepcional.

Presentamos un caso de una paciente de 64 años con afectación esofágica en forma de disfagia progresiva.

Caso clínico

Mujer de 64 años edad con A.P. de cervicoartrosis, HTA y D.M. bien controladas sin otros antecedentes de interés. Consultó por lesiones ampollas pruriginosas en el dorso de ambas manos por primera vez hacía 5 años. Posteriormente presentó lesiones en el cuero cabelludo, labios y mucosa yugal. Tras ser remitida y valorada por dermatología inicialmente, se catalogó de Pénfigo vulgar y se inició tratamiento con esteroides locales y sistémicos y minociclina clorhidrato. No presentaba otras lesiones de la esfera ORL ni afectación ocular.

Tras varias semanas de tratamiento con buena respuesta inicial, la paciente refirió disfagia progresiva, con odinofagia y un episodio de atragantamiento resuelto espontáneamente junto con vómitos con emisión de restos de esfacelos hemáticos acompañados de intensa epigastralgia, por lo que se solicitó Endoscopia oral con sospecha inicial de algún proceso estenosante o afectación esofagogástrica inducida por esteroides.

En la Endoscopia, tras acceder bajo visión directa se objetivaron lesiones aftoides lineales en la mucosa revestimiento del labio inferior de 2-3 mm, así como cara lateral interna de la mucosa oral. Tras pasar la boca de Killiam a unos 20 cm arcada dentaria hasta aproximadamente 28 cm se constató la presencia de una mucosa denudada con tractos de fibrina en forma de malla de aspecto recientes que se desprendían con facilidad al roce, con sangrado en babeo espontáneo. La imagen incial era de una flictena desprendida abarcando casi el 100 % de la circunferencia radial y longitud craneocaudal de 5 cm. Tras esta distancia el calibre de la luz se hacía más estenótico, pero permitía el paso del endoscopio, y se procedió cuidadosamente a la toma de muestras para A.P sin complicaciones inmediatas.

La paciente refería que hace unos años había sido dilatada en otro centro (pero no aportaba informes).

El informe histológico tras su procesamiento en parafina se informó como la presencia de una ampolla unilocular submucosa con presencia de moderada cantidad de polimorfonucleares, muchos de ellos eosinófilos, con zona subyacente a ésta de intenso infiltrado inflamatorio perivascular y edema. El fragmento procesado para Inmunofluorescencia mostró depósito lineal para Ig G y C3. No se llevó a cabo técnica de ELISA para detección de anticolágeno XVII y Ac anti BP230. Siendo el diagnóstico anatomopatológico final de penfigoide ampolloso.

La paciente había sido tratada con esteroides (metilprednisolona 1mg/Kg) al inicio del diagnóstico, con pronta mejoría inicial, y resolución de las lesiones mucosas y de piel. La afectación esofágica inicialmente mejoró discretamente, pero tras varios meses de tratamiento, se exacerbó la clínica en forma de disfagia progresiva, requiriendo posteriormente, la necesidad de dilatación hidrostática en 2 sesiones. Tras lo cual presentó mejoría progresiva relativa, con evolución tórpida pero estable.

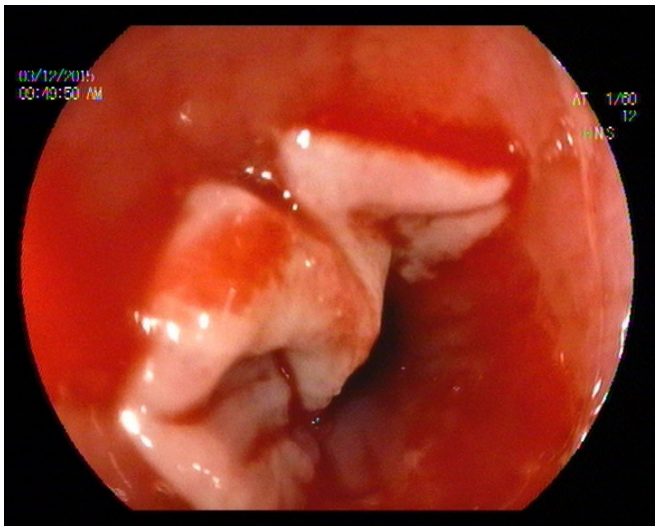

Figura 1

AMPOLLA ESOFÁGICA. Restos de fibrina, con esfacelo ampolloso y sangrado en sábana.

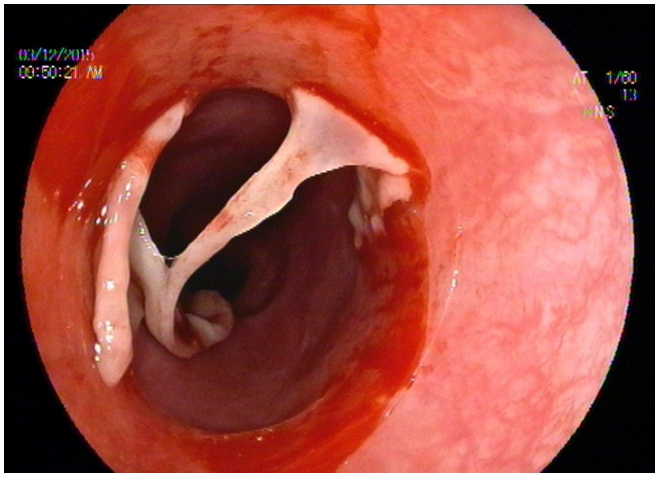

Figura 2

MALLA FIBRINA. Restos en forma de malla de fibrina con zona extensa de mucosa denudada.

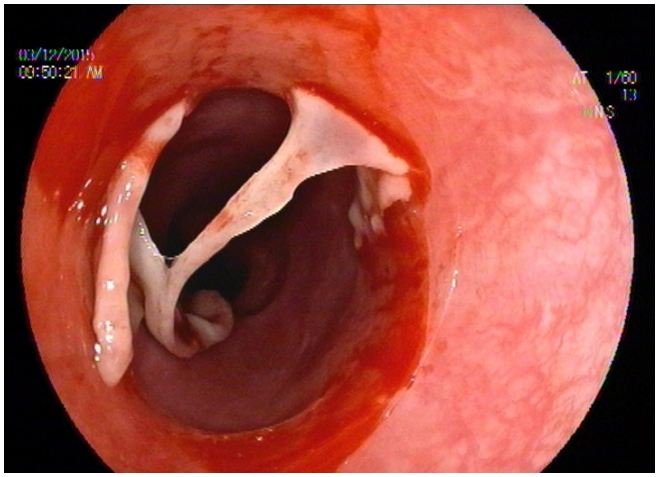

Figura 5

AMPOLLA ADHERIDA. Visión aún con restos de la flictena adherida a la pared esofágica por un extremo, con el resto desprendido pasado el tramo estenótico.

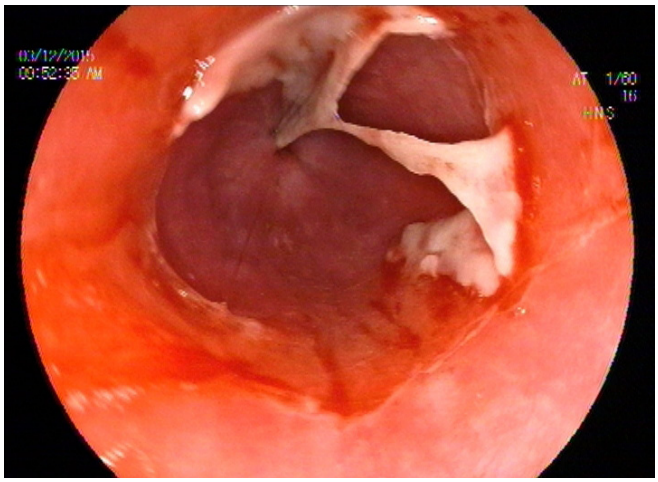

Figura 3

FIBRINA CÁRDIAS. Restos de la lesión ampollosa avanzada hacia su entrada en cárdias denudada.

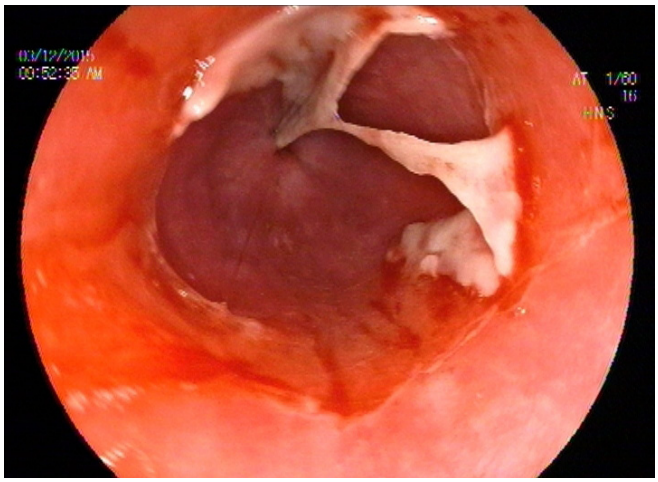

Figura 6

FIBRINA CÁRDIAS 2. Imagen similar de los restos de esfacelo/fibrina adherida parcialmente y el resto entrando en cárdias.

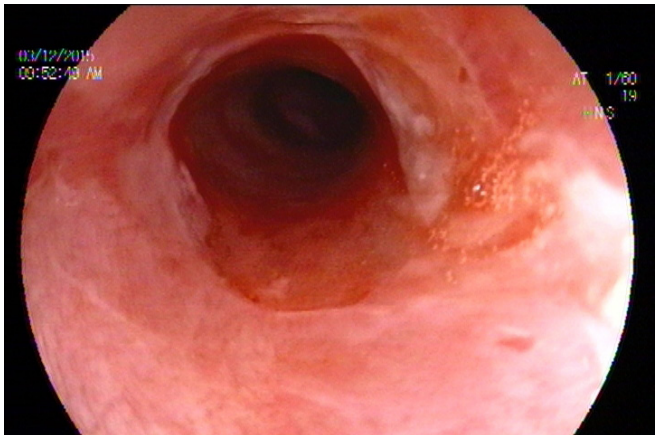

Figura 4

MUCOSA DENUDADA. Tramo extenso de 5 cm de mucosa denudada donde residía la flictena previamente, delimitada por mucosa en apariencia normal.

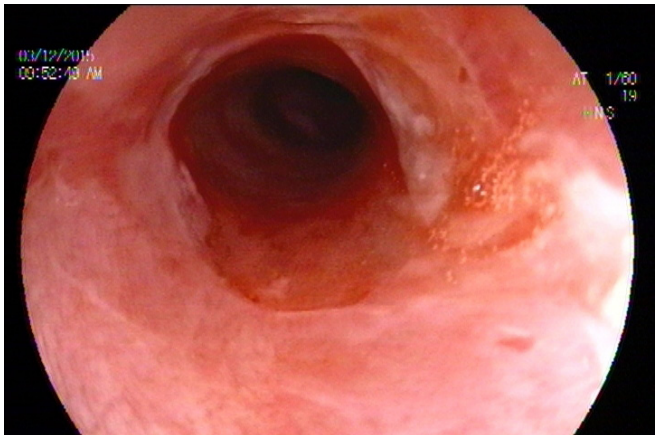

Figura 7

ESOFAGO DENUDADO. Imagen residual del esófago denudado en el 100 % circunferencia con transición brusca entre el tramo de mucosa normal y el afecto desprendido.

Discusión

La afectación del Penfigoide ampolloso esofágica es una rara entidad que suele afectar a mujeres entre la sexta-séptima décadas de la vida con una incidencia de 1/100000 casos anuales, cuando se presenta suele ser en forma de hematemesis/vómitos con esfacelos, y puede ser infradiagnosticada o erróneamente tipificada sin una apropiada evaluación endoscópica.

No hemos encontrado más de 6 casos publicados en la literatura con esta afectación (asociados al Pénfigo Vulgar , no al Penfigoide ampolloso)[4-8]. En nuestro caso se presentó en forma de disfagia progresiva y vómitos con restos de esfacelos/fibrina y la endoscopia mostró lesiones mucosas en orofaringe y la esofagitis disecante exfoliativa de inicio, con posterior evolución a su forma estenótica. Existe otro caso similar en la literatura en el que se intentó dilatación produciendo una disección mucosa iatrogénica[9].

De manera habitual el Penfigoide cicatricial requiere de dilataciones repetidas por empeoramiento progresivo de la clínica y coincidente con la reagudización de la enfermedad de base subyacente (de ahí la importancia del control de la misma y de los secundarismos asociados a la medicación inmunosupresora). Por esto es necesario un alto índice de sospecha, en especial si el esófago es el único órgano afecto, siendo importante guiarse por la clínica. Así mismo, el diagnóstico puede resultar dificultoso, y en ocasiones requiere de biopsias repetidas que han de llevarse a cabo de forma cuidadosa por la fragilidad y la potencial formación del signo de Nikolsky[10] tras las mismas, e insistir en las técnicas imunohistoquímicas/ELISA para la detección de potenciales Inmunocomplejos.

Cuando la afectación es en su forma cicatricial, el tratamiento depende de la forma de presentación y de la severidad de los síntomas. El más extendido es el uso de corticoides sistémicos a dosis de 1 mg de Prednisona/Kg con buenos resultados a corto plazo. Sin embargo, en ocasiones se asocian inmunosupresores como la azatioprina o la ciclofosfamida como ahorradores de esteroides; aunque ésta terapia también pueden tener complicaciones (infecciones, aplasia de Médula Ósea, hemorragias..). Hemos encontrado un caso de penfigoide cicatricial en la literatura con afectación esofágica exclusiva en el que se ha ensayado micofenolato mofetilo a dosis de 2 gr/día (1 gr / 12 horas) con buenos resultados de remisión y cicatrización de las lesiones seis meses después del inicio con dosis de mantenimiento de 500 mg diarios[11].

Si clínicamente existe progresión a disfagia , el abordaje terapéutico ha de ser mediante dilatación endoscópica junto con el mencionado tratamiento inmunosupresor continuado de la enfermedad de base. En el caso presentado, la falta de éste también pudo influir en la evolución tórpida de las lesiones como ya se ha descrito. La dilatación neumática es el procedimiento electivo en la mayoría de los casos ya que minimiza la posibilidad de complicaciones al realizarse bajo visión directa . Aunque se ha sugerido que en casos de afectación alta a nivel del esfínter esofágico superior, parece más prudente el empleo de bujías tipo Savary-Gilliard bajo control fluoroscópico por el riesgo de perforación/disección[9].

En conclusión, el Penfigoide Bulloso Cicatricial es una entidad infrecuente cuya historia natural y pronóstico a largo plazo no están completamente establecidos. Aunque la afectación mucosa esofágica es rara aisladamente en el seno de la enfermedad subyacente, su presencia debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la disfagia progresiva. Requiriendo de una pronta evaluación endoscópica cuando los síntomas esofágicos aparecen.

Bibliografía

1. Carmack SW, Vemupalalli R, Spechler SJ et al. “Esophagitis dissecans superficialis (“sloughing esophagitis”): a clinicopathologic study of 12 cases”. Am J Surg Parhol 2009; 3: 1789-1794.

2. Femiano F. “Phemphigus vulgaris: recent advances in our understanding of its pathogenesis.” Minerva Stomal 2007; 56 : 215-33

3. Kippes W, Schmidt E, Roth A et al. “Imnunopathologic changes in 115 patients with bullous phenphigoid”. Hautartz 1999; 50 : 866-72.

4. Kaneko F, Mori M, Tsukinaga I et al. Pemphigus vulgaris of esophageal mucosa. Arch Dermatol 1985; 121:272-73

5. Wood DR, Patterson JB, Orlando RC. Pemphigus vulgaris of the esophagus. Ann Intern Med 1982; 96: 189-91

6. Schissel DJ, David-Bajar K. Espphagitis dissecans superficialis associated with pemphigus vulgaris. Cutis 1999; 63:157-60

7. Venkataram M, Ramakrishna BS, Al – Hilli F. Relapse of pemphigus vulgaris presenting wtih haematemesis. Dermatology 2001; 203: 85-86

8. Cesar WG, Barrios MM, Maruta CW et al. Oesophagitis dissecans superficialis : an acute, benign phenomenon associated with pehmphigus vulgaris. Clin exp Dermatol 2009; 34: e614-16

9. Gallego Pérez B, Martínez Crespo JJ, Marín Bernabé CM. “Disección de mucosa esofágica iatrógena por intento de dilatación de un penfigoide esofágico”. Gastroenterol y Hepatol. 2013; Vol 36 (8): 518-19

10. Hokama A, Yamamoto Y, Taira K, et al. “ Esophagitis dissecans superficialis and autoinmune bullous dermatoses: A review”. World J Gastrointest Endosc. 2010; 2 (7) : 252-56

11. Sánchez Prudencio S, Domingo Senra D, Martín Rodríguez D, et al. “ Esophageal Cicatricial Pemphigoid as an Isolated Involvement Treated with Mycophenolate Mofetil”. Case Reports in Gastrointest Med . 2015. Article ID 620374, 4 pag

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO INUSUAL DEL LINFOMA ESPLÉNICO

M.P. Silva-Ruiz, R. León-Montañés

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

El diagnóstico habitual del linfoma con afectación esplénica se realiza por pruebas de imagen y en muy raras ocasiones mediante métodos endoscópicos (en casos de fistulización o compresión extrínseca de otros órganos). Presentamos el caso de una mujer de 56 años que consulta por síntomas dispépticos hallándose en una endoscopia oral realizada incialmente una lesión submucosa redondeada de unos 40 mm en fundus gástrico de la que se toman biopsias que fueron negativas. En la TAC se describe una masa tumoral heterogénea con áreas necróticas que afecta al bazo e infiltra el estómago a nivel fúndico. Se decide realizar ecoendoscopia, en la que se identifica una lesión subepitelial, heterogénea, redondeada y bien delimitada, con áreas hipoecogénicas que sugieren necrosis intratumoral. La lesión parece depender de la capa muscular y está en íntimo contacto con el bazo en su borde inferior, al que parece estar infiltrando ampliamente. El estudio histológico de la muestra obtenida mediante PAAF (aguja 22G) fue compatible con un proceso linfoproliferativo de estirpe B, siendo necesario para el diagnóstico histológico completo de linfoma B difuso de células grandes de fenotipo centrogerminal una biopsia percutánea de una masa ganglionar en hipocondrio izquierdo. Se completó el estudio con biopsia de médula ósea y PET-TAC, iniciándose tratamiento quimioterápico, con respuesta completa del tumor a los 3 meses. Se trata del primer caso descrito en la literatura de diagnóstico mediante punción por ecoendoscopia de un linfoma esplénico con afectación gástrica. El diagnóstico diferencial debe hacerse principalmente con tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

Palabras clave: Linfoma esplénico; ecoendoscopia; infiltración gástrica.

CORRESPONDENCIA

Maria del Pilar Silva Ruiz
pilarsilva18@hotmail.com

Abstract

Lymphoma with splenic involvement is usually diagnosed by imaging tests and rarely by endoscopic methods (just in cases of fistula or extrinsic compression of other organs). We report the case of a 56 year-old woman who had dyspeptic symptoms found in an oral endoscopy performed because of a 40 mm round submucosal lesion in the gastric fundus from which biopsies were taken with negative results. A CT scan showed a heterogeneous tumor mass with necrotic areas affecting the spleen and infiltrating in the stomach at fundic level The patient underwent an endoscopic ultrasound, in which a heterogeneous, rounded and well-defined subepithelial lesion with hypoechoic areas suggesting intratumoral necrosis could be observed. The lesion appears to depend from the muscle layer and is in intimate contact with the spleen at its lower edge, in which it seems to be widely infiltrated. Histology of the specimen obtained by FNA (22G needle) was consistent with a B-cell lymphoproliferative disorder. For the complete histological diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma with germinal center phenotype was necessary a percutaneous biopsy of a lymph node in the left upper quadrant. The study was completed with a bone marrow biopsy and a PET, starting chemotherapy with complete

tumor response 3 months later. This is the first case described in literature of a splenic lymphoma with gastric involvement diagnosed by an endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. The differential diagnosis should be primarily made with gastrointestinal stromal tumors (GIST).

Keywords: Splenic lymphoma; endoscopic ultrasound; gastric infiltration.

Introducción

El linfoma difuso de células grandes B es el subtipo de linfoma no Hodgkin (LNH) más frecuente; suele tener un curso agresivo y los síntomas pueden ser muy variados (adenopatías, síntomas B, esplenomegalia o derivados de la compresión e infiltración de órganos adyacentes). La quimioterapia con ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona (CHOP) ha sido durante décadas el tratamiento de elección para estos pacientes.

El diagnóstico inicial habitualmente se realiza por pruebas de imagen (de elección la PET-TAC). En muy raras ocasiones, puede llegarse a un diagnóstico a través de métodos endoscópicos, concretamente en casos de fistulización o síntomas derivados de la compresión extrínseca de otros órganos.

Caso clínico

Mujer de 56 años, sin hábitos tóxicos, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales, sin intervenciones quirúrgicas previas ni otros datos relevantes en su historia clínica.

El motivo de consulta inicial es la presencia de una clínica consistente en epigastralgia, digestiones pesadas, flatulencia, vómitos esporádicos y anemia. En la analítica inicial, destaca una anemia de perfil ferropénico y un aumento discreto de beta-2 microglobulina y de lactato deshidrogenasa. El perfil hepático y renal es normal, así como el resto del hemograma y el estudio de coagulación.

Como prueba diagnóstica inicial se realizó una endoscopia oral, en la que se objetivó una lesión submucosa redondeada de unos 40 mm en el fundus gástrico de la que se tomaron biopsias que fueron negativas. Ante los hallazgos de la endoscopia, se solicitó una TAC abdominal en la que se describe una masa tumoral de densidad heterogénea con áreas necróticas que afecta a bazo e infiltra el estómago a nivel del fundus, planteando el diagnóstico diferencial entre tumor gástrico exofítico (carcinoma vs GIST) y neoplasia primaria esplénica (Figura 1).

Se decide, por todo ello, realizar ecoendoscopia con punción-aspiración con aguja fina (USE-PAAF), identificándose una lesión subepitelial, heterogénea, redondeada y bien delimitada, con áreas hipoecogénicas que sugieren necrosis intratumoral. La lesión parecía depender de la capa muscular estando en íntimo contacto con el bazo en su borde inferior, infiltrándolo ampliamente (Figura 2). Se realiza punción con aguja EchoTip ultra 3-22, de Cook (Figura 3). No hubo incidencias tras la misma, y la anatomía patológica fue informada como neoplasia sin signos de

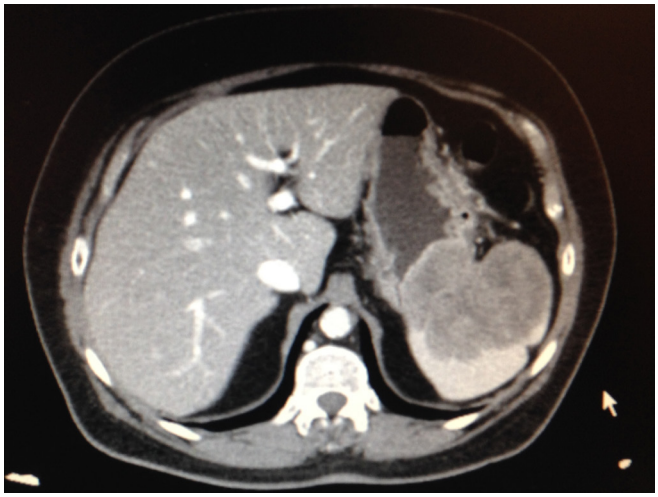

Figura 1

Corte axial de TAC abdominal en la que se objetiva una masa tumoral de densidad heterogénea con áreas necróticas que afecta a bazo e infiltra el estómago a nivel del fundus

Figura 2

Imagen ecoendoscópica, se identifica una lesión subepitelial, hipoecogénica, redondeada y bien delimitada, con áreas hipoecogénicas que sugieren necrosis intratumoral y que parece depender de la capa muscular y estar en íntimo contacto con el bazo en su borde inferior, al que impresiona de estar infiltrando.

diferenciación, con estudio inmunohistoquímico que mostraba ausencia de expresión de marcadores mesenquimales con intensa expresión de marcadores linfoides CD45 y CD20, acompañados de escasos linfocitos CD3+, siendo compatible con un proceso linfoproliferativo de estirpe B.

Con el material obtenido por punción ecoendoscópica no pudo establecerse un diagnóstico definitivo, de tal forma que se realizó una biopsia percutánea guiada por ecografía de una masa ganglionar en hipocondrio izquierdo (Figura 4), la cual fue informada como linfoma B difuso de células grandes de fenotipo centrogerminal. Existía un reordenamiento monoclonal del gen IGH y del BCL6. Se completó el estudio con biopsia de médula ósea (sin signos de infiltración) y PET-TAC, apreciándose en éste último una gran masa abdominal, localizada en hipocondrio izquierdo de morfología fusiforme con un tamaño de 78 por 71 por 57 mm

Figura 3

Punción de la lesión con aguja de 22 G.

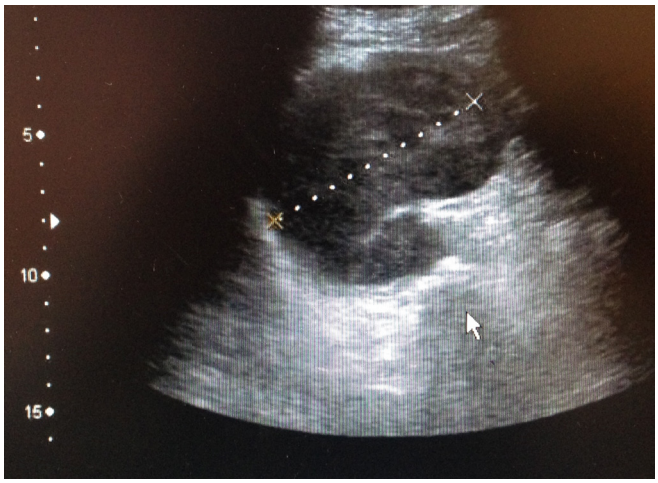

Figura 4

Imagen ecográfica del bazo, de tamaño normal, y ecogenicidad heterogénea.

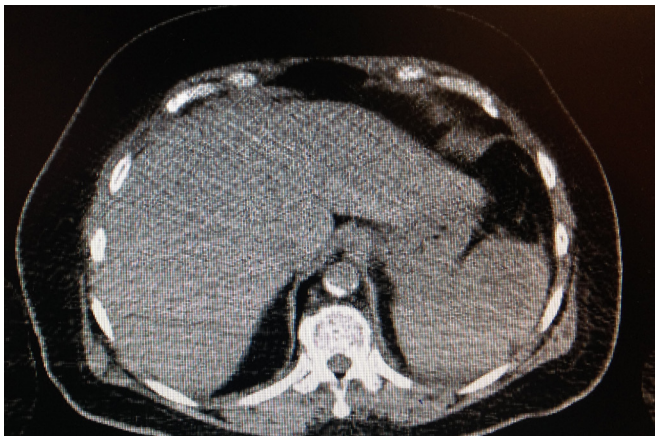

Figura 5

PET-TAC antes del tratamiento; gran masa abdominal en hipocondrio izquierdo, de morfología fusiforme con un tamaño de 78x71x57 mm, con distribución heterogénea del trazador en su interior.

y con distribución heterogénea del trazador en su interior, que anatómicamente se localizaba en parénquima esplénico y en la curvatura mayor del estómago (Figura 5).

Tras el estudio completo, se inició tratamiento quimioterápico con esquema CHOP, objetivándose en PET-TAC de control a los tres meses una respuesta completa del tumor.

Discusión

La punción percutánea guiada por ecografía de lesiones esplénicas continúa siendo la técnica diagnóstica de elección en muchos centros hospitalarios de referencia. Además de ser operador-dependiente, no es una técnica exenta de riesgos (hemoperitoneo, neumotórax, hematoma subcapsular, dolor abdominal), y la visualización ecográfica del bazo puede verse dificultada por la interposición de órganos vecinos[1].

La USE-PAAF es una técnica precisa y segura en el diagnóstico y evaluación de lesiones esplénicas, ya que ofrece una imagen en tiempo real[2-4] y permite además el uso del modo doppler aumentando de este modo la seguridad de la punción. No se han reportado hasta la fecha estudios comparativos entre ambas técnicas en cuanto a seguridad y rentabilidad diagnóstica.

Estamos ante un caso de diagnóstico de un linfoma esplénico con afectación gástrica mediante punción por ecoendoscopia. Ante la sospecha de linfoma, es posible que el material citológico obtenido no sea suficiente para establecer el diagnóstico. Se deben utilizar agujas que permitan obtener la mayor cantidad de material posible para un diagnóstico anatomopatológico completo, bien con agujas de mayor calibre (19G), o bien con aquellas que permitan obtener un cilindro del tejido para su estudio histológico. Es recomendable también obtener varias muestras de tejido realizando varios pases para el estudio inmunohistoquímico y citometría de flujo[5,6], que aumentan el rendimiento diagnóstico de esta técnica, sobre todo cuando se usen agujas de menor calibre y se sospeche la existencia de un síndrome linfoproliferativo.

El diagnóstico diferencial inicial en este tipo de casos debe realizarse principalmente con un tumor del estroma gastrointestinal (GIST), que presenta unas características endoscópicas y ecoendoscópicas similares, jugando la ecoendoscopia con punción un papel determinante en el proceso diagnóstico, siendo una técnica poco invasiva, segura y con escasas complicaciones.

Bibliografía

1. Civardi G, Vallisa D, Berte R et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of the spleen: high clinical efficacy and low risk in a multicenter Italian study. Am J Hematol 2001; 67: 93–99.

2. Handa U, Tiwari A, Singhal N, Mohan H, Kaur R. Utility of ultrasound-guided fine-needle aspiration in splenic lesions. Diagn Cytopathol. 2013 Dec; 41 (12):1038-42.

3. Iwashita T, Yasuda I, Tsurumi H, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy for splenic tumor: a case series. Endoscopy 41:179-82, 2009.

4. Fritscher-Ravens A, Mylonaki M, Pantes A, Topalidis T, et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy for the diagnosis of focal lesions of the spleen. Am J Gastroenterol 98:1022-7, 2003.

5. El-Majzoub N, Kharfan-Dabaja MA, Boulos FI, Mahfouz R, Eloubeidi MA. Diagnosing diffuse large B-cell non-hodgkin lymphoma by endoscopic ultrasound-fine-needle aspiration of a splenic mass. J Clin Oncol. 2013 May 1; 31 (13): e223-5.

6. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Eltoum I, Jhala D, Chhieng DC, Jhala NC. Transgastric endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry of suspected lymphoma of the spleen. Endoscopy 38: 617-20, 2006.

HIPERTENSIÓN PORTAL IZQUIERDA O SEGMENTARIA SECUNDARIA A OBSTRUCCIÓN DE LA VENA ESPLÉNICA Y PANCREATITIS CRÓNICA

M. Eisman-Hidalgo, Y. Núñez-Delgado

Complejo Hospitalario Univesitario de Granada

Resumen

La causa más frecuente de hipertensión portal izquierda (HPI) o segmentaria es la trombosis aislada de la vena esplénica, generalmente asociada a patología pancreática. Presentamos el caso de un paciente con HPI secundaria a oclusión de la vena esplénica y pancreatitis crónica.

Palabras clave: Hipertensión portal izquierda, trombosis esplénica, pancreatitis crónica.

Abstract

The most common cause of left-sided portal hypertension (LSPH) or segmental portal hypertension is splenic vein thrombosis, usually associated with liver disease. We report the case of a patient with LSPH secondary to splenic vein occlusion and chronic pancreatitis.

Keywords: Left-sided portal hypertension, splenic thrombosis, chronic pancreatitis.

CORRESPONDENCIA

Macarena Eisman Hidalgo
macarenaeisman@hotmail.com

Caso clínico

Paciente de 48años con antecedentes personales de episodios repetitivos de pancreatitis aguda (al menos 6 episodios), en estudio por dolor abdominal ocasional, sin alteraciones analíticas ni otros síntomas asociados. Se solicita TC abdominopélvico con contraste iv en el que se aprecia disminución del eje esplenoportal y oclusión de la vena esplénica asociado a esplenomegalia, múltiples colaterales perigástricas, y aumento del calibre de la vena portal (19mm) sin alteraciones morfológicas hepáticas que sugieran hepatopatía crónica (Figura 1). Estos hallazgos sugieren

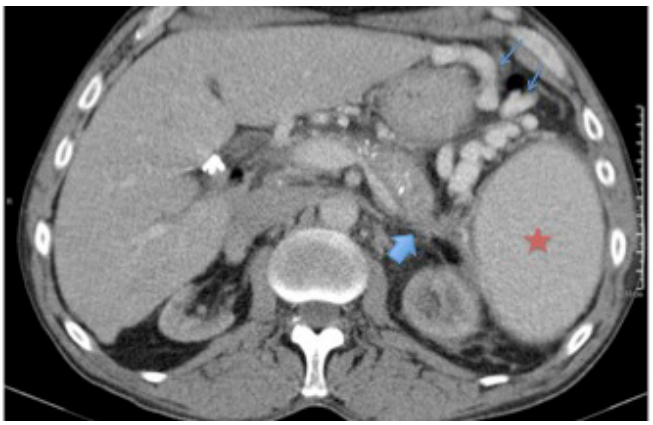

Figura 1

Imagen de TC abdominopélvico donde se visualiza la esplenomegalia (estrella), colaterales perigástricas y periesplénicas (flechas finas), oclusión de la vena espléndida (flecha gruesa) y calcificaciones pancreáticas típicas de pancreatitis crónica.

hipertensión portal izquierda o segmentaria. Además se apreciaban calcificaciones pancreáticas características de pancreatitis crónica.

Discusión

La HPI es una forma rara y localizada de hipertensión portal, pero relevante por su potencial gravedad y por tener un tratamiento curativo específico[1-3], que aparece como resultado de la trombosis u obstrucción aislada de la vena esplénica, permaneciendo el resto del eje esplenoportal permeable.

La incidencia de trombosis de la vena esplénica secundaria a patología pancreática es del 14,1%, ocurriendo en el 22,6% de los pacientes que sufren pancreatitis aguda, y en un 12,4% en los pacientes con pancreatitis crónica[4].

Le siguen muy de lejos otras causas como el carcinoma de páncreas, pseudoquistes/abscesos pancreáticos y otras causas menos frecuentes como fibrosis o tumores retroperitoneales, y trastornos hematológicos como la policitemia y los sindromes mieloproliferativos.

Independientemente del mecanismo causante de la obstrucción esplénica, la consecuencia es que el retorno venoso del bazo se deriva hacia vasos de menor presión, creando una red venosa de circulación colateral de localización característica y diferente a la de la hipertensión portal clásica, caracterizada fundamentalmente por la presencia de varices perigástricas, a nivel del fundus (venas gástricas cortas), curvatura menor (vena coronaria) y en menor medida en la curvatura mayor gástrica (venas gastroepiploicas)[1-5].

Las varices esofágicas son infrecuentes en la oclusión aislada de la vena esplénica aunque en alguna serie se presentan hasta en el 25% de los pacientes[1].

Debido al hecho de que en la mayor parte de los pacientes esta obstrucción permanece silente, se trata de una patología infradiagnosticada, si bien la presencia de varices en el fundus gástrico en ausencia de varices esofágicas obliga a descartar ésta patología.

Clínicamente puede manifestarse como hemorragia digestiva alta o anemia por el sangrado digestivo secundario a las varices[2, 3, 5].

Aunque la prueba de oro para el diagnóstico de la HPI es la venografía esplénica selectiva, ha sido reemplazada en la práctica por la realización de la TC debido a su elevada disponibilidad[1, 3]. Los hallazgos tomográficos que sugieran HPI son la obstrucción o trombosis de la vena esplénica, esplenomegalia (42-54%)[4] y colaterales perigástricas en ausencia de signos que sugieran hepatopatía crónica[3, 4]. Asimismo es muy útil en la detección de posibles causas pancreáticas que lo originen[1-3].

La esplenectomía asociada o no al tratamiento de la patología pancreática de base (p.ej. pancreatectomía distal) es el tratamiento de elección[1-3].

Una alternativa a ésta, es la embolización de la arteria esplénica, principalmente en pacientes con elevado riesgo quirúrgico por ser una técnica menos agresiva, aunque también tiene complicaciones como la aparición de infartos o abscesos esplénicos[1, 3].

Bibliografía

1. Rodriguez-Framil M, Martinez- Rey C, Tomé S, Otero-Anton E, Varo-Pérez E. Dos casos de hipertensión portal segmentaria en relación con la enfermedad no pancreática. Gastroenterol Hepatol 2006;29(9):592-7

2. Hipertensión portal segmentaria secundaria a obstrucción de la vena esplénica por un quiste verdadero de páncreas. Cir Esp 2000;67:400-2.

3. Lenthall R, Kane PA, Heaton NH, Karani JB. Segmental portal hypertension due to esplenic vein obstruction: imaging findings and diagnostic pitfalls in four cases. Clin Radiol 1999;54:540-4.

4. Butler JR, Eckert G, Zyromski N, Leonardi MJ, Lillemoe KD, Howard TJ. HPB 2011;13:839–845.

5. Köklü S, Çoban S, Yüksel O, Arhan M. Left-Sided Portal Hypertension. Dig Dis Sci 2007;52(5):1141-9.

HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA SECUNDARIA A METÁSTASIS GÁSTRICAS DE CARCINOMA UROTELIAL

J.M. Vázquez-Morón, A. Correia-Varela, B. Benítez-Rodríguez, R. González Gutiérrez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jimenez. Huelva.

Resumen

Presentamos el caso de un varón que comenzó con hemorragia digestiva alta tras ser intervenido de tumoración vesical. La endoscopia oral apreció múltiples lesiones cuyo estudio histológico fue de metástasis de carcinoma. En TAC tórax-abdomen se observó neoplasia vesical avanzada con mestástasis pulmonares, hepáticas, gástricas y esplénicas. El estudio anatomopatológico de la lesión vesical fue informado como carcinoma urotelial infiltrante.

Palabras clave: hemorragia digestiva alta, metástasis gástricas, carcinoma urotelial.

Abstract

We report the case of a man with upper gastrointestinal bleeding after surgery for bladder tumor. Oral endoscopy showed multiple lesions identified as metastatic carcinoma after histological study. Chest and abdomen CT scans showed an advanced bladder cancer with lung, liver, stomach and spleen metastasis. The pathological examination of the bladder tumor was identified as an invasive urothelial carcinoma.

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
juanma_cartaya@hotmail.com

Keywords: upper gastrointestinal bleeding, gastric metastases, urothelial carcinoma.

Introducción

La hemorragia digestiva es una de las patologías más frecuente que precisan estudio y tratamiento por parte de los especialistas en aparato digestivo. Las causas más frecuentes suelen ser úlceras gástricas o duodenales, varices esofágicas, lesiones vasculares o neoplasias gastrointestinales. Presentamos el caso de un paciente con hemorragia digestiva alta de etiología infrecuente.

Caso clínico

Varón de 62 años actualmente exfumador y exbebedor que presenta clínica de disuria, hematuria y pérdida de peso observándose en cistoscopia tumoración vesical que es resecada. Tras extirpación de lesión vesical presenta hemorragia digestiva manifestada como melenas con anemización severa precisando transfusión de hasta 10 concentrados de hematíes en 72 horas. Se realiza endoscopia oral observándose en cámara gástrica múltiples lesiones vasculares sobre placas sobrelevadas y ulceradas en fundus y cuerpo gástrico (Figura 1), algunas de ellas con sangrado activo donde se aplica esclerosante. Se toman muestras de estas lesiones. El estudio histológico informó de la presencia de focos de hemorragia junto con material necrótico que engloba células atípicas correspondientes a carcinoma. El estudio anatomopatológico de la lesión vesical fue informado como carcinoma urotelial indiferenciado, infiltrante y con invasión vascular. En TAC tórax-abdomen se apreció marcado engrosamiento

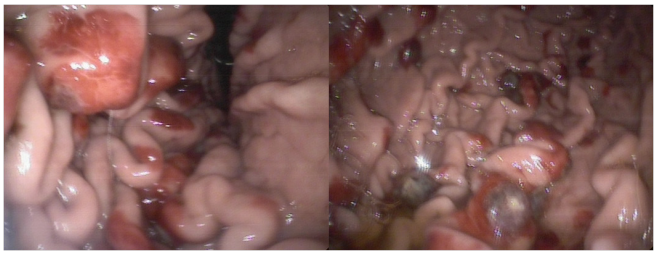

Figura 1

Imagen endoscópica de lesiones vaculares sobreelevadas y ulceradas compatible con metástasis a nivel de cuerpo y fundus gástrico.

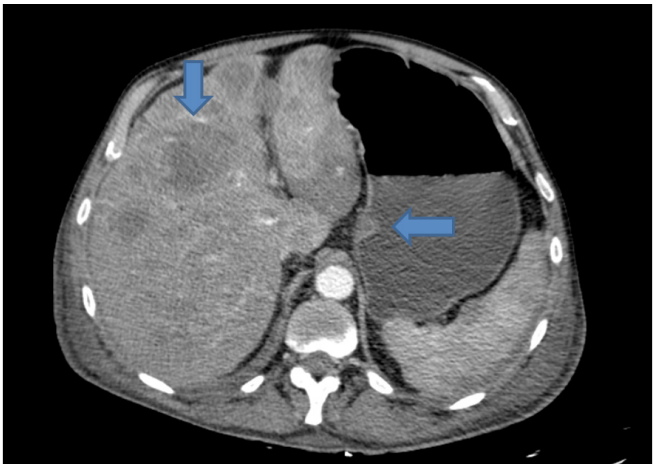

Figura 2

Imagen radiológica en la que se observan mestástasis hepáticas y metástasis en cuerpo gástrico.

mural de aspecto mamelonado que afecta a toda la pared vesical compatible con neoplasia vesical evolucionada observándose además múltiples metástasis pulmonares, con derrame pleural bilateral y neumotórax, metástasis hepáticas y múltiples implantes gástricos y esplénicos (Figura 2). Presenta episodio de fallo respiratorio con parada cardiorrespiratoria produciéndose el fallecimiento del paciente.

Discusión

Las metástasis gástricas de una neoplasia extradigestiva son poco frecuentes, con una incidencia estimada en autopsias de pacientes con primitivo conocido, variable entre un 1,7% y 5%[1]. Las neoplasias malignas primarias que metastatizan más comúnmente en el estómago son los carcinomas de pulmón, mama, urotelial y melanoma[2]. Mediante endoscopia pueden evidenciarse como lesiones polipoideas pediculadas o en placa, única o múltiples; por lo general, de pequeño tamaño y localización submucosa, comprometiendo o no la mucosa, con una ulceración en el vértice comparable a la forma de un volcán. El diagnóstico diferencial endoscópico se plantea con el leiomioma ulcerado, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoide, linfoma, sarcoma de Kaposi, granuloma eosinófilo y páncreas heterotópico[3]. Los síntomas más frecuentes son dolor, hemorragias, vómitos y anorexia. El carcinoma urotelial es considerado la quinta causa más frecuente entre las neoplasias malignas del sexo masculino. Metastatizan principalmente en ganglios linfáticos regionales, pulmón, hígado y hueso. En una serie de 367 autopsias de pacientes con carcinoma urotelial sólo se hallaron 6 casos con presencia de metástasis gástricas[4].

Bibliografía

1. Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cáncer. Lancet 2003; 362: 305-315.

2. Oda, Kondo H, Yamao T, Saito D, Ono H, Gotoda T, et al. Metastatic tumors to the stomach: analysis of 54 patients diagnosed at endoscopy and 347 autopsy cases. Endoscopy 2001; 33: 507-510.

3. Levine MS, Kong V, Rubesin SE, Laufer I, Herlinger H. Schirrouscarcinoma of the stomach: radiologic and endoscopic diagnosis.Radiology 1990; 175: 151-154.

4. Wallmeroth A, Wagner U, Moch H, Gasser TC, Sauter G, MihatschMJ. Patterns of metastasis in muscle-invasive bladdercancer (pT2-4): an autopsy study on 367 patients. Urol Int1999; 62: 69-75.

CARTA AL DIRECTOR

COLITIS POR CITOMEGALOVIRUS, UNA ENTIDAD RARA EN SUJETOS INMUNOCOMPETENTES

A. Selfa-Muñoz[1], M. Chaves-Peláez[2], F.J. García-Verdejo[1]

[1]Facultativo Especialista de Aparato Digestivo. Hospital Comarcal Santa Ana de Motril, Granada.
[2]Facultativo Especialista de Medicina Interna. Hospital Comarcal Santa Ana de Motril, Granada.

Palabras clave: Citomegalovirus (CMV), inmunocompetente, colitis.

Keywords: Cytomegalovirus (CMV), immunocompetent, colitis.

Caso clínico

Mujer de 67 años con antecedentes de HTA, esclerodermia limitada con afectación esofágica, Raynaud y asma acude a Urgencias por rectorragia, dolor en hemiabdomen inferior, vómitos y febrícula. Analíticamente destaca anemia normocítica normocrómica y leucocitosis con neutrofilia.

Por la postración de la paciente se realiza una TAC abdomino-pélvica que objetiva distensión colónica con pérdida de las haustras sobre todo a nivel de colon ascendente y descendente (Figura 1) y afectación parietal segmentaria en sigma con signo del doble halo, sugestivo de proceso inflamatorio/isquémico a este nivel sin que se observen defectos de repleción en arteria mesentérica superior.

CORRESPONDENCIA

Aida Selfa Muñoz
aidasale@hotmail.com

Figura 1

TAC abdomino-pélvica con contraste iv, corte coronal. Se objetiva distensión del colon y pérdida de las haustras a nivel de colon ascendente y descendente (flechas).

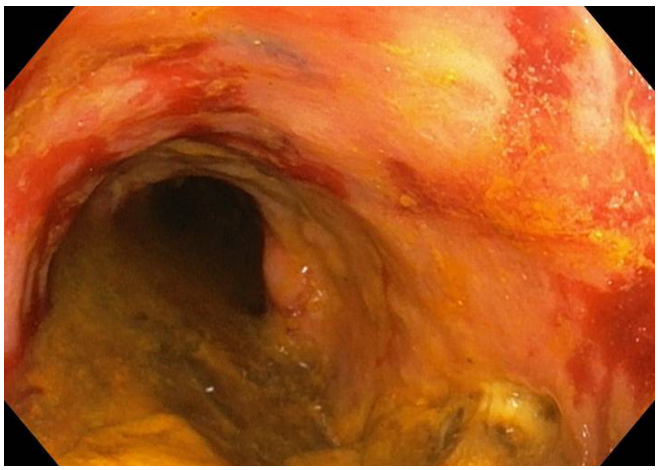

Figura 2

Colonoscopia en la que a nivel del colon transverso se aprecia eritema, pérdida del patrón vascular normal, úlceras superficiales y friabilidad. Además de restos fecales por una mala preparación catártica

Al ingreso se solicita estudio analítico completo que es normal y serologías virales (VIH, VHC, VHB, VEB, parvovirus B19) negativas con CMV IgG+ e IgM-. Hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, estudio de parásitos en heces y determinación de toxinas de Clostridium difficile resultando todo negativo. En la colonoscopia se explora hasta colon ascendente y se objetivan desde recto úlceras profundas fibrinadas que tapizan casi por completo la mucosa (Figura 2), con biopsias que muestran inflamación crónica inespecífica y tejido de granulación con material fibrino-leucocitario de fondo de úlcera.

Se establece el diagnóstico de sospecha de enfermedad inflamatoria y se inicia tratamiento corticoideo y antibiótco intravenoso y nutrición enteral. Se produce un empeoramiento clínico de la paciente acompañado de una pancitopenia resistente a tratamiento con inmunoglobulinas y factor estimulante de colonias, demostrándose hipocelularidad global tras la punción medular. Se plantea realizar biopsia de cresta ilíaca para el diagnóstico de aplasia medular pero la decisión de la familia de no realizar nuevas pruebas invasivas y el importante deterioro de la paciente lo desaconsejan.

Durante el ingreso se realiza una segunda colonoscopia completa hasta ciego con hallazgos superponibles a la previa y afectación hasta ciego, se toman biopsias escalonadas y muestras para cultivo. En ellas se objetivan 628 copias de ADN de CMV con negatividad para micobacterias. Se inicia tratamiento con foscarnet (la posibilidad de inducir citopenias del ganciclovir lo contraindican) sin respuesta y produciéndose el éxitus de la paciente.

La infección por CMV, virus de la familia de los Herpesviridae, tiene una altísima prevalencia mundial[1]. La infección primaria se produce por contacto directo con orina, saliva, secreciones vaginales, semen y leche materna de una persona infectada por CMV.

Tras la infección primaria el virus pasa a un estado de latencia pudiendo aparecer recurrencias por reinfección con una cepa nueva o por reactivación de la replicación del CMV latente. Los cuadros clínicos más graves se dan en la infección congénita y en pacientes inmunodeprimidos (trasplantados, VIH) cuya gravedad está en relación con el grado de inmunosupresión. En sujetos inmunocompetentes suele tener un curso subagudo e incluso asintomático[1,2].

Para su diagnóstico se usan los test serológicos que miden la presencia de anticuerpos frente a CMV[2, 3]. Los métodos de amplificación molecular (PCR) permiten cuantificar la positividad en copias de genoma por ml de muestra y se pueden realizar en muestras de orina, sangre completa y plasma[4]. En la enfermedad invasora el gold estándar para el diagnóstico es la identificación de las inclusiones por CMV o tinción inmunohistoquímica positiva para CMV en las muestras. Un cultivo positivo de una muestra de biopsia también se considera una prueba diagnóstica consistente[2,4].

Existen pocos casos descritos de afectación orgánica diseminada por CMV en sujetos inmunocompetentes, habiéndose descrito afectación de diversos órganos, entre ellos son escasos los referentes a enterocolitis por CMV en la literatura mundial[5, 6]. Al revisarla se aprecia que el promedio de edad de estos pacientes es de 68 años, los síntomas acompañantes fueron diarrea (76%), dolor abdominal (52%) y hematoquecia o melenas (27%) y la evolución suele ser favorable incluso sin tratamiento[7].

La afectación de médula ósea puede ser consecuencia de la invasión directa del virus sobre las tres series inhibiendo su crecimiento o de la disregulación a la baja del factor estimulante de colonias[8]. Ambos podrían corresponderse con nuestro caso, en el que no se apreció hematopoyesis activa, aunque no se llegó a determinar el DNA viral en médula ósea.

El tratamiento de elección es el ganciclovir y foscarnet, con trabajos que sugieren que en sujetos inmunocompetentes seleccionados no sería necesario iniciar tratamiento antiviral[9, 10].

Por tanto, la detección del CMV se debería incluir en el estudio de colitis y pancitopenia resistentes a tratamiento convencional en individuos inmunocompetentes, especialmente en poblaciones de edad avanzada, para la instauración precoz de tratamiento antiviral y evitar el uso de corticoides que puedan inducir cierto grado de inmunosupresión que favorezca la persistencia de la infección subyacente. Aunque se trate de una enfermedad rara, es potencialmente grave y con una morbilidad significativa como ocurrió en el caso que aquí presentamos.

Bibliografía

1. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. Med Microbiol Immunol 2008; 197:65-73.

2. Martín Peinador, Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Junio de 2014. [Consultado 20/10/2015]. Disponible en: https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi

3. Sanbonmatsu-Gámez S, Pérez-Ruiz M, Navarro Marí JM. Infección por citomegalovirus humano. Enferm Infecc Microbiol Clin 2014; 32(Supl 1):15-22.

4. Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. Clin Infect Dis 2012; 54:1793.

5. Jacob S, Zayyani NR. Cytomegalovirus colitis masquerading as rectal malignancy in an immunocompetent patient. Indian J Pathol Microbiol 2015; 58(1):80-2.

6. Dumitru IM, Dumitru E, Resul G, Curtali L, Paris S, Rugina S. Concomitant CMV and Clostridium difficile colitis in an immunocompetent patient treated with Ganciclovir and fecal transplantation. J Gastrointestin Liver Dis 2014; 23(2):221-2

7. Karigane D, Takaya S, Seki Y, Mastumoto Y, Onose A, Kosakai A, et al. Cytomegalovirus enteritis in immunocompetent subjects: a case report and review of the literature. J Infect Chemother 2014; 20(5):325-9.

8. Almeida-Porada GD1, Ascensão JL. Cytomegalovirus as a cause of pancytopenia. Leuk Lymphoma 1996; 21(3-4):217-23.

9. Galiatsatos P, Shrier I, Lamoureux E, Szilagyi A. Meta-analysis of outcome of cytomegalovirus colitis in immunocompetent host. Dig Dis Sci 2005; 50:609-16.

10. Rafailidis PI, Mourtzoikou EG, Varbobitis I, Falagas ME. Severe cytomegalovirus infection in apparently immunocompetent patients: a systematic review. Virol J 2008; 5:47.