

RAPD ONLINE

01 REVISIONES TEMÁTICAS

- **Técnicas diagnósticas en motilidad digestiva: Grupo Andaluz Trastornos Funcionales Digestivos.** -----107
Diagnostic techniques in digestive motility: andalussian group for the study of functional gastrointestinal disorders.
M.J. Soria, I. Santaella, M. Rodríguez-Téllez, J.M. Suárez-Crespo, A. Pérez-Aisa
- **Manifestaciones extrahepáticas en la infección crónica por el virus hepatitis C.** ----- 120
Extrahepatic manifestations in chronic HCV infection.
F.M. Jiménez-Macías, A. Correia-Varela-Almeida, A. Cabello-Fernández, M. Maraver-Zamora, M. Ramos-Lora

02 NOVEDADES Y PUESTA AL DÍA EN GASTROENTEROLOGÍA Y HEPATOLOGÍA

- **Nutrición en la pancreatitis aguda grave: una revisión actualizada con la literatura reciente.** ----- 130
Nutrition in severe acute pancreatitis: an updated review based on recent literature.
R.H. Quezada-Pacheco, D.G. Ariadel-Cobo, J. Romero-Vázquez, A. Caunedo-Álvarez

03 CASOS CLÍNICOS

- **Lesión de Dieulafoy colónica: una causa infrecuente de hemorragia digestiva baja.** -----135
Colonic dieulafoy's lesions: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding.
C. Sendra-Fernández, A. Núñez-Ortiz, R. León-Montañés, J.M. Bozada-García
- **Abdomen agudo por apendagitis epiplóica: indicaciones para el tratamiento quirúrgico.** ----- 138
Acute abdomen caused by epiploic appendagitis: indications for surgical treatment.
J.P. Roldán-Aviña, F. Muñoz-Pozo, S. Merlo-Molina, M.C. León-Vegara, M. Raya-Rojas
- **Presentación atípica de quiste hidatídico hepático.** ----- 141
Atypical presentation of a hepatic hydatid cyst.
J.M. Vázquez-Morón, G. Mariscal-Vázquez, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

04 IMAGEN DEL MES

- **Invaginación gastroduodenal secundaria a pólipo gástrico.** ----- 143
Gastroduodenal intussusception secondary to a gastric polyp.
M. del Moral-Martínez, R. Berenguer-Guirado, P. Martínez-Tirado, M.D. Quintero-Fuentes
- **Liposarcoma dediferenciado retroperitoneal gigante.** ----- 145
Giant dedifferentiated retroperitoneal liposarcoma.
F. Padilla-Ávila, G. Carrillo-Ortega, F. García-Catalán Gallego, G. Díaz-Pavón Madroñal, A. Villar-Raez
- **Síndrome de Cushing secundario a carcinoma de la glándula suprarrenal izquierda con metástasis pulmonares.** ----- 148
Cushing syndrome secondary to carcinoma of the left adrenal gland with pulmonary metastasis.
Y. Núñez-Delgado, M. Eisman-Hidalgo, P. Gómez-Ángulo Montero



ÓRGANO OFICIAL DE LA
SOCIEDAD ANDALUZA DE
PATOLOGÍA DIGESTIVA

www.sapd.es





Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 39 • Número 3
MAYO- JUNIO 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
Email: sulime@sulime.net
Web: www.sulime.net

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTOR
J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO
Á. Pérez Aísa

SUBDIRECTORES
J.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

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

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

Kandulsky A, Selgras M, Malfertheiner P. Helicobacter pylori infección: 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.

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

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

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

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista

y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Libros:

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

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

- Capítulo de un libro:

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

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

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión:

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

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

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

- Fotografías: Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP, en blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la

compresión mínima para mantener la máxima calidad, es decir en un tamaño no reducido.

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

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

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

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

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

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

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

Otros documentos y normas éticas:

- Investigación en seres humanos:

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

- Investigación en animales:

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

- Ensayos clínicos controlados:

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:

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

- Protección de datos:

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

Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento
de la ERGE EFICACES



EN GASTROPROTECCIÓN

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

EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

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

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

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS EN MOTILIDAD DIGESTIVA: GRUPO ANDALUZ TRASTORNOS FUNCIONALES DIGESTIVOS.

DIAGNOSTIC TECHNIQUES IN DIGESTIVE MOTILITY: ANDALUSSIAN GROUP FOR THE STUDY OF FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS

M.J. Soria¹, I. Santaella², M. Rodríguez-Téllez³, J.M. Suárez-Crespo⁴, A. Pérez-Aisa⁵

¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Carlos Haya. Málaga.

³Endoscopia y Pruebas Funcionales Digestivas. UGC Aparato Digestivo Intercentros Virgen Macarena- Virgen del Rocío. Sevilla.

⁴Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Torrecárdenas. Almería.

⁵Unidad de Aparato Digestivo. Agencia Sanitaria Costa del Sol. Marbella. Málaga.

Introducción

Las pruebas diagnósticas fundamentales que se realizan en una Unidad de Motilidad Digestiva son aquellas que valoran la función esofágica y anorectal, mediante **Manometría esofágica, Manometría anorectal y PHmetría ambulatoria de 24 horas**. El mismo personal y dotación instrumental se aplican a la rehabilitación de la Incontinencia fecal y Disinergia defecatoria con técnicas de Biofeedback guiadas por manometría.

Hasta hace poco, y aún en la actualidad, la mayoría de los Servicios o Unidades de Aparato Digestivo cuentan con la Manometría denominada convencional, para diferenciarla de la recientemente introducida **Manometría de Alta resolución (MAR)**, disponibles en su vertiente esofágica y anorectal. Su principal ventaja es la rápida obtención de los registros así como su interpretación y utilidad en docencia, desarrollándose en los últimos años nuevas clasificaciones y valoración de los trastornos motores esofágicos.

La **Cápsula Bravo** de pHmetría esofágica sin cables apenas se encuentra implantada en nuestro país. Esta precisa de la endoscopia oral para su colocación y permite el estudio del pH durante 48 horas. No forma parte de la cartera de servicios de las Unidades de Gestión Clínica (UGC) de Digestivo del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Se ha utilizado en nuestra comunidad en el ámbito privado y con motivo de estudios de investigación conjuntos con neumología en el Hospital Virgen Macarena de Sevilla.

El estudio del reflujo gastroesofágico no ácido y de la ERGE refractaria, requiere la utilización de otra nueva técnica denominada **Impedanciometría esofágica** que se caracteriza por su capacidad de detectar el paso del bolo esofágico al identificar cambios en la resistencia al paso de una corriente eléctrica. Esta prueba diagnóstica requiere alta especialización, tiempo, equipos especiales, y en nuestro entorno está poco desarrollada, a excepción del Servicio de Cirugía Pediátrica del HUV Rocío Sevilla donde han sido pioneros en su aplicación en el reflujo del lactante. Tampoco se encuentra en la cartera de servicios de las UGC de Digestivo del SAS.

El **Bilitec** permite identificar la existencia de bilirrubina en el esófago mediante espectrofotometría y es el método de elección para la detección y cuantificación del reflujo duodeno-gastroesofágico. Nuevamente está limitado a algunos hospitales muy especializados, y su uso no es rutinario.

El **Estudio del Tiempo de Tránsito Colónico con Marcadores Radioopacos**, prueba sencilla que amplía el estudio

CORRESPONDENCIA

Ángeles Pérez Aisa
drapereza@hotmail.com

funcional del Aparato Digestivo al colon, con la simple realización de radiografías simples seriadas tras la ingestión de marcadores radioopacos.

Existen otros estudios de Motilidad como la **Manometría gastroduodenal, intestinal o colónica**, que siguen estando poco difundidos y se emplean sólo con fines de investigación.

Los **Estudios isotópicos** de valoración del vaciamiento gastroduodenal, aclaramiento esofágico y sistema biliar tienen utilidad limitada pues precisan de una adecuada sistemática de estudio, y como su nombre indican se realizan en los Servicios de Medicina Nuclear.

Otras técnicas cada vez más extendidas son los **Estudios de malabsorción de carbohidratos** (también denominados “**Tests de aliento**”), en su vertiente de **Lactosa, Fructosa, Sorbitol, Sobrecrecimiento bacteriano**. En línea con los anteriores por su modo de realización están los tests de Función pancreática exocrina. Este apartado será objeto de una revisión específica en la que el grupo está trabajando.

En este documento se van a exponer las bases de los principales procedimientos diagnósticos disponibles en la mayoría de hospitales, remitiendo al lector al Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva recientemente editado por el Grupo Español de Motilidad Digestiva (GEMD) para el resto de los estudios menos frecuentes¹.

Palabras clave: Manometría esofágica, manometría anorectal, pHmetría, Biofeedback anorectal.

PROCEDIMIENTOS

Manometría esofágica convencional

La manometría esofágica es una prueba que sirve para medir la presión en el interior del esófago y con ello valora la función esofágica y sus alteraciones.

Sus principales indicaciones son:

- El estudio de la disfagia no orgánica
- El dolor torácico no coronario
- La correcta colocación de sondas intraluminales (sonda de pHmetría, sonda de impedanciometría) cuando la posición adecuada depende de estructuras anatómicas, como el EEI
- La valoración preoperatoria en pacientes en quienes se ha indicado cirugía de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico, tanto para valorar el peristaltismo del cuerpo esofágico como para descartar la existencia de un trastorno motor.

Es necesario un periodo de ayunas de, al menos, 8 horas. El paciente debe suprimir aquella medicación que pueda modificar la actividad motora esofágica. Los procinéticos deben ser suprimidos al menos 48 horas antes del estudio.

La medida de las presiones intraesofágicas exige la introducción hasta el estómago de una sonda de manometría que contiene varios puntos de registro. Habitualmente se usan sondas perfundidas permanentemente con agua destilada. Dichos catéteres están conectados a sendos sensores de presión ubicados en el exterior del paciente, habitualmente junto a la bomba de perfusión. El sensor de presión se conecta a un sistema de registro y de análisis. Cuando el orificio de salida del agua destilada de la sonda se ocluye (por ejemplo por una onda de contracción esofágica o por alguno de los esfínteres) ocurre un aumento de presión a lo largo de todo el catéter, que se transmite por la columna de agua, es detectada en los sensores de presión y se transforma en un registro gráfico.

Con el paciente sentado, se introduce la sonda de manometría por la nariz hasta el estómago con ayuda de un vaso de agua y de la aplicación de lubricante a la punta de la sonda. Una vez colocada, el paciente pasa a la posición de decúbito supino en la camilla de exploración y se obtiene un primer registro que al proceder de la cavidad abdominal-estómago se caracteriza por aumentar con la inspiración profunda. A partir de entonces se estudian el EEI (localización, longitud, tono basal y capacidad de relajación), PIR (punto de inversión respiratoria), el peristaltismo del cuerpo esofágico con 10 degluciones de 5 ml de agua (características, amplitud y duración de la onda) y el EES (igualmente localización, tono basal y relajación coordinada con la contracción faríngea). El intervalo entre degluciones recomendado es de 20 segundos, debiendo esperar a que se complete la onda del tercio distal en aquellas situaciones en que se prolongue más^{2,4}.

Una vez concluido el estudio, se realizan las mediciones con la ayuda del software del equipo, y lo más importante, se emite un INFORME con la interpretación del resultado y potenciales recomendaciones al médico solicitante. Debe acompañarse con una hoja informativa de los valores normales de referencia de la población española proporcionados por el Grupo Español de Motilidad Digestiva^{1,2} (Tabla 1). Sería deseable llevar a cabo un protocolo de recogida de datos unificado en las Unidades de Pruebas Funcionales de los hospitales andaluces, como es una de las intenciones del Grupo Andaluz de Trastornos Funcionales Digestivos.

En cuanto al tiempo de ejecución, el mismo GEMD ha publicado en su página web, una estimación de unos 70 minutos, diferenciando la ejecución de la propia técnica con 40 minutos (Conexión de la sonda, purgado y calibración; preparación de la camilla exploración, agua de degluciones, lubricante; introducción del paciente en la sala y explicación de la prueba; historia clínica somera e introducción de datos; intubación y realización de la manometría; limpieza de la camilla, lavado y esterilización de la sonda) y la interpretación y elaboración del informe en otros 30 minutos³ (Análisis del registro e impresión; Redacción del informe e impresión)

Manometría esofágica de alta resolución

Como ya hemos mencionado, la manometría esofágica es una técnica diagnóstica para el estudio de la función motora del esófago. Con la manometría de alta resolución, se introducen dos grandes cambios; el aumento en el número de sensores de

Tabla 1. Valores de normalidad manometría esofágica convencional

| ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR (EEI) | | | |
|--|---------|------|-------|
| | MEDIANA | P5 | P95 |
| Presión basal (mmHg) | 17,9 | 12,2 | 30,6 |
| Longitud (cm) | 3,8 | 3,2 | 4,7 |
| Relajación (%) | 100 | 86 | 167 |
| Presión residual (mmHg) | 0 | -15 | 4 |
| CUERPO ESOFÁGICO | | | |
| | MEDIANA | P5 | P95 |
| Presión basal (mmHg) | | | |
| - Inspiración | -10 | -15 | -5 |
| - Espiración | -2 | -7 | -1 |
| Onda Primaria | | | |
| - Amplitud (mmHg) | | | |
| · 1/3 superior | 45,8 | 26,6 | 86,2 |
| · 1/3 medio | 55,0 | 39,2 | 108,4 |
| · 1/3 inferior | 75,3 | 43,7 | 122,6 |
| - Duración (seg) | | | |
| · 1/3 superior | 3,5 | 2,0 | 4,4 |
| · 1/3 medio | 3,7 | 3,1 | 5,0 |
| · 1/3 inferior | 4,2 | 3,2 | 5,4 |
| - Velocidad (m/seg) | | | |
| · Sup-Med | 2,6 | 1,8 | 4,0 |
| · Med-Inf | 3,6 | 1,6 | 5,4 |
| Tipo de Ondas (%) | | | |
| Peristálticas | 100 | 90 | 100 |
| Doble pico | 0 | 0 | 10 |
| Triple pico | 0 | 0 | 0 |
| Sincrónicas | 0 | 0 | 10 |
| Retrógradas | 0 | 0 | 0 |
| No transmitidas | 0 | 0 | 6 |
| Secundarias | 0 | 0 | 10 |

ESFÍNTER ESOFÁGICO SUPERIOR

| | MEDIANA | P5 | P95 |
|--------------------------------|---------|------|------|
| Presión basal (mmHg) | 54,2 | 34,8 | 87,1 |
| Longitud (cm) | 3,4 | 2,4 | 4,2 |
| Relajación (%) | 102 | 95 | 116 |
| Presión residual (mmHg) | 0 | -15 | 4 |
| Contracción orofaríngea | | | |
| Amplitud (cm) | 65 | 40 | 90 |
| Duración (seg) | 1,2 | 0,5 | 1,9 |

TABLA 1: Datos elaborados de forma cooperativa por las Unidades de Motilidad Digestiva de los siguientes hospitales: Clínic i Provincial (Barcelona), ClínicUniversitari (Valencia), Universitario La Fe (Valencia), Clínic San Carlos (Madrid), Vall d'Hebron (Barcelona) y Virgen de la Arrixaca (Murcia). Grupo de referencia: 72 sujetos sanos (38 hombres y 34 mujeres) con edad media de 43±16 años (valores extremos de 18 y 73 años). Los datos vienen referidos como mediana (P50) y percentiles 5 (P5) y 95 (P95).

Spanish Group for the Study of Digestive Motility. Study of esophageal function by standard esophageal manometry in 72 healthy volunteers. Proposal for national reference values. Rev Esp Enf Dig 1998; 90: 619-624.



Figura 2

Imagen de equipo de manometría de alta resolución.

presión, que son los encargados de transformar la señal de presión en una señal eléctrica, y el desarrollo de un software que permite la visualización en forma de un "registro topográfico", es decir, gracias a que los sensores de presión se colocan muy próximos entre sí, la presión intraluminal esofágica puede llegar a ser mostrada de forma continua en el espacio. Por tanto, los datos manométricos se pueden visualizar en forma de las tradicionales líneas o en forma de mapas topográficos de presión, que es una representación

temporo-espacial en la que, en el eje x se representa el tiempo, en el y, la distancia desde la nariz y en el z, se representa la presión con una escala de colores.

Aspectos técnicos:

Dentro de la “alta resolución”, existen dos tipos fundamentales de catéteres: catéteres de perfusión y catéteres en estado sólido.

Los catéteres de perfusión, presentan desde 21 hasta 36 canales y van a ser perfundidos, del mismo modo que con manometría convencional, por un constante bajo flujo de agua que procede desde un reservorio de alta presión. Este sistema, que fue el que apareció primero, tiene la ventaja de que los catéteres son más resistentes pero es frecuente que existan artefactos cuando los capilares son obstruidos por detritus o burbujas de aire.

Los catéteres en estado sólido son llamados así porque los sensores de presión están localizados en el propio catéter. Estos catéteres son más frágiles y mucho más caros pero su principal ventaja es que se pueden usar para el estudio de la faringe y del esfínter esofágico superior, ya que son capaces de captar las rápidas contracciones de la musculatura estriada, que presentan importantes incrementos de presión, mientras que los sistemas de perfusión son capaces de reproducir incrementos menores por lo que sólo nos permitirán un estudio detallado del cuerpo esofágico y de la unión esofago-gástrica.

Ambos sistemas son ahora válidos, pero los estudios que han dado lugar a la actual clasificación de los trastornos motores esofágicos y a sus actualizaciones han sido realizados con el sistema en estado sólido, aunque los autores afirman que los datos pueden usarse indistintamente para ambos sistemas. Por tanto, como se ha comentado, con la adopción de la tecnología de alta resolución y

la nueva metodología de análisis, la clasificación de los trastornos motores esofágicos, que existía a partir de los hallazgos de la manometría convencional, ha tenido que ser modificada.

Se publicaron varios trabajos en este sentido, siendo el más importante el del grupo de Chicago, de Pandolfino y colaboradores, con la formulación de un sistema de análisis y una clasificación para iniciar la práctica clínica, tras realizar un estudio con 400 pacientes y 75 controles. Esta clasificación inicial ya ha sufrido varias modificaciones conforme se ha ido desarrollando su aplicación clínica, contando ya con la versión 3.0 de dicha clasificación. Ésta, como las previas, está orientada para el estudio del esófago distal y la unión esofago-gástrica, pero es más simplificada.

La actualización 3.0 fue desarrollada por el Grupo Internacional de trabajo con manometría de alta resolución, en un consenso, que utiliza un enfoque jerárquico y que, de forma secuencial, considera: 1. Trastornos con obstrucción al flujo a nivel de la unión esofago-gástrica (UEG), 2. Trastornos mayores de la peristalsis y 3. Trastornos menores de la peristalsis⁵.

Los trastornos que cursan con obstrucción al flujo a nivel de la unión esofago-gástrica se caracterizan porque presentan una mediana de presión de relajación integrada (PIR) por encima del valor normal. Estos desórdenes se dividen en acalasia (subtipos I, II, III) y obstrucción al flujo de la unión esofago-gástrica. Los trastornos mayores de la peristalsis son la aperistalsis, el espasmo esofágico distal y el esófago hipercontráctil “jackhammeresophagus”. Éstos y los primeros son los que nunca vamos a encontrar en sujetos controles (población sana asintomática). Los trastornos menores de la peristalsis, caracterizados por una alteración en el tránsito esofágico, son la motilidad esofágica inefectiva y la peristalsis fragmentada (Figura 1).

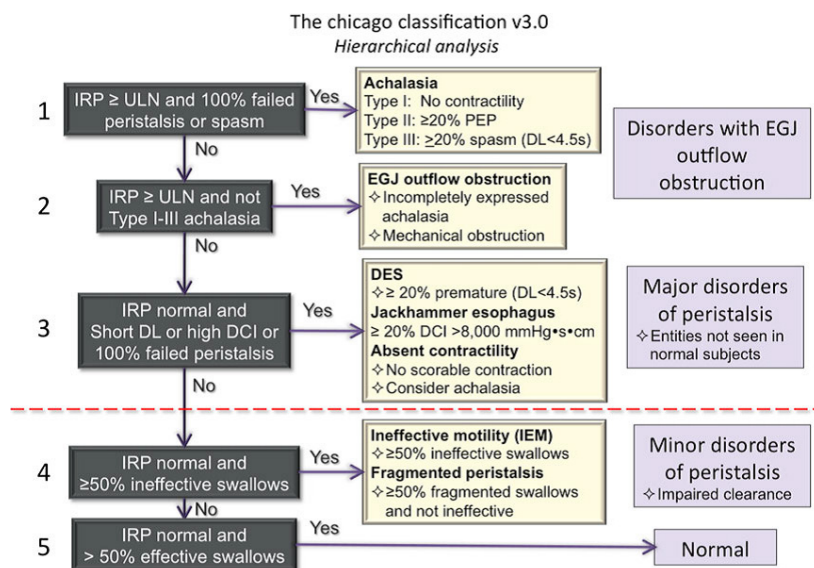


Figura 1

Clasificación de trastornos motores según Chicago v3. Valores de corte realizados con el hardware de Manoscan&Manoview, Sierra Scientific, USA. P. J. Kahrilas, A. J. Bredenoord, M. Fox, C. P. Gyawali, S. Roman, A. J. P. M. Smout, J. E. Pandolfino. & international high resolution manometry working group. The Chicago Classification of esophageal motility disorders, v3.0. Neurogastroenterol Motil 2014.

Tabla 2. Parámetros del cuerpo esofágico, de la UEG y del EES realizados con catéteres de perfusión y en estado sólido.

| | MAR ESTADO SOLIDO | | MAR PERFUSION | | |
|------------------------------|-------------------|------------|---------------|------------|-------|
| | DS | 5-95 | DS | 5-95 | ICC |
| Parámetros UES | | | | | |
| Presión reposo mmHG | 75.8 | 34.6-137.7 | 91.8(55.5) | 28.8-199.3 | -0.11 |
| Presión residual mmHG | 1.9 (2.6) | 0.0-8.5 | 13 (8.2) | 1.7-30.7 | 0.15 |
| Parámetros UEG | | | | | |
| Presión residual mmHg | 14.7 (8.3) | 3.0-31.2 | 11.6 (8.1) | 3.0-29.8 | 0.16 |
| IRP 4s mmHG | 7.9 (5.1) | 2.0-15.5 | 8.1 (4.8) | 1.0 -18.8 | 0.39 |
| Parámetros esofágicos | | | | | |
| DCI mmHg | 1,092 (1,019) | 178-2,828 | 1,189 (1,023) | 142-3,674 | 0.90 |
| CFV cm/s | 3.9 (0.9) | 2.9-5.9 | 4.4 (1.1) | 3.0-6.6 | 0.49 |
| DL,s | 6.9 (0.9) | 5.4-8.5 | 7.4 (0.8) | 6.2-8.7 | 0.50 |
| IBP, mmHg | 2.9 (2.6) | 0.0-7.9 | 5.7 (3.5) | 0.0-12 | -0.07 |

IRP: presión de relajación integrada;DCI: Contractilidad distal integrada;CFV: velocidad del frente contráctil; DL: latencia distal; IBP: presión intrabolo. Water-perfused esophageal high-resolution Manometry: normal values and validation. Boudewijn F. Kessing, Pim W. Weijnenborg, André J. P. M. Smout, Sem Hillenius, and Albert J. Bredenoord Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 306, 2014

Valores de normalidad manometría de alta resolución

Parámetros del cuerpo esofágico, de la UEG y del EES realizados con catéteres de perfusión y en estado sólido (Tabla 2).

Aspectos clínicos:

El protocolo clínico es igual que con manometría convencional, salvo que no requiere retiradas de la sonda, sino que, una vez colocada, ésta se fija a la nariz del paciente con un apósito y así se mantiene hasta que termina la exploración. Se realiza del mismo modo que con manometría convencional con diez degluciones líquidas de 5 ml de agua con el paciente en decúbito supino. En comparación con la manometría convencional, una clara ventaja de la alta resolución es que se evita mover la sonda, eliminándose los artefactos del movimiento y haciendo que la exploración sea más rápida y más confortable para el paciente. Los tiempos de realización de la técnica han sido publicados por el Grupo Español de Motilidad Digestiva, fijándose en 65 minutos, siendo de 35 minutos el asignado a la realización de la técnica:

Técnica y ejecución: (35 minutos)

- Conexión de la sonda y calibración
- Preparación del papel de camilla exploración, agua de degluciones, funda, lubricante
- Introducción del paciente y explicación de la prueba
- Entrevista del paciente e introducción de datos

- Intubación y realización de la manometría
- Limpieza de la camilla, lavado y esterilización de la sonda (reutilizables)

La identificación de los esfínteres es sencilla y el estudio de la unión esófago-gástrica más preciso, pudiendo distinguir perfectamente sus dos componentes, esfínter esofágico inferior y anillo diafragmático. La técnica es más fácil de realizar y, tras un breve entrenamiento, podría ser llevada a cabo por personal no médico.

Por tanto, podemos considerar las siguientes VENTAJAS, con respecto a la manometría convencional:

- La manometría de alta resolución tiende a la estandarización de medidas objetivas de la peristalsis y de la función de los esfínteres y permite estudios más reproducibles, dado que la variabilidad interobservador en los estudios manométricos es un hecho comprobado.

- El proceso de interpretación es más intuitivo, más fácil de aprender y se simplifica la interpretación de los datos, por tanto, podemos decir que se aumenta la objetividad y facilita el abordaje terapéutico, pudiendo identificar alteraciones no detectadas con manometría convencional e incrementando la exactitud diagnóstica en la acalasia.

- Además, el sistema con catéteres en estado sólido, permiten el estudio detallado de la motilidad de la faringe y el esfínter esofágico superior.

Como principales inconvenientes están que los sistemas son muchos más caros y que corremos el riesgo de sobrediagnosticar trastornos insignificantes que sean variaciones de la normalidad.

Probablemente, la mayor ventaja de este desarrollo de la técnica sea que se puedan realizar estudios objetivos que permitan mejorar las opciones terapéuticas, hasta ahora tan limitadas, de estos cuadros.

Phmetría esofágica ambulatoria de 24h

La pHmetría ambulatoria de 24 horas es la prueba diagnóstica más utilizada para la cuantificación del reflujo ácido gastroesofágico y su relación con los síntomas esofágicos. En la actualidad se complementa con nuevas técnicas como la impedanciometría que valora el reflujo de gas y líquido menos ácido, requiere equipación específica y no está tan extendida en las Unidades de Motilidad.

Sus indicaciones son :

- Estudio de síntomas atípicos de reflujo
- Estudio del dolor torácico no cardíaco
- Manifestaciones extraesofágicas de reflujo (tos crónica, laringitis, afectación bronquial, pérdida del esmalte dental)
- Estudio funcional previo a cirugía esofágica.
- Enfermedades sistémicas (esclerodermia)
- Evaluación de la respuesta al tratamiento antisecreto y ajuste de dosis de fármacos, con especial sentido en pacientes con esófago de Barrett.
- En general, todos aquellos pacientes con ERGE refractaria considerando como tal aquellos síntomas típicos de reflujo que no responden a dosis doble de IBP.

Su realización requiere la introducción de una sonda de registro de pH, habitualmente desechable en un solo uso y con electrodo de antimonio, que se fija a la nariz y permite al paciente realizar vida normal en su domicilio en cuanto a comidas y descanso nocturno. La sonda se coloca 5 cm por encima del borde superior del esfínter esofágico inferior localizado preferentemente por manometría. Para procurar asegurar que la sonda no se acoda en esófago se aconseja sondar hasta estómago, comprobar el pH intragástrico inferior a 2,5 y posteriormente retirar la sonda hasta la posición decidida en esófago. Si no se dispone de manometría, se realiza un registro del pH intragástrico y su variación al valor alcalino esofágico se utiliza para calcular la distancia aproximada del EEI que habitualmente, si no existe una hernia de hiato significativa, se sitúa en torno a los 40 cm de la aleta nasal. Se entrega al paciente un diario para que anote los horarios de las comidas, cuando permanece en decúbito y síntomas.

Requiere la retirada de los IBP una semana antes y de los antiH₂ 5 días. Se permite administrar antiácidos hasta el día antes,

Tabla 3. Valores de normalidad en phmetría de 24 horas

| Valores normalidad (Percentil 95) en esófago distal | DeMeester | GEMD |
|---|--------------|--------------|
| Nº episodios de reflujo | 47 | 65,5 |
| Nº episodios de > 5 minutos | 3,5 | 2 |
| Duración episodio más prolongado | 19,8 minutos | 10,5 minutos |
| Tiempo total de exposición a pH<4 | 4,5% | 3,65% |
| Tiempo pH<4 bipedestación | 8,4% | 5,5% |
| Tiempo pH<4 en decúbito supino | 3,5% | 2,5% |

| Phmetría Esofágica doble canal | Nº episodios de reflujo | %tiempo total pH<4 | % tiempo pH< 4 bipedestación | % tiempo pH< 4 decúbito |
|--------------------------------|-------------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------|
| Dobhan R | 18 | 0,9 | 1,3 | 0 |
| Ruiz de León A | 27 | 1,75 | 3,05 | 0,55 |
| GEMD | 18 | 0,95 | 1,55 | 0,15 |



Figura 3

Equipo de pHmetría.

no así durante el día del estudio en el que se pretende objetivar de la manera más fiel y precisa el reflujo ácido gastroesofágico que sufre el paciente en condiciones basales⁶.

Un episodio de reflujo ácido se considera cuando el pH desciende por debajo de 4. Los valores de referencia son aceptados por la comunidad científica internacional desde las publicaciones de Johnson y DeMeester y también disponemos de valores de normalidad en la población española publicados por el GEMD (Tabla 3). El informe médico debe recoger el resultado detallado

de todos los parámetros que se recogen en la tabla y la conclusión de si el resultado es positivo, o si hay valores dudosos indicar en qué medida puede interpretarse el estudio. Además de la cuantificación de la frecuencia y duración de los episodios de acidificación, se valora la asociación con los síntomas mediante el índice de probabilidad de asociación sintomática, parámetro que incorpora el software de pHmetría y que se considera positivo cuando es superior al 95%. Sirve fundamentalmente para el diagnóstico de Esófago Hipersensible en aquellos pacientes con síntomas típicos de reflujo, endoscopia normal y pHmetría 24h negativa pero en los que los descensos del pH intraesofágico se perciben de manera patológica^{6,7}. Este aspecto de la ERGE refractaria es complejo en cuanto al conocimiento de su fisiopatología y actualmente es el centro de la mayoría de las investigaciones y del desarrollo de las nuevas técnicas diagnósticas.

Para la valoración de las manifestaciones extraesofágicas se utiliza la pHmetría de doble canal esofágico, en la que la sonda dispone de un segundo electrodo de registro proximal separado del distal entre 10 y 15 cm. Ese segundo electrodo quedará posicionado en las inmediaciones del esfínter esofágico superior y detecta los episodios de reflujo esofagogástrico, cuyos valores de normalidad se detallan en la [tabla 3](#).

La duración estimada por el GEMD para la pHmetría esofágica de 24 es de 60 minutos, de ellos 45 minutos para la técnica y ejecución (preparación de buffers, pila y calibración, preparación camilla, agua, esparadrapo, introducción del paciente y explicación de la prueba, entrevista del paciente, introducción de datos, colocación de la sonda, explicación del diario, retirada de la sonda (día siguiente), volcado de datos al ordenador, introducción de los eventos) y 15 minutos para la interpretación y elaboración del informe.

Manometría anorrectal

La manometría anorrectal es la técnica de elección para el estudio funcional cuantitativo y cualitativo del esfínter anal y recto. Se valoran una serie de parámetros que informan de la capacidad motora y sensitiva anorrectal como son el tono basal del esfínter anal (determinado fundamentalmente por el esfínter anal interno), capacidad de máxima contracción voluntaria (determinada por el esfínter anal externo y músculo puborectal), sensibilidad rectal, identificación del reflejo rectoanal inhibitorio (inexistente en la enfermedad de Hirschsprung), valoración de la maniobra de Valsalva (normal contracción refleja) y valoración de la maniobra defecatoria (normal relajación). Estos datos conjugan actividad muscular e inervación sensitivomotora, siendo la continencia fecal y la defecación mecanismos complejos en los que se integran SNC, indemnidad o lesión muscular, plexo mientérico, actividad del nervio pudendo (derivado de S1-S3) y función medular⁸.

Las principales indicaciones de la manometría anorrectal son:

- el estudio de la incontinencia fecal (mayoritariamente en mujeres por lesión de origen obstétrico)
- Estreñimiento crónico por disfunción ano-rectal o Defecación disinérgica

- Enfermedad de Hirschsprung (megacolon congénito agangliónico)
- Valoración de cirugía del esfínter anal (fisura, hemorroides)
- Valoración funcional de pacientes intervenidos de cáncer de recto
- Dolor anorrectal funcional
- Evaluación objetiva de la eficacia de un tratamiento (ej: esfinteroplastia, aplicación de sustancias de relleno en la incontinencia).

El procedimiento no requiere limpieza colónica ni especial ayuno del paciente. En estudios de estreñimiento y en general, si no es posible definir la patología que motiva la manometría, se indica la aplicación de un enema de limpieza (240 ml es suficiente con un enema salino que no tiene contraindicaciones ni requiere receta médica). El paciente se coloca en decúbito lateral izquierdo con rodillas flexionadas a 90°.

La sonda que registra el perfil presivo tiene 4 luces dispuestas en el mismo corte, y sirve para medir el tono basal y la máxima contracción voluntaria. Una de las mayores críticas que recibe la manometría anorrectal es la dificultad en su estandarización y la definición de los valores de referencia, pues estos están determinados por la edad y sexo del paciente. En general el valor medio basal se sitúa en los 70-80 mmHg, reduciéndose a 60 mmHg en las mujeres mayores de 65 años. La contracción voluntaria debe conseguir al menos duplicar el valor basal del tono del esfínter. Para la valoración de la sensibilidad y el reflejo rectoanal inhibitorio se utiliza una sonda que tiene 6 luces y un balón incorporado en su extremo, sobre el que se aplica aire en volumen creciente desde a 10 cc hasta 100 cc. Se anota en qué momento el paciente experimenta la primera sensación de llenado (umbral sensitivo rectal, normalmente en 20-30 cc, lo perciben como ocupación o “ventoseo”) y cuando nota sensación defecatoria (transitoria o permanente, normal 60-70 cc; algunos grupos determinan más bien la sensación máxima tolerable).

Después se estudian la maniobra de valsalva o reflejo tusígeno (normal contracción refleja y si es eficiente o deficiente) y la maniobra defecatoria (con el balón rectal hinchado en un volumen perceptible por el paciente, se le invita a expulsarlo y debemos obtener una relajación, identificando disminución de la presión en los canales más externos y aumento en el canal rectal). La mayoría de los grupos acaba la técnica con una prueba expulsiva del balón rectal en condiciones de intimidad. Se prepara con una sonda vesical con un balón de 10 cm, sirve un simple preservativo adaptado, que se rellena con 100 cc de agua tibia y debe expulsarse en menos de 1 minuto (en wc en cuarto anexo a la sala de exploración siempre que sea posible).

En la siguiente tabla ([Tabla 4](#)) se recogen los valores normales utilizados por Mínguez y colaboradores (Hospital Clínico de Valencia), Ciriza y col (Hospital 12 de octubre) y Rao (Cleveland).

El tiempo considerado por el GEMD para la realización de la manometría anorrectal es de unos 80 minutos, 50 de ellos para

Tabla 4. Valores normalidad Manometría anorrectal.

| MANOMETRÍA ANORECTAL | Longitud canal anal | | Presión reposo | | Máxima contracción voluntaria | | Umbral sensitivo |
|----------------------|---------------------|--------------|----------------|-----------|-------------------------------|--------------|------------------|
| | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres | Hombres | Mujeres | Todos |
| Mínguez M | 3,4±0,6 | 2,9±0,3 | 88±28 | 71±15 | 226±75 | 139±30 | 23±9 |
| Ciriza C | 3,7±0,5 | 3,8±0,6 | 97±31 | 87±16 | 216±71 | 172±44 | 22±7 |
| Rao S | 4(3,8-4,2) | 3,6(3,4-3,8) | 72(64-80) | 65(56-74) | 193(175-211) | 143(124-162) | 20 |

la técnica y ejecución y otros 30 minutos para la interpretación del registro y elaboración del informe.

Biofeedback anorrectal

El biofeedback es un método de aprendizaje con fin terapéutico, por el que una actividad fisiológica se monitoriza en registro gráfico (habitualmente la propia manometría) y se comparte con el paciente para explicarle qué aspectos están alterados e intentar corregirlos. Sus dos indicaciones principales son la Incontinencia Fecal y la Defecación Disinérgica. En la primera se refuerzan los valores presivos obtenidos en la contracción voluntaria, y se combinan ejercicios de reconocimiento del llenado rectal con el balón seguidos de respuesta motora de cierre anal. En la defecación disinérgica, en la que de forma característica existe una contracción paradójica durante la maniobra defecatoria, se enseña al paciente la forma de obtener una relajación o al menos de evitar una anormal contracción.

El equipo que se utiliza es el mismo que el de la manometría anorrectal sin ningún requisito mayor, y puede aplicarse por fisioterapeutas, enfermos o médicos. Lo más importante es que el terapeuta tenga una adecuada formación especializada y que se establezca una buena relación con el paciente, que consiga motivación y confianza en el tratamiento. El principal inconveniente es la disponibilidad de tiempo y dotación de personal por parte de la mayoría de las Unidades de Motilidad.

Antes de indicar un biofeedback es muy importante haber realizado un correcto estudio del paciente, tanto de la función anorrectal como del hábito intestinal (ej. diarrea funcional subyacente, tratamiento del estreñimiento) para conseguir una buena adherencia al programa de rehabilitación y obtener mejores resultados. El tratamiento debe personalizarse y el número de sesiones es variable, con una media de 4 sesiones de unos 30-60 minutos de duración, en intervalos de 2-4 semanas según disponibilidad de la unidad. En la primera visita se establecen las bases de los ejercicios, se explica al paciente de forma básica la anatomía y fisiología de la zona anorrectal, y se indica la realización de ejercicios en su domicilio que son los que a medio plazo podrán conseguir si es posible los objetivos de la rehabilitación. En las visitas sucesivas el paciente debe traer completado el dietario que se le facilitó donde anota su evolución entre sesiones.

Bibliografía

1. G.Lacima, J.Serra, M. Mínguez y A. Accarino. "Tratado de Neurogastroenterología y Motilidad Digestiva del GEMD". Tomo 3. "Técnicas para el estudio de la función motora y sensorial del tubo digestivo".
2. Grupo Español de Motilidad Digestiva: www.gemd.org
3. Tiempos duración exploraciones: Dr Julio Pérez de la Serna en la web del GEMD <http://www.gemd.org/aspectospracticos/tiempoduracionexploraciones#amenu>
4. Pandolfino JE, Kahrilas PJ. "AGA Technical Review on the clinical use of Esophageal Manometry". *Gastroenterology* 2005; 128: 209-224.
5. Kessing BF, Weijenborg PW, Smout AJ, Hillenius S, Bredenoord AJ. Water-perfused esophageal high-resolution anometry: normal values and validation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014 Mar;306(6):G491-5. doi: 10.1152/ajpgi.00447.2013. Epub 2014 Jan 30 .
6. Sifrim D, Zerbib F Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut* 2012; 61: 1340-1354.
7. Kahrilas PJ, Boeckxstaen G, Smout AJPM. Management of the patient of incomplete response to PPI therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 June ; 27(3): 401-414
8. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead W et al. ACG Clinical Guideline: Management of benign anorectal disorders. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:1141-1157
9. Asociación Española de Gastroenterología: <http://www.aegastro.es/grupo-de-trabajo-trastornos-funcionales/articulos-de-interes-trastornos-funcionales>

NUEVO

VICTRELIS
(boceprevir)

TRIUNFE CON VICTRELIS

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



Bibliografía:

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

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

G1* = genotipo 1

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

ANEMIA

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

NEUTROPENIA

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

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

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

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

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

USO EN PACIENTES CON AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA PREVIA

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

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

MONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC

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

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

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

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

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

INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4

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

USO EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEREDITARIOS RAROS

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

EFFECTOS PROARRÍTMICOS

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

PLAQUETAS

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

OTROS HALLAZGOS DE LABORATORIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS EN LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIRUS HEPATITIS C

EXTRAHEPATIC MANIFESTATIONS IN CHRONIC HCV INFECTION

F.M. Jiménez-Macías¹, A. Correia-Varela-Almeida², A. Cabello-Fernández², M. Maraver-Zamora¹, M. Ramos-Lora¹

¹Unidad de Hepatología. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

²Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Huelva

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C no es solamente causante de morbi-mortalidad de origen hepático (hepatocarcinoma, cirrosis hepática y sus descompensaciones), sino que además es responsable de manifestaciones extrahepáticas distintas, dependiendo del órgano afectado y su grado de severidad.

El espectro clínico es amplio, desde manifestaciones cutáneas, neuropáticas y renales (púrpura, Raynaud, neuropatía e insuficiencia renal progresiva en la Crioglobulinemia mixta esencial, CME), que podría llevar a un paciente a tener que dializarse, así como oculares (síndrome de Sicca), metabólicas (resistencia insulínica y diabetes), con el consiguiente incremento del riesgo potencial de accidentes cardiovasculares (progresión de arterosclerosis, cardiopatía isquémica y accidentes cerebrovasculares). También se han asociado a una mayor incidencia de depresión, fatiga crónica, eventos que podrían ser responsables de bajas laborales y pérdida en la calidad de vida de estos pacientes.

Hay manifestaciones como la CME y el linfoma de células B, que en algunos casos pueden ser fatales y están estrechamente relacionadas con la infección, siendo clave su detección precoz y la instauración de tratamiento antiviral sólo o asociado a otras terapias (biológicas y/o quimioterápicas).

Antes sólo disponíamos de terapias antivirales basadas en interferón menos eficaces, con importantes efectos adversos y que, en algunos casos, limitaban su uso y podían exacerbar estos cuadros. Afortunadamente, desde 2015 disponemos de combinaciones antivirales de acción directa, que han aumentado las tasas de curación de forma muy significativa, con escasos efectos secundarios. Es previsible que estas nuevas terapias puedan cambiar la historia natural de estas manifestaciones.

Palabras clave: Hepatitis C, crioglobulinemia, linfoma, diabetes mellitus.

Keywords: Hepatitis C, cryoglobulinemia, lymphoma, diabetes mellitus.

Introducción

La hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) tiene una prevalencia en España de aproximadamente un 1,7%. Constituye un problema de salud mayor, ya que entre el 15-30% de los infectados crónicamente desarrollarán una cirrosis hepática en un plazo de 20 años y el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma es

CORRESPONDENCIA

Fernando Manuel Jiménez Macías
ferjimenez2@gmail.com

de un 2-4% anual, constituyendo una infección letal que genera una importante morbi-mortalidad, sin olvidar el importante consumo de recursos terapéuticos¹.

Las previsiones sobre el impacto sanitario que iba a tener esta infección en nuestro país antes de la llegada de los antivirales de acción directa (AAD) en la práctica clínica no eran nada halagüeñas. Si no se tomaban las medidas terapéuticas adecuadas, era previsible que en 2030, en España se produjera un incremento muy notable de la mortalidad: las descompensaciones en cirróticos VHC se incrementarían en un 60% y la incidencia de hepatocarcinoma en un 105%, lo que generaría un importante impacto epidemiológico en nuestra sanidad durante las próximas décadas.

Gracias a la llegada de los nuevos AAD, es previsible que éstos cambien la historia natural de estas complicaciones hepáticas². Ese era el objetivo del Plan Estratégico Nacional para el abordaje de la hepatitis C que se publicó en Mayo del 2015³. La introducción en práctica clínica de estos nuevos antivirales no solamente tendrían un efecto positivo sobre las complicaciones hepáticas, sino también sobre las manifestaciones extrahepáticas relacionadas con el VHC, que son responsables de una morbi-mortalidad sobreañadida nada despreciable en estos pacientes, a corto y largo plazo⁴.

En algunas ocasiones serán leves e infradiagnosticadas por su escasa repercusión clínica, desapareciendo en algunos casos sólo con tratamiento antiviral, sin embargo, en otros serán graves, progresivas y potencialmente mortales, tales como la crioglobulinemia mixta esencial y el linfoma no Hodking de células B, que obligarán al empleo de terapia antivirales, asociadas en algunos casos a tratamientos biológicos y/o inmunosupresor (Rituximab, Ciclofosfamida, plasmaféresis) y en otros al empleo de quimioterapia^{5, 6}. En el estudio REVEAL4, siguieron a 1095 sujetos con serología VHC (+) con 18541 controles no infectados durante 18 años y observaron que los infectados por VHC tenían no solamente una mayor mortalidad por causas hepáticas (Hazard ratio; HR 12.4), sino también por causas extrahepáticas (HR 1.35), destacando las causas circulatorias (HR 1.5) y renales (glomerulonefritis y síndrome nefrótico) con HR 2.8. De hecho, mientras la tasa de mortalidad acumulada por causas extrahepáticas en seronegativos era de sólo un 12.2%, en los infectados era de un 19.8%.

La mayoría de las publicaciones sobre terapias empleadas para tratar manifestaciones extrahepáticas están basadas en la combinación interferón estándar o pegilado asociado a Ribavirina, siendo muy escasos los manuscritos publicados con terapias antivirales libres de interferón, probablemente por su reciente autorización y la dificultad para la obtención de series de casos.

Recientemente han comenzado a publicarse las primeras series con patologías extrahepáticas tratadas con AAD. Entre ellas destacamos la revisión de Dammacco publicada en 2013⁵, y algunas series aisladas de casos que versan sobre crioglobulinemia mixta esencial⁷⁻⁹ y linfoma. Uno de ellos incluyó 23 pacientes con CME tratados con inhibidores de proteasa 1ª generación (Boceprevir o Telaprevir) asociado a interferón pegilado + Ribavirina, obteniéndose una tasa de remisión clínica completa del 56%. Sin

embargo, en un 37% la terapia tuvo que ser suspendida por efectos adversos⁷.

También destacamos el estudio francés VASCUVALDIC, que está pendiente de publicación, en el que incluyeron 24 pacientes con CME tratados con Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas, alcanzando una tasa de remisión clínica completa del 87.5%⁸, así como otra serie que incluyó a 12 pacientes con CME tratados con Sofosbuvir asociado a Simeprevir o Ribavirina y que, habían fracasado a terapias previas con interferón. Se obtuvo una tasa de respuesta virológica sostenida (RVS) de un 83%, asociado además a una mejoría de la función renal⁹.

A continuación, exponemos las manifestaciones extrahepáticas más relevantes que se han asociado a infección crónica por VHC (Tabla 1).

| Tabla 1. Manifestaciones extrahepáticas asociadas hepatitis crónica por virus C | |
|---|---|
| Órgano afectado | Manifestaciones |
| Hematológica | Crioglobulinemia mixta esencial Linfoma no Hodking de células B Gammopatía monoclonal Trombocitopenia idiopática |
| Endocrinológica | Resistencia insulínica Diabetes mellitus tipo II Disfunción tiroidea (hipo/hipertiroidismo) |
| Renal | Glomerulonefritis mensangioproliferativa Glomerulonefritis 2ª a crioglobulinemia |
| Dermatológica | Porfiria cutánea tarda Púrpura leucocitoclástica (vasculitis) Eritema necrolítico acral Liquen plano |
| Salival | Síndrome de Sicca |
| Digestiva | Panarteritis nodosa |
| Ocular | Úlcera corneal de Mooren Queratitis ulcerativa |
| Neurológica | Neuropatía periférica Mononeuritis múltiple Accidente cerebrovascular |
| Psico-cognitivo | Síndrome de fatiga crónica Síndrome depresivo Disfunción cognitiva Insomnio |
| Articular | Artralgias Síndrome fibromiálgico Enfermedad de Raynaud |
| Cardiológica | Cardiopatía isquémica Disfunción miocárdica |
| Autoinmune | Autoanticuerpos (nucleares, tiroideos) Factor reumatoide |

Manifestaciones extrahepáticas asociadas a infección por VHC

Crioglobulinemia Mixta Esencial tipo II (CME)

Se trata de un trastorno linfoproliferativo de tipo autoinmune. Más del 90% de las CME tienen lugar en pacientes infectados por VHC y aproximadamente entre un 25-50% de los pacientes infectados tienen crioglobulinas séricas (+). Se produce por depósito de inmunocomplejos subendoteliales, compuesto por factores del complemento (C3 y C4), responsable de la hipocomplementemia característica de estos pacientes, presencia de factor reumatoide y proteína del core del VHC, que se adhieren al endotelio vascular de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre.

Son pacientes con picos monoclonales de IgMκ, asociados a IgG policlonal. Se caracteriza por una triada clásica, que está basada en los 3 criterios diagnósticos mayores propuestos para CME: 1) serológicos: presencia de crioglobulinas séricas (1-4%), que son anticuerpos que precipitan con el frío, a 4°C, generalmente con reducción de la fracción 4 del complemento en suero, 2) clínicos: púrpura palpable (18-33% casos), generalmente en miembros inferiores, que puede dejar zonas hiperpigmentadas (Figura 1) y, 3) anatomo-patológicos: vasculitis leucocitoclástica. Por ello, para el diagnóstico de crioglobulinas debemos conservar las muestras a 4°C durante 1 semana (presencia de crioprecipitado), que se disuelve al recalentar a 37°C.

Entre los criterios diagnósticos menores se encuentran: la presencia de hepatitis crónica, serología VHC (+), infiltrado clonal de linfocitos B en hígado o médula ósea, la presencia de glomerulonefritis membranoproliferativa con depósitos glomerulares subendoteliales de proteínas en pacientes que debutan con proteinuria, hematuria microscópica (27% casos), neuropatía periférica sensitiva o mixta distal (11-30%), úlceras cutáneas, factor reumatoide (+). La biopsia del nervio suele mostrar



Figura 1 Púrpura leucocitoclástica en miembros inferiores en pacientes con hepatitis crónica por VHC y crioglobulinemia mixta esencial.

Púrpura leucocitoclástica en miembros inferiores en pacientes con hepatitis crónica por VHC y crioglobulinemia mixta esencial.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de la Crioglobulinemia mixta esencial.

| Criterios | Mayores | Menores |
|--|--|---|
| Serológicos | Crioglobulinas mixta (+) Complemento 4 bajo | Factor reumatoide (+) Virus hepatitis C (+) Virus hepatitis B (+) |
| Anatomo-patológicos | Vasculitis leucocitoclástica | Infiltrado clonal de células B (médula ósea o hígado) |
| Clínicos | Púrpura | Hepatitis crónica Glomerulonefritis membranoproliferativa Neuropatía periférica Úlceras cutáneas |
| Diagnóstico firme: | | |
| 1) presencia de los 3 criterios diagnósticos mayores. 2) presencia de crioglobulinas +/- C4 bajo + 2 criterios menores clínicos + 2 criterios menores serológicos/anatomo-patológicos | | |
| Deben haberse excluido causas secundarias (infecciones, neoplasias, etc.) | | |

daño axonal con infiltración vasculítica epineural y microangiopatía endoneural.

Existirá un diagnóstico firme de CME cuando el paciente presente los 3 criterios diagnósticos mayores, o bien, si además de presentar el criterio mayor de crioglobulinemia (+) asociado o no a hipocomplementemia C4, presenta al menos 2 criterios diagnósticos clínicos menores y 2 criterios diagnósticos serológicos/anatomo-patológicos menores¹⁰ (Tabla 2). Las biopsias de las lesiones cutáneas mostrarán vasculitis de pequeños vasos con presencia de inmunocomplejos y un denso infiltrado inflamatorio mononuclear en las paredes vasculares.

El espectro clínico de la CME puede variar, dependiendo de los pacientes: desde manifestaciones cutáneas (fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, gangrena digital), renales (hipertensión arterial, glomerulonefritis, síndrome nefrótico, hematuria microscópica, insuficiencia renal), articular (artralgias 35-54%, mialgias, astenia, artritis no erosiva, que generalmente afecta a las articulaciones interfalángicas proximales, las metacarpofalángicas, rodillas y caderas), neurológicas (mononeuritis múltiple, trastornos cognitivos), pulmonar (alveolitis hemorrágica, fibrosis pulmonar intersticial), digestiva (vasculitis isquémica gastrointestinal), cardiológica (cardiomiopatía), osteoesclerosis, oculo-bucal (síndrome de Sicca, 10-25%), fatiga crónica (50%), etc.⁵.

Se trata de pacientes con mayor riesgo de infecciones y con potencial riesgo de desarrollar linfomas no Hodgkin de células B (LNHB). Un 10-15% de las CME terminarán por desarrollarlo, ya que tienen un riesgo 35 veces mayor que la población general (Agnello, 1992). Ésto se debe al estímulo antigénico crónico al que se ve sometido el sistema inmunitario, favoreciendo la expansión clonal de linfocitos B, con inhibición de la apoptosis (activación de Bcl-2) y participación de la proteína viral E2 (Zignego 2002; Flint 2000).

Ya en 2001, Cacoub demostró una mayor predisposición para el desarrollo de crioglobulinas en sujetos infectados con antígeno mayor de histocompatibilidad DR11 (HLA-DR11) y recientemente se han encontrado otros genes como el NOTCH4, HLA-DRB1 y HLA-DQA1¹¹.

El tratamiento antiviral puede ser suficiente para conseguir la remisión completa o al menos parcial en pacientes asintomáticos o con cuadros leves de CME sin repercusión orgánica (25-30% casos). Éstos serían sujetos con crioglobulinas (+), caracterizados por artralgias ocasionales, proteinuria o hematuria microscópica leve sin insuficiencia renal. En otros casos con púrpura cutánea más extensa, pueden precisar además del tratamiento antiviral, tratamiento esteroideo (40-45% casos).

Sin embargo, pueden presentarse algunos casos con afectación orgánica más severa (insuficiencia renal, neuropatía periférica, púrpura extensa) que precisan tratamiento biológico con Rituximab, asociado en ocasiones a tratamiento esteroideo intravenoso y plasmaféresis. La obtención de la respuesta virológica sostenida (RVS) en estos pacientes generalmente permite la desaparición de las crioglobulinas, la proteinuria, así como mejoría del filtrado glomerular (FG) y la normalización de los factores de complemento (C4). En algunos casos, puede quedar sin resolverse tras el tratamiento antiviral la neuropatía o cierto grado de insuficiencia renal. Por otro lado, la recidiva viral puede asociarse a reaparición del criocrito, nuevo descenso del C4 y la recurrencia de la vasculitis.

Si revisamos la bibliografía publicada sobre los tratamientos empleados en pacientes infectados por VHC y CME, destacamos 4 publicaciones durante el periodo comprendido desde 1999 a 2003 con series pequeñas de pacientes (n=8-27 pacientes), que fueron tratados con interferón estándar asociados generalmente a Ribavirina durante un periodo de tiempo variable que podía variar de 6 a 56 meses, con tasas medias de RVS inferiores en 3 de ellos al 50% (Calleja 1999; Zuckerman 2000; Cacoub 2002 y Mazzaro 2003). Las tasas de remisión, al menos parcial, de las manifestaciones cutáneas y neurológicas estaban en aproximadamente un 60%, siendo algo menor la respuesta renal (33%).

A partir del 2004 aparecen los estudios con interferón pegilado + Ribavirina durante 6-18 meses, dependiendo del estudio y genotipo viral, con el consiguiente incremento en las tasas de curación (44-70%: Alric 2004; Mazzaro 2005; Cacoub 2005; Sandoun 2006 y Mazzaro 2011). Con esta terapia antiviral se consiguieron mejorar las tasas de remisión, al menos parcial, de las manifestaciones extrahepáticas, que rondaba el 80%.

Entre 2010 y 2012 aparecen 3 estudios que asocian a la biterapia con interferón pegilado, el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (Rituximab): Dammacco 2010; Saadoun 2010 y De Vita 2012, mejorando la probabilidad de alcanzar una remisión clínica más precoz (54% con Rituximab frente a un 33% sin él a los 12 meses de terapia), sobre todo cuando había afectación renal, al permitir mejorar las tasas de aclaramiento de crioglobulinemia¹².

A partir del 2011, con la llegada de los inhibidores de proteasa de 1º generación (Boceprevir o Telaprevir) se mejoraron los resultados. Destacamos 2 estudios. En 2014 se publicó un estudio con 22 pacientes con CME tratados con triple terapia con Boceprevir, desapareciendo el criocrito en un 86%, con unas tasas más bajas de RVS que en aquellos que eran tratados por otras causas¹³. En 2015 el estudio de Sandoun D et al, que incluyó a 30 pacientes con CME, permitió alcanzar tanto la RVS como la remisión clínica completa en un 67% pacientes en la semana 72, normalizándose en ellos el complemento y desapareciendo las crioglobulinas. Se observaron mejores tasas de remisión en aquellos que debutaron con púrpura. Los acontecimientos adversos fueron la anemia y obligó al empleo de Epoetina y transfusiones sanguíneas¹⁴.

En 2014 se publicó la primera serie de 3 casos con CME con interferón pegilado + Ribavirina + AAD de 2º generación (Sofosbuvir). Aunque no informaron de cuáles fueron las tasas de curación, en 2 de ellos desapareció el criocrito y negativizó el virus a las 4-6 semanas, no presentando remisión de la neuropatía que presentaban. El paciente restante no llegó a negativizar las crioglobulinas¹⁵. Se han descrito también casos de empeoramiento de neuropatía periférica, nefropatía y úlceras cutáneas con combinaciones que incluían interferón¹⁶.

También se ha comunicado casos aislados de CME tratados con triple terapia con interferón pegilado + Ribavirina + Boceprevir + Rituximab con RVS y remisión clínica completa (púrpura, artritis, desaparición criocrito y normalización C4)¹⁷. Se han descrito casos en los que, a pesar de haber alcanzado la curación virológica, la vasculitis crioglobulinémica recidivaba posteriormente.

Las combinaciones basadas en combinaciones con sólo AAD comenzaron a estar disponibles en España a partir de Marzo del 2015, lo que ha retrasado la aparición de publicaciones que incluyeran pacientes con manifestaciones extrahepáticas tratados exclusivamente con AAD. Entre ellas destacamos dos manuscritos aceptados en Octubre de 2015, uno de ellos ya publicado en *Hepatology* en 2016⁹ y otro es el estudio francés *Vasculadic*⁸.

En el primero se incluyeron 12 pacientes, de los cuales 6 de ellos habían fracasado a terapia antiviral basada en interferón. La tasa de cirróticos era del 50%. La mayoría eran genotipo 1a y las combinaciones de AAD empleadas 9 fueron Sofosbuvir + Simeprevir (12 semanas) en 8 pacientes (67%) y Sofosbuvir + Ribavirina (12 o 24 semanas) en el resto. Estaban diagnosticados de CME desde hacía 5 años de media, presentando insuficiencia renal 7 de ellos (58%), de los cuales sólo uno tenía un FG<30 mililitro/hora (ml/h). La mitad de ellos tenía artralgias y púrpura y la neuropatía estaba presente sólo en 4 (33%). El 90% tenía factor reumatoide (+). Sólo 4 pacientes precisaron Rituximab, además de la terapia antiviral. La tasa de RVS fue del 83%. De los 7 pacientes con insuficiencia renal, 4 de ellos normalizó sus cifras de creatinina, no empeorando en ningún caso. En 3 de ellos mejoró la tasa de FG, quedándose estable durante el tratamiento en el resto. La proteinuria mejoró en algunos pacientes y desapareció el criocrito en la mayoría de los pacientes. Además tuvieron una magnífica tolerancia, incluso en el paciente tratado con FG< 30 ml/h (Sofosbuvir + Simeprevir 12 semanas). Sólo destacamos la aparición de hiperpotasemia, anemia significativa (2/4 tratados con Ribavirina), insomnio (3/12) e infección (2/12)⁹.

El estudio francés Vasculvaldic incluyó 24 pacientes con CME que fueron también tratados con combinaciones de AAD libre de interferón (Sofosbuvir + Ribavirina durante 24 semanas). La mitad de ellos eran genotipo 1 y un 25% eran genotipos 3. La tasa de cirróticos era del 50%. 4/24 pacientes precisaron Rituximab, además del tratamiento antiviral (1 infusión semanal durante el 1º mes de 375 mg/m²), mientras que uno de ellos precisó además ciclofosfamida y 3 de ellos precisaron plasmaféresis. El 67% debutaron con púrpura y neuropatía periférica, siendo similar el porcentaje de artralgias (58%), siendo menos frecuente la presencia de glomerulopatía (21%) y úlceras cutáneas (12%). La mayoría de ellos (17/24; 70%) había alcanzado la remisión clínica completa a las 12 semanas, aunque algunos lo consiguieron tras 20 semanas de terapia antiviral (remisión completa en 87.5% y parcial en el resto). La púrpura, artralgias y úlceras cutáneas desaparecieron en todos ellos. Mejoró la función renal en 4/5 pacientes (80%). Se produjo un descenso significativo del criocrito, desapareciendo sólo en el 46% y el factor 4 del complemento se incrementó en todos los pacientes al finalizar la terapia. La calidad de vida mejoró en el test SF-36 y la puntuación en test mental. Las tasas de RVS fueron del 74%, siendo los efectos 2º más relevantes (anemia, insomnio y fatiga en torno al 25% e infección 17%), aunque hubo 2 casos con edad > 80 años que presentaron acontecimientos adversos graves (uno por psicosis y otro por neumonía mortal en paciente con LNHB sin afectación renal).

En base a todo ello, proponemos el siguiente esquema terapéutico para pacientes con CME, dependiendo de la gravedad: a) CME leve o moderada (púrpura, artralgia y/o polineuropatía): sólo tratamiento antiviral libre de interferón según genotipo viral; b) CME con afectación severa (insuficiencia renal progresiva, mononeuritis múltiple y/o úlceras cutáneas): Rituximab + tratamiento antiviral libre de interferón en genotipo 1 y 4, mientras que para el resto de genotipos interferón pegilado + Ribavirina con dosis ajustadas a la función renal; c) CME severa con riesgo vital (nefritis rápidamente progresiva, afectación digestiva y/o pulmonar): administrar primero esteroides intravenosos, plasmaféresis, ciclofosfamida y/o Rituximab, seguido tras estabilización del paciente en UCI, de tratamiento antiviral libre de interferón¹⁸.

Linfoma no Hodking de células B (LNHB)

La infección por VHC se ha asociado a LNHB de distinta estirpe (difuso de células grandes, de la zona marginal, linfoplasmocítico, esplénico con linfocitos vellosos y extranodal de la zona marginal). Destacamos el meta-análisis que incluyó 48 estudios, concluyéndose que la prevalencia de LNHB era de un 15%, mucho mayor que la encontrada en la población general (<2%)¹⁹.

Esta asociación también se puso de manifiesto en el estudio realizado por Giordano TP et al en 2007, en el que se estimaba que el riesgo de desarrollar LNHB en pacientes infectados por VHC se incrementaba respecto a los no infectados en un 28% (hazard ratio, HR de 1,28), encontrándose también incrementado el riesgo de desarrollar Macroglobulinemia de Waldenström (HR 2.76) y CME (HR 3.98)²⁰. Esta última asociación se ha confirmado en estudios previos, pudiendo constituir en algunos casos un estado preneoplásico para el desarrollo futuro de LNHB, que podría estar favorecido por la presencia de la translocación t (14; 18) (Zignego AL et al 2000).

La obtención de la RVS se asoció a una reducción significativa del riesgo de desarrollar LNHB, tal como se demostró en el estudio de Kawamura Y, publicado en 2007, en el que 2708 pacientes con hepatitis crónica por VHC (HCC) fueron tratados con terapia antiviral basada en interferón. Se observó como el riesgo de desarrollar LNHB iba aumentando de forma progresiva en los pacientes que no habían obtenido la curación virológica conforme pasaban los años, siendo a los 15 años de un 2,6% en aquellos que no habían alcanzado la RVS frente a un 0% en los que sí alcanzaron la curación, ejerciendo la terapia antiviral un efecto protector en éstos últimos (HR 0.13)²¹. De forma aislada también se ha comunicado regresiones de linfomas tras recibir tratamiento antiviral.

Entre los recursos terapéuticos empleados en pacientes diagnosticados de LNHB infectados por VHC, se encuentra el trasplante de células hematopoyéticas (TCH), en el que una terapia antiviral basada en interferón, no sería deseable, debido a su escasa seguridad, los potenciales efectos negativos inmunomoduladores, sin olvidar el riesgo potencial de rechazo del injerto, lo que contrasta con la seguridad y alta eficacia de los AAD, incluso en pacientes ya trasplantados, tal como se puso de manifiesto en un estudio publicado recientemente²².

En él, durante 6 años se incluyeron 434 pacientes con infección por VHC. El 27% de ellos recibieron un TCH, generalmente autólogo: la mayoría eran linfomas difusos de células grandes (LDCG; 82%), linfoma de células del manto (12%) y linfoma folicular (6%). Predominaban los genotipo 1 (78%) seguido del 2 (25%). Un 14% eran cirróticos y un 57% precisaron quimioterapia post-trasplante. La evolución a cirrosis hepática fue menor en aquellos que fueron tratados con antivirales (sólo 5% frente al 21% de los que no fueron tratados).

Cuarenta sujetos fueron sometidos a un TCH, y además recibieron un tratamiento antiviral, el cual podía ser administrado, a criterio del hepatólogo antes o después del TCH. Veinticinco de ellos fueron tratados con interferón pegilado (IFNpeg) + ribavirina (76% antes del trasplante; n=19) y sólo 6 de ellos tras TCH. Los 15 restantes fueron tratados sólo con AAD, tras ser trasplantados (6 con Sofosbuvir + IFNpeg + Ribavirina; 2 con Sofosbuvir + Simeprevir; 5 con Ledispavir + Sofosbuvir, y sólo 1 con IFNpeg + Ribavirina + Sofosbuvir).

Sólo hubo que suspender el tratamiento antiviral por acontecimientos adversos en el subgrupo tratado con IFNpeg (33%), quienes tuvieron una peor tasa de RVS (33%), mientras que todos los regímenes libres de IFN llegaron a término, con una tasa de curación del 85%. Además, las tasas de supervivencia a los 5 años de someterse al TCH fue superior en el subgrupo tratado con antivirales (77%) frente a aquellos que no eran tratados (36%), con una p<0.005.

Porfiria cutánea tarda

Se debe a una reducción de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa. Este déficit puede ser esporádico o autosómico dominante. Su prevalencia tiene variabilidad geográfica, siendo aproximadamente de un 50%²³. Se produce una afectación cutánea por fotosensibilidad con un espectro clínico variado, caracterizado por fragilidad y eritema cutáneo, vesículas



Figura 2
Lesiones cutáneas en paciente infectado por VHC y porfiria cutánea tarda.

y bullas, que pueden hacerse hemorrágicas, pudiendo dejar áreas cutáneas hiperpigmentadas con hirsutismo (Figura 2).

Desencadenantes como el consumo de alcohol, estrógenos (anticonceptivos), sobrecarga férrica deben ser evitados. Estos pacientes presentan niveles elevados de uroporfirina en orina y debe hacerse cribado de VHC y de hemocromatosis. Se deberán tratar con antivirales en caso de infección, ya que generalmente llevan a la remisión clínica, asociado en algunos casos a flebotomías.

Liquen plano

Erupción cutánea recidivante caracterizada por pápulas pruriginosas, violáceas, que pueden afectar a la piel (brazo, tronco), cuero cabelludo, mucosa yugal o genital, así como uñas. La biopsia hepática muestra un infiltrado linfocítico. La prevalencia de infección por VHC es cercana al 30% y se han descrito casos de empeoramiento clínico al ser tratados con interferón, por lo que deberían ser tratados con AAD (Figura 3).

Eritema necrolítico acral

Manifestación cutánea tipo psoriásica, pruriginosa, en forma de placas hiperpigmentadas o eritematosas, bien delimitadas, que pueden estar erosionadas. Generalmente afecta manos o pies. Si se asocia a infección por VHC puede ser tratada, además de antivirales con sulfato de zinc o esteroides tópicos (Figura 4).

Trastornos tiroideos

El hipotiroidismo es la manifestación tiroidea más frecuente hallada en la hepatitis crónica por VHC (13%). Un 25-40% de estos pacientes tienen títulos positivos de anticuerpos anti-tiroideos. Se han descrito tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves asociada a VHC. Suele afectar más a mujeres. Se ha hallado positividad a nivel del tejido tiroideo del CD-81, que actuaría como receptor para la entrada viral en la célula tiroidea. También en la patogenia de estas manifestaciones parece estar implicada la quimioquina CXCL10, que parece estar sobreexpresada en los



Figura 3
Liquen plano en mucosa yugal en paciente infectado por VHC.



Figura 4
Eritema necrolítico acral en paciente con hepatitis C.

tirocitos. El tratamiento con interferón puede ser responsable del desarrollo de patología tiroidea, evento que podríamos obviar con el empleo de los nuevos antivirales.

Síndrome de Sicca y otros trastornos oculares

Un 50% de los pacientes infectados por VHC pueden tener un síndrome seco de afectación oculo-salivar, como consecuencia de una sialoadenitis crónica linfocítica. Se caracteriza por la presencia de xerostomía, xeroftalmia, así como el desarrollo de queratitis punctata. A diferencia de los pacientes con viremia negativa (síndrome de Sjögren típico), los anticuerpos anti-síndrome de Sjögren A y B (SSA o SSB) suelen ser negativos y se han descrito casos asociados a CME.

También la infección por VHC se ha asociado al desarrollo de úlceras corneales de Mooren, episcleritis, retinopatía y vasculitis retiniana.

Resistencia insulínica y diabetes mellitus

La hepatitis crónica por VHC se ha asociado con un incremento de la resistencia insulínica y diabetes mellitus. Esto se puso de manifiesto en el estudio Virahep-C, en el que trataron a 341 pacientes con genotipo 1 y resistencia insulínica (índice HOMA-IR > 2) con IFNpeg + Ribavirina, y observaron como aquellos que alcanzaron la RVS mejoraban este índice, algo que no ocurría en aquellos que no se curaban²⁴. De hecho, la obtención de la RVS en pacientes infectados por VHC previene la aparición de resistencia insulínica y previsiblemente el desarrollo futuro de una posible diabetes mellitus²⁵.

También destacamos estudios que incluyeron población diabética infectada por VHC, en los que la terapia antiviral basada en IFNpeg puede incluso llevar a la reducción de la mortalidad por insuficiencia renal, accidentes cerebrovasculares y eventos cardiovasculares en este colectivo^{26, 27}.

Trastornos cardiovasculares

El VHC se ha asociado a un incremento del riesgo del desarrollo de placas arteroscleróticas carotídeas, así como al desarrollo de engrosamiento de la íntima carotídea. Esta asociación se puso especialmente de manifiesto en pacientes infectados con un grado de fibrosis severo (F3-F4) con una edad igual o inferior a 55 años, cuando lo comparábamos con aquellos con menor grado de fibrosis hepática (F0-F2; $p=0.008$). Estas diferencias no se objetivaron en mayores de 55 años²⁸.

Se ha postulado la posibilidad de que el propio VHC pueda ser responsable directo de la formación de placas arteroscleróticas carotídeas, al evidenciarse RNA del VHC en las mismas²⁹, e indirecto, al ser responsable de la liberación de citoquinas proaterogénicas, que pudieran predisponer a episodios de accidentes cerebrovasculares y coronarios agudos³⁰. El estudio REVEAL4 puso de manifiesto como los pacientes con viremia positiva presentaban un incremento mayor de la mortalidad por diabetes (49%), eventos cardiovasculares (50%) e insuficiencia renal progresiva (17%) en este colectivo, frente a aquellos pacientes no infectados.

Otro estudio mostró una mayor incidencia de defectos de perfusión miocárdica en pacientes infectados por VHC sometidos a gammagrafía cardiaca con Talio-201, los cuales mejoraban en aquellos pacientes que alcanzaban la curación virológica, algo que no ocurría en aquellos con recidiva³¹.

Trastornos reumatológicos y autoinmunidad

No es infrecuente en estos pacientes la positividad de factor reumatoide, pudiéndose ser empleado para el diagnóstico diferencial frente a la artritis reumatoide, la presencia del anticuerpos frente al péptido anticíclico citrulinado³², que más típico de los pacientes con artritis reumatoide, siendo un anticuerpo que generalmente es negativo en pacientes infectados por VHC.

No es infrecuente la presencia de anticuerpos antinucleares (17-41%), anti-músculo liso (9-40%), anticardiolipina (20-27%)³³.

Trastornos neurocognitivos y psiquiátricos

El síndrome de fatiga crónica y la depresión son trastornos neurocognitivos que han sido asociados a la infección crónica por VHC, y cuya prevalencia puede alcanzar hasta un 50%. En su patogenia parecen estar implicadas alteraciones de la vía serotoninérgica y dopaminérgica. Los pacientes con genotipo 3 se ha visto que tienen un mayor riesgo de depresión³⁴. Se trata de síndromes que pueden causar un impacto importante en la calidad de vida de los pacientes infectados, así como un aumento en las tasas de absentismo laboral en este colectivo.

El síndrome de fatiga crónica es más frecuente en mujeres con edad más avanzada y se han hallado alteraciones de los neurotransmisores a nivel del sistema de activación reticular ascendente, sistema límbico, globus pálido y putamen³⁵. También se han descrito casos aislados de leucoencefalitis asociada a infección por VHC y se ha demostrado que el VHC tiene capacidad replicativa en las células endoteliales de la microvascularización cerebral³⁶. La proteína del core del VHC podría estar implicada en la neurotoxicidad que sufre algunos pacientes por afectación a nivel de la microglía y astrocitos, que podría estar mediada por la activación de los receptores Toll-like tipo 2³⁷.

Conclusiones

El VHC no sólo genera morbimortalidad afectando al hígado, sino que es responsable de enfermedades extrahepáticas potencialmente letales como linfoma de células B, crioglobulinemia mixta esencial y enfermedad renal progresiva.

La mayor potencia antiviral de combinaciones de AAD, asociado a su baja tasas de efectos secundarios, buena tolerancia, asociado a su corta duración (8-12 semanas generalmente), probablemente cambiarán en mayor o menor medida la historia natural de estas patológicas extrahepáticas.

El VHC se ha asociado al desarrollo de resistencia insulínica y diabetes mellitus, lo que podría aumentar la morbimortalidad a largo plazo cardiovascular (aumento de accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, nefropatía diabética). Tampoco podemos olvidar que síndromes tan dispares y heterogéneos como manifestaciones articulares, parestesias, fatiga crónica, depresión pueden ser motivos de consulta cada vez más frecuentes en pacientes infectados por el VHC y podrían ser en un futuro indicaciones potenciales firmes de tratamiento antiviral, independientemente del grado de fibrosis hepática.

Sería recomendable la puesta en marcha de campañas de cribado e información sobre las diferentes manifestaciones extrahepáticas relacionadas con la infección por el VHC en los dispositivos de atención primaria, con objeto de optimizar la detección precoz de esta infección en fases más precoces, favoreciendo así, una participación más activa de los médicos de familia en las futuras estrategias que vayan a estar encaminadas a la erradicación del reservorio viral.

En pacientes infectados por VHC sería recomendable monitorizar periódicamente el nivel de creatinina y el filtrado

glomerular. En caso de deterioro de estos parámetros sería conveniente detectar la presencia de proteinuria en orina 24 horas, y si resultara patológico, hacer cribado de crioglobulinas plasmáticas, especialmente si se asocian a parestesias o artralgias.

Por otra parte, sería recomendable que en pacientes no diabéticos VHC (+) con glucemias basales en ayunas border-line (entre 105-115 mg/dl), se solicitara el HOMA para el cribado de la resistencia insulínica.

Bibliografía

1. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. Disponible en: <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/en/>
2. Razavi H, Waked I, Sarrazin C, Myers RP, Idilman R, Calinas F, et al. J Viral Hepat. 2014 May; 21 Suppl 1:34-59.
3. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (Accessed May 2015, at: http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf.)
4. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, You SL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis. 2012 Aug 15; 206(4):469-77.
5. Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. N Engl J Med. 2013 Sep 12; 369(11):1035-45.
6. Negro F, Forton D, Craxi A, Sulkowski MS, Feld JJ, Manns MP. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2015 Nov; 149(6):1345-60.
7. Saadoun D, Resche RM, Thibault V, Longuet M, Pol S, Blanc F, et al. Peg-IFN [alpha]/ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24. Annals Rheum Dis 2014; 73(5):831-837.
8. Saadoun D, Thibault V, Si Ahmed SN, Alric L, Mallet M, Guillaud C. Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis: VASCUVALDIC study. Ann Rheum Dis. Publish Ahead of Print. November 2015.
9. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. Hepatology. 2016 Feb; 63(2):408-17.
10. Iannuzzella F, Vaglio A, Garini G. Management of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. Am J Med. 2010 May; 123(5):400-8.
11. Zignego AL, Wojcik GL, Cacoub P, Visentini M, Casato M, Mangia A, et al. Genome-wide association study of hepatitis C virus- and cryoglobulin-related vasculitis. Genes Immun. 2014 Oct; 15(7):500-5.
12. Dammacco F, Tucci FA, Lauletta G, Gatti P, de Re V, Conteduca V, et al. Pegylated interferon-, ribavirin, and rituximab combined therapy of hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia: a long-term study. Blood. 2010; 116(3):343-353.
13. Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, Urraro T, Boldrini B, Fognani E, et al. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. Dig Liver Dis. 2014 Sep; 46(9):833-7.
14. Saadoun D, Resche Rigon M, Pol S, Thibault V, Blanc F, Pialoux G, et al. PegIFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. J Hepatol. 2015 Jan; 62(1):24-30.
15. Stine JG, Cornella S, Shah, Neeral LS. Treatment of chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with new protease inhibitor, sofosbuvir. Ann Rheum Dis 2014; 73(10): e64.
16. Alric L, Plaisier E, Thébaud S, Péron JM, Rostaing L, Pourrat J, et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney Dis. 2004 Apr; 43(4):617-23.
17. Urraro T, Gragnani L, Piluso A, Fabbrizzi A, Monti M, Fognani E, et al. Combined treatment with antiviral therapy and rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia: review of the literature and report of a case using direct antiviral agents-based antihepatitis C virus therapy. Case Reports Immunol. 2015; 2015:816424.
18. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. Lupus. 2015 Apr; 24(4-5):469-82.
19. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2003 Dec; 125(6):1723-32.
20. Giordano TP, Henderson L, Landgren O, Chiao EY, Kramer JR, El-Serag H, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma and lymphoproliferative precursor diseases in US veterans with hepatitis C virus. JAMA. 2007 May 9; 297(18):2010-7.
21. Kawamura Y, Ikeda K, Arase Y, Yatsuji H, Sezaki H, Hosaka T, et al. Viral elimination reduces incidence of malignant lymphoma in patients with hepatitis C. Am J Med 2007 Dec; 120(12):1034-41.
22. Kyvernitakis A, Mahale P, Popat UR, Jiang Y, Hosry J, Champlin RE, et al. Hepatitis C virus infection in patients undergoing hematopoietic cell transplantation in the era of direct-acting antiviral agents. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22: 717-722.
23. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. J Hepatol 2003; 39: 620-7.
24. Conjeevaram HS, Wahed AS, Afdhal N, Howell CD, Everhart JE, Hoofnagle JH. Changes in insulin sensitivity and body weight during and after peginterferon and ribavirin therapy for hepatitis C. Gastroenterology 2011; 140: 469-77.

25. Aghemo A, Prati GM, Rumi MG, Soffredini R, D'Ambrosio R, Orsi E, et al. Sustained virological response prevents the development of insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2012; 56: 1681-7.
26. Hsu YC, Lin JT, Ho HJ, Kao YH, Huang YT, Hsiao NW, et al. Antiviral treatment for hepatitis C virus infection is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in diabetic patients. *Hepatology* 2014; 59: 1293-302.
27. Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014; 46 Suppl 5: S165-73.
28. Petta S, Torres D, Fazio G, Cammà C, Cabibi D, Di Marco V, et al. Carotid atherosclerosis and chronic hepatitis C: a prospective study of risk associations. *Hepatology* 2012; 55: 1317-23.
29. Boddi M, Abbate R, Chellini B, Giusti B, Giannini C, Pratesi G, et al. Hepatitis C virus RNA localization in human carotid plaques. *J Clin Virol* 2010; 47: 72-5.
30. Adinolfi LE, Zampino R, Restivo L, Lonardo A, Guerrero B, Marrone A, et al. Chronic hepatitis C virus infection and atherosclerosis: clinical impact and mechanisms. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 3410-7.
31. Maruyama S, Koda M, Oyake N, Sato H, Fujii Y, Horie Y, et al. Myocardial injury in patients with chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2013; 58: 11-5.
32. Sène D, Ghillani-Dalbin P, Limal N, Thibault V, van Boekel T, Piette JC, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in hepatitis C virus associated rheumatological manifestations and Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 394-7.
33. Rosenthal E, Cacoub P. Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus* 2015; 24: 469-82.
34. Ashrafi M, Modabbernia A, Dalir M, Taslimi S, Karami M, Ostovaneh MR, et al. Predictors of mental and physical health in non-cirrhotic patients with viral hepatitis: a case control study. *J Psychosom Res* 2012; 73: 218-24.
35. Monaco S, Ferrari S, Gajofatto A, Zanusso G, Mariotto S. HCV-related nervous system disorders. *Clin Dev Immunol* 2012; 2012: 236148.
36. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 2012; 142: 634-643.
37. Paulino AD, Ubhi K, Rockenstein E, Adame A, Crews L, Letendre S, et al. Neurotoxic effects of the HCV core protein are mediated by sustained activation of ERK via TLR2 signaling. *J Neurovirol* 2011; 17: 327-40.

De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

NUTRICIÓN EN LA PANCREATITIS AGUDA GRAVE: UNA REVISIÓN ACTUALIZADA CON LA LITERATURA RECIENTE.

NUTRITION IN SEVERE ACUTE PANCREATITIS: AN UPDATED REVIEW BASED ON RECENT LITERATURE

R.H. Quezada-Pacheco¹, D.G. Ariadel-Cobo², J. Romero-Vázquez¹, A. Caunedo-Álvarez¹

¹UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

²UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

Esta revisión trata de actualizar los últimos avances sobre la nutrición en la pancreatitis aguda grave (PAG). Hemos realizado una búsqueda bibliográfica de información relevante sobre el tema de nutrición en la PAG, entre enero del 2012 a diciembre del 2015. Varios estudios establecen que la nutrición enteral (NE) reduce significativamente las tasas de mortalidad en los pacientes con PAG en comparación con la nutrición parenteral (NP). Actualmente se está demostrando según el resultado de varios estudios, que la NE temprana (primeras 24 a 48 horas del inicio de los síntomas) disminuye las tasas de complicaciones en la PAG, al mantener la barrera intestinal y prevenir la translocación bacteriana temprana. Existe un debate sobre la selección del tipo sonda para la nutrición enteral:sonda nasogástrica(SNG)vs sonda nasoyeyunal(SNY),debido a la poca cantidad de estudios realizados sobre el tema, se prefiere la SNY hasta que se dispongan de mas datos.

Palabras clave: Pancreatitis Aguda Grave, Nutrición Enteral, Nutrición Parenteral.

Abstract

This review aims to update the latest advances on nutrition in severe acute pancreatitis (SAP). We conducted a literature search for relevant information on the subject of nutrition in SAP from January 2012 to December 2015. Several studies establish that enteral nutrition (EN) significantly reduces mortality rates in patients with SAP compared to patients with parenteral nutrition (PN). There are several studies nowadays showing that an early EN (first 24 to 48 hours of onset of symptoms) decreases complication rates in SAP, by maintaining the intestinal barrier and preventing early bacterial translocation. There is debate about the tube to be used in enteral nutrition: nasogastric tube (NGT) vs nasojejunal tube (NJT). Due to the small number of studies on this topic, the tube of choice is the NJT (until future evidence shows otherwise).

Key words: Severe acute pancreatitis, enteral nutrition, parenteral nutrition.

Introducción

La Pancreatitis Aguda (PA) es una enfermedad potencialmente mortal, se ha observado que un 15 a 20% de los pacientes con PA progresan a PAG, en estos pacientes la tasa de mortalidad puede ascender en un 10 al 40% de los casos. Además en este grupo de pacientes la estancia hospitalaria puede prolongarse, debido al desarrollo de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), Fallo Multiorgánico (FMO) que complica el curso de la enfermedad en el 16 a 33% de los casos y complicaciones sépticas en un 30-50%.

CORRESPONDENCIA

Roberto Henry Quezada Pacheco
roberto.quezadap84@hotmail.com

El soporte nutricional en la PAG, es una parte esencial en el manejo de la enfermedad. En la fase temprana de la PA, la respuesta inflamatoria local de la glándula pancreática consiste en la liberación de mediadores inflamatorios como citoquinas, neutrófilos, y otros mediadores inflamatorios, estos cambios locales alteran la permeabilidad intestinal en las primeras 72 horas del inicio de la enfermedad, lo que favorece a la translocación bacteriana desde el tubo digestivo hacia el sistema circulatorio portal. Por lo tanto, el mantenimiento de la integridad y la función normal de la barrera intestinal es fundamental para reducir la posibilidad de FMO y la infección de la necrosis pancreática en la PAG.

Durante la última década la evidencia científica ha comprobado que la nutrición enteral (NE) es superior en comparación con la NPT. Entre varios de los efectos beneficiosos de la NE uno de los principales está en el mantenimiento de la barrera intestinal para evitar translocación bacteriana, reduciendo significativamente el riesgo de infecciones. Con estos datos efectuamos una revisión actualizada sobre varios aspectos de la nutrición en la PAG. Para facilitar la realización de esta revisión bibliográfica hemos dividido en algunos tópicos de los temas más actualizados sobre la nutrición en PAG.

Nutrición Parenteral vs Enteral

La NPT ha sido durante varios años la vía de nutrición de preferencia en pacientes con PAG, con el objetivo de mejorar el estado nutricional del paciente y mantener en reposo al páncreas. Sin embargo NPT se ha relacionado con varios efectos secundarios desfavorables como la alteración de la barrera intestinal por atrofia de la vellosidades, cambios que favorecen la translocación bacteriana, factor clave para las complicaciones de la PAG. En este sentido varios ensayos clínicos aleatorizados controlados se han realizado tratando de comparar la NPT vs NE en la PAG. Los resultados de estos estudios se han agrupado en varios meta-análisis¹ demostrando la ventaja de la nutrición enteral NE sobre la NP.

En este sentido Fengming Yi y cols¹ analizaron varios estudios que comparaban la NE vs NPT en la PAG, encontrando ocho ensayos clínicos (EC) con buen nivel de evidencia científica. Estos comprendían EC controlados aleatorizados con un total de 381 pacientes. Este meta-análisis demostró que la NE fue significativamente superior a la NPT al considerar la mortalidad (RR: 0.37 IC 95% 0.21 a 0.68 P=0.001); complicaciones infecciosas (RR:0.46 IC:95% 0.27 a 0.78 P=0.004); FMO (RR:0.44 IC:95% 0.22 a 0.88 P=0.02); intervenciones quirúrgicas (RR:0.41 IC:95% 0.23 a 0.74 P=0.003). Si bien no se encontraron diferencias entre la NE vs NPT en lo que se refiere a duración de la estancia hospitalaria (RR:-14.10 IC: 95% -36.48 a -8.26 P=0.22) motivo principal de este último resultado fue que no existían suficientes datos para encontrar diferencias.

En resumen, con los datos proporcionados hasta el momento existe una fuerte evidencia científica de los beneficios de la NE sobre la NPT en pacientes con PAG en términos de complicaciones infecciosas y mortalidad. Sin embargo es

importante destacar, desde el punto de vista clínico la seguridad que tiene la NE, no existen contraindicaciones específicas de la NE; la única limitación es la presencia de íleo paralítico, en estos casos se recomienda la administración de pequeñas cantidades de NE para evitar efectos adversos.

Momento de la Nutrición Enteral

Una vez descrito la clara ventaja de NE sobre la NPT, se ha planteado la siguiente pregunta sobre cuando iniciar la NE en la PAG de forma temprana (< 24 horas de la admisión) o tardía (pasadas 48 a 72 horas de la admisión). Desde el punto de vista fisiopatológico la NE temprana (NET) es importante para mantener la integridad de la mucosa del tubo digestivo ayudando a prevenir la translocación bacteriana disminuyendo el riesgo de bacteriemia e infección de la necrosis pancreática estéril, cambios observados según algunos estudios dentro las primeras 72 horas del inicio de los síntomas. Por lo tanto, el mantenimiento de la estructura y la función normal de la barrera intestinal es fundamental para reducir estas complicaciones. Este es el motivo principal para comenzar la NE de forma temprana². En este sentido Petrov y cols en una revisión sistemática de once EC controlados aleatorizados demostró que el riesgo de FMO, infecciones pancreáticas, y la mortalidad se redujo significativamente en los pacientes con PA donde se inició NE en las primeras 48 horas de la admisión a diferencia en las que se inició más tarde.

Por otro lado Sun y cols³ realizaron un EC controlado aleatorizado en un solo centro, investigando el impacto de la función inmune de NE temprana y los resultados clínicos de 60 pacientes con PAG. Un grupo recibió NE dentro de las primeras 48 horas de la admisión; el segundo grupo comenzó al octavo día de hospitalización, los autores observaron una disminución significativa FMO, SIRS, infección pancreática, en el grupo que inició la NE temprana en comparación con el grupo que inició al octavo día de la estancia hospitalaria. Así mismo Wereszczynska-Siemiakowska y cols⁴ realizaron un análisis retrospectivo de 197 casos con PAG; los dividieron en 2 grupos: grupo A: (N=97) con NE temprana (dentro de las primeras 48 horas de la admisión) y grupo B: (N=100) con NE tardía (inicio a las 48 horas de la admisión), encontraron que los pacientes incluidos en el grupo de NE temprana presentaron una disminución significativa de infección pancreática, mortalidad, duración de estancia en UCI. Un reciente meta-análisis⁵ que trata de comparar NE temprana iniciada dentro de las primeras 24 horas de la admisión vs NE tardía entre 24 a 72 después del ingreso, identifica un total de 12 EC aleatorizados que comprendían 625 pacientes. Los resultados demostraron que la NE temprana está generalmente asociada con un menor riesgo de infección pancreática, mortalidad, FMO, hiperglucemias en comparación con NE tardía (Tabla 1)^{6,7}.

Sobre la base de estos beneficios potenciales, las guías clínicas de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral establece comenzar la NE temprana en las primeras 24 horas desde la aparición de los síntomas; en cambio la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral a las 48 horas desde el inicio de los síntomas⁸. Sin embargo las recomendaciones de las Sociedades de Gastroenterología y del Páncreas, afirman que, independiente de la severidad de la enfermedad la NE está indicada cuando los

Tabla 1. Estudio sobre NE precoz vs tardía en pacientes con Pancreatitis aguda severa.

| Referencia | Año | Tipo de NE | Pacientes (n) | Inicio de la NE | Tipo de análisis | Resultados |
|---|------|------------|---------------|-----------------|------------------|--|
| Wereszczynska-Siemiakowska ⁴ . | 2013 | SNY | 98<48h | 100>48h | Cohorte | NET se asocia a mayor mortalidad, frecuencia de la necrosis infectada/coleciones líquidas, insuficiencia respiratoria, y la necesidad de hospitalización |
| Petrov ⁶ | 2013 | SNY | 17<24h | 18<24h | EC | |
| Sun ³ | 2013 | SNY | 30<48h | 30>48h | EC | |
| Zou ⁷ | 2014 | SNY | 46<72 h | 47 >72h | EC | |

NET: Nutrición Enteral Temprana, SNG: Sonda Nasogástrica, SNY: Sonda Nasoyeyunal; EC: Ensayo Clínico

pacientes no pueden tolerar una dieta oral durante un máximo de 7 días⁹.

Recientemente Bakker y cols¹⁰ llevaron a cabo un estudio multicéntrico controlado de pacientes con PA en riesgo de complicaciones locales y sistémicas definidos con escalas predictoras de gravedad. Se incluyeron 208 pacientes que fueron aleatorizados en 2 grupos: Un grupo con 101 pacientes con NE temprana (< 24 horas) se les colocó sonda nasoyeyunal (SNY) y el segundo grupo 104 pacientes con alimentación oral a demanda a las 72 horas de la admisión, en este grupo los pacientes que no toleraban la dieta oral se les colocó SNY. Los autores compararon las tasas de mortalidad o infección dentro de los 6 meses desde la asignación al azar. No hubo diferencias significativas entre grupo temprano y el grupo a demanda en las tasas de infección (25% y 26% respectivamente $P=0.87$) o muerte (11% y 7% respectivamente, $P=0.33$). Un dato interesante, al grupo donde se propuso dieta oral a demanda, 72 pacientes (69%) toleraron la dieta oral, sin secuelas negativas. En conclusión este ensayo no mostró superioridad de NE temprana en comparación con una dieta oral a demanda a las 72 horas en lo que se refiere a la reducción de las tasas de infección o muerte en pacientes con PA con alto riesgo de complicaciones. Aunque los resultados de este ensayo fueron contradictorios en comparación a otros estudios nos deja algunos puntos importantes a tomar en consideración. En primer lugar, existen múltiples herramientas de predicción de gravedad de la PA, pero ninguna es suficientemente precisa, para distinguir que paciente desarrollara enfermedad grave durante su evolución.

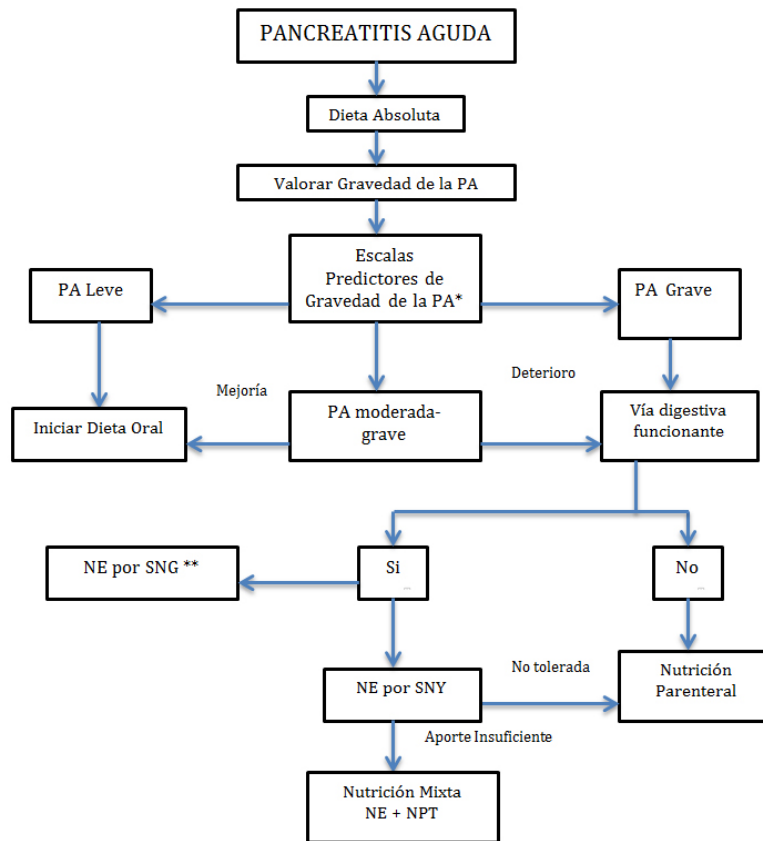
Los sistemas de puntuación de gravedad son difíciles de llevar en la práctica clínica requieren alrededor de 48 horas para convertirse en una escala más precisa. En general tiene un valor limitado, ya que proporcionan poca información adicional para el clínico en la evolución de los pacientes y pueden retrasar el manejo adecuado de la PA¹¹. En segundo lugar una vez reconocido un caso potencialmente grave, nos deja como lección que iniciar de forma urgente NE con SNY no cambia el curso de la evolución de la enfermedad. Como recomendación hasta que se disponga de nuevos datos, es razonable iniciar con líquidos intravenosos de forma agresiva en este grupo de pacientes y mantener con dieta absoluta durante las primeras 48 a 72 horas de inicio de los síntomas. Si el paciente no tolera la dieta oral en este momento, se prefiere algún tipo de NE.

Nutrición Enteral: Sonda Nasogástrica vs Nasoyeyunal

Si bien la investigación sigue apoyando en principio la NE temprana en pacientes con PAG, existe un debate sobre la selección del tipo de sonda. De esta forma mientras la colocación de una sonda nasogástrica (SNG) puede facilitar el inicio de la NE temprana, la nutrición por sonda nasoyeyunal (SNY) requiere un endoscopista o radiólogo para su colocación, lo que puede causar un retraso en el inicio de la NE temprana. Por lo tanto, la nutrición por SNG parece ser la opción más viable en la práctica clínica, pero existen argumentos en contra sobre este tipo de nutrición con SNG basados en los efectos de estimulación de las secreciones pancreáticas, la gastroparesia, neumonía por aspiración. Así Singh y cols¹² realizaron un EC aleatorizado en dos grupos paralelos, con el objetivo de determinar la no inferioridad de la dieta por SNG vs SNY en pacientes con PAG. Se reclutaron 68 pacientes distribuidos en cada uno de los grupos, los autores encontraron que la NE temprana a través de SNG no era inferior a SNY en pacientes con PAG. Las complicaciones infecciosas (bacteriemia, necrosis pancreática infectada y aspirado traqueal) estuvieron dentro de los límites de no inferioridad en comparación con NET por SNY. El dolor por la realimentación, la mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria fueron semejantes en los 2 grupos.

Un meta-análisis¹³ donde se incluyeron EC controlados prospectivos aleatorizados que comparaban la alimentación por sonda NSG vs NY en pacientes con PAG. Se encontraron 3 EC con estas características con 157 pacientes. Se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas en lo que se refiere a mortalidad (RR=0.69 IC:95% 0.37 a 1.29; $P=0.25$); aspiración traqueal (RR=0.46 IC:95% 0.14 a 1.53; $P=0.20$); exacerbación del dolor (RR:0.94 IC: 95% 0.32 a 2.70; $P=0.90$); balance energético (RR=1.00 IC:95% 0.92 a 1.09; $P=0.97$) entre los 2 grupos. Los autores concluyeron que la alimentación por SNG parece segura y bien tolerada en comparación con la SNY. Sin embargo queda demostrado en esta revisión que se necesitan EC controlados aleatorizados de alta calidad a gran escala para validar el uso de la alimentación por SNG.

Podemos concluir que la alimentación por SNY, sigue siendo el método preferido de alimentación enteral temprana para aquellos pacientes con PAG. La alimentación por SNG sería aceptable en algunos casos hasta que se disponga de más datos para su aceptación (Algoritmo 1).



*Predictores de Gravedad de la PA: Apache II > 8; SIRS > 2 puntos; BISAP > 3 puntos; Sistema de Puntuación Modificada de Marshall para FMO > 2 puntos.

** No disponibilidad para colocación de SNG. Personal capacitado, métodos endoscópicos ni radiológicos.

Figura 1

Abordaje de la nutrición en la pancreatitis aguda.

Dieta Oral Temprana

En la PA leve el tratamiento habitual ha sido ayuno inicial y realimentación oral en ausencia de dolor abdominal, náuseas o vómitos y normalización de los parámetros de laboratorio incluyendo amilasa y lipasa con normalización del apetito. Esta remisión clínica se ha observado en la primera semana de la presentación del cuadro. Luego del ayuno inicial, la realimentación oral se inicia con líquidos claros progresando a dieta sólida blanda según tolerancia. En este sentido dos EC controlados aleatorizados demostraron incluso iniciar con una dieta blanda baja en grasa parece ser seguro en comparación con líquidos claros, reduciendo la estancia hospitalaria en este grupo de pacientes. Por lo tanto, en los pacientes con PA leve se puede iniciar con dieta baja en grasa por vía oral, pero un periodo de ayuno inicial sigue siendo aún razonable.

Por otro lado un reciente estudio publicado por Zhao y cols¹⁴. Los autores realizaron un EC controlado aleatorizado de un solo centro comparando la realimentación oral temprana (ROT) vs realimentación oral convencional (ROC) basada en la presencia de apetito sin la remisión de dolor o normalización de la amilasa o lipasa pancreática en pacientes con PA moderada a grave. Se reunieron 146 pacientes con una distribución homogénea en los 2 grupos. Los resultados de este estudio como se demuestra fueron

sobre estancia hospitalaria (13.7 ± 5.4 días vs 15.7 ± 6.2 días $P=0.03$); duración del ayuno (8.3 ± 3.9 días vs 10.5 ± 5.1 días $P= 0.004$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los 2 grupos en términos de recidiva del dolor abdominal, FMO y la aparición de complicaciones locales o sistémicas antes del alta hospitalaria. Los autores de este estudio llegaron a la conclusión que una realimentación oral temprana basada en la presencia de apetito era segura y superior en comparación con la realimentación oral convencional. Sin embargo este estudio tiene ciertas limitaciones en primer lugar al ser realizado en un solo centro hay que tener atención en generalizar sus resultados, aunque como muy bien da a conocer el autor, atienden un gran número de pacientes con PA (> 1.000 pacientes/año). En segundo lugar otra limitación observada es sobre la realimentación oral no era muy temprana, los pacientes permanecían en ayunas durante varios días, como se informa en los resultados. Este retraso podría ser perjudicial teniendo en cuenta la eficacia de la NE temprana en la PAG, para mantener la barrera intestinal y previniendo la translocación bacteriana. Un punto importante a tomar en consideración en este estudio es que los pacientes no tenían apetito durante la fase aguda de la enfermedad por lo tanto la NE, debería haberse iniciado tan pronto como sea posible (las primeras 24 a 48 horas desde el inicio de los síntomas). Se necesitan otros estudios para poder llegar a una conclusión sobre la seguridad y viabilidad de la realimentación oral temprana en la PAG.

Bibliografía

1. Yi F, Ge L, Zhao J, Lei Y, Zhou F, Chen Z, et al. Metaanalysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis. *Intern Med* 2012;51:523–30.
2. Rebours V: [Acute pancreatitis: An overview of the management.] *Rev Med Interne*, 2014; 35(10): 649–55.
3. Sun JK, Mu XW, Li WQ, Tong ZH, Li J, Zheng SY. Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol* 2013;19: 917-22.
4. Wereszczynska-Siemiakowska U, Swidnicka-Siergiejko A, Siemiakowski A, Dabrowski A. Early enteral nutrition is superior to delayed enteral nutrition for the prevention of infected necrosis and mortality in acute pancreatitis. *Pancreas* 2013;42:640-6.
5. Xueping Li, Fengbo Ma, Kezhi Jia, et al. Early enteral nutrition within 24 hours or between 24 and 72 hours. *Med Sci Monit*, 2014; 20: 2327-2335.
6. Petrov MS, Mclroy K, Grayson L, Phillips AR, Windsor JA. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2013;32:697-703.
7. Sun JK1, Li WQ, Ke L, Tong ZH, Ni HB, Li G, Zhang LY, Nie Y, Wang XY, Ye XH, Li N, Li JS. Early enteral nutrition prevents intra-abdominal hypertension and reduces the severity of severe acute pancreatitis compared with delayed enteral nutrition: a prospective pilot study. *World J Surg*. 2013 Sep;37:2053-60.
8. Druyan ME, Compher C, Boullata JI et al: Clinical Guidelines For the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *J Parenter Enteral Nutr*, 2012; 36(1): 77–80.
9. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1400- 15.
10. Bakker OJ, van Brunschot S, van Santvoort HC, et al. Early versus on-demand nasoenteric tube feeding in acute pancreatitis. *N Engl J Med* 2014;371:1983-93.
11. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C et al. Classification of acute pancreatitis 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11.
12. Singh N, Sharma B, Sharma M, Sachdev V , Bhardwaj P , Mani K, Joshi YK, Saraya A. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial. *Pancreas* 2012; 41: 153-159
13. Chang YS, Fu HQ, Xiao YM, Liu JC. Nasogastric or nasojejunal feeding in predicted severe acute pancreatitis: a meta-analysis. *Crit Care* 2013; 17: R118
14. ZhaoXL, ZhuSF, XueGJ, LiJ, LiuYL,WanMH ,etal. Early oral refeeding based on hunger in moderate and severe acute pancreatitis: a prospective controlled, randomized clinical trial. *Nutrition* 2015;31:171–5.

LESIÓN DE DIEULAFOY COLÓNICA: UNA CAUSA INFRECUENTE DE HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA

COLONIC DIEULAFOY'S LESIONS: A RARE CAUSE OF LOWER GASTROINTESTINAL BLEEDING.

C. Sendra-Fernández, A. Núñez-Ortiz, R. León-Montañés, J.M. Bozada-García

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

La lesión de Dieulafoy (LD) es una causa rara de hemorragia digestiva generalmente grave, secundaria a la presencia de un vaso de calibre persistente en la capa submucosa, de difícil diagnóstico por el pequeño tamaño de la erosión y la apariencia de la mucosa no patológica que lo recubre. Su localización en colon es infrecuente. Presentamos el caso de un paciente con hemorragia digestiva baja severa secundaria a dicha lesión en colon ascendente, diagnosticada mediante colonoscopia y tratada con adrenalina y argón plasma, con buenos resultados

Palabras clave: Hemorragia digestiva, lesión de Dieulafoy, lesión vascular, tratamiento endoscópico.

Abstract

Dieulafoy's lesion (DL) is a rare cause of usually severe gastrointestinal bleeding, secondary to the presence characterized by a large tortuous arteriole in the stomach wall (sub mucosal) that erodes and bleeds. It is difficult to diagnose because of the small size of the erosion and the non-pathological appearance of the mucosa covering it. It is rarely located in the colon. We report the case of a patient with severe lower gastrointestinal bleeding

secondary to Dieulafoy's lesion in the ascending colon, diagnosed by colonoscopy and treated with adrenaline and argon plasma obtaining good results.

Key words: Gastrointestinal bleeding, Dieulafoy's lesion, vascular injury, endoscopic treatment.

Introducción

La LD se caracteriza por la presencia de un vaso de calibre mantenido en la capa submucosa, que sangra cuando se produce erosión de la mucosa que lo recubre. La localización más frecuente es en estómago y suele presentarse como hemorragia digestiva grave. Presentamos un caso de un paciente con rectorragia franca con requerimientos transfusionales secundaria a una LD en colon ascendente tratada eficazmente mediante adrenalina y argón plasma.

Caso clínico

Varón de 75 años exfumador, con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, EPOC grado C de la GOLD, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia crónica grado IIb de miembros inferiores, isquemia mesentérica crónica, diverticulosis colónica y colitis linfocítica. Realizaba tratamiento con clopidogrel.

Acude a Urgencias por presentar hematoquecia abundante de 24 horas de evolución, sin dolor abdominal ni fiebre u otra sintomatología. Analíticamente se produjo anemia de 3 puntos de hemoglobina (7,1 g/dl), sin presentar inestabilidad hemodinámica en ningún momento.

CORRESPONDENCIA

Carmen Sendra Fernández
csendra.fernandez@gmail.com

Ante la repercusión analítica y la persistencia de la hematoquecia, se decidió su preparación con solución evacuante para realización de colonoscopia tras la trasfusión de 2 concentrados de hemátiles, con la sospecha clínica inicial de colitis isquémica (múltiples factores de riesgo cardiovascular e isquemia mesentérica crónica) versus sangrado diverticular (diverticulosis colónica en TAC abdominal previo).

Se realizó colonoscopia donde se objetivaron restos hemáticos rojos en la mucosa de todo el colon, más intensos cuanto más proximal, no presentes en ileon terminal. En retirada, y tras lavados desde ciego, se localizó en colon ascendente un punto de sangrado activo de tipo arteriolar sin lesión subyacente, próximo a una lesión polipoidea sesil de unos 2-3 mm (O-Is)(Figura 1). Se trató con inyección de adrenalina 1:10000 y posteriormente coagulación con APC con cese del sangrado (Figuras 2-4). Se tatuaron los márgenes con tinta china y se lavó el resto del colon sin renovación del sangrado a ningún otro nivel (Figura 5).

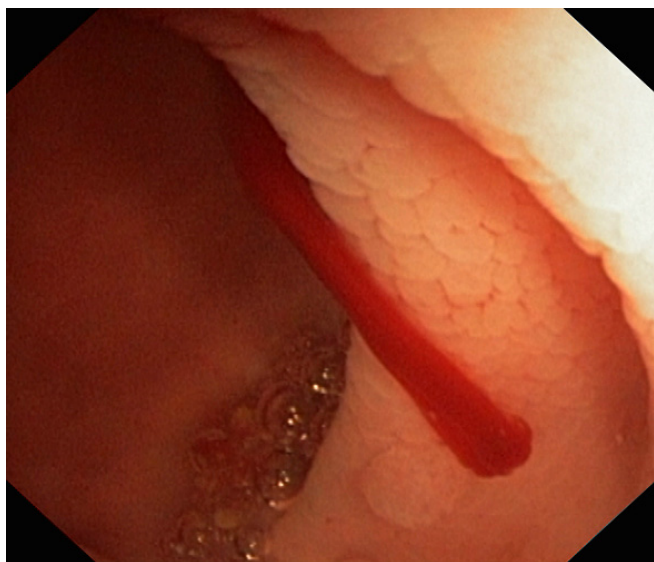


Figura 1

Sangrado de tipo arteriolar objetivado tras lavados.

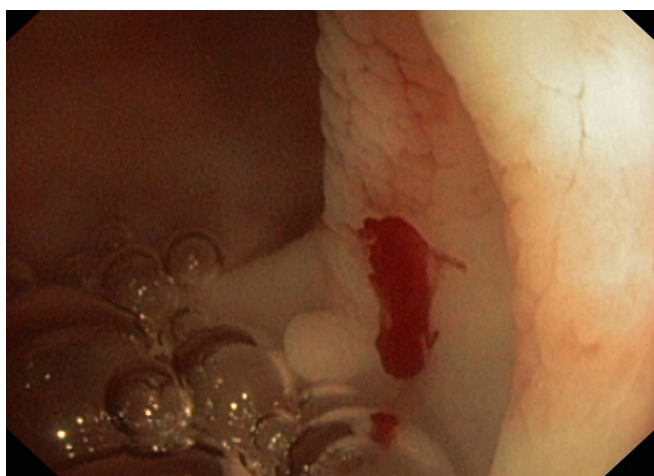


Figura 2

Resultado tras inyección de adrenalina 1:10000.

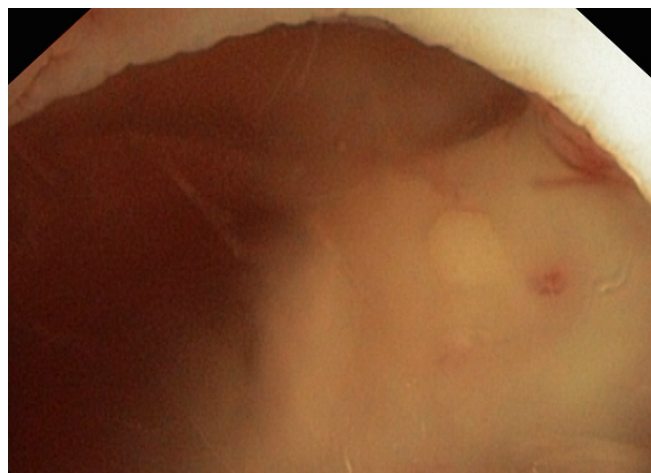


Figura 3

Resultado tras inyección de adrenalina 1:10000.



Figura 4

Resultado tras tratamiento con APC.

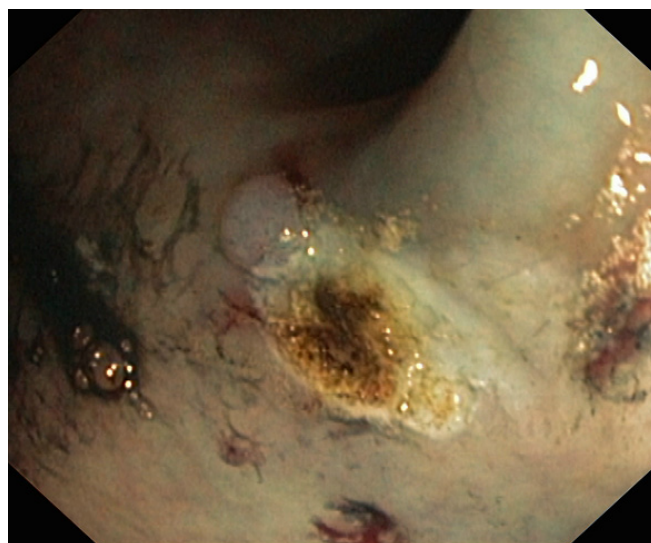


Figura 5

Tatuaje con tinta china.

El paciente fue dado de alta 48 horas tras el procedimiento, sin nueva exteriorización hemática ni anemia. Tras tres meses de seguimiento no ha vuelto a presentar ningún episodio de sangrado.

Discusión

La LD es una causa de hemorragia súbita y grave secundaria a una arteria de calibre persistente (1-3 mm) que se sitúa normalmente en la capa submucosa (ocasionalmente en la mucosa) cuando se produce una erosión de la mucosa sana que lo recubre¹. Se trata de un vaso histológicamente normal pero de diámetro anormal que no sigue el patrón de ramificación habitual a través de las paredes del tubo digestivo². Constituye menos del 2% del sangrado de origen gastrointestinal^{1,2}. La localización más frecuente es el estómago (71%), fundamentalmente a 6 cm de la unión gastroesofágica, en curvatura menor, debido a que el aporte del flujo arterial emerge directamente de la arteria gástrica izquierda. No obstante, se han descrito casos en cualquier localización desde el esófago al recto e incluso a nivel bronquial^{1,3}. La LD de origen colónico es rara (2%), afectando principalmente a colon ascendente. Es más frecuente en varones que en mujeres (2:1) pudiendo afectar a cualquier grupo de edad, siendo más prevalente en ancianos¹.

Puede presentarse en forma de hematemesis, melenas, rectorragia o hematoquecia, según la localización, generalmente grave y a menudo recurrente⁴.

El estudio endoscópico es diagnóstico en el 70% de los casos de la exploración inicial. No es infrecuente la necesidad de más de un procedimiento para establecer el diagnóstico debido al escaso tamaño de la lesión y al carácter intermitente del sangrado^{2,4}.

Los criterios endoscópicos para su diagnóstico son: 1) sangrado arterial activo o pulsátil procedente de un defecto mucoso < 3 mm o una mucosa aparentemente normal, 2) vaso visible con o sin sangrado sobre mínimo defecto mucoso o mucosa normal, 3) coágulo fresco adherido sobre un mínimo defecto mucoso o mucosa normal⁵.

La ecoendoscopia puede ser útil para la localización del vaso submucoso y confirmación de esta entidad^{6,7}.

Una alternativa a los estudios endoscópicos cuando estos fracasan es la angiografía, que es especialmente útil en las lesiones de colon o recto donde la visión puede ser limitada por sangrado activo o mala preparación intestinal.

Se han propuesto distintos mecanismos para explicar la rotura espontánea de la mucosa. El alcohol, consumo de AINES o la atrofia mucosa propia de la edad se han relacionado también sin que exista evidencia clínica que apoye su relación causal. En el caso de la LD colónica, el contenido intestinal podría contribuir a la erosión de la mucosa que recubre la arteriola anormalmente dilatada¹.

El tratamiento endoscópico es de elección en el caso de lesiones fácilmente accesibles, empleándose diferentes métodos como inyección de sustancias esclerosantes y/o adrenalina,

ligadura con bandas elásticas, colocación de clips metálicos, electrocoagulación con sonda monopolar, bipolar o gas argón. Hay evidencia en la literatura que sugiere que los métodos mecánicos (banding o hemoclip) son más efectivos para conseguir la hemostasia⁸. La terapéutica endoscópica combinada tiene menos tasa de resangrado que la monoterapia⁶. Dada la dificultad de la localización de la lesión (pequeño tamaño y mucosa prácticamente indemne) se recomienda su tatuaje con tinta china para su mejor localización si se produce resangrado tanto para su abordaje endoscópico o quirúrgico si este fracasa^{2,7}.

La embolización mediante arteriografía o la resección quirúrgica se pueden utilizar en caso de que fracase el tratamiento endoscópico⁶.

Conclusiones

La LD en colon debe ser incluida en el diagnóstico diferencial de la hemorragia digestiva baja de origen oscuro en pacientes de todas las edades. El diagnóstico y tratamiento endoscópico es eficaz en la mayoría de los casos. Dado su carácter recurrente y la dificultad de diagnóstico se recomienda el tatuaje con tinta china para su localización en caso de resangrado.

Bibliografía

- Baxter M, Aly EH. Dieulafoy's lesion: current trends in diagnosis and management. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010; 92(7): 548-54.
- CB González-Sánchez, G Orozco-Monroy, M Leycegui-Aiza, M Eljure-Eljure, E. Martínez-de la Maza. Lesión de Dieulafoy, aspectos generales de diagnóstico y tratamiento. *Endoscopia.* 2010; 22(4): 161-165.
- Gharagozloo F, Rennert D, Margolis M, Tempesta B, Schwartz A, Cole V et al. Dieulafoy lesion of the bronchus: review of the literature and report of the 13th case. *J Bronchol* 2008; 15: 38-40.
- Eltawansy SA, Thyagarajan B, Baig N. Dieulafoy lesion in the ascending colon presenting with gastrointestinal bleeding and severe anemia complicated by a coexisting severe resistant chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Case Rep Gastrointest Med.* 2014; 2014:203678.
- Fukita Y. Treatment of a colonic Dieulafoy lesion with endoscopic hemoclippping. *BMJ Case Rep.* 2013; 22:2013.
- Lee YT, Walmsley RS, Leong RW, Sung JJ. Dieulafoy's lesion. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 236-43.
- Martínez Ares D, Souto Ruzo J, Yáñez López J, Alonso Aguirre P, Gómez Mata C, Valbuena Ruvira L. et al. Enfermedad de Dieulafoy recidivante tratada quirúrgicamente: diagnóstico mediante ultrasonografía endoscópica. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(2): 138-142.
- Chung IK, Kim EJ, Lee MS, Kim HS, Park SH, Lee MH et al. Bleeding Dieulafoy's lesions and the choice of endoscopic method: comparing the haemostatic efficacy of mechanical and injection methods. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 721-4.

ABDOMEN AGUDO POR APENDAGITIS EPIPLÓICA: INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

ACUTE ABDOMEN CAUSED BY EPIPLOIC APPENDAGITIS: INDICATIONS FOR SURGICAL TREATMENT.

J.P. Roldán-Aviña, F. Muñoz-Pozo, S. Merlo-Molina, M.C. León-Vegara, M. Raya-Rojas

Hospital de Alta Resolución de Écija. Sevilla.

Resumen

La apendagitis epiplóica (AE) se produce por la torsión o trombosis del pedículo vascular de un apéndice epiplóico con isquemia e infarto del mismo. Clínicamente suele producir un cuadro de abdomen agudo similar al de la apendicitis aguda o al de la diverticulitis, siendo el TAC método de diagnóstico de elección. Su evolución suele ser autolimitada por lo que se recomienda el manejo conservador. Presentamos un caso de AE que por su mala evolución clínica tuvo que intervenir de urgencias, y revisamos las indicaciones y ventajas que ofrece el tratamiento quirúrgico para estos pacientes.

Palabras clave: Apendagitis epiplóica; apendicitis epiplóica; abdomen agudo.

Abstract

Epiplonic appendagitis (EA) is produced by twisting or thromboses of the epiplonic appendix, with posterior ischemia and infarction. It usually produces an acute abdomen mimicking an acute appendicitis or diverticulitis. CT is the primary diagnostic method. Conservative management is recommended because evolution is usually self-limiting. We report a case of EA with bad clinical evolution who underwent emergency surgery, and we review indications and advantages of surgical treatment for these patients.

Key words: Epiplonic appendagitis; epiplonic appendicitis; acute abdomen.

Introducción

La AE se produce por el infarto isquémico causado por la torsión o trombosis de la vena de drenaje de un apéndice epiplóico¹, y forma parte del diagnóstico diferencial del dolor abdominal agudo en hemiabdomen inferior, sobre todo con la diverticulitis y con la apendicitis aguda². Comúnmente se acepta que el manejo inicial ha de ser conservador una vez que el diagnóstico se ha confirmado mediante pruebas de imagen, reservando el tratamiento quirúrgico para cuando no se logran controlar los síntomas o aparecen complicaciones^{1,3}.

CORRESPONDENCIA

Juan Pastor Roldán Aviña
jproldan@aecirujanos.es

Caso clínico

Paciente de 36 años sin antecedentes de interés. Es traído a urgencias por segunda vez en 48 horas por presentar dolor agudo y de intensidad moderada en fosa iliaca izquierda (FII), que iba en aumento y se acompañaba de náuseas. No fiebre. No mejoró con el tratamiento prescrito (Metamizol 575 mg y Metoclopramida 10 mg cada 8 horas VO). A la exploración presentaba un abdomen poco depresible con dolor selectivo en FII sin signos de irritación peritoneal. La analítica y la radiografía simple de abdomen no mostraban alteraciones. Dado que era la segunda vez que el paciente consultaba por el mismo motivo y ante el dolor tan selectivo que presentaba se solicitó TAC de abdomen en el que se visualizó a nivel de la unión del colon descendente y el sigma, entre el propio colon y la pared abdominal una lesión ovalada de densidad grasa de unos 3,5 cm de eje mayor rodeada por un anillo hiperdenso (con aumento de la densidad de la grasa adyacente) sugestivo de apendicitis epiplóica (Figuras 1 y 2).

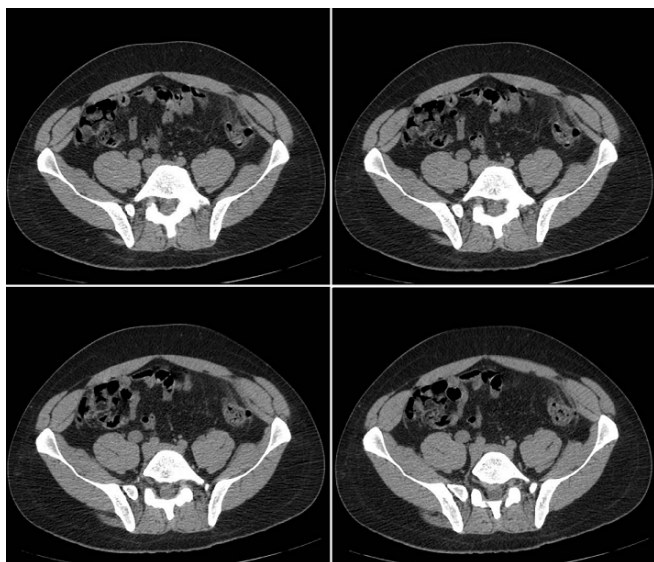


Figura 1

TAC de abdomen (cortes axiales).

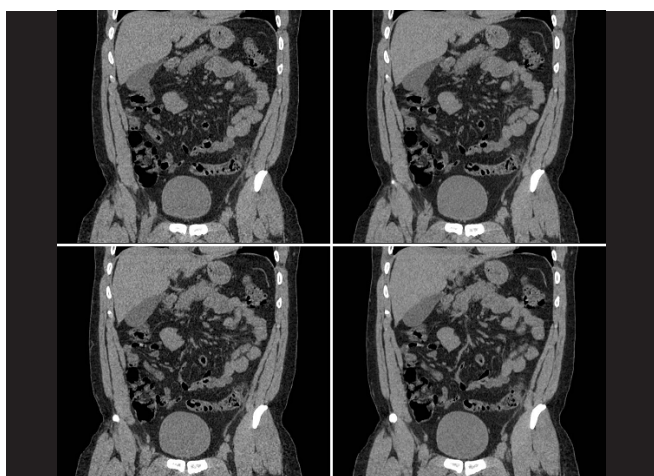


Figura 2

TAC de abdomen (cortes coronales).

El paciente ingresó para observación y tratamiento analgésico IV (Metamizol 2 g y Paracetamol 1 g cada 8 horas alternando), precisando a las 2 horas de su ingreso rescates analgésicos primero con Dexketoprofeno 50 mg IV y posteriormente con Petidina 25 mg IV sin lograr controlar el dolor. En la reexploración presentaba un abdomen duro, con peritonismo localizado en FII con importante defensa involuntaria. Se indicó intervención quirúrgica urgente ante el empeoramiento clínico.

Bajo anestesia general se realizó una incisión de McBurney en el lado izquierdo, encontrando al abrir el peritoneo un apéndice epiplóico gangrenoso que se resecó con bisturí eléctrico (Figura 3) sin otros hallazgos. El postoperatorio cursó sin incidencias siendo dado de alta a las 24 horas de la intervención. El informe anatomopatológico confirmó el diagnóstico de AE.

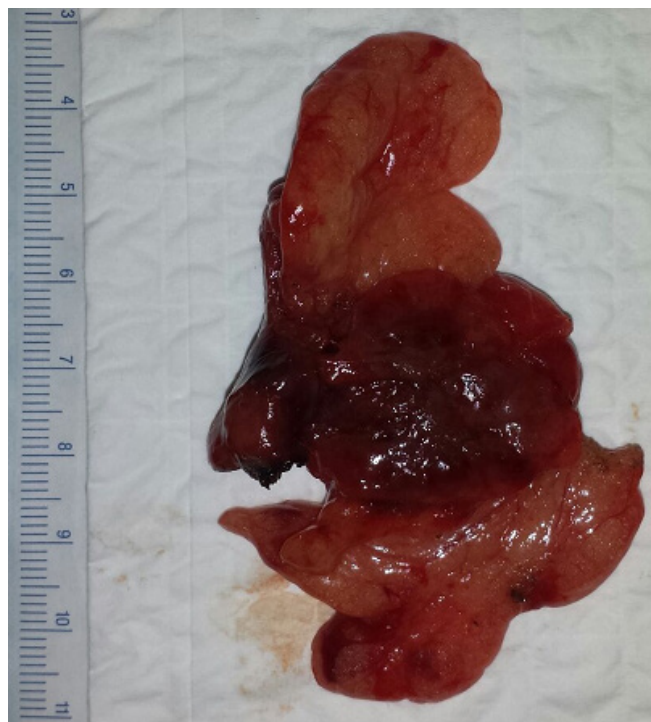


Figura 3

Pieza quirúrgica: apéndice epiplóico gangrenoso.

Discusión

En la última actualización de la AE en UptoDate®, Gelrud et al.¹ recogen de forma pormenorizada los aspectos epidemiológicos, anatómicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Pozzo-Salvatierra et al.⁴ describen en su trabajo los hallazgos principales para diagnosticar una AE mediante el TAC: 1) Lesión ovoide con densidad de tejido grasa en borde antimesentérico del colon; 2) "Signo del anillo hiperdenso" que representa al peritoneo visceral inflamado rodeando al apéndice epiplóico; y 3) "Signo del punto central" que se manifiesta como una imagen puntiforme o lineal hiperdensa en el centro de la lesión, que representa los casos centrales engrosados o trombosados.

El hecho de que se realice un manejo conservador se basa en que se trata de una enfermedad autolimitada. Sin embargo

en la evolución tardía podemos encontrar calcificaciones ovaladas adyacentes al colon o libres en cavidad abdominal por inflamación crónica de los apéndices epiplóicos⁵ que aunque pueden cursar de forma asintomática, pueden producir adherencias intestinales. Es importante recordar que las tasas de recurrencia rondan el 40%^{6,7}. Y tampoco podemos olvidar la importante exposición a radiaciones ionizantes a la que sometemos a pacientes, habitualmente jóvenes y sanos, en los TACs que se realizan durante el seguimiento⁷. Es por eso que consideramos que la opción de realizar tratamiento quirúrgico de entrada debe tenerse en cuenta no sólo cuando, como en nuestro caso, se produce un empeoramiento clínico, sino también para resolver el proceso de forma definitiva con una pronta reincorporación del paciente a su vida cotidiana, y más aún si se emplea abordaje laparoscópico⁶⁻⁸.

Bibliografía

1. Epiploic appendagitis. Disponible en: UptoDate® (<http://www.uptodate.com>). Última revisión: 28 de enero 2015.
2. Vázquez-Morón JM, Barrera-González MJ, Benítez-Rodríguez B, Pallarés-Manrique H, Ramos-Lora M. Apendagitis epiplóica: causa infrecuente de dolor abdominal agudo. RAPD online 2011; 34: 105-106.
3. Rodríguez MA, Moreira V, Gallego I, Rivero M, Garrido E. Apendicitis epiplóica: la otra apendicitis. Gastroenterol Hepatol 2008; 31: 98-103.
4. Pozzo-Salvatierra RL, Kimura-Fujikami K. Apendicitis epiplóica (apendagitis). Anales de Radiología México 2013; 3: 182-188.
5. Horvath E, Majilis D, Seguel S, Whittle C, MacKinnon J, Niedmann JP et al. Primary epiploic appendagitis. Clinical and radiological diagnosis. Rev Med Chile 2000; 128: 1-7.
6. Real CA, Tadeu R, Silveira PP, Tiemi D, Rocha M, Cabral H et al. Primary epiploic appendagitis. J Coloproctol 2013; 33: 161-166.
7. Sand M, Gelos M, Bechara FG, Sand D, Wiese H, Steinstraesser L et al. Epiploic appendagitis - clinical characteristics of an uncommon surgical diagnosis. BMC Surgery 2007; 7: 1-7.
8. Vázquez-Frías JA, Castañeda P, Valencia S, Cueto J. Laparoscopic diagnosis and treatment of an acute epiploic appendagitis with torsion and necrosis causing an acute abdomen. JSLS 2000; 4: 247-250.

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE QUISTE HIDATÍDICO HEPÁTICO

ATYPICAL PRESENTATION OF A HEPATIC HYDATID CYST

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

Complejo Hospitalario de Especialidades Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Presentamos el caso de una mujer que acude a urgencia por dolor torácico y disnea. Inicialmente se sospecha un tromboembolismo pulmonar pero en angioTC tórax se observa gran lesión quística en lóbulo hepático derecho. Serología equinococo fue positiva. Fue diagnosticada de gran quiste hidatídico con buena evolución tras tratamiento quirúrgico y médico con albendazol.

Palabras clave: Quiste hidatídico hepático.

Abstract

We report the case of a woman admitted at the emergency services for chest pain and dyspnea. The initial suspicion was of pulmonary embolism but the chest CT angiography showed a large cystic lesion in the right hepatic lobe. Serological tests for echinococcosis showed positive results. The patient was diagnosed with large hydatid cyst with good results after surgical and medical treatment with albendazole.

Key words: Hepatic hydatid cyst.

Introducción

La hidatidosis es una zoonosis parasitaria producida por la larva del *Echinococcus granulosus*. El órgano que se suele afectar más frecuentemente es el hígado. Las manifestaciones dependen del órgano afectado, el número de quistes, su tamaño, actividad y la presión ejercida sobre tejidos u órganos adyacentes.

Caso clínico

Mujer de 32 años sin antecedentes de interés que acude a urgencias por dolor en región costal derecha que aumenta con los movimientos respiratorios y se acompaña de disnea. A la exploración destaca hipoventilación en base derecha y abdomen doloroso en hipocondrio derecho palpándose hepatomegalia de 5 cms. En analítica destaca 13900 leucocitos con fórmula normal, PCR 0.9 mg/dl, GGT 123 U/l y dímero D 505 ng/ml. Serología VIH, VHB, VHC y VHD negativa. En radiografía de tórax destaca elevación del hemidiafragma derecho (Figura 1). Se realizó AngioTC de tórax sin observarse imágenes sugestivas de TEP, aunque sí se apreció elevación del hemidiafragma derecho debido a una gran lesión quística de 18x13x15 cm en el parénquima hepático derecho (Figura 2). En RM abdomen se objetivó una gran lesión quística que ocupa gran parte del lóbulo hepático derecho, con paredes engrosadas de manera difusa sin captación de contraste ni tabicaciones (Figura 3). La serología de equinococo fue positiva. La paciente fue diagnosticada de gran quiste hidatídico tipo I (hialino) de Gharbi. Se inició tratamiento con albendazol a dosis de 400 mg cada 12 horas durante una semana y posteriormente se realizó quistoperiquistectomía más omentoplastia, continuando el tratamiento con albendazol durante 4 semanas más con buena evolución clínica y resolución de la lesión quística.

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
juanma_cartaya@hotmail.com

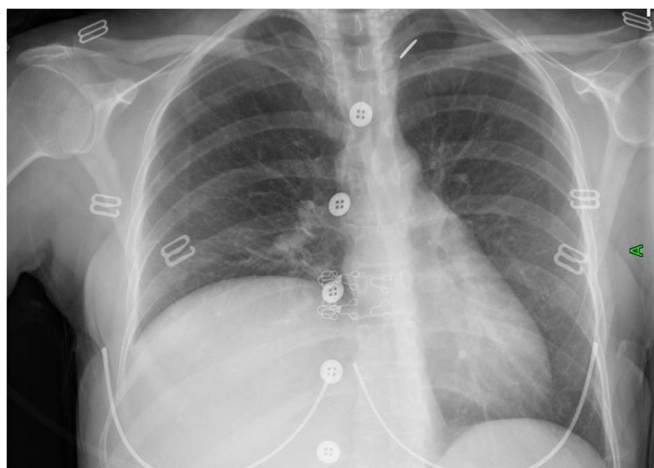


Figura 1

Rx tórax PA con elevación de hemidiafragma derecho.



Figura 2

Corte transversal de TAC en el que se observa gran lesión quística en lóbulo hepático derecho.

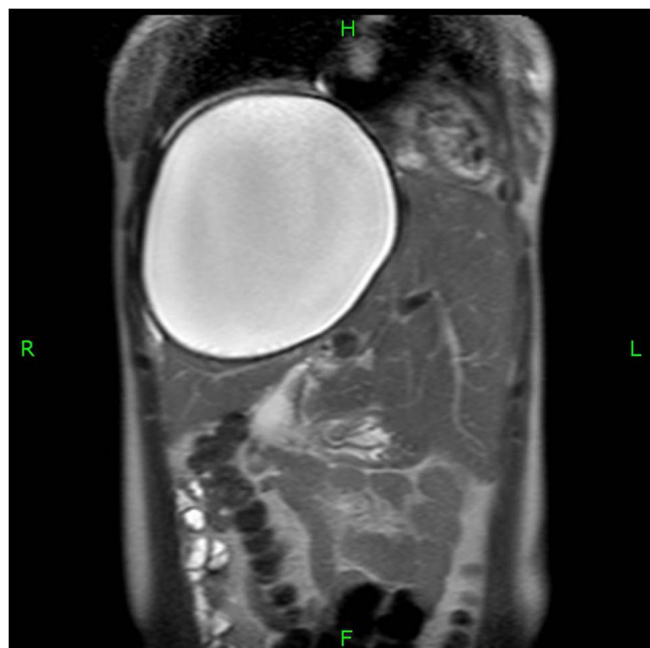


Figura 3

Corte coronal de RM abdominal en el que se observa gran lesión quística en lóbulo hepático derecho sin tabicaciones.

los quistes hidatídicos hepáticos suelen medir menos de 15 cms de diámetro³. El diagnóstico se basa en la visualización directa y/o detección de anticuerpos en suero, ayudados por pruebas de imagen como ecografía abdominal, TC o RM⁴. El tratamiento médico se recomienda combinado con la cirugía y consiste en la administración de albendazol 400 mg cada 12 horas una semana antes de la intervención y un mes tras la misma. La cirugía puede ser conservadora (conservando la periquística) o radical, existiendo distintas técnicas (quistoperiquistectomía parcial o total o hepatectomía), tanto con cirugía abierta como laparoscópica, que dependerá del tipo de quiste, tamaño, características del paciente y experiencia del cirujano⁵.

Bibliografía

1. Ruiz-Rabelo JF, Gómez-Álvarez M, Sánchez-Rodríguez J, Rufián Peña S. Complications of extrahepatic echinococcosis: fistulization of an adrenal hydatid cyst into the intestine. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (9): 1467-9.
2. Adán Merino L, Alonso Gamarra E, Gómez Senent S, Froilán Torres C, Martín Arranz E, Segura Cabral JM. Hidatidosis hepática: manejo actual de una entidad aún presente. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100 (8): 520-1.
3. Marti Bonmati L, Menor Serrano F. Complications of hepatic hydatid cysts: ultrasound, computed tomography and magnetic resonance diagnosis. *Gastrointest Radiol* 1990; 15: 119-25.
4. Safioleas M, Misiakos E, Manti C, et al. Diagnosis and treatment of hepatic hydatid disease of the liver. *World J Surg* 1994; 18: 859-63.
5. Priego P, Nuño J, López Hervás P, López Buenadicha, Perodomingo R, Die J, et al. Hidatidosis hepática. Cirugía radical vs no radical: 22 años de experiencia. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100: 82-5.

Discusión

El equinococo es un parásito que requiere dos mamíferos para completar su ciclo básico. El hombre es un huésped accidental, que adquiere la infección al ingerir alimentos contaminados. La localización más frecuentes de los quistes es el hígado (60-70%). Otras posibles localizaciones son el pulmón (25%), peritoneo (3-5%), bazo (1-3%), riñones 1.5-2% y sistema nervioso central (2%)¹. Los sujetos infectados cursan asintomáticos durante meses, años o permanentemente. El quiste crece a una velocidad de 1-5 cm/año y generalmente no produce síntomas hasta que no alcanza 10 cms ya que el principal mecanismo patógeno es por el efecto mecánico de la lesión². Cuando se manifiesta lo hace como algún tipo de complicación por compresión o ruptura del quiste. Suele ser frecuente que aparezca dolor abdominal, ictericia, puede aparecer infección, obstrucción y trombosis de la vena porta así como de las venas suprahepáticas. Habitualmente

INVAGINACIÓN GASTRODUODENAL SECUNDARIA A PÓLIPO GÁSTRICO

GASTRODUODENAL INTUSSUSCEPTION SECONDARY TO A GASTRIC POLYP

M. del Moral-Martínez, R. Berenguer-Guirado, P. Martínez-Tirado, M.D. Quintero-Fuentes

Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Resumen

En adultos, la invaginación intestinal se produce de forma excepcional, siendo lo más frecuente su localización en intestino delgado o grueso. En <10% de los casos, la invaginación es gastroduodenal. Presentamos el caso de una invaginación gastroduodenal secundaria a un pólipo gástrico.

Palabras clave: Invaginación gastroduodenal; Pólipo gástrico; obstrucción gástrica.

Abstract

Intussusception is an entity with rare occurrence in adults. When it occurs its most common location is the small or large intestine. Gastroduodenal intussusceptions occur in less than 10% of cases. We report the case of gastroduodenal intussusception secondary to a gastric polyp.

Key words: Hgastroduodenal intussusception; gastric polyp; gastric outlet obstruction.

Cuerpo

Se trata de una mujer de 77 años con antecedentes personales de HTA derivada a nuestra consulta para estudio de anemia y cuadro constitucional. La paciente refiere molestias epigástricas inespecíficas, saciedad precoz, astenia y anorexia. No náuseas ni vómitos. Pérdida de peso de unos 5 kg en el último mes. No presenta otra sintomatología. A la exploración presenta buen estado general, palidez cutáneo-mucosa, no se palpan adenopatías supraclaviculares, axilares ni cervicales y la palpación del abdomen es anodina. Análíticamente Hb 8.2 g/dL, VCM 76 fl, hierro 24, IST 11.8%.

Se solicita EDA que evidencia en parte superior de curvatura mayor de cuerpo gástrico una lesión polipoidea y ulcerada, que sugiere neoformación, por lo que se toman múltiples biopsias. En espera de la confirmación histológica se solicita TC toraco-abdominal con contraste iv. que informa de lesión nodular sólida en curvatura mayor gástrica de 65 x 40 x 40 mm compatible con neoformación (Figura 1). No se observan adenopatías ni metástasis a distancia.

La paciente ingresa por astenia marcada y vómitos postprandiales que le limitan la ingesta. Se realiza nueva EDA observando a unos 5 cm de cardias un plegamiento mucoso que se consigue sobrepasar, visualizando continuamente en retrovisión, cámara gástrica volvulada con la masa polipoidea de aspecto vellosa anteriormente descrita que actúa como eje de rotación, sin poder visualizar ni introducirnos en antro gástrico (Figura 2). Las biopsias tomadas en la primera endoscopia informan como adenoma gástrico túbulo-vellosa de tipo intestinal con displasia de bajo grado. Tras contactar con Cirugía, se decide intervenir de

CORRESPONDENCIA

María del Moral Martínez
mdelmoral87@gmail.com

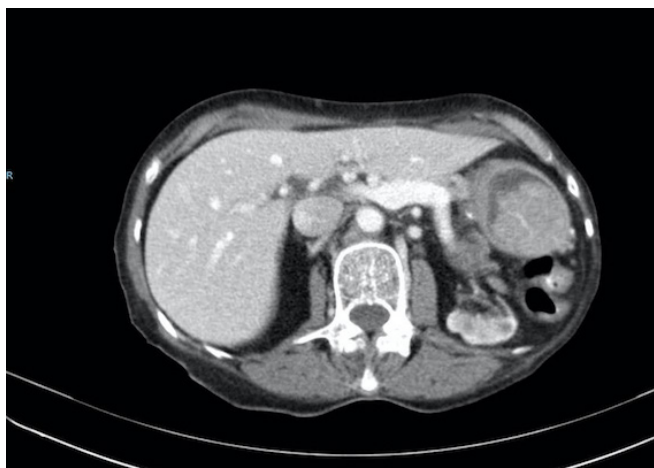


Figura 1
TC abdominal con contraste IV.



Figura 2
Endoscopia digestiva alta.

forma preferente. Durante la cirugía se observa la lesión polipoidea descrita en cuerpo gástrico de unos 7 cm de diámetro mayor, con base amplia, que invagina pared gástrica y pasa a través de píloro. Se realiza resección mucosa de la lesión y resección en cuña transversal. La pieza quirúrgica es informada como adenoma túbulo-veloso de tipo intestinal con displasia epitelial de bajo grado.

Los pólipos gástricos, tumores del estroma gastrointestinal (GIST) y las neoplasias localizadas a nivel antral han sido descritas como causa de obstrucción gástrica intermitente debido a su prolapsos a través de píloro, sin embargo, es muy raro que causen invaginación gastroduodenal como ocurre en nuestro caso¹⁻⁶. La clínica dependerá de la capacidad de reducción espontánea, si la lesión es fácilmente reducible presentará clínica intermitente de dolor abdominal y vómitos, sin embargo, si no se consigue reducir puede llegar a producirse una verdadera obstrucción gástrica^{1, 4, 5}.

El diagnóstico lo confirmarán la endoscopia digestiva así como la TC abdominal, pudiendo ser útil la ecografía en algunos casos^{2,6}. El tratamiento puede ser endoscópico o quirúrgico, en nuestro caso debido a las escasas posibilidades endoscópicas fue necesario realizar resección quirúrgica^{3,6}.

Bibliografía

1. Kim DJ, Lee JH, Kim W. Gastroduodenal intussusception resulting from large hyperplastic polyp. *J Gastric Cancer* 2012;12:201–204.
2. Asai S, Kijima H, Yamamoto S, Shiraishi S, Suzuki T, Maeda Y, Matsushita H, Miyachi H. Gastroduodenal intussusception secondary to pedunculated gastric carcinoma. *J Ultrasound Med* 2008;27:673–676.
3. Rittenhouse DW, Lim PW, Shirley LA, Chojnacki KA. Gastroduodenal intussusception of a gastrointestinal stromal tumor (GIST): case report and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013;23:e70–e73.
4. Parikh M, Kelley B, Rendon G, Abraham B. Intermittent gastric outlet obstruction caused by a prolapsing antral gastric polyp. *World J Gastrointest Oncol* 2010;2:242–246.
5. Chahla E, Kim MA, Beal BT, Alkaade S, Garrett RW, Omran L, Ogawa MT, Taylor JR. Gastroduodenal Intussusception, Intermittent Biliary Obstruction and Biochemical Pancreatitis due to a Gastric Hyperplastic Polyp. *Case Rep Gastroenterol*. 2014 Nov 22;8(3):371-6.
6. Shum JS, Lo SS, Ka SY, Yeung CW, Ho JT. Gastroduodenal intussusception. *Abdom Imaging* 2007;32: 698–700.

LIPOSARCOMA DESDIFERENCIADO RETROPERITONEAL GIGANTE

GIANT DEDIFFERENTIATED RETROPERITONEAL LIPOSARCOMA

F. Padilla-Ávila, G. Carrillo-Ortega, F. García-Catalán Gallego, G. Díaz-Pavón Madroñal, A. Villar-Raez

Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén.

Resumen

El liposarcoma es un tumor maligno de origen mesodérmico derivado del tejido adiposo y el más frecuente de los sarcomas de partes blandas.

La localización más frecuente es en las extremidades inferiores, aunque también puede estar localizado en sitios como el retroperitoneo, brazos, pecho, y cuello

El tipo de liposarcoma va a depender del tipo de células que creen su tumor, clasificándose en: bien diferenciado, dediferenciado, myxoides, pleomórfico y mixto¹.

Generalmente son tumores indolores y de crecimiento lento; cuyo síntoma más frecuente suele ser la palpación de masa bajo la piel.

El tratamiento es quirúrgico realizándose la extirpación del tumor y la cirugía puede ser precedida o seguida de una radioterapia y, a veces, de una quimioterapia

Palabras clave: Liposarcoma, tumor dediferenciado, quimioterapia.

Abstract

Liposarcomas are malignant adipose tissue tumors of mesodermal origin, the most frequent being soft tissue sarcomas.

They are most frequently located in the lower extremities, although they can also be located in the retroperitoneum, arms, chest and neck.

The kind of liposarcoma depends on the type of cells that cause the tumor and can be classified as well differentiated, dedifferentiated, myxoid, pleomorphic and mixed-type¹.

They are generally painless and of slow growth, and their main symptom is usually the palpation of mass under the skin.

Surgery is recommended to remove the tumor. It can be preceded or followed by radiotherapy and, sometimes, by chemotherapy.

Key words: Liposarcoma, dedifferentiated tumor, chemotherapy.

Cuerpo

Presentamos el caso de una mujer de 83 años con antecedentes personales de hipertensión arterial controlada y artrosis generalizada; independiente para las actividades diarias, que acude a la consulta por distensión abdominal de 3 meses de evolución que se acompaña de molestias inespecíficas en flanco izquierdo, con astenia y anorexia importante. No se destacan antecedentes familiares de interés.

CORRESPONDENCIA

Francisca Padilla Ávila
medicane@hotmail.com



Figura 1

Gran masa centroabdominal en TAC.



Figura 2

Masa intraabdominal con septos en RNM.

A la exploración abdominal: abdomen distendido, globuloso, se palpa una masa dura que ocupa toda la cavidad abdominal

Como exploraciones complementarias se realiza ecografía abdominal que pone de manifiesto: masa abdominal que se extiende desde epigastrio hasta pelvis y un poco lateralizada hacia la izquierda, desplazando y comprimiendo las estructuras adyacentes. Presenta ecogenicidad de predominio sólido, con áreas hipo e hiperecogénicas y otras áreas quísticas y escasa vascularización al aplicar doppler color. Se visualiza otra masa sólida hipoeecogénica

de 8,6 cm en flanco izquierdo que podría corresponder a implante tumoral.

Dados los hallazgos se complementa el estudio con TAC abdomino-pélvico que muestra: Gran masa centroabdominal que desplaza hacia la derecha todas las asas de intestino delgado y colon ascendente. Presenta unas dimensiones aproximadas de 30,5 x 19 x 23 cm en su componente mayor, mostrando una densidad discretamente inferior a las partes blandas sin llegar a un componente claro quístico (Figura 1). Presenta una captación irregular predominante en periferia con septos internos y existe un segundo componente similar localizado en el flanco izquierdo con un diámetro mayor longitudinal de 10 cm, así como otras masas de menor tamaño, todas ellas inmersas dentro de la grasa retroperitoneal que rodea al riñón izquierdo, sugiriendo tumoración de partes blandas (valorar liposarcoma retroperitoneal).

Asimismo dadas las dimensiones de la lesión y el englobe de varias estructuras adyacentes se evalúa a la paciente en comité multidisciplinar y se decide ampliar estudio mediante RNM abdomino-pélvica: lesión abdominal, de unos 29 x 23 x 18 cm de ejes craneocaudal por transversal por anteroposterior, respectivamente, bien delimitado y de características quísticas, con múltiples septos en su interior, que le dan un aspecto multiloculado (Figura 2). Conclusión: masa quística de probable origen ginecológico, sugiere adenocarcinoma mucinoso. Implantes peritoneales.

Tras los resultados de las pruebas complementarias se decide intervención quirúrgica conjunta con cirugía general y ginecología con la consiguiente hoja quirúrgica: Se procede a la identificación de tumoración gigante mamelonada de aspecto cerebroide que desplaza el paquete intestinal en su totalidad al hemiabdomen derecho. Dicha masa se encuentra adherida íntimamente a colon izquierdo y sigma. La biopsia intraoperatoria puso de manifiesto: tumor mesenquimal de bajo grado. Asimismo, se continuó con la liberación de colon-sigma de dicha tumoración como disección de la misma hasta conseguir su exéresis; no dependiente de ovario. Se visualizan lesiones milimétricas en útero(3-5 mm) compatibles con miomas. No se aprecia lesión en relación con implantes peritoneales. Se realiza intervención de Hartmann, debido a que a nivel medio de colon izquierdo presenta continuidad con masa tumoral, quedando colostomía terminal izquierda.

La Anatomía Patológica definitiva tras varias técnicas y tinciones inmunohistoquímicas concluyó: liposarcoma desdiferenciado con afectación del margen quirúrgico del mesocolon por lo que la paciente fue remitida al Servicio de Oncología que tras ser evaluado el caso en sesión clínica se decide realización de TAC body y si resto tumoral visible plantear tratamiento.

Actualmente la paciente se encuentra sin dolor abdominal y con colostomía funcionante, tolerando dieta oral sin problemas. Acude a revisión al mes a consulta encontrándose mejor y en tratamiento activo con Quimioterapia por parte de Oncología que realizan seguimiento periódico.

Discusión

La frecuencia de la ubicación retroperitoneal de los liposarcomas oscila en torno al 35%. Las manifestaciones clínicas de estos tumores, son inespecíficas, poco características y se presentan en períodos tardíos de la enfermedad. En un 10 a 15% de los enfermos los síntomas son gastrointestinales vagos, los que, en general, se producen por compresión tumoral o infiltración directa¹.

En algunos pacientes la necrosis tumoral puede provocar fiebre y leucocitosis. Otros enfermos puede tener una hemorragia digestiva aguda o crónica si el tumor infiltra alguna víscera o desarrollar ascitis por obstrucción de la vena porta.

El mejor método de estudio diagnóstico en estos tumores es la tomografía computada de abdomen y pelvis. Este examen, además puede establecer la composición de la masa y mostrar signos de necrosis del tumor. Puede mostrar también metástasis hepáticas o en otro sitio².

La mayoría de los autores concuerdan que el mejor tratamiento es la cirugía. Para que ésta tenga intención curativa, se debe resear el tumor en forma completa, incluido en su cápsula y con uno a dos centímetros de tejido sano peritumoral. En algunos enfermos, es necesario extirpar algún órgano comprometido por el tumor³.

La recidiva tumoral después de la cirugía es frecuente. Se presenta principalmente dentro de los dos primeros años y es fundamentalmente local. Por ello se requiere la necesidad de una cirugía "agresiva", ampliada y en bloque; para disminuir este porcentaje⁴.

Aunque con terapia combinada, que incluye cirugía y radioterapia, se han alcanzado tasas de control local del 85-90%, el momento de aplicación de la radioterapia, antes o después de la cirugía, sigue siendo un aspecto discutido. El papel de la quimioterapia continúa siendo controvertido; de forma óptima, su utilización debe valorarse en cada caso de forma individual.

El pronóstico de estos enfermos está dado por varios factores como son: el grado tumoral, la etapa tumoral y las características de la resección del tumor, sea ésta completa o no. El pronóstico en general es pobre, con supervivencia global a 5 años de 15-50%. En los casos de cirugía resectiva completa la supervivencia a 5 años puede llegar hasta un 70% pero si la resección es incompleta es raro que la supervivencia sobrepase el 5% a 5 años. Es importante considerar que entre un 25 a 65% de los tumores no logra ser resecado en forma completa.

Bibliografía

1. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer*. 2006;106: 2-14
2. Echenique M, Amondarain J. Liposarcoma retroperitoneal gigante. *Cir Esp* 2005; 77:293-5.

3. Linehan DC, Lewis JJ, Leung D, Brennan MF. Influence of biologic factors and anatomic site in completely resected Liposarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18: pp 1637-1643

4. Brunicardi S, Andersen D, Dunn D, Hunter P, Pollock R. Schwartz Principios de Cirugía. 8va edición. Mc Graw Hill; 2009.

SÍNDROME DE CUSHING SECUNDARIO A CARCINOMA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL IZQUIERDA CON METÁSTASIS PULMONARES

CUSHING SYNDROME SECONDARY TO CARCINOMA OF THE LEFT ADRENAL GLAND WITH PULMONARY METASTASIS

Y. Núñez-Delgado¹, M. Eisman-Hidalgo¹, P. Gómez-Ángulo Montero²

¹Complejo Hospitalario Universitario. Granada.

²Apes Hospital de Poniente.

Resumen

Los tumores adrenales benignos son relativamente frecuentes, se identifican en más del 4% de los estudios de tomografía computarizada; en contraposición, los tumores malignos primarios de la glándula suprarrenal son raros¹; el carcinoma adrenocortical tiene una incidencia de 1-6/millón de habitantes/año y es más común en las edades comprendidas entre 40 y 50 años², supone un 0.2% de todos los tipos de carcinoma^{1,2}. Tienen una amplia gama de formas de presentación, en relación con la producción o no de hormonas y el tipo de hormona que sintetizan; la mayor parte de estos tumores crecen sin dar síntomas hasta alcanzar un gran tamaño e infiltrar estructuras vecinas, lo que empeora el pronóstico^{1,2}. Su comportamiento suele ser muy agresivo de tal forma que los pacientes con enfermedad diseminada no suelen alcanzar el año¹.

Palabras clave: Tumores suprarrenales, carcinoma suprarrenal, Síndrome de Cushing, hirsutismo.

CORRESPONDENCIA

Yolanda Nuñez Delgado
yolandadelgado69@hotmail.com

Abstract

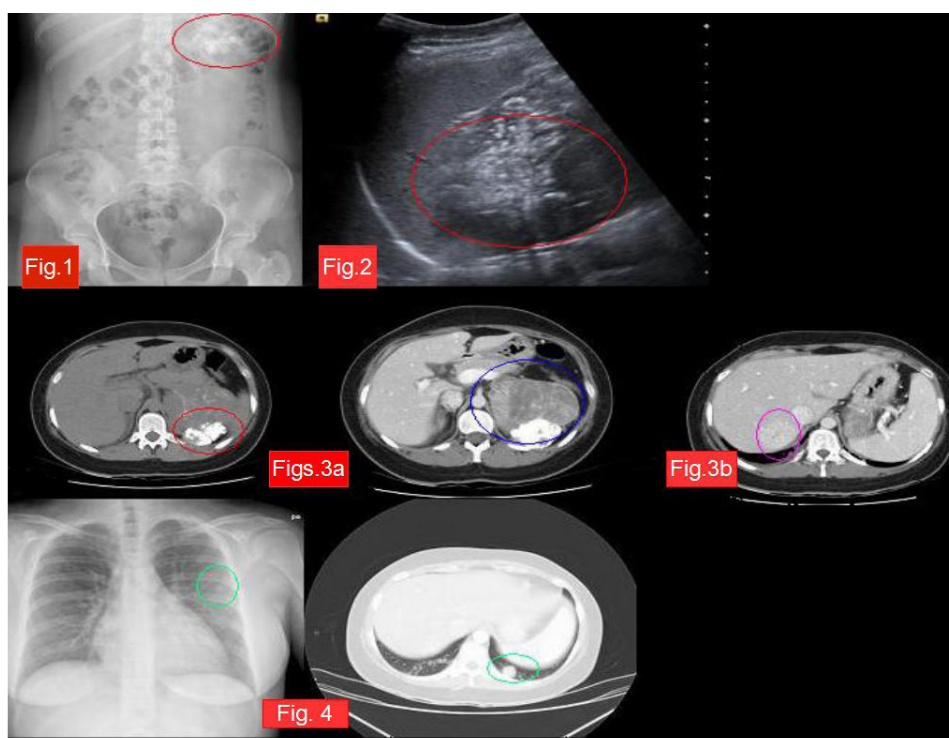
Benign adrenal tumors are relatively common and they are identified in more than 4% of CT studies; however, primary malignant tumors of the adrenal gland are rare¹; adrenocortical carcinomas have an incidence of 1-6 / million people/year and are more common in people aged between 40 and 50², representing 0.2% of all types of carcinoma^{1,2}. Their presentation depend on the production (or not) of hormones and on the type of hormone they synthesize; most of these tumors grow without symptoms until their size is larger and start infiltrating neighboring parts, worsening the prognosis^{1,2}. Their behavior is usually very aggressive so patients with disseminated disease do not usually live more than one year¹.

Key words: Adrenal tumors, adrenal carcinoma, Cushing syndrome, hirsutism.

Cuerpo

Presentamos el caso de una mujer de 19 años sin antecedentes personales de interés, que consulta por cuadro clínico de dolor abdominal difuso, de 2-3 meses de evolución, intensificado el día de consulta en urgencias, distensión abdominal y náuseas, así mismo la paciente refería episodios de rubefacción facial y aumento progresivo de peso a pesar de control dietético.

En la exploración física destacaban una tensión arterial de 155/100 con una frecuencia cardiaca normal; facies de "luna llena"



Figuras 1-4

Fig. 1. Rx de abdomen simple: calcificaciones nodulares en región de hipocondrio izquierdo. Fig. 2. Ecografía abdominal: confirma la presencia de calcificaciones en región retroperitoneal izquierda. Fig. 3a. TC abdominopélvico sin y con contraste intravenoso, en el que se observa una masa sólida localizada en región suprarrenal-retroperitoneal izquierda, de densidad muy heterogénea, que presenta múltiples calcificaciones en su interior, bordes relativamente bien definidos y que tras la administración de contraste presenta una captación heterogénea del mismo con áreas hiper e hipocaptantes. Fig. 3b Se observa una lesión focal hepática, hipercaptante en fase portal, con una pequeña zona central hipocaptante, localizada en segmento VII, círculo rosa. Fig. 4 Nódulo pulmonar en base izquierda de unos 15 mm de tamaño de bordes bien definidos y homogéneo, círculo verde, visible en los cortes basales de tórax incluidos en el estudio abdominal evidenciado igualmente en Rx de tórax PA.

e hirsutismo; abdomen globuloso, doloroso a la palpación difusa. En la analítica realizada de urgencia solo destacaban un potasio de 3 meq/l, GGT: 103 UI, así como una alcalosis metabólica: pH:7.54; CO₂: 44; CO₃H:37,9.

En la Rx de abdomen simple (Figura 1), se observaron calcificaciones nodulares en región de hipocondrio izquierdo; se realizó estudio ecográfico (Figura 2), que confirmó la presencia de calcificaciones en región retroperitoneal izquierda, que se completó con TC abdominopélvico sin y con contraste intravenoso, en el que se observó una masa sólida localizada en región suprarrenal-retroperitoneal izquierda, de densidad muy heterogénea, que presentaba múltiples calcificaciones en su interior, bordes relativamente bien definidos y que tras la administración de contraste presentaba una captación heterogénea del mismo con áreas hiper e hipocaptantes (Figura 3a). Así mismo, se observó una lesión focal hepática, hipercaptante en fase portal, con una pequeña zona central hipocaptante, localizada en segmento VII (Figura 3b).

En los cortes basales de tórax incluidos en el estudio abdominal se observó un nódulo pulmonar en base izquierda de unos 15 mm de tamaño de bordes bien definidos y homogéneo, también evidenciado en Rx de tórax PA (Figura 4).

En analítica realizada durante el ingreso hospitalario se detectaron:

Hormona adreno-cortico-tropa, ACTH : suprimida (< de 5pg/ml).

Cortisol plasmático basal : elevado: 43 mcg/dl, cortisol en orina de 24 horas: elevado: > de 60 mcg/dl. Estrógenos: < de 20 pg. Testosterona: aumentada: 0.95 ng/ml. Dihidro-epi- androsterona, DHEA-s: elevada: 792 mcg/dl. 17-cetosteroides en orina de 24 horas, catecolaminas fraccionadas en plasma, catecolaminas en orina de 24 horas, aldosterona y 5 hidroxí-indol-acético -HIAA- en orina de 24 horas, dentro de límites normales.

La paciente fue intervenida quirúrgicamente realizándose suprarrenelectomía, así como toma de biopsia de la lesión focal hepática, el diagnóstico anatomopatológico fue de carcinoma de corteza adrenal con áreas de necrosis y focos de calcificación, con alto índice mitótico (media de 35 mitosis/10 campos de gran aumento) e imágenes de permeación vascular tumoral; Ki-67 positivo en aproximadamente un 30% de células y sinaptofisina positivo débil. Adenopatía retroperitoneal compatible con nódulo metastásico. Lesión focal hepática sin evidencia de estructuras neoplásicas, compatible con peliosis hepática.

Discusión

Los tumores adrenales pueden originarse tanto en la corteza como en la médula: el carcinoma cortico suprarrenal puede clasificarse en funcional y no funcional, dependiendo de su producción hormonal. Tradicionalmente se ha considerado que los carcinomas adreno-corticales productores y no productores ocurren con una frecuencia cercana a 50%².

Por tanto el carcinoma de las glándulas suprarrenales tiene una amplia gama de formas de presentación, en relación con la producción o no de hormonas y el tipo de hormona que sintetice en exceso. Aproximadamente un 25% de los pacientes con síndrome de Cushing tienen una neoplasia suprarrenal. Sin embargo, su presentación oligosintomática es pasada por alto³.

La gran tendencia que tiene el carcinoma suprarrenal a invadir las estructuras vasculares, y originar metástasis precozmente, así como la profunda situación anatómica de las glándulas suprarrenales, hace que cuando el tumor es palpable, se encuentra en estadio avanzado². Los pacientes con enfermedad diseminada no suelen alcanzar un año de supervivencia e incluso aquellos en etapas clínicas más tempranas tienen una supervivencia limitada¹.

La distribución por edad es bimodal, el primer pico ocurre durante la infancia y el segundo en la quinta década^{2,4}, asimismo, se ha visto una mayor predisposición en mujeres³.

De los tumores productores, la sobreproducción de cortisol ocupa el primer lugar en frecuencia (30-40%). El 97% de los pacientes que presenta síndrome de Cushing cuenta con cortisol libre en orina superior a los 100 µg/día¹.

El segundo lugar lo tienen los síndromes virilizantes (20-30%) y la presentación como síndrome de Conn es bastante inusual¹. La hipersecreción de cortisol y andrógenos es altamente sugerente de malignidad.

En lo que se refiere a sus características radiológicas, un tamaño > 6 cm, la presencia de bordes irregulares, zonas de necrosis y calcificación, así como un coeficiente de atenuación superior a 35 Unidades Hounsfield en la TC, son datos que sugieren malignidad^{1,2,4}.

La presencia de señales hiperintensas en la secuencia pT2 de resonancia magnética, también se ha considerado como dato sospechoso.

Al examen patológico existen características macro y microscópicas que sugieren malignidad. Un peso > 500 gramos, la presencia de invasión capsular, áreas de necrosis, hemorragia, calcificaciones, aumento en el número de mitosis, núcleos atípicos, hiper cromáticos y pleomorfismo celular, son las principales características que destacan en los tumores malignos^{1,2,4}.

De acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud existen cuatro etapas clínicas del carcinoma adrenocortical. La etapa clínica I incluye a los tumores localizados, < 5 cm la etapa clínica II, a aquéllos también localizados, pero > 5

cm. En la etapa clínica III se incluyen aquéllos que tienen invasión local y metástasis a ganglios linfáticos regionales, y la etapa clínica IV abarca todos aquellos tumores que invaden órganos adyacentes y tienen metástasis a distancia¹.

La cirugía es la primera opción terapéutica en todos los casos, incluso en presencia de metástasis o invasión por contigüidad^{1,2}. Para los pacientes en los que la cirugía no logra su curación se han empleado otras alternativas de tratamiento tales como radioterapia, quimioterapia y la administración de Mitotane¹.

En general la supervivencia a cinco años del carcinoma suprarrenal es de un 38% aproximadamente¹.

Bibliografía

1. Romero-Vélez G, Gómez-Pérez FJ, Aguayo A, Martínez-Benítez B, Pantoja JP, Sierra M et al. Tumores suprarrenales malignos primarios. Rev. Invest Clin 2012; 64 (3): 234-239.
2. Muro Toledo GE, Losada Guerra JL, Martín Pérez y Pérez Marín IR. Carcinoma suprarrenal gigante. Presentación de un caso. Arch. Esp. Urol. 2009; 62 (2): 134-136.
3. Casallas MA, Calderón CM. Síndrome de Cushing secundario a carcinoma de la glándula suprarrenal izquierda con metástasis hepáticas y trombosis tumoral masiva de la vena cava. Biomédica 2012; 32: 490-498.
4. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. Clin Endocrinol 2004; 60:273-287