

## 01 ORIGINALES

- **Intolerancia a la lactosa diagnosticada mediante test de aliento con hidrógeno espirado. Epidemiología, síntomas predictores y tratamiento.** -----160  
Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance. Epidemiology, predictors and treatment.  
J. Hinojosa-Guadix, M. González-Bárceñas, M.A. Romero-Ordoñez, N. Fernández-Moreno, I.M. Méndez-Sánchez, A.M. Sánchez-Cantos, F. Rivas-Ruiz, A. Pérez-Aisa

## 02 REVISIONES TEMÁTICAS

- **Manejo de los fármacos de uso habitual en la enfermedad hepática crónica avanzada.** -----172  
Management of routine use drugs in advanced chronic liver disease.  
M. García-Cortés, Y. González-Amores, A. Casado-Bernabéu, A. Ortega-Alonso, E. Romero-Pérez, C. Lara-Romero
- **Infecciones en la cirrosis hepática.** ----- 185  
Infections in liver cirrhosis.  
Á. Giráldez-Gallego, M.P. Silva-Ruiz, C. Sendra-Fernández

## 03 CASOS CLÍNICOS

- **Neumoperitoneo y gas portal como signos de sospecha de isquemia mesentérica en paciente en programa de hemodiálisis.** -----192  
Pneumoperitoneum and portal gas as signs of suspected mesenteric ischemia in a patient undergoing hemodialysis.  
Y. Núñez Delgado, A. Villarejo Ordóñez, M. Eisman Hidalgo, A. Martín Gómez, M.D. González Olid
- **Causa infrecuente de obstrucción intestinal** -----197  
Rare cause of intestinal obstruction  
P. Germán Casado-Monje, M. Maraver-Zamora, I. España-Ramírez

## 04 IMAGEN DEL MES

- **Fístula colecistoduodenal: un diagnóstico endoscópico infrecuente.**----- 200  
Cholecystoduodenal fistula: a rare endoscopic diagnosis.  
A. Martín-Lagos Maldonado, B. Zúñiga de Mora-Figueroa, A. Benavente-Fernández
- **Pseudomixoma peritoneal tras apendicetomía: una entidad infrecuente.**----- 203  
Pseudomyxoma peritonei after appendectomy: a rare entity.  
A. Martín-Lagos Maldonado, D. Hervias-Cruz, T. Gallart-Aragón, M. del Carmen Herrera-Mercader



ÓRGANO OFICIAL DE LA  
SOCIEDAD ANDALUZA DE  
PATOLOGÍA DIGESTIVA

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





## Revista Andaluza de Patología Digestiva

VOLUMEN 39 • Número 4  
JULIO-AGOSTO 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](mailto:sulime@sulime.net)  
Web: [www.sulime.net](http://www.sulime.net)

## ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTOR  
J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO  
Á. Pérez Aísa

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

### COMITÉ DE DIRECCIÓN

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

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

### COMITÉ DE REDACCIÓN

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

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

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

PRESIDENTE  
M. Valenzuela Barranco

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

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

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

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

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

250 palabras y debería estar estructurado en:

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

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados:

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

**Revisiones Temáticas:** 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, Malfetheriner 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](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](http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf)). Ann Intern Med 1988; 108:266-73.

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

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

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

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

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

#### **Otros documentos y normas éticas:**

- Investigación en seres humanos:

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

- Investigación en animales:

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

- Ensayos clínicos controlados:

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:

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

- Protección de datos:

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

# Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento  
de la ERGE EFICACES



## EN GASTROPROTECCIÓN

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

## EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

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

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

# INTOLERANCIA A LA LACTOSA DIAGNOSTICADA MEDIANTE TEST DE ALIENTO CON HIDROGENO ESPIRADO. EPIDEMIOLOGÍA, SÍNTOMAS PREDICTORES Y TRATAMIENTO.

HYDROGEN BREATH TEST FOR THE DIAGNOSIS OF  
LACTOSE INTOLERANCE. EPIDEMIOLOGY, PREDICTORS  
AND TREATMENT .

J. Hinojosa-Guadix<sup>1</sup>, M. González-Bárceñas<sup>1</sup>, M.A. Romero-Ordoñez<sup>1</sup>, N. Fernández-Moreno<sup>1</sup>,  
I.M. Méndez-Sánchez<sup>1</sup>, A.M. Sánchez-Cantos<sup>1</sup>, F. Rivas-Ruiz<sup>2</sup>, A. Pérez-Aisa<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Unidad de Investigación Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella. Málaga.

## Resumen

**Introducción y objetivos:** La intolerancia a la lactosa (IL) induce una clínica inespecífica superponible a trastornos funcionales. Es útil conocer características clínico-epidemiológicas, síntomas predictores, así como determinar la asociación con otras patologías y analizar el uso del tratamiento sustitutivo.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con TAHL patológico (TAHL+) desde 2010-2014. Se recogieron datos clínico-epidemiológicos y prescripción de sustitutivo.

**Resultados:** De 2038 pacientes, el 30% tuvieron TAHL+. Edad media 35 años. En el análisis multivariante los hombres presentaron un 33% de más riesgo para TAHL+ (OD 1.33 IC 95%: 1.03-1.71). Existe un incremento en el número de test realizados hasta 2012 y una disminución progresiva en la incidencia de TAHL+. El 42.8% de los TAHL+ fueron encasillados inicialmente

como síndrome de intestino irritable (SII). El 33.8% de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) presentaron TAHL+. Los síntomas principales por los que se indicó el test son: Dolor abdominal y diarrea. Durante la realización del test, el síntoma presentado con más TAHL+ es meteorismo (35% p=0.03). La prescripción de sustitutivo se realizó en el 36.5% de los pacientes con IL.

**Conclusiones:** La IL tiene una frecuencia moderada en nuestro medio del 30%, con una edad media 35 años y es más frecuente en hombres. Existe una disminución progresiva en su frecuencia a pesar del aumento de test solicitados. El 42.8% con TAHL+ fue inicialmente diagnosticado de SII y un tercio de los pacientes con EII presentaron TAHL+. El meteorismo es predictor sintomático de IL. El tratamiento sustitutivo está infrautilizado en nuestra muestra.

**Lista de abreviaturas:** Intolerancia a la lactosa (IL), test de aliento con hidrogeno espirado y sobrecarga oral de lactosa (TAHL), test patológico (TAHL+), síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

**Palabras clave:** Intolerancia a la lactosa, test hidrógeno espirado, distensión abdominal funcional, síndrome de intestino irritable.

## CORRESPONDENCIA

Jennifer Hinojosa Guadix  
jennhigu@gmail.com

## Summary

**Introduction and aims:** Lactose intolerance (LI) is known to have nonspecific clinical features that can be similar to other gastrointestinal disorders. It is important to know the clinical and epidemiological features of patients diagnosed with LI as well as its important to describe its predictors, the association with other pathologies and the use of a replacement therapy.

**Material and approach:** Retrospective study of patients with LI diagnosed with hydrogen breath test for lactose intolerance (positive result in the test was named: HBTL +) from 2010 to 2014. Clinical and epidemiological data were collected as well as the information related to the replacement therapy.

**Results:** The study comprised 2038 patients, of whom 30% had HBTL +. The average age of patients was 35. In the multivariate analysis, the results of HBTL + were a 33% higher in men (OD 1.33, 95% CI 1.03-1.71). There is an increase in the number of tests carried out until 2012 and a progressive decrease in the incidence of HBTL +. 42.8% of patients with HBTL + were initially diagnosed with irritable bowel syndrome (IBS). 33.8% of patients with inflammatory bowel disease (IBD) had a HBTL +. The main symptoms for which the test was indicated are abdominal pain and diarrhea. While performing the test, the symptom with higher cases leading to HBTL + was bloating (35%  $p = 0.03$ ). Prescription of replacement therapy was done in 36.5% of patients with LI.

**Conclusions:** LI has a moderately frequent occurrence in our region of 30%. The average age of patients suffering from it is 35 and is more common in men. There is a progressive decrease in frequency despite the increase in hydrogen breath tests done. 42.8% of patients with HBTL + were initially diagnosed with IBS and a third of patients with IBD showed a HBTL +. Bloating is a symptomatic predictor of LI. Replacement therapy is underused in our sample.

**List of abbreviations:** Lactose Intolerance (LI), hydrogen breath test and oral overload of lactose (TAHL), test with positive result (HBTL +), irritable bowel syndrome (IBS), inflammatory bowel disease (IBD)

**Keywords:** Lactose intolerance, hydrogen breath test, functional abdominal bloating, irritable bowel syndrome.

## Introducción

La lactosa es un disacárido de amplia distribución en la dieta. Gracias a una disacaridasa presente en las vellosidades del intestino delgado, se hidroliza en galactosa y glucosa y así es absorbida. En ausencia de la actividad de dicha enzima o en disminución de su cuantía, la lactosa no es hidrolizada y alcanza el colon donde las bacterias colónicas la hidrolizan produciendo sustancias osmóticamente muy activas y gas, causante de la clínica de intolerancia a lactosa (IL), fundamentalmente meteorismo, diarrea y dolor abdominal.

Las tasas de no persistencia de lactasa en el adulto varían entre zonas geográficas (Ejemplo: Asia 80% al 100%, África del 70 al 95%, Estados Unidos del 15 al 80%, Europa del 15% al 70%)<sup>1</sup>. En las últimas décadas se ha incrementado la frecuencia de IL en zonas

industrializadas como consecuencia del aumento del consumo de productos ricos en hidratos de carbono<sup>2</sup>.

Debido a la prevalencia que presenta la IL en nuestro entorno junto a su inespecífica clínica, confundible con otros procesos digestivos, y a la reciente moda entre los medios de comunicación promocionando productos sin lactosa, existe un importante volumen de pacientes que atribuyen sus síntomas a la lactosa. Nos planteamos como objetivo analizar las características clínico-epidemiológicas y descubrir predictores sintomáticos de individuos con intolerancia a la lactosa, para ello nos ayudamos del test de aliento con hidrógeno espirado (TAHL), una herramienta diagnóstica coste-eficiente e inocua. Además analizamos la actitud terapéutica del facultativo ante el diagnóstico de IL.

## Material y métodos

Se realiza un estudio descriptivo con carácter retrospectivo de una muestra de pacientes con test patológico (TAHL+) realizado en la Agencia Sanitaria Costa del Sol de Marbella (España) desde enero de 2010 hasta noviembre de 2014. Se recogieron datos epidemiológicos relacionados con el género, la edad y el año de realización del TALH y datos clínicos que motivaron la indicación del test. Con el cuadro sintomático inicial los pacientes fueron encasillados preliminarmente bajo distintas entidades: síndrome de intestino irritable (SII), dispepsia, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y otros. Los síntomas que motivaron la realización del test fueron: Distensión, meteorismo, dolor y diarrea.

- Los TALH se realizan de forma protocolizada. Previa a la realización del test, se necesita una serie de condiciones estandarizadas:
- No haber ingerido antibióticos ni preparados para la realización de colonoscopia los 15-30 días previos.
- Realizar una dieta baja en hidratos de carbono de absorción lenta, por lo que habría que evitar pasta, arroz integral y legumbres el día anterior.
- Es necesario un periodo de ayunas de 8-12 horas.
- El día de la prueba es preciso cepillarse los dientes.
- Durante el test no se debe fumar, hacer ejercicio intenso ni dormir.

Los materiales necesarios para la realización del test son el sustrato, el aparato de aliento para medición de hidrógeno (H<sub>2</sub>) espirado (Gastrolyzer® [Figura 1](#)), boquillas desechables y en el caso de niños o ancianos con dificultad para la colaboración mascarillas acopladas al aparato. Como sustrato se utiliza 1 g de lactosa por cada kilogramo de peso corporal del paciente (hasta un máximo de 25 g) disueltos en 250 ml de agua vía oral. Se realizan mediciones para la recogida de aliento: 1 muestra basal (0 min) y después de tomar el sustrato cada 30 minutos durante 3 horas en niños y 4 horas en adultos.

Para la realización del test antes de ingerir el sustrato se debe obtener la muestra de aliento basal. En caso de un valor basal



**Figura 1**

Gastrolyzer® (Analizador de hidrógeno).

mayor de 10 ppm de H2 espirado se considera que el paciente no ha realizado adecuadamente la dieta previa y se anula el test.

Los valores de H2 mayores de 20 ppm se consideran patológicos y hablan a favor de malabsorción de lactosa.

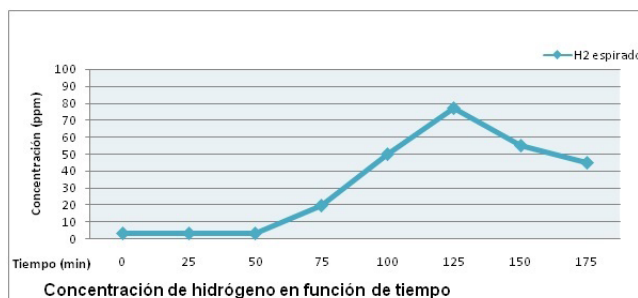
Durante la realización del test se valora un score de síntomas. Si no se presentan síntomas se puntúa con 0, ante disconfort general: 1, disconfort abdominal: 2, distensión (gases): 3, dolor abdominal: 4, diarrea: 5. En caso de presentar varios síntomas estos se suman.

Se pueden producir distintas posibilidades: Malabsorción a la lactosa si se obtiene un test patológico sin síntomas asociados durante la realización del mismo, en el caso de que se asocien síntomas estaríamos ante un caso de intolerancia a la lactosa secundaria a malabsorción (Figuras 2-4).



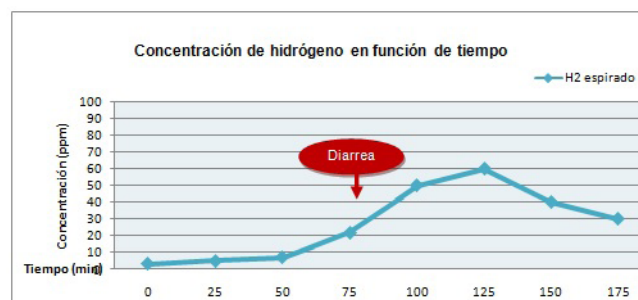
**Figura 2**

Gráfica que representa el test de aliento con hidrógeno (H2) y sobrecarga oral de lactosa en el caso de un paciente sin malabsorción de lactosa.



**Figura 3**

Se constata una elevación de H2 hasta de 75 ppm a los 125 min de haber administrado el sustrato sin clínica asociada, indica malabsorción a la lactosa.



**Figura 4**

Se constata una elevación de H2 hasta de 60 ppm a los 125 min de haber administrado el sustrato con clínica asociada, indica intolerancia a la lactosa malabsorción a la lactosa.

Por otra parte se valoró el manejo terapéutico mediante la prescripción de tratamiento sustitutivo.

Con los datos obtenidos se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para las cuantitativas (media y desviación estándar) y distribución de frecuencias para las cualitativas. Tomando como variable resultado la positividad al test de intolerancia, se comparó con variables independientes cualitativas mediante el test de la Ji-Cuadrado, y con las variables cuantitativas se utilizó el test de t-Student. Finalmente, se construyó un modelo de regresión logística multivariante con dicha variable resultado, utilizando métodos por pasos hacia adelante y describiendo la Odds Ratio con su IC95%. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

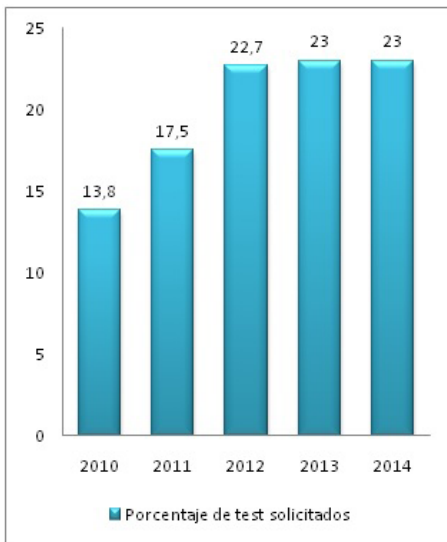
De 2038 pacientes analizados, el 30% tuvieron un TALH positivo. El 30.5% fueron mujeres y el 29.1% hombres en el análisis bivariado. En el análisis multivariante; a igualdad de edad, score total durante el TALH y año de realización, se observó que los varones presentaban una OD de 1.33 (IC: 1.03-1.71) en comparación con las mujeres. Por lo tanto, presentan un 33% de más riesgo que las mujeres en desarrollar intolerancia a la lactosa.

Se observa un incremento lineal en el número de TALH realizados desde 2010 a 2012, momento en el cual se estabiliza el número de solicitudes, en 2010 se solicitó el 13.8% de los TALH

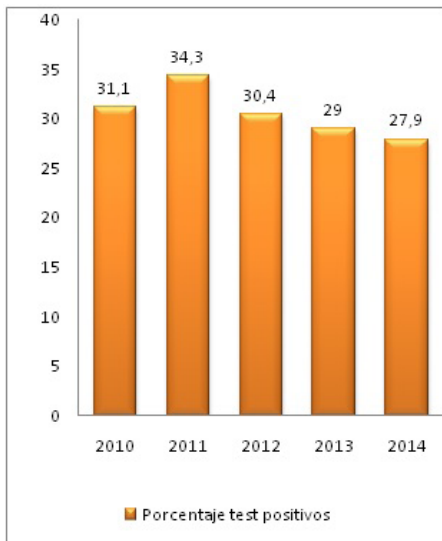
entre el total alcanzando el 23% en 2012 y estableciéndose esa cifra estable (Figura 5). Sin embargo, a pesar del incremento de TALH solicitados se visualiza una disminución en la incidencia de IL en nuestra muestra, siguiendo una relación descendente lineal (Figura 6).

La edad media en los TALH positivos fue de 35.28 años (Desviación estándar 19.47) y en los TALH negativos fue de 33.14 años (Desviación estándar 19.72). No se observaron diferencias significativas en la edad media en los distintos años analizados.

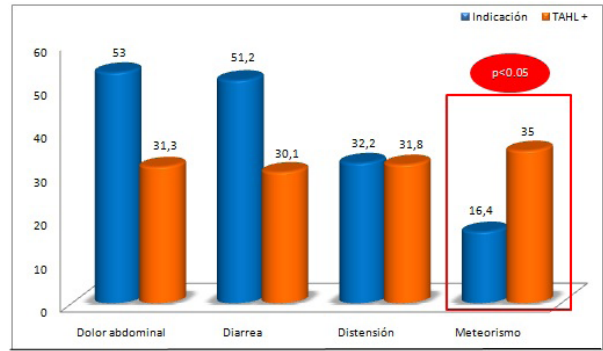
Los síntomas por los que se indica el TALH son: Dolor abdominal (53%), diarrea (51.2%), distensión abdominal (32.2%) y meteorismo (16.4%). Sin embargo los síntomas con más TALH positivos son en primer lugar meteorismo (35%  $p=0.03$ ) y a continuación distensión 31.8%, dolor 31.3% y diarrea 30.1% (Figura 7).



**Figura 5** Porcentaje de test solicitados en los distintos años.



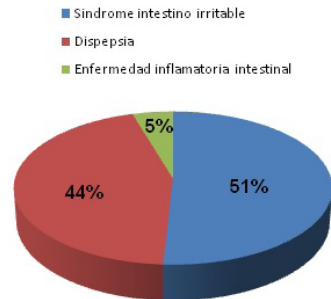
**Figura 6** Porcentaje de test positivos en función del año de solicitud.



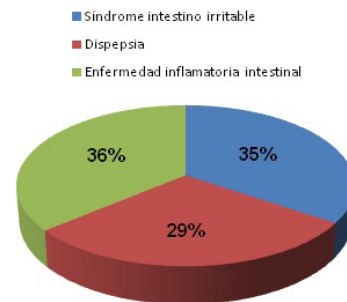
**Figura 7** Comparativa entre los síntomas por los que se indica el test y los síntomas que presentan un test positivo. Véase como meteorismo y TALH+ se relacionan de forma estadísticamente significativa, constituyendo un síntoma predictor de test patológico.

Con los síntomas, que suscitan el motivo de consulta, las pacientes se encasillan inicialmente en los siguientes cuadros clínicos: Síndrome de intestino irritable (SII) (42.8%), dispepsia (37.4%), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (3.9%) y otros diagnósticos inespecíficos (Figura 8).

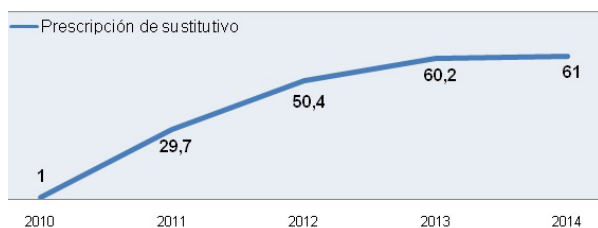
A posteriori se analizaron el número de TALH+ existentes en los distintos cuadros clínicos. El cuadro clínico que presenta mayor número de TALH+ es la EII (33.8%,  $p=0.05$ ). El 32.3% de los pacientes con TALH+ fueron encasillados inicialmente como SII, esto ocurrió en el 27.6% de los TALH+ diagnosticados previamente como dispepsia (Figura 9).



**Figura 8** Porcentaje de los principales juicios clínicos a los que se solicitó el test.



**Figura 9** Porcentaje de los principales juicios clínicos con TALH.



**Figura 10**

Porcentaje de la prescripción de tratamiento sustitutivo a lo largo de los años.

Durante la realización del TALH, de los pacientes con un test patológico, el 76% presentó síntomas y el 11.9% no. De los pacientes con un test no patológico, el 24% presentó síntomas durante la realización del test.

De presentarse síntomas en los TALH positivos, destaca: diarrea 83.4% y dolor abdominal 81.7%, otros síntomas son: disconfort general 63.6%, disconfort abdominal 62.9% y distensión 30%.

La prescripción de sustitutivo se realiza en el 36.5% de los casos con IL de nuestra muestra (211/578 con TALH positivo). Existe un incremento en la prescripción de tratamiento sustitutivo en 2010 se prescribió al 1% de los pacientes con IL y en 2013 al 60.2% (Figura 10).

## Discusión

La actual moda entre los medios de comunicación promocionando productos sin lactosa junto al cuadro clínico inespecífico que induce la IL confundible con multitud de patologías digestivas ha hecho que sean numerosos los pacientes que diariamente deseen descartar que sus síntomas se deben a la ingesta de lactosa. Nos propusimos evaluar en nuestro ámbito datos epidemiológicos y clínicos que nos pudieran ayudar en la práctica clínica diaria.

Existen distintos métodos diagnósticos para el estudio de IL, en nuestro estudio utilizamos el TAHL. Es el método diagnóstico de elección en la actualidad, es fiable, presenta una sensibilidad y especificidad que ronda entre el 76-94% y el 77-96%<sup>3</sup>. No es invasivo ni excesivamente costoso y es fácilmente accesible en multitud de hospitales españoles. Como otros test tiene inconvenientes, a saber: Es un método indirecto y por lo tanto las causas secundarias de malabsorción de lactosa no pueden ser excluidas. Además pueden existir falsos positivos y falsos negativos. Los falsos positivos en el test de aliento se presentan en los pacientes con sobrecrecimiento bacteriano, mientras que los falsos negativos pueden deberse a la presencia en el colon de bacterias no productoras de H<sub>2</sub>, hecho que ocurre entre el 2-43% de los individuos (<10% en la mayoría de los estudios) y que puede suplirse si medimos en el aire espirado H<sub>2</sub> y metano. Otra causa de falso negativo es la adaptación colónica completa a la ingestión de lactosa, donde repetidas dosis de lactosa favorecen selectivamente el crecimiento de flora bacteriana que rápidamente fermenta lactosa sin producir H<sub>2</sub><sup>3,4</sup>.

En nuestra muestra, el 30% de los pacientes presentaron un TAHL patológico, se trata de una tasa moderada coincidente con los datos disponibles en la literatura sobre intolerancia a la lactosa en España, la cual se encuentra en torno al 30-40%<sup>5-8</sup>.

En los pacientes con IL no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género en el análisis bivariado (30.5% mujeres vs 29.1% hombres). Sin embargo en un análisis multivariante, de mayor rigor estadístico, (a igualdad de edad, score sintomático y año de realización del test) se observó que los varones presentaban un 33% de más riesgo que las mujeres en presentar IL. No existen datos fisiopatológicos conocidos que lo confirmen o contradigan, por lo que consideramos que ante la incertidumbre sería interesante tenerlo en cuenta en futuros estudios y así poder confirmar si se trata de una casualidad estadística o tiene una base científica explicable.

La edad media de presentación de los pacientes con TAHL+ fue de 35 años.

En cuanto a la clínica, los síntomas típicos de intolerancia a la lactosa incluyen la presencia de dolor abdominal, diarrea, flatulencia, meteorismo, náuseas y vómitos<sup>9,10</sup>. En nuestra muestra se presentan estos síntomas pero el único predictor de un TAHL positivo fue el meteorismo, es decir, una persona con sospecha de IL y meteorismo tiene un 35% de más riesgo de presentar un TAHL positivo que otra sin meteorismo (p=0.03), el resto de síntomas presentados mayoritariamente fueron: distensión abdominal, dolor y diarrea sin diferencias significativas. En algunas ocasiones puede aparecer estreñimiento por descenso de la motilidad gastrointestinal en relación con la presencia de flora productora de metano<sup>11</sup>. También han sido descritos síntomas extraintestinales como cefalea, letargia, depresión y vértigo en menos del 20% de los pacientes con intolerancia a carbohidratos, estos síntomas pueden ser el resultado de metabolitos tóxicos producidos por bacterias colónicas en la fermentación que intervienen en los mecanismos de señalización celular<sup>1</sup>.

El umbral de tolerancia clínica individual dependerá de varios factores; de la actividad lactásica del individuo, de la cantidad de lactosa ingerida y de su ingesta con otros componentes alimentarios, del tiempo de tránsito intestinal, de la cantidad y del tipo de flora colónica del individuo para fermentar la lactosa<sup>12</sup> y factores psicológicos<sup>13,14</sup> de manera que la intolerancia a la lactosa es un cuadro sintomático que puede resultar de la malabsorción de la lactosa, pero esta malabsorción no necesariamente conlleva intolerancia<sup>10</sup>. Esto justifica que el 12% de los pacientes de nuestra muestra con TALH positivo no presentaron clínica durante la realización del test.

Dado el cuadro clínico tan inespecífico, es importante realizar un adecuado diagnóstico diferencial con otras patologías que cursen de manera similar como es el caso de entidades funcionales<sup>13</sup>. De hecho, el 32% de nuestros pacientes con TAHL+ fueron calificados inicialmente con la sospecha de SII y el 28% como dispepsia. No obstante debemos saber que los pacientes con SII presentan un particular riesgo de presentar síntomas tras la ingesta de lactosa (incluso con pequeña/moderada cantidad de lactosa) o tras una dieta FODMAPs (Fermentables oligo, di, monosacáridos y polioles)<sup>14</sup>.

Llama la atención que el 33.8% de los pacientes con EII presentaran TAHL+, se trata de un porcentaje importante aunque no resulta estadísticamente significativo. Esta relación puede ser explicada por hipolactasia secundaria, pérdida de la actividad lactásica intestinal secundaria al daño mucoso propio de la enfermedad<sup>17</sup>. En nuestro estudio no se tuvo en cuenta la actividad de la enfermedad inflamatoria ni la presencia de curación mucosa lo cual podría modificar dicha tasa.

Diagnosticada la intolerancia a la lactosa, existen distintas formas de manejarla. Podemos retirarla de la dieta desapareciendo así la clínica, sin embargo, a largo plazo esto puede tener efectos perjudiciales sobre la salud puesto que los alimentos ricos en lactosa también lo son en otros nutrientes como el calcio, de gran valor para el hueso. Dado que la clínica rara vez aparece con bajas dosis de lactosa, siendo bien tolerado generalmente unos 10-12 g de lactosa (250 cc leche)<sup>18-20</sup> parece que lo más razonable es disminuir la cantidad de productos lácteos según la tolerancia individual de cada paciente. Los productos lácteos con menos lactosa son los fermentados como el queso y el yogur. Es recomendable tomarlos con otros alimentos como cereales para retrasar su absorción intestinal.

En nuestro estudio, a todos los pacientes diagnosticados de intolerancia a lactosa se les recomendó disminuir la ingesta de productos lácteos hasta una dosis bien tolerada. Algunos facultativos también indicaron tratamiento sustitutivo, siendo la tasa de prescripción de tratamiento sustitutivo en intolerantes a lactosa del 36.5%.

En un futuro, próximas investigaciones podrían ir encaminadas a valorar la respuesta clínica del paciente con el tratamiento dietético y con el uso de tratamiento sustitutivo. En caso de mala respuesta podrían plantearse y evaluarse otras opciones como la adaptación colónica dando dosis repetidas de lactosa en pequeña cantidad para producir una modificación de la flora incrementando la bacterias que facilitan la digestión de lactosa, disminuyendo la producción de hidrógeno y amonio y por tanto de síntomas. Esto justificaría por qué individuos con malabsorción a lactosa habituados a su ingesta no presentan clínica. Aunque existen estudios al respecto<sup>20,21</sup> son necesarios más para comprobar su eficacia.

Basado en el mismo fundamento, otra opción terapéutica es el uso regular de probióticos al menos durante 4 semanas para alterar la flora intestinal favoreciendo aquellas bacterias como *Lactobacillus Casei* Shirota y *Bifidobacterium Breve* Yakult que disminuyen la producción de hidrógeno en la digestión de lactosa no metabolizada por los intolerantes a lactosa. Estos efectos parecen persistir al menos tres meses tras la suspensión del probiótico<sup>15</sup>. De igual modo son necesarios más estudios.

Una alternativa que ha demostrado buenos resultados cuando todas estas medidas fallan y en los casos que se asocian SII con IL, es realizar una dieta libre de FODMAPs, esto no siempre es suficiente, se ha observado mejoría clínica cuando además se disminuye o retira la ingesta de lactosa<sup>15</sup>.

Como limitaciones de nuestro estudio decir que se trata de un estudio retrospectivo con lo que ello conlleva. Destacar la heterogeneidad del grupo en cuanto a la edad de inclusión de los pacientes a los que se realizó TAHL, nosotros analizamos todos los test realizados sin discernir en la edad del paciente. Como es conocido, la actividad y cantidad de la lactasa es dinámica a lo largo de la vida, siendo máxima al nacer para sufrir una disminución tras el destete manteniendo niveles bajos a los 5-10 años<sup>10</sup> esto podría modificar los resultados, sin embargo su impacto es mínimo porque la mayoría de los test realizados pertenecen a adultos.

Tampoco se tuvo en cuenta la etnia del paciente, factor variable de la actividad lactásica intestinal condicionada genéticamente<sup>10,11</sup>, sin embargo, esto tiene una repercusión prácticamente nula en el estudio puesto que la práctica totalidad de test fueron realizados en pacientes caucásicos.

Nombrar que los datos incluidos en nuestro estudio son los referidos hasta octubre de 2014, no creemos que haya diferencias significativas con la inclusión de nuevos pacientes; no obstante, en un futuro se podrían ampliar los datos añadiendo las limitaciones encontradas en el análisis.

A pesar de las limitaciones nombradas nuestros resultados en cuanto a la frecuencia de IL coincide con la presentada en literatura. Destacar el tamaño de la muestra con una N de 2038 pacientes.

En un futuro, además de los aspectos citados previamente, sería de interés analizar si existen factores asociados a los test patológicos como el sobrecrecimiento bacteriano y la posible relación de la IL con otro tipo de intolerancias como la intolerancia a la fructosa. También sería interesante estudiar el papel de otros test diagnósticos de malabsorción de lactosa como es el caso del test de gaxilosa.

## Conclusiones

En nuestro medio la intolerancia a la lactosa presenta una prevalencia moderada y se presenta fundamentalmente en varones jóvenes.

Existe un porcentaje considerable de pacientes intolerantes a lactosa con SII y EII aunque sin significación estadística.

El meteorismo es síntoma predictor de TALH positivo. Sin embargo, la diarrea y el dolor abdominal son los síntomas más frecuentes por los que se indica el test.

La piedra angular en el tratamiento es la educación del paciente, quien debe ajustar su dieta. Además se puede utilizar tratamiento sustitutivo que en nuestro centro está infrutilizado aunque con un aumento de su prescripción en los sucesivos años. Existen otras opciones terapéuticas pero son necesarios más estudios al respecto.

## Bibliografía

1. Lomer. The etiology, diagnosis, mechanisms and clinical evidence for food intolerance. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015, 41, 262–275.
2. Canani A, Pezzella V, Amoroso A, Cozzolino T, Scala C, Passariello A. Diagnosing and Treating Intolerance to Carbohydrates in Children *Nutrients* 2016; 8, 157-173
3. Marín Serrano E. Actualizaciones: El médico. Pruebas diagnósticas y manejo de la intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano e insuficiencia pancreática exocrina. *Grupo Saned* 2015:1-90
4. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal.* 2013;1(3):151-159
5. Scrimshaw NS and Murray EB. The acceptability of milk and milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1079–1159
6. Itan Y, Jones BL, Ingram CJ, et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. *BMC Evol Biol* 2010; 10: 36
7. Sahi T. Genetics and epidemiology of adult-type hipolactasia. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 202 (Suppl): 7-20
8. Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2006; 118 (3): 1279-86
9. Brannon PM, Carpenter TO, Fernandez JR, et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health. *NIH Consens State Sci. Statements* 2010; 27: 1–27.
10. Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson D. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 93-103
11. Infante et al. Intolerancia a la lactosa: en quién y por qué. *An Pediatr (Barc).* 2008;69(2):103-5
12. Zhao J, Fox M, Cong Y, et al. Lactose intolerance in patients with chronic functional diarrhoea: the role of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 892–900
13. Tomba C, Baldassarri A, Coletta M, et al. Is the subjective perception of lactose intolerance influenced by the psychological profile? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 660–669
14. Casen C, Vebo, H, Sekelja M, Hegge F, Karlsson M, Cierniejewska E, Dzankovic S; Froyland C, Nestesto R, Engstrand L. Deviations in human gut microbiota: A novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015; 42: 71–83.
15. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological mechanism and dietary management. *Nutrients* 2015; 7: 8020-8036
16. Wilder-Smith, C. H, Materna, A, Wermelinger C & Schuler J. et al. Fructose and lactose intolerance and malabsorption testing: the relationship with symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 1074–1083
17. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka SR, Fox M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. *United European Gastroenterology Journal.* 2013;1(3):151-159
18. Suarez FL, Savaiano DA and Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. *N Engl J Med* 1995; 333: 1–4
19. Savaiano DA, Boushey CJ and McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006; 136:1107–1113
20. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Intern Med* 2010; 152: 797–803.
21. Szilagyi A.. Adaptation to Lactose in Lactase Non Persistent People: Effects on Intolerance and the Relationship between Dairy Food Consumption and Evaluation of Diseases. *Nutrients* 2015; 7: 6751-6779

# NUEVO

**VICTRELIS**  
(boceprevir)

## TRIUNFE CON VICTRELIS

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



### Bibliografía:

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

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

G1\* = genotipo 1

### INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

##### ANEMIA

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

##### NEUTROPENIA

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

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

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

##### MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **EFFECTOS PROARRÍTMICOS**

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

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

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

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

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

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

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

#### **REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

#### **PLAQUETAS**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La duración del tratamiento triple después de las 4 semanas de tratamiento doble no debe ser inferior a 32 semanas. Habida cuenta del riesgo incremental de acontecimientos adversos con VICTRELIS (especialmente anemia); en caso de que el paciente no puede tolerar el tratamiento, se deberá considerar proseguir con 12 semanas de tratamiento doble durante las 12 semanas finales en lugar del tratamiento triple (ver secciones 4.8 y 5.1 de la ficha técnica extensa). **Dosis olvidadas** Si un paciente olvida una dosis y faltan menos de 2 horas para la siguiente dosis, se saltará la dosis olvidada. Si un paciente olvida una dosis y faltan 2 ó más horas para la dosis siguiente, tomará la dosis olvidada con alimentos y reanudará la pauta posológica normal. **Reducción de la dosis** No se recomienda reducir la dosis de VICTRELIS. Si un paciente sufre una reacción adversa grave potencialmente relacionada con peginterferón alfa y/o ribavirina, se debe reducir la dosis de peginterferón alfa y/o ribavirina. Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y ribavirina acerca de cómo reducir la dosis y/o suspender la administración de peginterferón alfa y/o ribavirina. VICTRELIS no se debe administrar en ausencia de peginterferón alfa y ribavirina. **Poblaciones especiales Insuficiencia renal** No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Insuficiencia hepática** No es necesario ajustar la dosis de VICTRELIS en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave. VICTRELIS no se ha estudiado en pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Población pediátrica** No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de VICTRELIS en niños de menos de 18 años. No hay datos disponibles. **Pacientes de edad avanzada** Los ensayos clínicos de VICTRELIS no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años en adelante como para determinar si responden de forma distinta a los más jóvenes. Otras experiencias clínicas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los más jóvenes (ver sección 5.2 de la ficha técnica extensa). **Forma de administración** Se debe despegar la lámina del blíster para sacar las cápsulas duras. VICTRELIS se debe tomar por vía oral con alimentos (una comida o un tentempié). **4.3 Contraindicaciones** VICTRELIS, en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, está contraindicado en: Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Pacientes con hepatitis autoinmune. Administración simultánea con medicamentos cuya eliminación dependa altamente del CYP3A4/5 y en los que la elevación de sus concentraciones plasmáticas se asocia a acontecimientos graves o que planteen un riesgo vital, como midazolam y triazolam administrados por vía oral, bepridilo, pimozida, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotamínicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.5). Embarazo (ver sección 4.6). Para más información, consultar la ficha técnica de peginterferón alfa y de ribavirina. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo Anemia** Se ha notificado la aparición de anemia asociada al tratamiento con peginterferón alfa y ribavirina en la Semana de Tratamiento 4. La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa y ribavirina está asociada a una disminución adicional de las concentraciones de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl en la Semana de Tratamiento 8 comparado con el tratamiento de referencia (ver sección 4.8). Deben obtenerse hemogramas antes del tratamiento, en las Semanas de Tratamiento 4 y 8, y en adelante cuando sea clínicamente adecuado. Si la hemoglobina es < 10 g/dl (o < 6,2 mmol/l), puede estar justificado el tratamiento de la anemia (ver sección 4.8). Consultar en la ficha técnica de ribavirina las instrucciones relativas a la reducción de la dosis y/o la interrupción o suspensión de ribavirina. **Neutropenia** La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa-2b y ribavirina tuvo como resultado una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia de Grado 3-4 comparado con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo (ver sección 4.8). La frecuencia de infecciones graves o que plantean un riesgo vital tiende a ser más alta en el grupo de VICTRELIS que en el grupo control. Por tanto, el recuento de neutrófilos debe ser evaluado antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma regular. Se recomienda una rápida evaluación y tratamiento de las infecciones. **Uso combinado con peginterferón alfa-2a en comparación el uso combinado con peginterferón alfa-2b:** En comparación con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2a y ribavirina se asoció a una mayor tasa de neutropenia (incluyendo neutropenia de grado 4) y a una mayor tasa de infecciones. Consultar la ficha técnica de peginterferón alfa. **Medicamentos que contienen 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, lumefantrina, halofantrina, inhibidores de la tirosina quinasa y derivados ergotámicos (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina) (ver sección 4.3). Boceprevir se metaboliza principalmente por la aldo-ceto reductasa (AKR). En los ensayos de interacción farmacológica realizados con inhibidores de la AKR como diflunisal e ibuprofeno, la exposición a boceprevir no aumentó hasta niveles clínicamente significativos. VICTRELIS se puede administrar simultáneamente con inhibidores de la AKR. El uso simultáneo de VICTRELIS con rifampicina o anticonvulsivantes (como fenitoína, fenobarbital o carbamazepina) puede reducir significativamente la exposición plasmática de VICTRELIS. No hay datos disponibles, por tanto, no se recomienda la combinación de boceprevir con estos medicamentos (ver sección 4.4). Deben tomarse precauciones con aquellos medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT, tales como amiodarona, quinidina, metadona, pentamida y algunos neurolepticos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** VICTRELIS en combinación con ribavirina y peginterferón alfa está contraindicado en mujeres embarazadas (ver sección 4.3). No se han observado efectos en el desarrollo fetal en ratas y conejos (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). No se dispone de datos relativos al uso de VICTRELIS en mujeres embarazadas. Cuando se usa boceprevir en combinación con peginterferón alfa y ribavirina, los pacientes tratados y sus parejas deben utilizar dos formas efectivas de métodos anticonceptivos. Para más información, consultar la ficha técnica de ribavirina y peginterferón alfa. **Lactancia** Boceprevir o sus metabolitos se excretan en la leche de rata (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). Se desconoce si boceprevir se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con VICTRELIS tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad** No hay datos disponibles del efecto de VICTRELIS en la fertilidad humana. Se han observado efectos sobre la fertilidad y en las células de Sertoli en ratas, pero no en ratones y monos. Los datos clínicos (análisis del semen y concentraciones de la inhibina B, [una glicoproteína producida por las células de Sertoli, utilizada como marcador indirecto de la función testicular]) no mostraron evidencia de alteración de la función testicular. Datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado efectos de boceprevir o sus metabolitos en la fertilidad, que en el caso de las mujeres, han mostrado ser reversibles (ver sección 5.3 de la ficha técnica extensa). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La combinación terapéutica de VICTRELIS, peginterferón alfa y ribavirina puede influir en la capacidad de algunos pacientes para conducir y usar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado fatiga, mareos, síncope, fluctuaciones de la presión arterial y visión borrosa (ver sección 4.8). **4.8 Reacciones adversas** El perfil de seguridad de la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina, representado por 1.500 pacientes aproximadamente, se basó en los datos de seguridad agrupados procedentes de dos ensayos clínicos en pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y de un ensayo clínico en pacientes en los que había fracasado el tratamiento previo (ver sección 5.1 de la ficha técnica extensa). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron fatiga, anemia (ver sección 4.4), náuseas, cefalea y disgeusia. Los motivos más frecuentes para disminuir la dosis fueron anemia, que ocurrió más frecuentemente en los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina que en los que recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. Las reacciones adversas se enumeran según la Clasificación por Órganos y Sistemas (ver Tabla 3). En cada clase de órgano o sistema, las reacciones adversas se enumeran por intervalos de frecuencia mediante las siguientes categorías: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). **Descripción de reacciones adversas específicas Anemia (ver sección 4.4)** Se observó anemia en el 49% de los pacientes tratados con la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina comparado con el 29% de los tratados con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. VICTRELIS se asoció con una disminución adicional de la concentración de hemoglobina de aproximadamente 1 g/dl (ver sección 4.4). Los descensos medios de los valores en la hemoglobina con respecto a los valores basales fueron mayores en los pacientes tratados previamente que en los que nunca habían recibido tratamiento. Las modificaciones de la dosis debidas a anemia/anemia hemolítica fueron el doble en los pacientes tratados con VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina (26%) que en los pacientes tratados solo con peginterferón alfa-2b y ribavirina (13%). En ensayos clínicos, el porcentaje de pacientes que recibieron eritropoyetina para el control de la anemia fue del 43% (667/1.548) de los pacientes en los grupos que contenían VICTRELIS comparado con el 24% (131/547) de los pacientes que sólo recibieron peginterferón alfa-2b y ribavirina. La mayoría de los pacientes con anemia recibieron eritropoyetina cuando los niveles de hemoglobina fueron  $\leq 10$  g/dl (o 6,2 mmol/l). El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión para el control de la anemia fue del 3% de los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS y  $< 1\%$  de los que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. **Neutrófilos (ver sección 4.4)** El porcentaje de pacientes con disminuciones del número de neutrófilos fue mayor en los grupos de tratamiento que contenían VICTRELIS que en los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. El porcentaje de pacientes con grados de neutropenia 3-4 (recuento de neutrófilos  $< 0,75 \times 10^9/l$ ) fue mayor en los pacientes tratados con boceprevir (29%) que en los pacientes tratados con placebo (17%), en combinación con peginterferón alfa-2b y ribavirina. El 7% por ciento de los pacientes que recibieron la combinación de VICTRELIS con peginterferón alfa-2b y ribavirina presentaron recuentos de neutrófilos  $< 0,5 \times 10^9/l$  (neutropenia de grado 4) en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina. Ver las especificaciones de la sección 4.4 para el uso combinado con peginterferón alfa-2b. **Plaquetas** El recuento de plaquetas era menor en los pacientes de los grupos que contenían VICTRELIS (3%) en comparación con los pacientes que recibieron sólo peginterferón alfa-2b y ribavirina (1%). En ambos grupos de tratamiento, los pacientes cirróticos tuvieron un mayor riesgo de experimentar trombocitopenia de grado 3-4 en comparación con los pacientes no cirróticos. **Otros hallazgos de laboratorio** La adición de VICTRELIS a peginterferón alfa-2b y ribavirina se asoció con una mayor incidencia del aumento de ácido úrico, triglicéridos y colesterol total en comparación con peginterferón alfa-2b y ribavirina solo. **4.9 Sobre dosis** Voluntarios sanos han tomado dosis diarias de 3.600 mg durante 5 días sin efectos sintomáticos adversos. No existe un antídoto específico para la sobre dosis de VICTRELIS. El tratamiento de la sobre dosis de VICTRELIS consistirá en medidas complementarias generales, como la observación de las constantes vitales y la vigilancia del estado clínico del paciente. **5. DATOS FARMACÉUTICOS 5.1 Lista de excipientes** Composición de la cápsula: Lauril sulfato de sodio Celulosa microcristalina Lactosa monohidrato Croscarmelosa de sodio Almidón pregelatinizado Estearato de magnesio Cubierta de la cápsula: Gelatina Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro amarillo (E172) Óxido de hierro rojo (E172) La tinta de impresión roja contiene: Goma laca Óxido de hierro rojo (E172) **5.2 Incompatibilidades** No procede. **5.3 Período de validez** 2 años. **5.4 Precauciones especiales de conservación** Conservación por el fármaco Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservación por el paciente Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C) hasta la fecha de caducidad. ó Conservar fuera de la nevera a 30°C o menos durante un período máximo de 3 meses hasta la fecha de caducidad. Después de este período el medicamento debe ser desechado. Conservar en el blister original para protegerlo de la humedad. **5.5 Naturaleza y contenido del envase** Blisteres de policlorotrifluoroetileno transparente/PVC/aluminio que contienen 4 cápsulas duras por cavidad del blister. Cada cavidad del blister está termosellada con una cubierta despegable en una configuración de 3 cavidades de blísteres por tira de blister y envasado. Multienvase que contiene 336 cápsulas duras (4 cajas plegables de 84). **5.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Reino Unido **7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/11/704/001 **8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** 18 julio 2011 **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 18 de julio 2011 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu> **PRECIOS AUTORIZADOS:** VICTRELIS 200 mg cápsulas duras - P.V.L.: 3.024,00 €; P.V.P.: 3.079,91 €; P.V.P.+I.V.A.: 3.203,11 €. **CON RECETA. DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO. EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD SE DISPENSA A TRAVÉS DE LOS SERVICIOS DE FARMACIA HOSPITALARIA Y SIN CUPÓN PRECINTO.**

# MANEJO DE LOS FÁRMACOS DE USO HABITUAL EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA AVANZADA

## MANAGEMENT OF ROUTINE USE DRUGS IN ADVANCED CHRONIC LIVER DISEASE

M. García-Cortés<sup>1</sup>, Y. González-Amores<sup>2</sup>, A. Casado-Bernabéu<sup>1</sup>, A. Ortega-Alonso<sup>1</sup>, E. Romero-Pérez<sup>1</sup>, C. Lara-Romero<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.

<sup>2</sup>Hospital Punta De Europa, Campo de Gibraltar.

### Resumen

La cirrosis hepática es la consecuencia final de muchas enfermedades hepáticas crónicas donde se pueden producir cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos cuyo conocimiento es indispensable a la hora de prescribir medicamentos en esta población con el objetivo de disminuir los efectos adversos y evitar la infradosificación. No existe una clara correlación entre ningún parámetro analítico y la función metabólica hepática, lo que hace imposible que se puedan dar pautas específicas de dosificación. Como norma general, no hay mayor riesgo de hepatotoxicidad en la enfermedad hepática crónica avanzada para la mayoría de los fármacos salvo algunas excepciones. Sin embargo, el diagnóstico de toxicidad por fármacos en estos pacientes es más complejo y comporta mayor gravedad. En esta revisión se pretende actualizar los conocimientos en el campo de la prescripción de los fármacos más utilizados en los pacientes con cirrosis hepática.

**Palabras clave:** Cirrosis, enfermedad hepática avanzada, prescripción de fármacos, hepatotoxicidad, farmacocinética.

### Abstract

Liver cirrhosis is the last step of a variety of chronic liver diseases where pharmacodynamic and pharmacokinetic changes of drug metabolism may occur. Since no specific biomarker or diagnostic method exists for the evaluation of the metabolic liver function, the knowledge of these changes is essential when prescribing drugs in these patients in order to prevent adverse effects. An increased risk of drug induced liver injury in chronic liver disease has been identified only for a number of drugs. However, hepatotoxicity may be difficult to diagnose, and it can have a worse outcome when it occurs in cirrhotic patients. The aim of this review is to characterize and update prescribing patterns and main metabolic characteristics of drugs in liver cirrhosis.

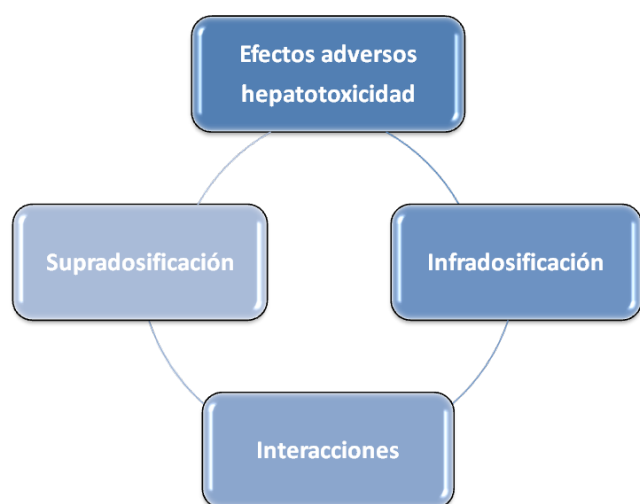
**Keywords:** Cirrhosis, Advanced Chronic liver disease, drug prescription, drug induced liver injury, DILI, pharmacokinetics.

### Introducción

La cirrosis hepática se define como la pérdida de la arquitectura normal del hígado que puede derivar en la disminución progresiva de sus funciones, entre las cuales se encuentra el metabolismo de fármacos y sustancias xenobióticas. Por lo tanto, es imprescindible conocer las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los distintos medicamentos con el fin de aumentar su eficacia y minimizar el riesgo de desarrollar efectos adversos en los pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada. Además, el manejo inadecuado de los fármacos en la enfermedad hepática avanzada también puede conducir a la

#### CORRESPONDENCIA

Miren García Cortés  
mirengar1@hotmail.com

**Figura 1**

Riesgos de prescripción de fármacos en la enfermedad hepática avanzada.

infradosificación con el consiguiente tratamiento inadecuado de la enfermedad para la que se prescribe o aumentar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos (Figura 1).

Existen pocos estudios publicados que analicen los patrones de prescripción de medicamentos en los pacientes con enfermedad hepática avanzada<sup>1</sup>. Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 25 hospitales españoles analizó la prescripción de fármacos para el tratamiento de las complicaciones de la cirrosis y de las comorbilidades asociadas más frecuentes<sup>2, 3</sup>. Se incluyeron en el estudio pacientes ingresados en los Servicios de Digestivo y Hepatología en 5 días índice entre enero y junio de 1999. Se incluyeron 568 pacientes y se recogieron los datos clínicos, epidemiológicos y farmacológicos al ingreso, durante el ingreso y al alta. En este estudio se obtuvieron observaciones interesantes, como la presencia de una actitud conservadora con tendencia a la infradosificación de los medicamentos. Además, se apreció una amplia variabilidad en los patrones de prescripción entre las distintas comunidades autónomas donde se realizó el estudio, con una notable utilización de algunos fármacos como la vitamina K y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Como era de esperar, los diuréticos fueron los fármacos más utilizados en los pacientes cirróticos con ascitis (58% al ingreso hospitalario). Las patologías asociadas más frecuentes en estos pacientes fueron la Diabetes Mellitus (DM) en un 30%, infecciones en un 24%, enfermedad cardiovascular en el 20% y el alcoholismo activo en el 15% de los casos. Curiosamente, entre los fármacos indicados para estas comorbilidades estaban los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), la amoxicilina-ácido clavulánico para las infecciones o el clometiazol para el control del síndrome de abstinencia, los cuales no parecen ser los más adecuados en estos pacientes.

Un estudio retrospectivo más reciente llevado a cabo en Suiza, donde se incluyeron 400 pacientes cirróticos hospitalizados, donde el alcohol era la causa de la enfermedad hepática en más de dos tercios de los pacientes, describía una media de 6 comorbilidades, con una media de 5 fármacos prescritos por

paciente y un 28% de efectos adversos<sup>4</sup>. Además, se detectaron un 21.5% de interacciones, parte de las cuales eran causa de desarrollo de efectos adversos.

### Alteraciones de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas en la enfermedad hepática

El metabolismo de los fármacos depende de las características de los mismos, factores propios del sujeto y de factores ambientales. El aclaramiento hepático de los fármacos depende de la eficacia de las enzimas metabólicas, el aclaramiento intrínseco, el flujo portal y la unión a proteínas plasmáticas. Por lo tanto, la enfermedad hepática avanzada puede producir alteraciones de las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los medicamentos.

Los cambios farmacodinámicos se producen por una respuesta anormal del organismo a los fármacos. Estas alteraciones pueden ser clínicamente relevantes con ciertos medicamentos como los opiáceos, algunas benzodiazepinas, los hipnóticos y los ansiolíticos por el riesgo de desarrollo o empeoramiento de encefalopatía hepática. Por otro lado, los fármacos vasoconstrictores, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los diuréticos pueden aumentar el riesgo de disfunción renal<sup>5</sup>. Aunque el metabolismo hepático de la furosemida no se altera significativamente en la cirrosis, es menos eficaz en los pacientes con ascitis debido a una menor sensibilidad del asa de Henle al efecto diurético en pacientes cirróticos<sup>6</sup>. Los AINE deben evitarse en los pacientes cirróticos, especialmente en aquellos con retención hidrosalina, debido a que inhiben la síntesis de prostaglandinas renales (esenciales para el mantenimiento de la perfusión renal disminuida por la activación de los sistemas vasoconstrictores) y pueden precipitar una insuficiencia renal. De igual modo, el riesgo de necrosis tubular renal asociado al uso de aminoglucósidos se incrementa en pacientes con cirrosis hepática descompensada y en pacientes con ictericia obstructiva extrahepática, en relación directa con el valor de bilirrubina sérica<sup>7</sup>.

Los cambios farmacocinéticos en los pacientes con enfermedad hepática avanzada pueden producirse por la alteración de distintas fases del metabolismo de los fármacos: alteración en la absorción de los medicamentos, la distribución, el metabolismo y la eliminación de los mismos<sup>8</sup> (Tabla 1). En primer lugar, puede verse alterada la absorción de los medicamentos tanto por alteraciones en la motilidad, como debido al aumento de la permeabilidad de intestinal. En segundo lugar, se produce una disminución en la función y expresión de enzimas metabólicas hepáticas. Además el aumento de colaterales y shunts porto-sistémicos reduce el metabolismo de primer paso hepático, lo que compromete especialmente el metabolismo de los fármacos que sufren alto metabolismo de primer paso, con el consiguiente aumento de su biodisponibilidad oral. En tercer lugar, la disminución de la síntesis de proteínas en el hígado reduce la distribución de los fármacos con alta unión a proteínas produciendo un aumento en la fracción libre de estos fármacos. Por último, se puede comprometer tanto la eliminación de los fármacos de excreción biliar cuando esta está reducida, como la eliminación de los fármacos de excreción renal cuando la enfermedad hepática se asocia a disfunción renal.

Tabla 1. Efectos de la cirrosis sobre el metabolismo de los fármacos.

Alteración absorción de los fármacos	Cambios en la permeabilidad y en la motilidad intestinal.	
Metabolismo hepático	Disminución en la función y expresión de enzimas	↑ Biodisponibilidad oral
	Aumento de colaterales y shunts porto-sistémicos	↓ Primer paso hepático ↑ Biodisponibilidad oral
	↓ Reservas glutatión	↑ Riesgo toxicidad
Distribución	Disminución de la síntesis de proteínas: hipoalbuminemia	Aumento en la fracción libre de fármacos
	Ascitis/edemas	↑ Volumen distribución en fármacos hidrofílicos
Eliminación	Excreción biliar	↑ Biodisponibilidad oral
	Disfunción renal	↑ Biodisponibilidad oral

Desgraciadamente, a diferencia de lo que ocurre con el aclaramiento de creatinina en la enfermedad renal crónica, no existen pruebas que determinen exactamente el grado de deterioro de la función metabólica del hígado y por lo tanto no se pueden dar recomendaciones generales sobre la utilización o dosificación de medicamentos en los pacientes con enfermedad hepática avanzada<sup>9</sup>. Aunque existe acuerdo general sobre los fármacos que se deben evitar en estos pacientes, no existen guías de práctica clínica sobre la prescripción de medicamentos en este ámbito. Una práctica habitual es la aplicación de métodos pronósticos de la enfermedad como la clasificación de Child-Pugh, sin embargo, dichos métodos no reflejan de forma exacta la función metabólica del hígado. Por otro lado, existen recomendaciones generales de prescripción basadas en la clasificación metabólica de los fármacos: es decir, dependiendo del grado de extracción hepática de primer paso, del grado del metabolismo hepático y del grado de fijación a proteínas<sup>10</sup>. Finalmente, recientemente se ha desarrollado un método basado en la revisión de la ficha técnica, de las bases de datos farmacéuticas y artículos de revisión de cada medicamento con el fin de determinar los fármacos que se debían evitar o administrarse con precaución en los pacientes con disfunción hepática<sup>11</sup>. Mediante este método los autores elaboran un listado de medicamentos con las recomendaciones sobre su manejo en los pacientes con enfermedad hepática que se puede consultar. Sin embargo, estas recomendaciones no han sido incorporadas a la práctica clínica diaria.

### Predisposición a hepatotoxicidad

La primera pregunta que nos hacemos y nos hacen a los especialistas de Aparato Digestivo y de Hepatología es si existe mayor riesgo de hepatotoxicidad por medicamentos en los pacientes con enfermedad hepática crónica. Esta cuestión ha sido ampliamente debatida durante años y la respuesta es no para la

Tabla 2. Fármacos con mayor riesgo de Hepatotoxicidad en pacientes con enfermedad hepática crónica.

Fármacos	Situaciones con mayor riesgo de hepatotoxicidad
Antituberculosos	Riesgo de hepatotoxicidad x4 en HVC y x14 en coinfectados con VIH
Ibuprofeno	Hepatitis crónica C
TARGA	Hepatitis crónicas virales (VHB y VHC)
Metimazol	
Metotrexate	Fibrosis más grave (mayor si etilismo)
Nefazodona	
Propoxifeno	
Rifampicina	Colangitis biliar primaria
Valproato ácido	
Vitamina A	Hepatopatía alcohólica

Abreviaturas: TARGA: tratamiento antiviral de gran actividad; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: Virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

mayoría de medicamentos. Sin embargo, todavía prevalece el miedo a la prescripción de ciertos fármacos en los pacientes con cirrosis. Un ejemplo claro es la tendencia a la no prescripción de paracetamol o estatinas a estos pacientes por parte de algunos colectivos médicos como atención primaria a pesar de haberse demostrado la ausencia de mayor riesgo de hepatotoxicidad en estos pacientes<sup>12, 13</sup>.

Los fármacos que sí han demostrado un aumento de riesgo de toxicidad hepática en pacientes con enfermedades hepáticas son los siguientes: los antituberculosos (rifampicina, isoniazida y piracinamida) y los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) en pacientes con hepatitis crónicas virales; el metimazol, el metotrexate, la nefazodona, el propoxifeno, la rifampicina en la colangitis biliar primaria, el ácido valproico y la vitamina A en la hepatopatía alcohólica<sup>1,5,13-20</sup> (Tabla 2). Por último, se ha descrito un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad veno-oclusiva hepática secundaria al tratamiento mieloablatoivo en pacientes con hepatitis crónica C<sup>21</sup>.

En cualquier caso, lo que sí es importante tener en cuenta es que un episodio de hepatotoxicidad en pacientes con enfermedad hepática puede producir mayor gravedad del cuadro, especialmente en los casos de enfermedad avanzada. Además, el diagnóstico de hepatotoxicidad es más difícil ya que se puede confundir con una descompensación de la enfermedad de base<sup>22</sup>.

### Tratamiento del dolor en la cirrosis

El dolor es un síntoma frecuente en los pacientes con cirrosis hepática cuyo tratamiento sigue siendo un reto y que en ocasiones resulta inadecuado. La mayoría de los fármacos analgésicos son metabolizados en el hígado, por lo que estos pacientes son susceptibles de sufrir complicaciones, con

frecuencia graves y pueden comprometer la vida del paciente, como la encefalopatía hepática, el sangrado gastrointestinal o la insuficiencia renal.

Varios factores influyen en la dificultad del tratamiento del dolor en estos enfermos. En primer lugar, tal y como se ha mencionado previamente, no existe una relación directa entre las pruebas de función hepática disponibles en la práctica clínica y la afectación de la función metabólica hepática. Por otro lado, la complejidad en el manejo de estos pacientes y la frecuente asociación a alteraciones en otros órganos como el riñón reduce las posibilidades terapéuticas y aumenta el riesgo de complicaciones. Por último, probablemente la causa más común de tratamiento inadecuado se deba al miedo, inexperiencia o falta de conocimientos por parte del personal médico.

En el estudio español para la valoración de la prescripción en los pacientes cirróticos, el analgésico más prescrito fue el paracetamol seguido del metamizol<sup>3</sup>. Los fármacos opioides fueron poco indicados. Se observó que la mayoría de los pacientes que tenían prescrito AINEs al ingreso, al alta eran retirados.

En una encuesta realizada en cuatro áreas de salud de EE.UU. los internistas y los médicos generalistas desaconsejaban más el uso de paracetamol que de AINEs en pacientes con enfermedad hepática crónica. Los especialistas mostraban una actitud contraria<sup>13</sup>.

Lo primero que se debe realizar en la valoración del dolor es su clasificación temporal en agudo o crónico y determinar el origen del mismo para dividirlo en nociceptivo o neuropático, ya que el esquema terapéutico puede variar. Además, se debe determinar si es posible tratar el origen del dolor o si las medidas locales (tratamiento tópico) pueden evitar la necesidad de tratamiento farmacológico general<sup>23</sup>.

El paracetamol (acetaminofen) es un fármaco analgésico y antipirético bien tolerado a dosis terapéuticas, el de mayor perfil de seguridad y por lo tanto el más ampliamente utilizado en pacientes de mayor edad y en pacientes con insuficiencia renal crónica. Su metabolismo principal es por glucuronoconjugación en reacciones de fase I, vía metabólica que se conoce preservada incluso en la enfermedad hepática avanzada<sup>5</sup>. Sin embargo, parte de este fármaco es metabolizado por el sistema enzimático del citocromo P450 generando metabolitos reactivos tóxicos (benzoquinonas), que posteriormente se metabolizan a metabolitos no tóxicos mediante conjugación con el glutatión. Por lo tanto, el paracetamol puede producir hepatotoxicidad de tipo intrínseco por sobredosificación. La presencia de una enfermedad hepática de base no parece aumentar el riesgo de dicha complicación aunque se han descrito casos de toxicidad a dosis terapéutica en pacientes con enfermedad hepática crónica. Pero sí se ha demostrado que el etilismo activo favorece el desarrollo de esta complicación, ya que la inducción del citocromo y la depleción de glutatión hace que aumenten los metabolitos tóxicos y consecuentemente el riesgo de toxicidad hepática con menor dosis de fármaco. De esta forma, la dosis máxima permitida en personas adultas es de 4 gramos al día, en enfermedad hepática avanzada 2-3 gramos al día y de 2 gramos al día en pacientes con alcoholismo (especialmente crónico)<sup>5,24</sup>. En el estudio realizado en nuestro país se vio que el 37.5% de los

pacientes etílicos tomaban paracetamol a demanda sin control de dosis y que 1 de cada 10 superaban la dosis máxima de seguridad<sup>3</sup>. Curiosamente, el paracetamol era prescrito a dosis reducidas en pacientes con enfermedad hepática independientemente de la etiología de la enfermedad.

Los AINEs son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX), y por tanto impiden la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (PG) y tromboxanos. Son metabolizados fundamentalmente por el citocromo P450 y tienen amplia unión a proteínas plasmáticas, lo que condiciona un aumento de los niveles séricos en los pacientes con enfermedad hepática avanzada<sup>25</sup>. Estos compuestos pueden empeorar la retención salina e inhibir el efecto vasodilatador de las PG sobre las arterias renales, por lo que pueden producir una disfunción renal en los pacientes con cirrosis. En un estudio prospectivo reciente donde se incluyeron 30 pacientes con insuficiencia renal aguda secundaria a AINEs en pacientes con cirrosis hepática, se apreció que más de un tercio de los pacientes desarrollaban una disfunción renal persistente, lo que suponía un factor de riesgo independiente de mortalidad en comparación con los pacientes con insuficiencia renal transitoria<sup>26</sup>. Otros efectos adversos de los AINEs son la trombopenia y sangrado gastrointestinal, complicación de mayor riesgo en pacientes cirróticos con hipertensión portal, varices y gastropatía. Por tanto, estos fármacos están contraindicados en los pacientes con enfermedad hepática crónica.

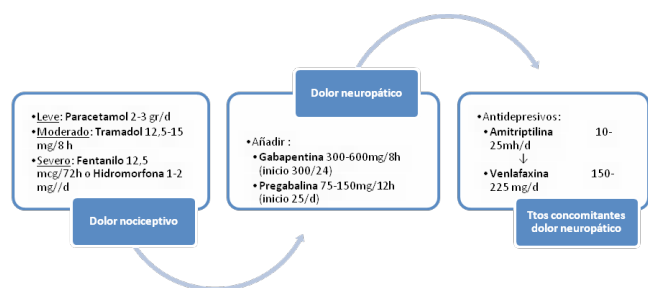
Los inhibidores selectivos de la COX-2 tienen menos efectos adversos gastrointestinales pero no están exentos de efectos adversos a nivel cardiovascular y renal. Aunque no existe información sobre los efectos de estos antiinflamatorios en pacientes con cirrosis y ascitis, estos fármacos reducen la perfusión renal en voluntarios con depleción de sal y por lo tanto se recomienda restringir su administración en pacientes con enfermedad hepática avanzada<sup>27</sup>.

El metamizol (dipirona) es un fármaco antipirético y analgésico ampliamente utilizado en algunos países como el nuestro y con gran aceptación en la especialidad de gastroenterología por carecer de los efectos gastrointestinales de los AINEs. Sin embargo, al igual que estos últimos, el metamizol es un inhibidor de las PG y por lo tanto no carece de riesgo de disfunción renal en pacientes con cirrosis hepática y por eso están contraindicados en estos pacientes<sup>23</sup>. Otros eventos adversos que hacen que este fármaco no esté comercializado en algunos países son el riesgo de agranulocitosis y de aplasia de médula ósea.

En cuanto a los derivados mórficos, los niños, los ancianos y los pacientes con insuficiencia renal o hepática tienen un perfil farmacocinético especial que hay que tener en cuenta para maximizar la eficacia analgésica de estos fármacos con menor riesgo de efectos adversos. La mayoría de los mórficos se metabolizan en el hígado, por lo que cuando la función hepática está comprometida existe un aumento de la vida media de los mismos y su acumulación plasmática condiciona un aumento de sus efectos adversos, como la sedación, el estreñimiento o la aparición o empeoramiento de encefalopatía hepática. Se deben evitar en general los mórficos que sean profármacos como la oxycodona, meperidina, codeína o la hidrocodona<sup>23</sup>. Se recomienda utilizar preferentemente tramadol, fentanilo o hidromorfona.

Otros fármacos que se utilizan para el tratamiento del dolor son los anticonvulsivantes. La gabapentina, la pregabalina, el topiramato y la lamotrigina son fármacos en general seguros en pacientes con cirrosis, ya que no tienen metabolismo hepático ni alta unión a proteínas plasmáticas, sin embargo se debe tener precaución en pacientes con disfunción renal debido a su eliminación por esta vía<sup>23</sup>. Otros fármacos como la fenitoína, la carbamacepina o el ácido valproico se deben evitar en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Por último, los antidepresivos que se tratarán con detenimiento más adelante, también se utilizan en el tratamiento del dolor.

En resumen, para tratar el dolor en pacientes con cirrosis hepática, el paracetamol es el fármaco de primera elección, ajustando la dosis especialmente en pacientes con alcoholismo. Se recomienda evitar el uso de AINEs y de metamizol. Para el tratamiento del dolor refractario, se puede utilizar el tramadol. Para el dolor severo no respondedor a las medidas previas se recomiendan los derivados opioides como el fentanilo o la hidromorfona, aunque debido al riesgo de desarrollo o empeoramiento de la encefalopatía hepática se debe realizar un estrecho seguimiento del paciente durante su administración para ajustes de la dosificación<sup>1,23</sup>. Para el dolor de tipo neuropático los fármacos indicados son la gabapentina o la pregabalina. En la **Figura 2** se propone un esquema de tratamiento del dolor en los pacientes con enfermedad hepática avanzada.



**Figura 2** Esquema de tratamiento del dolor en pacientes con enfermedad hepática avanzada.

### Antisecretores gástricos

Existe una tendencia generalizada a utilizar los fármacos antisecretores gástricos como “protectores”, especialmente los IBP. Se ha descrito una mayor prevalencia de úlcera péptica y de sus complicaciones en pacientes con cirrosis en comparación a la población general, con una cicatrización más lenta y mayor tendencia a la recidiva<sup>25</sup>. Sin embargo, estos fármacos no han demostrado eficacia en la prevención o el tratamiento de la hemorragia digestiva alta secundaria a hipertensión portal fuera del episodio agudo, o en la profilaxis o tratamiento a largo plazo de las úlceras tras escleroterapia o ligadura con bandas. Es más, se ha descrito una indicación inapropiada de estos fármacos en el 42-81% de los pacientes con cirrosis hepática<sup>29,31</sup>. Lo que preocupa no es sólo la prescripción inadecuada y extendida de estos medicamentos, sino la evidencia de la posibilidad de efectos adversos en algunos casos graves que se pueden derivar de dicha prescripción.

En los pacientes con cirrosis hepática se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones, ya que mediante la supresión ácida aumenta la colonización bacteriana entérica y se facilita la traslocación bacteriana por un aumento de la permeabilidad intestinal. En una revisión sistemática con meta-análisis se comprobó que los IBPs incrementaban casi 3 veces el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con cirrosis y ascitis (OR 2.77, IC 95%)<sup>32</sup>. En un estudio más reciente de caso-control realizado en Taiwan, con una Cohorte de 480000 pacientes, de los cuales 86458 tenían diagnóstico de cirrosis, 947 casos desarrollaron PBE, el riesgo relativo de desarrollo de esta complicación era mayor con la ingesta reciente de IBP, además también estaba aumentado el riesgo cuando se prescribían otros antisecretores no IBP<sup>33</sup>. Sin embargo, una revisión más actualizada donde se incluyen estudios recientes de mayor calidad incluyendo estudios de cohortes, pone en duda dicha afirmación indicando que no existe aumento de incidencia de PBE ni de mortalidad en pacientes con cirrosis y tratamiento con IBP<sup>34</sup>. Por lo tanto, para aclarar esta controversia se precisa de la realización de estudios prospectivos bien diseñados que puedan aclarar este punto.

La toma de los IBP también se ha relacionado con un aumento en la incidencia de infección por clostridium difficile, una infección de elevada mortalidad en pacientes con cirrosis hepática<sup>35</sup>. De hecho, en un estudio caso-control el uso previo de IBPs era el factor de riesgo de mayor peso en el estudio multivariante [OR = 37,6 (IC 95% 6,22-227,6), p < 0,0005] superando al consumo intrahospitalario de antibióticos [OR = 11,6 (IC 95%: 2,63-51,05), p < 0,001]<sup>36</sup>. Además, se ha asociado el uso de estos medicamentos a un aumento de riesgo de todo tipo de infecciones como demuestra el estudio de Merli y colaboradores, donde se incluyeron 400 pacientes cirróticos hospitalizados consecutivos entre 2008 y 2013. Los medicamentos más prescritos fueron los IBP en el 67% de los pacientes, 59% sin indicación para su prescripción. Los factores de riesgo independientes de infección fueron el estadio C de Child-Pugh (OR 5) y el tratamiento con IBP (OR 2)<sup>37</sup>.

Por lo tanto, debido a las controversias que hay en la actualidad y a la espera de estudios multicéntricos prospectivos que aclaren las mismas, se recomienda evitar el uso de medicamentos supresores del ácido gástrico, principalmente los IBP, sin que haya una correcta indicación, especialmente en pacientes cirróticos con ascitis<sup>38</sup>.

### Antidiabéticos

Como norma general, los antidiabéticos que desciendan la resistencia insulínica y por tanto disminuyan su síntesis tienen un efecto protector; mientras que los fármacos como las sulfonilureas o la propia insulina pueden tener un efecto nocivo<sup>1</sup>. Tradicionalmente se ha evitado el uso de sulfonilureas y biguanidas (como la metformina) en pacientes con enfermedad hepática avanzada, por el temor a hipoglucemias debido a un metabolismo hepático reducido, el riesgo de hepatotoxicidad asociado a estos fármacos o el miedo a la acidosis láctica para la metformina.

Se ha visto que no hay mayor riesgo de hepatotoxicidad por metformina en el paciente con enfermedad hepática avanzada que en la población general, y que la acidosis en el paciente cirrótico está más en relación con los efectos de la encefalopatía o

la hipoxemia que con los hipoglucemiantes, por lo que el fármaco es seguro. Además, la mayoría de casos de acidosis láctica en hepatopatía crónica aparecen en pacientes con enolismo activo. No hay razón por tanto para evitar la metformina en pacientes con cirrosis compensada<sup>39</sup>. Además se le atribuye un efecto protector frente al desarrollo de hepatocarcinoma y otros tumores por diferentes mecanismos (forma parte de los tratamientos de factores etiológicos de fibrosis hepática como la esteatohepatitis y el síndrome metabólico, tiene además efectos antioxidantes, antiinflamatorios, inhibición de crecimiento y antiangiogénico), siendo este efecto dosis dependiente<sup>40</sup>. Por otro lado, se ha hipotetizado que el descenso de resistencia insulínica producido por metformina podría ser ventajoso para aumentar la respuesta a tratamientos para VHC<sup>40</sup>. Un reciente estudio ha apuntado que la metformina podría incluso proteger frente al desarrollo de encefalopatía hepática<sup>41</sup>.

En cuanto a las sulfonilureas, para evitar hipoglucemias, sería recomendable el uso de fármacos con otras rutas de eliminación o que tengan vida media más corta (glicazida), evitando las de vida media más larga (glibenclamida)<sup>1</sup>. Los inhibidores de la glucosidasa como la acarbosa disminuyen la absorción de carbohidratos en el tracto digestivo, reduciendo los picos de glucosa tras las comidas. Pueden producir daño hepático, pero no se ha evaluado si existe un riesgo incrementado en pacientes con enfermedad hepática subyacente<sup>42</sup>.

La troglitazona es una tiazolidinodiona indicada en la DM tipo 2 que se ha retirado del mercado por hepatotoxicidad. Para otros fármacos similares como la rosiglitazona (restringido su uso en Europa al incrementar el riesgo de infarto agudo de miocardio) y la pioglitazona, se han reportado casos de daño hepático severo, aunque no han demostrado el mismo grado de toxicidad hepática, no habiendo evidencia firme de que se trate de un efecto de clase<sup>43-45</sup>. No obstante, parece prudente aconsejar el uso con precaución de la pioglitazona sobre todo en los pacientes que hayan desarrollado toxicidad por troglitazona en el pasado<sup>46</sup>.

Las incretinas (GLP-1 y GIP) son enzimas producidas en el intestino, liberadas tras las comidas y dependientes de las concentraciones séricas de glucosa. Estimulan la producción de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas. Son degradadas por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Una nueva generación de antidiabéticos ha nacido con esta diana terapéutica con el fin de incrementar la producción de insulina endógena, las terapias basadas en incretinas, bien inhibiendo su degradación (inhibidores de la DPP-4) o actuando como análogos de las mismas. Entre los inhibidores de la DPP-4 se encuentran la sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina y la alogliptina. Los análogos de las incretinas son agonistas del receptor del péptido 1 (GLP-1), estimulando así la secreción de insulina en el páncreas. Entre ellas están pramlintide, exenatida, exenatida-LAR, liraglutida y lixisenatida. Se han visto efectivos y seguros para el control de la DM en pacientes con esteatohepatitis (suprimiendo la lipogénesis hepática) y en la hiperglucemia en pacientes infectados por VHC. La DPP-4 parece tener un papel en la activación en el hígado de las células estrelladas, estimulando la fibrogénesis<sup>47</sup>. Los inhibidores de la DPP-4 pueden suprimir la fibrosis hepática además de mejorar la DM. Con los tratamientos basados en incretinas, en comparación con los antidiabéticos tradicionales, se han hecho

Tabla 3. Características farmacológicas y eventos adversos de los distintos fármacos antidiabéticos.

ANTIDIABÉTICOS ORALES		
Tipo	Mecanismo de Acción	Observaciones
Sulfonilurea (glibenclamida, glisenti- da, glicazida, gliburida)	↑Producción en- dógena insulina ↑Receptores in- sulina	En Ci evitar fcos con Vm larga para ↓riesgo hipoglucemia
Biguanidas (metformina)	Inhibe neogluco- génesis hepática Reduce resistencia insulínica	Intolerancia gastrointestinal Buena tolerancia en Ci compensado Acidosis láctica: ---> No en Ci-OH
Inhib A-glucosidasa Intestinal (acarbosa, miglitol)	Impide absorción intestinal glucosa	Intolerancia gastroin- testinal Nunca en monoterapia
Meglitinidas (repaglinida, nateglinida)	↑Producción en- dógena insulina	Se pueden usar en IR
Glitazonas (troglitazona, rosiglitazo- na, pioglitazona)	↑Sensibilidad periférica insulina ↓Insulinorexis- tencia	Troglitazona DILI Rosiglitazona IAM Uso de pioglitazona con cuidado en el ci- rrótico, sobre todo si antecedente de DILI
Nuevos antidiabéticos - Inhib DPP-4 (sitagliptina, linagliptina) - Agonistas incretinas (exenatida, liraglutida)	↑ secreción insulina endógena	No ajuste de dosis en IH, no evaluada segu- ridad a largo plazo Ajuste dosis en IR (excepto Linagliptina)

Abreviaturas: Ci: cirrosis; fcos: fármacos; Vm: vida media; Ci-OH: cirrosis enólica;  
HCC: hepatocarcinoma; IR: insuficiencia renal; DILI: drug induced liver injury; IAM:  
infarto agudo de miocardio; ADOS: antidiabéticos orales.

múltiples evaluaciones sobre su farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática y renal. En general, los cambios en la farmacocinética condicionados por la insuficiencia hepática no son clínicamente relevantes ni comportan la necesidad de un ajuste de dosis, si bien, la falta de estudios sobre su seguridad a largo plazo en pacientes en insuficiencia hepática dicta su uso con precaución, sobre todo en pacientes cirróticos. Se han comunicado pocos casos de hepatotoxicidad por los inhibidores de DPP-4, aunque establecer la relación causal entre fármaco y hepatotoxicidad es difícil dadas las comorbilidades y polimedicación en estos casos<sup>47,48</sup>. Por otro lado, la excreción renal de la mayoría de estos fármacos hace indispensable el ajuste de dosis según de la función renal, a excepción de linagliptina<sup>48</sup> (Tabla 3).

## Hipolipemiantes

La dislipemia y sus complicaciones cardiovasculares son una patología común. Las estrategias de prevención primaria y secundaria están encaminadas a disminuir el colesterol LDL,

Tabla 4. Consideraciones clínicas del tratamiento con antidislipémicos.

ALGORITMO TERAPEUTICO DISLIPEMIAS		
<b>Estatinas</b>	↓↓↓LDL ↑HDL ↓TG	1ª Elección hipercolest Miopatía, calambres, rabiomiolisis, ↑transaminasas Si RAMS, probar otra estatina, menor dosis o suspender Seguras en cirrosis, no ↑% DILI No en niños ni embarazo <b>NUNCA</b> <b>GEMFIBROZIL</b> + <b>ESTATINAS</b>
<b>Fibratos</b>	↓↓↓ TG ↑HDL	1ª Elección hiperTG NO en IRC
<b>Ac nicotónico</b>	↓LDL ↑↑↑HDL	Daño hepático dosis-depend (no >3g/día) Monitorización enzimas hepáticas Cuidado en hepatopatía previa o alcoholismo
<b>Resinas</b>	↓LDL ↑TG	Seguras en niños, embarazadas y en Cirrosis Uso: intolerancia a estatinas
<b>Ezetimiba</b>	↓LDL	Casos de hepatitis colestásica autoinmune Uso: intolerancia a estatinas o en combinación con éstas
<b>Omega 3</b>	↓TG	Seguras

Abreviaturas: LDL: Lipoproteína de baja densidad; HDL: Lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos; RAMS: reacciones adversas medicamentosas; DILI: drug induced liver injury; CBP: cirrosis biliar primeria; IRC: insuficiencia renal crónica.

colesterol total y triglicéridos e incrementar el colesterol HDL. Los fármacos más utilizados en el tratamiento de las dislipemia son las estatinas. Se han llevado a cabo muchos ensayos clínicos para evaluar estos compuestos en el tratamiento para dislipemias y se ha demostrado un buen perfil de seguridad tanto en fases experimentales como en estudios observacionales post-marketing<sup>49</sup>. Aunque inicialmente existía cierta preocupación a la hora de prescribir estatinas en pacientes con hepatopatía crónica, se ha visto que las estatinas no presentan un riesgo aumentado de toxicidad hepática en pacientes con enfermedad hepática basal, además han demostrado ser útiles en estos pacientes para disminuir el riesgo cardiovascular, como tratamiento para la esteatohepatitis, hepatitis virales e incluso como factor protector contra el hepatocarcinoma. De hecho, actualmente se considera que la monitorización de enzimas hepáticas durante el tratamiento no es coste-efectiva salvo al inicio del tratamiento<sup>39, 50, 51</sup>.

Los fibratos mejoran todos los componentes que causan aterogenicidad en la dislipemia, especialmente los triglicéridos. Estos fármacos tienen un metabolismo hepático mediante glucuroconjugación y se eliminan mediante excreción renal. Se

ha visto que estos compuestos mejoran la bioquímica hepática, por eso se ha especulado que puede ser un tratamiento beneficioso en la esteatohepatitis no alcohólica. Su uso en combinación con estatinas es particularmente atractivo para el tratamiento de la dislipemia. Sin embargo, tanto fibratos como estatinas tienen potencial miopático (rabiomiolisis), cuyo riesgo aumenta cuando son usadas en combinación, por lo que el uso concomitante de gemfibrozilo y estatinas está contraindicado. Se han descrito pocos casos de toxicidad hepática por estos fármacos<sup>52</sup>.

El ácido nicotínico es especialmente eficaz en aumentar los niveles de HDL. Se ha asociado a daño hepático dosis-dependiente, por lo que no se debe superar la dosis de 3 g/día. Además, se debe utilizar con precaución en pacientes con alcoholismo o enfermedad hepática previa, por lo que se recomienda la monitorización enzimática. Por último, ezetimiba inhibe la absorción intestinal de colesterol. Se han dado casos de hepatitis colestásica y hepatitis autoinmune asociada a su toma, pero no se ha evaluado este riesgo en el contexto de una enfermedad hepática crónica<sup>53</sup> (Tabla 4).

### Antihipertensivos

La vasodilatación y la hipotensión son los rasgos distintivos del fallo hepático avanzado, por lo que la hipertensión en el paciente con cirrosis normalmente ocurre en pacientes con una función hepática bien preservada. No obstante, cuando los fármacos antihipertensivos se prescriben en pacientes con cirrosis, se debería tener en cuenta que los IECAs y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) interactúan en la actividad del sistema renina-angiotensina con un incremento del riesgo no sólo de hipotensión y de fallo renal, sino también de encefalopatía e hipercalemia, por lo que no parecen una buena elección y no están recomendados en pacientes con cirrosis y ascitis<sup>54,55</sup>. Es digno de mención que algunos calcioantagonistas pueden incrementar la hipertensión portal y que también pueden tener un aumento del aclaramiento hepático, necesitando por tanto una regulación de la dosis en pacientes con fallo hepático avanzado.

Los betabloqueantes son fármacos utilizados en la hipertensión arterial y por tanto forman parte del arsenal terapéutico del síndrome metabólico que puede desembocar en una cirrosis por esteatohepatitis, con un amplio uso también en patología cardíaca. En el paciente cirrótico se usan los betabloqueantes no selectivos (BBNS) como el propanolol en la profilaxis primaria y secundaria del sangrado variceal. Han demostrado tener tanto beneficios a nivel hemodinámico reduciendo la presión portal disminuyendo el riesgo de HDA por varices, como no hemodinámicos reduciendo el riesgo de peritonitis bacteriana espontánea y la mortalidad no relacionada con hemorragia. Sin embargo, en el estudio publicado por Serste en 2010 se indicaba un aumento de mortalidad en los pacientes con ascitis refractaria tratados con beta-bloqueantes<sup>56</sup>. Hecho que derivó en la "hipótesis de la ventana" donde se aprecia como el beneficio en supervivencia por los betabloqueantes se consigue en un periodo determinado de la enfermedad y a partir de un punto se convierte en perjuicio en la cirrosis terminal<sup>57</sup>. Lo que no está claro es ese punto, ya que estudios posteriores a Serste y colaboradores, han detectado que el aumento de mortalidad se daba sólo en los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea (PBE) o incluso que no producían este aumento de mortalidad<sup>58,62</sup>. Por estas razones, el consenso de Baveno VI recomienda suspender

Tabla 5. Recomendaciones sobre fármacos antihipertensivos en cirrosis hepática.

Fármacos antihipertensivos en cirrosis hepática		
IECAS	Contraindicados en cirrosis con ascitis	
ARA-II		
Calcio-antagonistas	Ajuste de dosis en IH avanzada	
B-Bloq no selectivos	Efecto	Hemodinámico: ↓HTP →↓HDA-VE
		No hemodinámico: - ↓PBE - ↓Mortalidad global
	Ascitis refractaria con IRA o TAS<90 o Na<130 mEq	Suspender B-bloq: - Pierde efecto no hemodinámico - En estudio si ↑ mortalidad

Abreviaturas: IECAS: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; B-Bloq: betabloqueantes; IH: insuficiencia hepática; HTP: hipertensión portal; HDA-VE: hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas; PBE: peritonitis bacteriana espontánea; IRA: insuficiencia renal aguda; TAS: tensión arterial sistólica; Na: sodio plasmático.

o reducir la dosis de beta-bloqueantes en pacientes con ascitis refractaria que presenten una Presión arterial sistólica <90mmHg, daño renal agudo o hiponatremia (Na<130mEq/l) hasta disponer de ensayos clínicos aleatorizados<sup>63</sup> (Tabla 5).

## Agentes antimicrobianos

Las infecciones bacterianas son muy comunes en el paciente cirrótico y representan una causa importante de ingreso, progresión de fallo hepático, desarrollo de complicaciones y aumento de mortalidad<sup>64</sup>. Por ello, el uso de antibióticos en pacientes con insuficiencia hepática es una situación clínica frecuente, y es fundamental tener en cuenta los cambios en el metabolismo de estos fármacos y su perfil de seguridad para disminuir los efectos adversos de los mismos. Generalmente, los antibióticos son inhibidores de las enzimas microsomaes (macrólidos o quinolonas, metronidazol o imidazol) y pueden causar interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas cuando se combinan con otros fármacos. Esta indicado extremar las precauciones cuando se usan en combinación con fármacos con un estrecho rango terapéutico, como la warfarina, teofilina, fenitoina y glicósidos digitálicos<sup>65</sup>.

La mayoría de los antibióticos betalactámicos se excretan por el riñón, pero hay excepciones como las ureidopenicilinas (como piperacilina) que dependen de la función hepática para su metabolismo, por lo que necesitan ajuste de dosis en pacientes con empeoramiento de su función hepática. Además, algunos antibacterianos de este grupo pueden producir o incrementar la hipoprotrombinemia mediante la inhibición de la síntesis de factores de la coagulación dependientes de vitamina K, especialmente moxalactam y cefamandole. Las cefalosporinas

de tercera generación tienen una biotransformación hepática y aclaramiento biliar disminuido aunque también tienen un incremento de su excreción urinaria. Así que solo necesitan un descenso de su dosis en pacientes que tengan simultáneamente empeoramiento de su función hepática y renal. Todavía está bajo debate si el uso de amoxicilina/clavulánico es una terapia de primera elección en el manejo de las infecciones del paciente con cirrosis, pues esta asociación terapéutica es una causa bien conocida de hiperbilirrubinemia colestásica asociada a antibióticos<sup>66</sup>. El riesgo de desarrollo de hepatotoxicidad con la combinación de amoxicilina y clavulánico incrementa de 1 a 1000 en pacientes de mayor edad con exposición repetida, circunstancia que es esperable encontrar con frecuencia entre los pacientes con cirrosis<sup>67</sup>. De hecho, amoxicilina/clavulánico fue el antibiótico más frecuentemente implicado en las reacciones hepáticas reportadas al registro Español de Hepatotoxicidad, siendo la responsable del 55% de las hepatotoxicidades en el grupo de antibacterianos, lo que puede ser fatal en un paciente con cirrosis<sup>22,68</sup>. Por lo tanto, la prescripción de estos fármacos que ha sido asociada con daño hepático a pacientes con cirrosis hepática continúa siendo controvertida<sup>69</sup>.

El tratamiento con aminoglucósidos está contraindicado en cirróticos y en casos en los que la bilirrubina plasmática está por encima de 5 mg/dl por otros motivos, debido a la gran susceptibilidad de desarrollo de nefrotoxicidad y también por el riesgo de colestasis.

Los macrólidos (la eritromicina tiende a acumularse en estos pacientes y tiene un riesgo incrementado de ototoxicidad y eventos adversos psiquiátricos) y otros antibióticos como cloranfenicol, lincomicina, clindamicina y tetraciclinas deben ser evitados en este tipo de pacientes. Además, se debe reducir la dosis de metronidazol a la mitad en pacientes con cirrosis hepática o insuficiencia renal<sup>25</sup>.

Las fluorquinolonas son un grupo de antibióticos muy usados en pacientes con hepatopatía crónica, bien para el tratamiento o la profilaxis de PBE. Principalmente se excretan por vía urinaria por lo que no necesitarían ajuste de dosis en enfermedades hepáticas crónicas a menos que existiera empeoramiento de la función renal. Estos fármacos pueden aumentar el intervalo QT, por lo que hay que usarlos con precaución en pacientes cirróticos con TIPS en los que la biodisponibilidad de estos fármacos está aumentada<sup>1</sup>.

En cuanto al tratamiento para la tuberculosis (TBC), los fármacos usados son conocidos agentes hepatotóxicos (causan hepatotoxicidad hasta en un 10% de los pacientes tratados), lo que requerirá en muchos casos la suspensión del tratamiento, modificación de dosis o reintroducción secuencial para alcanzar la curación. En pacientes con una función hepática conservada hay más opciones terapéuticas y mejor tolerabilidad al tratamiento, pudiéndose usar la primera línea de tratamiento clásico con una estrecha monitorización hepática, aunque hay autores que recomiendan evitar el uso de pirazinamida o incluso sustituirla por una quinolona. En lugar de quinolona también se puede utilizar un aminoglucósido, pero como se ha mencionado antes, deben ser evitados en pacientes con cirrosis hepática, por lo que las quinolonas parecen una opción más segura. En cambio, en el paciente con cirrosis descompensada, el tratamiento de la TBC

supone un reto, pues puede causar hepatotoxicidad, pero una TBC puede progresivamente conducir a una descompensación hepática. De los fármacos con mayor potencia contra la TBC, la isoniazida y la rifampicina, el tratamiento debe al menos contener uno de ellos, generalmente rifampicina al ser menos hepatotóxica que isoniazida, completando el tratamiento con la combinación de otros fármacos más seguros como etambutol, fluorquinolona o llegados a este punto, incluso con aminoglucósidos ante la falta de otras opciones.

En el caso de pacientes con hepatopatía avanzada con datos de fallo hepático o complicación severa, es posible que no se pueda utilizar ni si quiera isoniazida o rifampicina, y en el caso de síndrome hepatorenal tampoco aminoglucósidos. Las alteraciones neurológicas como la encefalopatía pueden además dificultar o imposibilitar la toma de fármacos por vía oral<sup>25, 70</sup>. (Tabla 6).

Tabla 6. Antibióticos que se deben utilizar con precaución en la cirrosis hepática.

Antibióticos contraindicados o a usar con precaución en cirrosis hepática	
<b>Amoxiclavulánico</b>	Controvertido su uso
<b>Aminoglucósidos</b>	Contraindicados: colestasis, nefrotoxicidad
<b>Macrólidos</b>	Colestasis Eritromicina mayor riesgo de ototoxicidad y eventos adversos psiquiátricos
<b>Cloranfenicol</b>	↑Vm → Aumento riesgo supresión médula ósea
<b>Tetraciclina</b>	Hepatotoxicidad dosis-dependiente
<b>Cefalosporinas</b>	Ajustar dosis en IH con IR
<b>Fluorquinolonas</b>	Ajuste en IR ↑QT en pacientes con TIPS
<b>Metronidazol</b>	↓dosis ½ si IH y/o IR
<b>AntiTBC</b>	EHC (Child-Pugh A) o Sustituir pirazinamida por quinolona
	EHD Rifampicina menos HTX que isoniacida Completar tratamiento con otros: -Etambutol, quinolonas (o incluso aminoglucósidos serían más seguros)

Abreviaturas: Vm: vida media; IR: insuficiencia renal; QT: intervalo QT; TIPS: derivación portosistémica; IH: insuficiencia hepática; IR: insuficiencia renal; AntiTBC: antituberculosos; EHC: Enfermedad hepática compensada; EHD: Enfermedad hepática descompensada; HTX: Hepatotoxicidad.

## Psicofármacos

El síndrome de abstinencia al alcohol puede ocurrir hasta en un 20% de los pacientes con enolismo hospitalizados, que con frecuencia pueden tener una hepatopatía crónica de base. Es esencial tener en cuenta la presencia de disfunción hepática en estos pacientes, pues el manejo farmacológico de este síndrome puede requerir modificaciones. Las benzodiacepinas son fármacos de primera línea en el tratamiento del síndrome de abstinencia, cuyos síntomas tienen un pico a las 72 horas del último consumo alcohólico, pero puede ser reducida con la medicación adecuada. En los pacientes con alcoholismo y sin daño hepático las benzodiacepinas de acción larga como el diazepam son de elección. Sin embargo, en pacientes con cirrosis y por tanto con metabolismo hepático alterado, la sensibilidad a psicofármacos como los barbitúricos y las benzodiacepinas de larga vida media está aumentada y puede desencadenar encefalopatía hepática. Por lo tanto, el tratamiento de elección del síndrome de abstinencia en pacientes con cirrosis es la terapia con benzodiacepinas con menor vida media, metabolizadas mediante glucuronidación y sin metabolitos intermedios activos, como el lorazepam, oxazepam y bromazepam<sup>71-73</sup>. La carbamacepina puede usarse como un tratamiento alternativo, como un anticonvulsivante, y como prevención de los temblores del síndrome de abstinencia. Los betabloqueantes, clonidina y los neurolépticos pueden ser usados como terapia concomitante pero no están recomendados en monoterapia<sup>74</sup>.

En el estudio español de Lucena y colaboradores, un hallazgo notable era la práctica de prescribir tiaprida o clormetiazol en pacientes con cirrosis hepática enólica. Este último es una droga que se ha usado clásicamente en el síndrome de abstinencia, que puede causar toxicidad hepática y necesita una dosis reducida en pacientes con cirrosis<sup>2</sup>.

Tabla 7. Uso de psicofármacos en pacientes con insuficiencia hepática.

Psicofármacos en pacientes con insuficiencia hepática	
<b>Antidepresivos</b>	Indicados: - ISRS: Paroxetina - IRSN: Venlafaxina Evitar: - Duloxetina, IMAOS, antidepresivos tricíclicos
<b>Sd Abstinencia</b>	Usar BZD Vm corta - Lorazepam - Oxazepam - Bromazepam
	Carbamazepina: anticonvulsivante
	Tto concomitante: b-bloq, clonidina, neurolépticos

Abreviaturas: IRSS: inhibidores de la recaptación de serotonina; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IMAOS: inhibidores de la monoamino oxidasa; BZD: Benzodiazepinas; Vm: vida media; B-bloq: beta-bloqueantes.

La depresión es un síntoma más frecuente en pacientes con cirrosis que en la población general y los fármacos antidepresivos han demostrado ser eficaces para su tratamiento en el paciente cirrótico. Dados los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAOs), como el aumento de toxicidad cardíaca, efectos sedantes y estreñimiento, el tratamiento antidepresivo que se prefiere en pacientes cirróticos son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) como la paroxetina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) como la venlafaxina. En éste último grupo farmacológico se desaconseja el uso de duloxetina en la cirrosis. Ambos grupos farmacológicos necesitan una reducción de su dosis en pacientes con enfermedad hepática o renal. Su uso en combinación con otros fármacos puede producir un aumento de efectos adversos medicamentosos, por ejemplo, si se asocian con neurolépticos y antiepilépticos, pues puede predisponer a un síndrome serotoninérgico<sup>75,76</sup> (Tabla 7).

## Conclusiones

En la enfermedad hepática crónica se producen cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que hay que tener en cuenta al prescribir medicamentos en estos pacientes. Dado que no existen métodos de medición de la función metabólica hepática es preciso tener un conocimiento amplio y actualizado sobre la utilización de los medicamentos en la cirrosis con el fin de minimizar los efectos adversos y las complicaciones en esta población.

## Bibliografía

- Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis: a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1132–56.
- Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, De La Cuesta FS, Spanish Collaborative Study Group on Therapeutic Management in Liver Disease. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:435–40.
- Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sanchez de la Cuesta F; Spanish Collaborative Study Group on Therapeutic Management of Liver Diseases. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:71–6.
- Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:179–88.
- Andrade RJ, Lucena MI. ¿Cómo usar correctamente los fármacos en pacientes con enfermedades hepáticas? *Gastroenterol Hepatol* 2012;35(Espec Congr 1):28–37.
- Gentilini P, La Villa G, Marra F, Carloni V, Melani L, Foschi M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with diuretic resistant ascites. *J Hepatol* 1996;25:481–90.
- Lucena MI, Andrade RJ, Cabello M, Hidalgo R, González-Correa JA, Sanché de la Cuesta F. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in extrahepatic obstructive jaundice. *J Hepatol* 1995;22:189–96.
- Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147–61.
- Andrade RJ, Lucena MI. Drugs prescription in patients with chronic liver disease: rules for adjusting doses and beyond. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:161–4.
- Delcò F, Tchambaz L, Schlienger R, Drewe J, Krähenbühl S. Dose adjustment in patients with liver disease. *Drug Saf* 2005;28:529–45.
- Periáñez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, Puigventós-Latorre F, Delgado-Sánchez O. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2012;104:165–84.
- Rzouq FS, Volk ML, Hatoum HH, Talluri SK, Mummadi RR, Sood GK. Hepatotoxicity fears contribute to underutilization of statin medications by primary care physicians. *Am J Med Sci* 2010;340:89–93.
- Rossi S, Assis DN, Awsare M, Brunner M, Skole K, Rai J, et al. Use of over-the-counter analgesics in patients with chronic liver disease: physicians' recommendations. *Drug Saf* 2008;31:261–70.
- Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, et al; ATS (American Thoracic Society) Hepatotoxicity of Antituberculosis Therapy Subcommittee. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:935–52.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182–9.
- Pol S, Vallet-Pichard A, Fontaine H. Hepatitis C and human immune deficiency coinfection at the era of highly active antiretroviral therapy. *J Viral Hepat* 2002;9:1–8.
- Riley TR, Smith JP. Ibuprofen-induced hepatotoxicity in patients with chronic hepatitis C in a case series. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1563–1565.
- Andrade RJ, Lucena MI, García-Cortés M, García-Ruiz E, Fernández Bonilla E, Vázquez L. Chronic hepatitis C, ibuprofen, and liver damage. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1854–1855.
- Prince MI, Burt AD, Jones DE. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002;50:436–439.
- Kaplan MM, Bonder A, Ruthazer R, Bonis PA. Methotrexate in patients with primary biliary cirrhosis who respond incompletely to treatment with ursodeoxycholic acid. *Dig Dis Sci* 2010;55:3207–17.
- Strasser SI, Myerson D, Spurgeon CL, Sullivan KM, Storer B, Schoch HG, et al. Hepatitis C virus infection and bone marrow transplantation: a cohort study with 10-year follow-up. *Hepatology* 1999;29:1893–1899.
- Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Vega JL, Camargo R. Hepatotoxicity in patients with cirrhosis, an often unrecognized problem. Lessons from a fatal case related with amoxicillin/clavulanic acid. *Digest Dis Sci* 2001;46:1416–9.

23. Ojeda A, Moreno LA. Tratamiento del dolor en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2014;37:35-45.
24. Khalid SK, Lane J, Navarro V, Garcia-Tsao G. Use of over-the-counter analgesics is not associated with acute decompensation in patients with cirrhosis. *Clin GastroenterolHepatol* 2009;7:994-999.
25. Amarapurkar DN. Prescribing medications in patients with decompensated liver cirrhosis. *Int J Hepatol* 2011;2011:519-26.
26. Elia C, Graupera I, Barreto R, Solá E, Moreira R, Huelin P, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: A case-control study. *J Hepatol* 2015;63:593-600.
27. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, Brunner HR, Burnier M. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:76-84.
28. Siringo S, Borroughs AK, Bolondi L, Muia A, DiFebo G, Miglioli M, Et al. Peptic ulcer and its course in cirrhosis: An endoscopic and clinical prospective study. *J Hepatol* 1995;22:633-64.
29. Kalaitzakis E, Björnsson E. Inadequate use of proton-pump inhibitors in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 512–8.
30. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Garcia-Leiva J, Valdovinos MA. Use and overuse of proton pump inhibitors in cirrhotic patients. *Med Sci Monit* 2008; 14:CR468-72.
31. Lodato F, Azzaroli F, di Girolamo M, et al. Proton pump inhibitors in cirrhosis: tradition or evidence based practice? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2980–5.
32. Trikudanathan G, Israel J, Cappa J, O'Sullivan DM. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients – a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2011;65:674-8.
33. Chang SS, Lai CC, Lee MT, Lee YC, Tsai YW, Hsu WT, Lee CC. Risk of spontaneous bacterial peritonitis associated with gastric Acid suppression. *Medicine(Baltimore)* 2015;94:e944.
34. Yu T, Tang Y, Jiang L, Zheng Y, Xiong W, Lin L. Proton pump inhibitor therapy and its association with spontaneous bacterial peritonitis incidence and mortality: A meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2016 Apr;48(4):353-9.
35. Abhishek D, Chaitanya P, Vinay P, David D, et al. Association between Proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection in a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:225-233.
36. Bajaj JS, Ananthkrishnan AN, Hafeezullah M, Zadornova Y, Dye A, McGinley EL, Saeian K, Heuman D, Sanyal AJ, Hoffmann RG. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:106-13.
37. Merli M, Lucidi C, DiGregorio V, Giannelli V, Giusto M, Ceccarelli G, Riggio O, Venditti M. The chronic use of beta-blockers and proton pump inhibitors may affect the rate of bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 2015 Feb;35:362-9.
38. De la Coba Ortiz C, Argüelles Arias F, Martín de Argila de Prados C, Júdez Gutiérrez J, Linares Rodríguez A, Ortega Alonso A, y cols. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108:207-224.
39. Ampuero J, Romero-Gomez M. Prevention of hepatocellular carcinoma by correction of metabolic abnormalities: Role of statins and metformin. *World J Hepatol.* 2015;7:1105-11.
40. Bhat A, Sebastiani G, Bhat M. Systematic review: Preventive and therapeutic applications of metformin in liver disease. *World J Hepatol.* 2015;7:1652-doi:
41. Ampuero J, Ranchal I, Nuñez D, et al. Metformine inhibits glutaminase activity and activity and protects against hepatic encephalopathy. *PLoS One.* 2012;7(11):e49279.
42. Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T. Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2015;21:3777-85.
43. Al-Salman J, Arjomand H, Kemp DG, Mittal M. Hepatocellular injury in a patient receiving rosiglitazone: a case report. *Ann Intern Med* 2000;132:121-4.
44. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Intern Med* 2000;132:118-21.
45. May LD, Lefkowitz JH, Kram MT, Rubin DE. Mixed hepatocellular-cholestatic liver injury after pioglitazone therapy. *Ann Intern Med* 2002;136:449-52).
46. Watkins PB. Idiosyncratic liver injury: challenges and approaches. *Toxicol Pathol.* 2005;33(1):1-5.
47. Masahiro Asakawa, Hiroshi Mitsui, Momoko Akihisa, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the DM complicated by chronic liver injury. *Springerplus.* 2015 Jul 15;4:346.
48. Scheen AJ. Pharmacokinetics in Patients with Chronic Liver Disease and Hepatic Safety of Incretin-Based Therapies for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:773-85.
49. Parra JL, Reddy KR. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs. *Clin Liver Dis* 2003;7:415-33.
50. Perdices EV, Medina-Cadiz I; Hernando S, et al. Hepatotoxicity associated with statin use: analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014 Apr;106(4):246-54.
51. James H. Lewis. Clinical perspective: statins and the liver- Harmful or helpful? *Dig Dis Sci* (2012) 57:1754-1763.
52. De Diego Lorenzo A, Catalina V, Garcia Sanchez A, Escudero M, Cos E, Clemente G. Cholestatic hepatitis caused by gemfibrozil. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas.* 2001;93(9):610–1.
53. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2007 Aug;11(3):597-613.

54. Sokol SI, Cheng A, Frishman WH, Kaza CS. Cardiovascular drug therapy in patients with hepatic diseases and patients with congestive heart failure. *J Clin Pharmacol* 2000;40:11-30.
55. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60:643-53.
56. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, Moreau R, Lebrech D. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017-22.
57. Krag A, Wiest R, Albillos A, Gluud LL. The window hypothesis: haemodynamic and non-haemodynamic effects of  $\beta$ -blockers improve survival of patients with cirrhosis during a window in the disease. *Gut* 2012;61:967-9.
58. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsecs T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680-1690.
59. Galbois A, Das V, Thabut D, Maury E, Ait-Oufella H, Housset C, et al. Beta-blockers have no effect on outcomes in patients with cirrhosis and severe infections. *Hepatology* 2011;53:1412-1413.
60. Robbins A, Bowden A, Watson W, Smith F, Gelson W, Griffiths W. Beta-blockers in cirrhosis patients with refractory ascites. *Hepatology* 2014;59:2054-2055.
61. Kimer N, Feineis M, Møller S, Bendtsen F. Beta-blockers in cirrhosis and refractory ascites: a retrospective cohort study and review of the literature. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:129-137.
62. Bossen L, Krag A, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Non-selective betablockers and mortality in cirrhosis patients with or without refractory ascites: post-hoc analysis on three large RCT'S with 1198 patients. *J Hepatol* 2015;62:S213.
63. De Franchis R; Baveno VI Faculty. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63:743-52.
64. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol*. 2014 Jun;60(6):1310-24.
65. Zebrowska-Lupina I, Szymczyk G, Wrobel A. Adverse effects of interactions of antibiotics with other drugs. *Pol Merkuriusz Lek*. 2000 Sep;9(51):623-6.
66. George DK, Crawford DHG. Antibacterial-induced hepatotoxicity. *Drug Saf* 1996;15:79-85.
67. García-Rodríguez LA, Stricker BH, Zimmerman HJ. Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid. *Arch Intern Med* 1996;156:1327-32.
68. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Perez-Sanchez CJ, Sanchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology* 2001;33:123-130.
69. Lewis JH. The rational use of potentially hepatotoxic medications in patients with underlying liver disease. *Expert Opin Drug Saf* 2002;1:159-72.
70. Kumar N, Kedarisetty CK, Kumar S, Khillan V, Sarin SK. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: challenges and options. *World J Gastroenterol*. 2014 May 21;20(19):5760-72.
71. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline. *JAMA* 1997;278:144-151.
72. Gershkovich P, Wasan KM, Ribeyre C; Ibrahim F, Mc Neil JH. *Drugs in Context* 2015; 4:212287.
73. Ramanujam R, Padma L, Swaminath G, Thimmaiah RS. A comparative study of the clinical efficacy and safety of lorazepam and chlordiazepoxide in alcohol dependence syndrome. *J Clin Diang Res*. 2015 Mar;9(3):FC10-3.
74. Kosten TR, O'Connor PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003;348(18):1786-95.
75. Mullish BH, Kabir MS, Thursz MR, Dhar A. Review article: depression and the use of antidepressants in patients with chronic liver disease or liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Oct;40(8):880-92.
76. Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, Wells CD. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar;85(3 Suppl):S15-25.

# De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

# INFECCIONES EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

## INFECTIONS IN LIVER CIRRHOSIS

Á. Giráldez-Gallego, M.P. Silva-Ruiz, C. Sendra-Fernández

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

### Resumen

Las infecciones en la cirrosis tienen un notable impacto negativo en la evolución de la enfermedad hepática y se relacionan con la mayor parte de sus complicaciones. Los pacientes cirróticos presentan peculiaridades desde el punto de vista de la etiopatogenia (traslocación bacteriana), del tipo de infecciones (peritonitis bacteriana espontánea) y de los microorganismos clásicamente involucrados (bacterias Gram negativas), pero participan igualmente del riesgo creciente de infecciones por gérmenes multirresistentes. El lugar de adquisición de la infección (concepto íntimamente relacionado con la multirresistencia) tiene un efecto deletéreo muy importante en términos pronósticos. Para que el diagnóstico sea precoz debe tenerse un alto nivel de sospecha clínica, ayudándose de los marcadores inespecíficos de infección, que deben emplearse de forma juiciosa. El tratamiento empírico debe contemplar el tipo de infección, el aislamiento más frecuente y, fundamentalmente, el lugar de adquisición de la misma. La optimización de las estrategias de profilaxis antibiótica permitirá prevenir infecciones en pacientes con cirrosis avanzada o de alto riesgo, pero con menor responsabilidad en la génesis de resistencias bacterianas a nivel global.

**Palabras clave:** infección, cirrosis, gérmenes multirresistentes, acute-on-chronic liver failure, peritonitis bacteriana espontánea.

### CORRESPONDENCIA

Álvaro Giráldez Gallego  
giraldezg@hotmail.com

### Abstract

Infections in cirrhosis have a significant negative impact on the development of liver disease and are associated with most of its complications. Cirrhotic patients show peculiarities from the point of view of etiology (bacterial translocation), the type of infections (spontaneous bacterial peritonitis) and typically involved microorganisms (Gram negative bacteria), and are also exposed to an increased risk of infections by multidrug-resistant germs. The place of acquisition of infection (closely related to the multidrug resistance concept) has a very important deleterious effect on prognosis terms. In order to have an early diagnosis, there should be a high level of clinical suspicion, together with non-specific markers of infection, which should be taken judiciously. Empiric treatment should include the type of infection, the most frequent isolation and the place of acquisition of infection. The optimization of antibiotic prophylaxis strategies will prevent infections in patients with advanced or high risk cirrhosis, having less responsibility in the genesis of global bacterial resistance.

**Keywords:** infection, cirrhosis, multiresistant pathogens, acute-on-chronic liver failure, spontaneous bacterial peritonitis.

### Introducción

Las infecciones se relacionan de forma íntima con las complicaciones de la cirrosis hepática (hemorragia, encefalopatía, hiponatremia, insuficiencia renal y fallo hepático agudo sobre crónico) favoreciendo la progresión de la enfermedad y produciendo un impacto notable sobre la calidad de vida, sobre los costes sanitarios y, finalmente, sobre la mortalidad. Un sustancial porcentaje de los ingresos de los pacientes con cirrosis se debe a infecciones, siendo los gérmenes más frecuentes las bacterias Gram negativas (BGN) de origen entérico. No obstante, las infecciones por bacterias Gram positivas son cada vez más frecuentes, sobre todo en pacientes que adquieren la infección en régimen de

hospitalización. Recientemente, además, la aparición de gérmenes multirresistentes está suponiendo un problema creciente en muchos países, incluyendo los de nuestra área geográfica.

Un enfoque ideal para revertir esta problemática situación incluiría estrategias encaminadas a la administración preventiva de antibióticos, limitada a pacientes de alto riesgo, a la detección precoz de las infecciones, para anticipar el tratamiento y a un mejor conocimiento de los factores involucrados en su etiopatogenia.

## Patogenia

A continuación se comentan de forma muy somera los principales factores etiopatogénicos diferenciadores implicados en la génesis de las infecciones en la cirrosis hepática<sup>1</sup>.

### Flora intestinal

En condiciones normales, la flora bacteriana está sometida a un estricto control inmune por parte del tejido linfoide asociado al intestino, que pretende evitar la traslocación bacteriana (TB), fenómeno que sucede con mucha menor frecuencia en pacientes sanos que en los pacientes con cirrosis (TB "patológica"). La flora intestinal tiene de forma recíproca efectos beneficiosos sobre el sistema inmune. Este equilibrio se puede romper por diferentes motivos, sobre todo en el sentido del sobrecrecimiento bacteriano, de origen multifactorial: supresión ácida, hipomotilidad, alteraciones biliares, disminución de péptidos con función antibiótica relacionados con la hipertensión portal, etc. Este sobrecrecimiento se relaciona con la TB y, a su vez, con el mayor riesgo de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y es el fundamento para el empleo de profilaxis con antibióticos de nula absorción. También hay cambios cualitativos en la flora intestinal (disbacteriosis) cuyo papel en la producción de las infecciones en la cirrosis no está del todo establecido.

### Disfunción de la barrera intestinal

Está demostrada una mayor permeabilidad de la barrera intestinal en la cirrosis, progresiva a medida que ésta avanza hacia la descompensación; los mecanismos involucrados son la pérdida de la función de las uniones intercelulares en los enterocitos así como la TB vía transcelular. En la cirrosis avanzada está comprometida la función defensiva de las células de Paneth así como otros mecanismos que actúan contra la TB (inmunoglobulina A, ácidos grasos biliares, proteínas con efecto "antibiótico" -Reg3g-). Una consecuencia directa de la disfunción de la barrera intestinal es el aumento del factor de necrosis tumoral -tumor necrosis factor (TNF)- alfa, hecho comúnmente observado en pacientes con cirrosis hepática etílica.

### Factores genéticos

Las proteínas receptoras (de membrana e intracelulares) que interactúan con los microorganismos de la luz intestinal son capaces de reconocer proteínas características de distintas especies bacterianas. El más estudiado es NOD2 (receptor intracelular), cuyas variantes anómalas aumentan el riesgo de PBE; para TLR2 (receptor de membrana) sucede lo mismo pero con un efecto limitado a bacterias Gram positivas.

## Disfunción inmune

En la cirrosis hay una situación progresiva de inmunodeficiencia que se desarrolla de forma paralela a un estatus constante de activación proinflamatoria (mediada fundamentalmente por citocinas de origen monocítico). El hiperesplenismo reduce la cantidad de células inmunes viables y eficaces (neutrófilos y linfocitos). La función fagocítica de los macrófagos está reducida y la capacidad de respuesta de los linfocitos T y B está limitada, así como la capacidad citotóxica de las células natural killer. El sistema reticuloendotelial hepático es disfuncionante y las colaterales portosistémicas producen una disminución de la capacidad de filtrado hepático de sustancias (bacterias y sus componentes) con efecto deletéreo. La síntesis hepática comprometida de factores (tipo complemento) también contribuye de forma negativa. La causa de la enfermedad hepática (por ejemplo, el alcohol) también puede contribuir a la situación de inmunosupresión. Así pues, la estimulación antigénica continua (TB) puede terminar dejando exhausta a la verdadera respuesta inmune eficaz, lo que constituye la teoría de la "parálisis inmune".

## Consecuencias de la infección bacteriana

La infección bacteriana es una causa muy común de descompensación hepática. En algunos casos, la descompensación asociada a la infección se asocia a fallo hepático o extrahepático, hecho que se ha venido a denominar *acute-on-chronic liver failure* (ACLF)<sup>2</sup>: esta situación se ha asociado a una alta mortalidad a corto plazo. El grado de severidad del ACLF se define de forma diferenciada según el número de fallo de órganos y de la gravedad de los mismos<sup>3</sup>. La mortalidad descrita para el ACLF grado 1 fue del 22% y para el grado 3 del 77%. El desencadenante más común del ACLF fue la infección bacteriana (33%), sobre todo la neumonía o la PBE.

De forma muy resumida, los mecanismos por los que la infección bacteriana produce fallo orgánico podrían ser<sup>1</sup>:

### Inflamación

Las BGN y su lipopolisacárido (LPS), su principal producto, pueden producir una importante activación inmune que desencadena una serie de acontecimientos que resultan finalmente en daño tisular (a nivel hepático vía apoptosis y necrosis). Otras sustancias pueden producir, asimismo, muerte celular por daño molecular directo.

### Fallo orgánico

En condiciones normales, existe una capacidad tisular innata de soportar el estado proinflamatorio constante desencadenado por la infección. Por ejemplo, el hígado sano produce un marcador que combate la apoptosis inducida por el LPS de las BGN, vía TNF: el nuclear factor- $\kappa$ B. Esta vía es anómala en los pacientes con cirrosis. En otros órganos estas teorías u otras similares son aún meramente especulativas.

### Fallo renal

El ejemplo clásico es al aumento de riesgo de síndrome hepatorenal (SHR) tipo 1 en los pacientes con PBE. En este caso,

el riesgo disminuye (aunque no desaparece) con el tratamiento antibiótico, de lo que se deduce que el mecanismo subyacente no es el daño tisular intrínseco desencadenado por la infección/inflamación sino un problema de tolerancia tisular o bien un trastorno hemodinámico -similar al que sucede en la sepsis-

### **Fallo cerebral**

Las infecciones han demostrado ser inductoras de encefalopatía hepática por medio de su capacidad para generar edema cerebral.

### **Alteraciones de la coagulación**

La coagulación intravascular diseminada (CID) es más frecuente en pacientes con ACLF inducido por infección que en aquellos con infección sin fallo de órganos. La conexión entre alteraciones de la coagulación y estado proinflamatorio es recíproca. La CID puede generar per se hipoxia tisular, vía trombosis en la microcirculación.

### **Hemorragia varicosa**

La hemorragia es un factor de riesgo archiconocido de infección bacteriana; las evidencias de la asociación inversa (que la infección aumente el riesgo de hemorragia) no son tan contundentes.

### **Insuficiencia suprarrenal**

Los pacientes con ACLF tienen, con una alta frecuencia, insuficiencia suprarrenal relativa (51-77%) y este fenómeno no es inocuo, dado que tiene impacto sobre otras complicaciones y un efecto negativo demostrado en la supervivencia. Su consecuencia es una disminución de la capacidad hormonal antiinflamatoria habitual que perpetúa el estatus proinflamatorio y sus consecuencias. La insuficiencia suprarrenal, por otra parte, no es exclusiva de pacientes con ACLF y, en el contexto de pacientes cirróticos no críticos, los estudios que han evaluado su significado pronóstico han mostrado resultados contradictorios.

## **Peculiaridades de los pacientes con cirrosis**

Las infecciones en la cirrosis son un problema más importante que en la población general. Se ha documentado que constituyen una de las causas más frecuentes de ingreso: entre el 25 y el 35% de los pacientes cirróticos que ingresan en el hospital tienen una infección o bien la desarrollan durante su hospitalización<sup>4</sup>; este porcentaje es entre cuatro y cinco veces superior al de la población no cirrótica. Además, el impacto desfavorable de las infecciones es también mayor en los pacientes con enfermedades hepáticas: mayor morbilidad, riesgo de sepsis y mortalidad que en la población general<sup>5</sup>. Como ejemplo, la presencia de una infección aumenta la mortalidad de un cirrótico descompensado 3,8 veces y condiciona un riesgo de muerte del 30% al mes y del 63% al año<sup>6</sup>.

Las infecciones más frecuentes son la PBE y la infección del tracto urinario (ITU), seguidas por la neumonía, la celulitis y la bacteriemia<sup>7</sup>. Los gérmenes más habituales son enterobacterias y estreptococos no enterococos; en consecuencia, los antibióticos recomendados

para uso empírico son los betalactámicos y las quinolonas, por razones obvias. No obstante, se están comunicando cada vez con más frecuencia infecciones causadas por microorganismos atípicos; las principales causas son el abuso de antibióticos y las maniobras cada vez más invasivas a las que los pacientes con cirrosis hepática son sometidos<sup>8</sup>.

## **Bacterias multirresistentes (MR)**

Se definen como aquellas resistentes a tres o más familias de antibióticos, incluyendo betalactámicos<sup>9</sup>. Las principales son: 1) enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE), como *Escherichia coli*; 2) bacilos Gram negativos no fermentadores, como *Pseudomonas spp* y *Acinetobacter spp*; 3) *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina (SARM); y, 4) enterococos resistentes a vancomicina.

La frecuencia de estos gérmenes está aumentando no sólo en infecciones nosocomiales sino también en aquellas adquiridas en la comunidad. Estos microorganismos presentan una marcada capacidad para colonizar el tracto gastrointestinal (y otros lugares del cuerpo humano)<sup>10</sup>.

Para el caso concreto de la cirrosis hepática<sup>8</sup>, recientemente se ha comunicado también un aumento de la frecuencia de infecciones por gérmenes MR, sobre todo cuando son de adquisición nosocomial (23-39%) o relacionadas con los cuidados de la salud (14-41%), aunque pueden llegar hasta el 16% en las adquiridas en la comunidad<sup>11</sup>. Los tipos de gérmenes MR aislados son un reflejo de la epidemiología local de cada región u hospital<sup>12</sup>: en el Sur de Europa las más frecuentes son las enterobacterias productoras de BLEE<sup>13</sup> aunque anecdóticamente se han comunicado incluso especies de *Klebsiella* productoras de carbapenemasas.

Igualmente se ha demostrado que las infecciones de los pacientes con cirrosis adquiridas nosocomialmente son más graves y condicionan una mayor mortalidad hospitalaria que las relacionadas con los cuidados de la salud o aquellas adquiridas comunitariamente<sup>8</sup>. La posibilidad de que el germen aislado sea MR es, del mismo modo, mayor en las infecciones nosocomiales y supone, en sí mismo, un mayor riesgo de fracaso del tratamiento, de shock séptico y de mortalidad hospitalaria.

## **Diagnóstico**

El hecho de que el diagnóstico sea precoz es crucial para optimizar el manejo y mejorar el pronóstico. La clínica de las infecciones en el cirrótico puede ser tenue e inespecífica por lo que es necesario un alto nivel de sospecha<sup>4,7</sup>. Los pacientes ingresados descompensados deben ser considerados pacientes infectados en potencia y se debe realizar un completo despistaje microbiológico al ingreso y/o ante cualquier deterioro inesperado. Este asunto es especialmente importante en los pacientes en situación de riesgo de infecciones por bacterias MR<sup>9</sup>. El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)<sup>14</sup> se ha descrito en el 57-70% de los pacientes ingresados con cirrosis; este porcentaje puede, incluso, estar infraestimado, considerando la bradicardia inducida por betabloqueantes o las citopenias en sangre periférica secundarias al hipersplenismo. Por el contrario, los criterios de SIRS son poco

específicos y se ven artefactados por la circulación hiperdinámica o por el aumento de la frecuencia respiratoria -por la encefalopatía o la ascitis tensa-: pueden estar presentes en el 10-30% de los pacientes descompensados sin infección. Esta inespecificidad y falta de sensibilidad hacen muy complejo el diagnóstico de sepsis en estos casos y es evidente que hacen falta otros parámetros que nos sirvan de ayuda. En este sentido, los niveles persistentemente elevados de proteína C reactiva (PCR) se han mostrado adecuados predictores de la mortalidad a corto plazo<sup>15</sup>, en relación con la reacción inflamatoria sistémica secundaria a infección bacteriana y/o TB. Otras herramientas diagnósticas de utilidad se detallan a continuación.

### **Marcadores de disfunción de la barrera intestinal**

Serían la endotoxina, el D-lactato, los peptidoglicanos y el ADN bacteriano; se han relacionado con el riesgo de hemorragia por varices y con mayor mortalidad pero no de forma inequívoca sólo con la infección. La calprotectina es, asimismo, un adecuado marcador de TB.

### **Marcadores de disfunción inmune**

Los defectos funcionales de distintas líneas celulares involucradas en la inmunidad se han relacionado con mayor riesgo de infecciones y mayor mortalidad pero necesitan ser aún validados.

### **Marcadores de respuesta inflamatoria**

La procalcitonina (ubicua) y la PCR (de síntesis hepática) son marcadores de infección muy útiles en la población general; ambos presentan el inconveniente de su escasa especificidad, al tratarse de reactantes de fase aguda. En pacientes cirróticos estas proteínas se mantienen constantes en su titulación en ausencia de infección pero aumentan menos que en la población general en respuesta a ésta: hasta un 14,8% de cirróticos con infección tienen un nivel de PCR menor de 10 ng/ml). Con esta limitación, su utilidad, como indicadores de infección (>10 ng/ml) y como marcadores pronósticos, se ha demostrado igualmente en pacientes cirróticos<sup>16</sup>: usando puntos de corte de 24,7 ng/ml para la PCR y de 0,49 ng/ml para la procalcitonina, el área bajo la curva fue del 81,1% y del 89%, respectivamente. La incorporación de la PCR y de la procalcitonina (o de ambos simultáneamente) a los algoritmos de manejo y toma de decisiones sobre antibioterapia empírica (sí en vigor en pacientes genéricos de las Unidades de Cuidados Intensivos) no es todavía extrapolable a los pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas: los cirróticos con infección ya resuelta pueden presentar niveles aún elevados de PCR hasta en el 62,5% de los casos.

Hay otros reactantes de fase aguda que proporcionan información sobre mortalidad pero cuyo valor como marcadores de infección en la cirrosis aún no está establecido de forma exacta. Quizá su principal papel actual sea el de acompañar a la PCR en casos de duda o en la construcción de algoritmos de toma de decisiones.

### **¿Cómo identificar mejor al patógeno?**

Los ensayos moleculares basados en reacción en cadena de la polimerasa no sustituyen a los cultivos convencionales para la detección del patógeno en la PBE, por su complejidad, coste y otras limitaciones. La identificación de las resistencias en bacterias MR se puede hacer de forma más rápida en infecciones monobacterianas mediante el método Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time Of Flight (MALDI-TOF).

### **Tratamiento**

#### **Antibióticos**

La precocidad en la instauración del tratamiento antibiótico es básica en cuanto a su impacto en la mortalidad<sup>17</sup>. La decisión sobre el tipo de tratamiento empírico debe basarse en el lugar de adquisición de la infección y en los datos epidemiológicos locales sobre el germen más frecuente en cada caso y las resistencias existentes. Las cefalosporinas de tercera generación son el mejor tratamiento para las infecciones comunitarias; por el contrario, esto no es aplicable para las infecciones nosocomiales o adquiridas en el contexto de los cuidados de la salud. El fracaso del tratamiento antibiótico empírico no sólo puede ser secundario a la existencia de resistencias; también puede deberse a un retraso en su instauración o a una elección inicial no adecuada. Si se produce el aislamiento microbiológico (esto sucede sólo en el 50% de los casos), la terapia debe guiarse según antibiograma, reduciendo así el riesgo emergente de resistencias polimicrobianas. La única situación en la que la duración del tratamiento ha sido estudiada ha sido la PBE<sup>18</sup>, en la que se estima que hay que tratar un mínimo de cinco días (son pocas las situaciones en las que la duración del tratamiento en una infección bacteriana se haya estudiado de forma tan precisa). Otra peculiaridad de la PBE es que está establecido que la eficacia del tratamiento empírico debe testarse mediante paracentesis de control a las 48 horas del diagnóstico, considerándose respuesta adecuada a la disminución del recuento de polimorfonucleares de un 25% con respecto al valor basal. Si no hay respuesta o ésta no es adecuada es obligado sustituir el antibiótico inicial.

#### **Recomendaciones de tratamiento empírico**

Esquemáticamente podríamos recomendar las siguientes pautas<sup>1</sup>:

#### **PBE, empiema bacteriano espontáneo o bacteriemia espontánea**

- Cefotaxima, Ceftriaxona o Amoxicilina-Clavulánico en infecciones comunitarias.
- Piperacilina-Tazobactam (sólo en áreas con escaso riesgo de BLEE) en infecciones nosocomiales o Meropenem (en caso contrario) con o sin glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

#### **ITU**

- No complicadas, de la comunidad: Ciprofloxacino o Cotrimoxazol.

- Complicadas con sepsis, de la comunidad: Cefotaxima, Ceftriaxona o Amoxicilina-Clavulánico.

- No complicadas, nosocomiales: Nitrofurantoina o Fosfomicina.

- Complicadas con sepsis, nosocomiales: Piperacilina-Tazobactam (en áreas con escaso riesgo de BLEE) o Meropenem con o sin glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

#### **Neumonía (en las guías genéricas al respecto, la cirrosis se considera una comorbilidad grave)**

- De la comunidad: Amoxicilina-clavulánico o Ceftriaxona + macrólido o Levofloxacin o Moxifloxacin.

- Nosocomial: Piperacilina-Tazobactam (en ventilación mecánica, antibioterapia previa, portador nasal de *Staphylococcus aureus*) o Meropenem / Ceftazidima + Ciprofloxacino con o sin glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

#### **Celulitis**

- De la comunidad: Amoxicilina-clavulánico o Ceftriaxona + Oxacilina.

- Nosocomial: Meropenem / Ceftazidima (riesgo de *Pseudomonas spp*) + Oxacilina o glucopéptidos (considerar riesgo de SARM). Si hay riesgo de enterococos resistentes a vancomicina, se debe usar Linezolid en vez de glucopéptidos.

#### **Albúmina**

Mostró reducir el riesgo de SHR tipo 1 y de mortalidad secundaria en asociación con antibióticos en pacientes con PBE en situación basal de alto riesgo<sup>19</sup> (no se demostró este efecto en pacientes con bilirrubina < 4 mg/dl y creatinina < 1 mg/dl)<sup>20</sup>. La infusión de albúmina intravenosa (IV) en otro tipo de infecciones del cirrótico no ha demostrado de forma independiente una mejoría clara de la supervivencia<sup>21</sup>.

#### **Manejo de la sepsis/shock séptico**

En ausencia de datos propios en esta población, son aplicables los objetivos establecidos para esta situación en la población general sin cirrosis<sup>22</sup>: resucitación protocolizada con volumen en menos de 6 horas con los siguientes objetivos: presión venosa central entre 8-12 mm Hg, diuresis horaria > 0,5 ml/Kg, normalización de los niveles de lactato y saturación de oxígeno en la vena cava superior > 70%). No está claro el nivel óptimo de presión arterial media que, en cualquier caso, debe ser superior al basal (si éste es conocido); una recomendación válida sería mantenerla por encima de 65 mm Hg. La resucitación con volumen y el uso de fármacos presores debe guiarse por las peculiaridades de la hemodinámica (general y renal) de los pacientes cirróticos y considerando el riesgo específico de inducir edema y sobrecarga de volumen. Los esteroides sólo están recomendados en el shock

séptico refractario en la población general pero los datos favorables que avalan su uso no han sido aún validados en población cirrótica con shock séptico<sup>23</sup>.

#### **Profilaxis**

Su fundamento es reducir el riesgo de infecciones (de PBE sobre todo) mediante la descontaminación intestinal selectiva (de BGN, preservando la flora anaerobia) mediante antibióticos de nula absorción (Norfloxacino), pero no de forma universal sino sólo en los pacientes de alto riesgo<sup>18</sup> (proteínas en líquido ascítico < 1,5 g/dl, hemorragia digestiva alta, cirrosis avanzada y episodio previo de PBE).

#### **Hemorragia digestiva**

La profilaxis antibiótica en esta situación reduce el riesgo de infección desde el 45-66% hasta el 10-20% y esto proporciona un mejor control de la hemorragia, disminuyendo el resangrado y la mortalidad. Si la función hepática está intacta la pauta recomendada es Norfloxacino 400 mg cada 12 horas durante 7 días. Si se dan dos de las siguientes cuatro circunstancias, ascitis, encefalopatía, desnutrición o ictericia, es más eficaz usar Ceftriaxona 1 g cada 24 horas IV (11% vs. 26%) siete días<sup>24</sup>. La profilaxis se debe iniciar precozmente, idealmente incluso antes de la endoscopia o inmediatamente después. Si hay antecedentes de infección en los 3-6 meses anteriores por gérmenes productores de BLEE se debe considerar el uso de Nitrofurantoina oral o Ertapenem.

#### **Profilaxis primaria**

Se recomienda sólo en pacientes con ascitis de proteínas bajas (< 1,5 g/dl) con Child-Pugh mayor o igual a 9 puntos, con bilirrubina mayor o igual a 3 mg/dl y/o con fallo renal (creatinina mayor o igual de 1,2 mg/dl, urea mayor o igual de 25 mg/dl y/o sodio plasmático menor o igual de 130 mEq/l). La pauta recomendada es Norfloxacino 400 mg diarios de forma indefinida o hasta el trasplante; esta pauta demostró reducir el riesgo de PBE y de SHR y redujo la mortalidad a los 3 meses<sup>25</sup>. La alternativa es Ciprofloxacino 500 mg diarios vía oral.

#### **Profilaxis secundaria**

Aquí la recomendación sí es universal<sup>26</sup> hasta el trasplante, muerte o resolución de la ascitis, cuando la enfermedad retorne a una fase compensada. La pauta recomendada es Norfloxacino 400 mg diarios.

#### **Bacterias MR**

La eficacia del Norfloxacino es sobre todo a expensas de las BGN, no de los Gram positivas. Su uso indiscriminado es, en parte, responsable del desarrollo de bacterias MR (su uso previo multiplica el riesgo por 2,7); además, la resistencia a quinolonas se asocia a resistencias a cotrimoxazol y a la producción de BLEE (cuatro veces más riesgo)<sup>27</sup>.

La Rifaximina, también de nula absorción intestinal, se ha postulado como la alternativa al Norfloxacino en este escenario dado que su uso en prevención de encefalopatía no se ha asociado

al desarrollo de bacterias MR. Las ventajas de la Rifaximina son su escasa biodisponibilidad vía oral y su escasa actividad sobre la microflora intestinal<sup>28</sup>. El aval para su uso en profilaxis de PBE es la escasa tasa de este tipo de infecciones en pacientes tratados con este fármaco en situación de prevención de encefalopatía hepática recurrente, aunque no se ha estudiado frente a Norfloxacino ni tampoco de forma específica para esta indicación. No se ha demostrado que aumente tampoco el riesgo de infecciones por *Clostridium difficile*.

Otras estrategias de prevención, no basadas en el uso de antibióticos de escasa absorción, francamente interesantes, quedan aún pendientes de ser exploradas.

## Conclusiones

La incidencia y severidad de las infecciones en la cirrosis es mayor que en la población sin cirrosis, sobre todo con el creciente riesgo de infecciones por gérmenes MR, que condicionan un importante impacto en la mortalidad. El riesgo de desarrollar fallo orgánico es mayor en los pacientes con cirrosis y este fenómeno también tiene un marcado interés desde el punto de vista del pronóstico. El riesgo de SHR asociado a la PBE puede prevenirse con la adición de albúmina IV al tratamiento antibiótico. La profilaxis primaria de la PBE no debe ser generalizada sino limitada a pacientes de alto riesgo, con cirrosis avanzada. En el caso de la hemorragia digestiva la profilaxis con Ceftriaxona IV ha demostrado mejorar la supervivencia, al igual que el uso de Norfloxacino de forma mantenida en la profilaxis secundaria de PBE.

## Bibliografía

- Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-1324.
- Jalan R, Gines P, Olson JC, Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-1348.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437.
- Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:S1-12.
- Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-2033.
- Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 2010;139:1246-1256.
- Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
- Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1552-1561.
- Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:268-281.
- Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev* 2011;35:736-755.
- Merli M, Lucidi C, Giannelli V, Giusto M, Riggio O, Falcone M, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:979-985.
- Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012;56:825-832.
- Cereto F, Herraz X, Moreno E, Andreu A, Vergara M, Fontanals D, et al. Role of host and bacterial virulence factors in *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:924-929.
- Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol* 2009;51:475-482.
- Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:1299-1304.
- Tsiakalos A, Karatzaferis A, Ziakas P, Hatzis G. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2009;29:1538-1542.
- Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, et al. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:2305-2315.
- Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
- Casas M, Soriano G, Ayala E, Guarner-Argente C, Ordas I, Merce J, et al. Intravenous albumin is not necessary in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and low-risk mortality. *J Hepatol* 2007;46:591.
- Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, et al. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol* 2012;57:759-765.

22. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
23. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology* 2006;44:1288-1295.
24. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1456.
25. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
26. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12:716-724.
27. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1291-1298.
28. Koo HL, DuPont HL. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:17-25.

# NEUMOPERITONEO Y GAS PORTAL COMO SIGNOS DE SOSPECHA DE ISQUEMIA MESENTÉRICA EN PACIENTE EN PROGRAMA DE HEMODIÁLISIS

PNEUMOPERITONEUM AND PORTAL GAS AS SIGNS OF SUSPECTED MESENTERIC ISCHEMIA IN A PATIENT UNDERGOING HEMODIALYSIS

Y. Núñez-Delgado<sup>1</sup>, A. Villarejo-Ordóñez<sup>2</sup>, M. Eisman-Hidalgo<sup>1</sup>, A. Martín-Gómez<sup>2</sup>, M.D. González-Olid<sup>2</sup>

<sup>1</sup>CH Granada.

<sup>2</sup>APES Hospital de Poniente.

## Resumen

Las complicaciones de la hemodiálisis (HD), engloban todas aquellas enfermedades que aparecen en el paciente asociadas a la técnica dialítica. Las complicaciones agudas son las que aparecen durante la sesión o en las horas siguientes.

Las alteraciones del aparato digestivo, son muy comunes en los pacientes en diálisis, y con frecuencia muy sintomáticas, condicionando una importante morbi/mortalidad, de aquí la importancia, no sólo de diagnosticar y tratar adecuadamente todas las complicaciones que puedan acontecer en relación con la HD, sino también de prevenirlas.

Presentamos un caso de dolor abdominal recidivante, en una paciente en programa de HD, con los hallazgos radiológicos de neumoperitoneo y gas portal, cuya causa no llegó a establecerse y con resultado fatal.

## Introducción

El paciente en diálisis sufre con frecuencia enfermedades del tracto digestivo alto. La esofagitis, la duodenitis son más frecuentes en pacientes en diálisis que en la población general<sup>1</sup>; la úlcera péptica y la infección por *Helicobacter Pylori* tienen una frecuencia similar a la de la población general. La etiología de todas estas alteraciones es multifactorial, implicándose –entre otras– alteraciones de la secreción ácida por hipergastrinemia, reflujo biliar y alteraciones del flujo sanguíneo de la mucosa gástrica.

Estos pacientes presentan así mismo un riesgo aumentado de sangrado debido a la disfunción plaquetaria inducida por la uremia y por el uso intermitente de heparina durante la hemodiálisis. La causa más frecuente son las lesiones agudas de la mucosa gástrica tras ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, seguida de la angiodisplasia gástrica<sup>1</sup>.

La enfermedad diverticular es más frecuente en los pacientes con enfermedad poliquística<sup>1</sup>. Ante una hemorragia digestiva baja, además de en las causas habituales, hay que pensar siempre en la angiodisplasia o en úlceras de colon.

El riesgo de pancreatitis es mayor en caso de enfermedad vascular, poliquistosis renal, fármacos e hiperparatiroidismo<sup>1</sup>.

Las causas más frecuentes de dolor abdominal en pacientes en HD son el meteorismo y la angina intestinal,

## CORRESPONDENCIA

Yolanda Nuñez Delgado  
yolandadelgado69@hotmail.com

favorecida por episodios de hipotensión intradiálisis en pacientes arterioscleróticos<sup>1</sup>.

**Palabras clave:** Hemodiálisis, dolor abdominal, neumoperitoneo, isquemia mesentérica, gas portal.

## Summary

Complications of hemodialysis (HD) encompass all those diseases that the patient suffer associated with the dialysis technique. Acute complications are those that appear during the session or in the next few hours.

Digestive disorders are very common in patients on dialysis, and often very symptomatic, determining a significant morbidity / mortality, hence the importance, not only to adequately diagnose and treat all the complications that may occur in relation with the HD, but also to prevent them.

We report a case of recurrent abdominal pain in a patient on HD, with pneumoperitoneum and portal gas as radiological findings, whose cause could never be established with fatal outcome.

## Introduction

The patient on dialysis often suffer high digestive tract diseases. Esophagitis and duodenitis are more common in patients on dialysis than in general population<sup>1</sup>; peptic ulcer and Helicobacter pylori infection have a similar frequency when compared with the general population. The etiology of these disorders is multifactorial, implicating among others, changes in acid secretion caused by hypergastrinemia, bile reflux and impaired blood flow of the gastric mucosa.

These patients also have an increased risk of bleeding due to platelet dysfunction induced by uremia and the intermittent use of heparin during hemodialysis. The most common causes are acute lesions of the gastric mucosa after intake of NSAIDs, followed by gastric angiodysplasia<sup>1</sup>.

Diverticular disease is more common in patients with polycystic disease<sup>1</sup>. Faced with lower gastrointestinal bleeding, in addition to the usual causes, we should always think of angiodysplasia or colon ulcers.

The risk of pancreatitis is higher in case of vascular disease, polycystic kidney disease, medicines and hyperparathyroidism<sup>1</sup>.

The most common causes of abdominal pain in patients on HD are flatulence and abdominal angina, favored by episodes of hypotension during dialysis in arteriosclerotic patients<sup>1</sup>.

**Keywords:** Hemodialysis, abdominal pain, pneumoperitoneum, mesenteric ischemia, portal gas.

## Cuerpo

Presentamos el caso de una mujer de 42 años con antecedentes clínicos de Lupus Eritematoso Sistémico, Síndrome Antifosfolípido y Déficit de proteína C, de más de veinte años de evolución, actualmente en tratamiento renal sustitutivo en HD, transplantada en 1996 con rechazo del injerto y embolización del mismo, pericarditis viral en 1999, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipemia y mal control del metabolismo calcio-fosforo. Ingresó en el servicio de Cirugía Vasculard por varias lesiones de origen isquémico en mano izquierda, siendo necesaria la amputación transfalángica de un dedo, tras lo cual fue trasladada al Servicio de Nefrología para seguimiento. Al ingreso y durante la sesión de HD, sufrió cuadro de dolor abdominal difuso. En la exploración física la paciente se encontraba hipotensa, tensión arterial de 80/40, con afectación del estado general, a la exploración del abdomen éste se mostraba distendido de forma generalizada y doloroso a la palpación difusa. Análiticamente destacaban: hemoglobina de 8.7 g/dl, sodio de 125 meq/l y PCR de 14.33 mg/dl.

Se realizó Rx simple de abdomen (Figura 1), en la que se objetivó marcada distensión de colon y abundantes restos fecaloideos en todo el marco cólico; así mismo se realizó ecografía abdominal urgente, en la que se apreció abundante gas portal (Figura 2). El estudio sonográfico se completó con TC abdominopélvico basal (Figura 3), en el que se objetivaron como hallazgos fundamentales junto al gas portal y en el trayecto de las venas mesentéricas, un retro-neumoperitoneo, motivo por el cual se realizó laparotomía urgente, encontrándose distensión de asas de intestino delgado y colon, especialmente transverso, sin que se hallara perforación macroscópica, depósitos de fibrina, ni signos



**Figura 1**

Rx de abdomen simple Distensión de colon y abundantes restos fecaloideos en todo el marco cólico; injerto renal calcificado en fosa iliaca derecha.



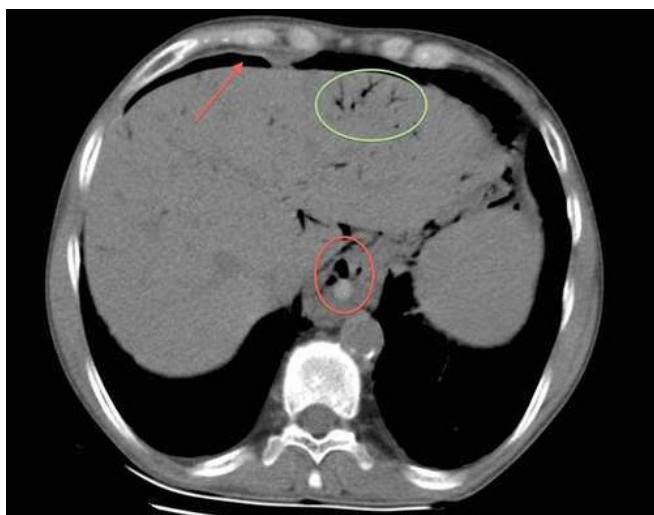
**Figura 2**

Ecografía hepática Parénquima hepático en el que se observa una marcada hiperecogenicidad portal en relación con la presencia de gas portal.



**Figura 4**

TC abdominopélvico con contraste oral y con contraste intravenoso Lesión hipocaptante, hiperdensa, de morfología redondeada, en región de cabeza de páncreas, círculo rojo, en relación con pancreatitis hemorrágica focal.



**Figura 3**

TC abdominopélvico basal, sin contraste oral ni contraste intravenoso Se observa la presencia de aire rodeando el tercio distal de esófago y el origen del tronco celiaco, círculo rojo, retroneumoperitoneo, así como en localización subdiafragmática, neumoperitoneo, flecha roja, que se acompañan de abundante gas portal, círculo verde.

de necrosis de la pared intestinal. Tampoco se objetivaron signos de perforación en cámara gástrica, ni en los 8-10 cm de esófago distal; post-operatoriamente se realizó Endoscopia Digestiva Alta, EDA, en la que se exploró de forma exhaustiva el esófago sin que se hallaran lesiones sugerentes de perforación. La evolución clínica fue favorable, por lo que fue dada de alta a los 20 días del ingreso, reingresando cinco días más tarde por presentar fiebre elevada. Se realizó nueva TC abdominopélvica con CIV, en la que se apreció una colección pélvica, la cual fue tratada con drenaje percutáneo guiado por TC. En el cultivo del material drenado se aisló un *E. Colli* multiresistente tratado con tigeciclina/amikacina. Días después del

inicio del tratamiento antibiótico reapareció el dolor abdominal que coincidió analíticamente con una elevación de la amilasa y en TC abdominopélvica de control se observó una lesión hemorrágica en cabeza de páncreas (Figura 4), atribuida a la tigeciclina, por lo que ésta se suspendió. Tras tres semanas de tratamiento antibiótico alternativo y nutrición parenteral, la evolución clínica fue favorable, disminuyendo el tamaño de la lesión en cabeza de páncreas. Se le retiró el catéter de drenaje por resolución de la colección pélvica y fue dada de alta. Unos días después reingresó por dolor abdominal persistente y fiebre; se realizó nuevo TC abdominopélvico y RM pélvica, sin que se encontraran hallazgos adicionales a los de la TC del alta, así mismo se realizó rectoscopia en la que no se objetivaron hallazgos patológicos relevantes. Se optó por una actitud expectante, desapareciendo espontáneamente la sintomatología, por lo nuevamente fue dada de alta. Finalmente la paciente fue éxitus en su domicilio a los 70 días del primer ingreso.

## Discusión

Nos encontramos ante un caso complejo de dolor abdominal en paciente en HD en el que se identificaron inicialmente dos hallazgos radiológicos de relevancia: el neumoperitoneo y el gas portal.

El neumoperitoneo es la presencia de gas en el interior de la cavidad peritoneal, fuera del tracto gastrointestinal. La causa más frecuente de éste es la cirugía previa. Excluyendo a los pacientes sometidos recientemente a laparotomía o laparoscopia, el neumoperitoneo indica la rotura de víscera hueca en el 90% de los casos, siendo la úlcera gástrica o duodenal su causa más frecuente<sup>2</sup>. El 10% de los casos de neumoperitoneo no son producidos por perforación y no requieren tratamiento quirúrgico urgente, debiendo ser sospechado cuando la distensión y el dolor abdominal son leves y no presentan signos de irritación peritoneal, fiebre o leucocitosis. Según su origen, las causas de neumoperitoneo no quirúrgico se pueden clasificar en:

- **Neumoperitoneo de origen intratorácico.** El tórax supone la fuente más frecuente de aire en los casos de neumoperitoneo no quirúrgico. El aire va disecando el mediastino hasta alcanzar el retroperitoneo ocasionando neumoretroperitoneo; posteriormente entra al abdomen, atravesando el mesenterio o a través del foramen de Winslow<sup>2,3</sup>. De este modo cualquier causa que determine aumento de la presión alveolar –como, por ejemplo, la maniobra de Valsalva–, puede determinar el paso de aire al espacio pleural y mediastínico y, secundariamente, alcanzar el espacio peritoneal ocasionando neumoperitoneo.

- **Neumoperitoneo de origen abdominal.** La neumatosis cystoides intestinal es la causa más frecuente de neumoperitoneo no quirúrgico de origen abdominal. Se caracteriza por la presencia de múltiples quistes rellenos de aire en cualquier punto del tracto intestinal. La localización más frecuente es el íleon, aunque puede estar presente en el estómago o en el colon, habitualmente se asocia a otras enfermedades, tales como enfermedades del colágeno (esclerodermia, LES, dermatomiositis), neoplasias, enfermedad inflamatoria intestinal, sida, tratamiento con quimioterapia<sup>2,3</sup>, etcétera. El neumoperitoneo también puede producirse tras la realización de endoscopia digestiva alta o baja<sup>2</sup>.

- **Neumoperitoneo de origen orofaríngeo.** Se han descrito aislados casos de neumoperitoneo asociado a manipulación del área orofaríngea<sup>4</sup>.

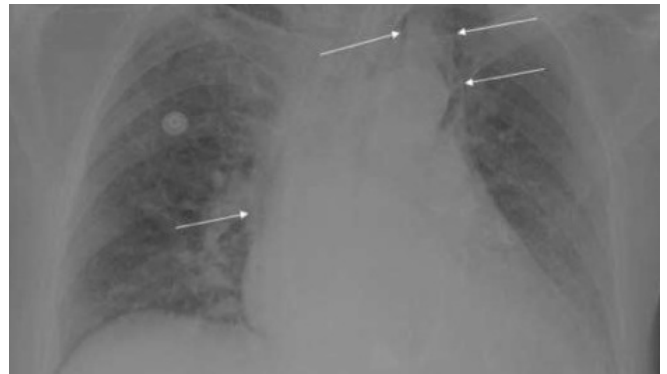
- Por último, se han descrito múltiples causas de **neumoperitoneo de origen ginecológico**<sup>2</sup>.

El otro dato radiológico relevante que encontramos en nuestro caso fue el gas portal.

En el adulto, la existencia de gas en el territorio venoso portal se ha descrito asociado con una amplia variedad de entidades clínicas; entre las más frecuentes hay que destacar la isquemia intestinal (43%), seguida de la dilatación del tracto digestivo, los abscesos intraabdominales o retroperitoneales y la enfermedad inflamatoria intestinal<sup>5,6</sup>. La etiopatogenia no está del todo aclarada: un incremento de presión en el interior de la luz intestinal, así como una alteración de la barrera mucosa, pueden permitir que el gas diseque la pared y que entre en el sistema portal a través de las venas mesentéricas. Un tercer mecanismo es mediado por bacterias formadoras de gas, sobre todo de tipo *Clostridium*, que son especialmente capaces de crecer y sobrepasar la submucosa a través de pequeños defectos mucosos en un intestino isquémico o infartado<sup>5</sup>. La isquemia mesentérica es un patología infrecuente en la población general, con una incidencia de 0,09-0,2% por paciente-año<sup>5</sup>; en estos enfermos suele ser oclusiva debido a la formación de trombosis sobre lesiones ateroscleróticas preexistentes. En la población en diálisis su frecuencia es mayor, de hasta el 1,9% por paciente-año<sup>6,9</sup>. Mientras en los sujetos no hemodializados el cuadro suele presentarse tras una isquemia obstructiva de colon izquierdo y sigma, en pacientes hemodializados se afecta el colon derecho (82%), con lesiones más severas y hemorrágicas, y normalmente no es oclusiva<sup>8,9</sup>. El desarrollo de la isquemia mesentérica puede precipitar eventos que comprometan al flujo sanguíneo mesentérico sobre una circulación alterada por lesiones estenóticas debido a aterosclerosis. El daño mucoso es una consecuencia inevitable de la isquemia mesentérica no oclusiva; esto produce una importante alteración de la pared de los vasos

mucosos y del tejido que los rodea que impide su colapso y facilita la entrada de aire en la circulación venosa portal<sup>7,8</sup>. Los factores desencadenantes pueden ser: una rápida y excesiva ultrafiltración durante las sesiones de diálisis con la consiguiente hipotensión arterial o una deplección de volumen por otras causas ajenas a la diálisis como cuadros de diarreas, vómitos, fiebre o estados agudos de disminución del gasto cardíaco. Se trata de una patología con una elevada mortalidad, mayor aún en los pacientes en diálisis donde representa un 9% de las causas de mortalidad<sup>7,9</sup>. Puede ser muy difícil de diagnosticar. La clínica más usual es el dolor abdominal y normalmente aparece 8-12 horas después de la diálisis, aunque también puede tener lugar durante la sesión de HD.

En nuestro caso, el contexto clínico en el que nos encontramos, paciente en PHD con cuadro clínico de dolor en hemiabdomen derecho durante la sesión de HD, elevación de reactantes de fase aguda, y los hallazgos radiológicos de neumoperitoneo y gas portal, nos hicieron postular como diagnóstico más probable la isquemia mesentérica y la perforación intestinal secundaria. No obstante, no se encontraron datos de perforación gastrointestinal ni de isquemia intestinal tras laparotomía y EDA, por lo que pudimos estar ante un caso de neumoperitoneo no quirúrgico, con causa en el tórax, hecho que se encontraría apoyado por la presencia de neumomediastino y enfisema subcutáneo en la Rx de tórax realizada en el postoperatorio (Figura 5), o bien ante un primer episodio de isquemia transitoria con microperforación, no evidenciables con las exploraciones realizadas, ni durante el acto quirúrgico, y sucesivos episodios de isquemia que finalmente fueron la causa del éxito.



**Figura 5** Rx de tórax AP Enfisema subcutáneo y neumomediastino, flechas.

## Conclusión

Ante la sospecha clínica de abdomen agudo en un paciente en HD debemos ser cautos, dado que con frecuencia casos graves son poco sintomáticos. Los pacientes en diálisis tienen más riesgo de presentar cuadros obstructivos y pseudoobstructivos, isquemia mesentérica e infección por *Clostridium difficile*, que la población general<sup>2,7,9</sup>. La causa más frecuente de gas portal, es la isquemia mesentérica y ésta no es infrecuente en los pacientes en HD; la mayoría de los pacientes tienen patología cardiovascular conocida que puede actuar como factor predisponente. Esta patología debería sospecharse en todo paciente en hemodiálisis con dolor abdominal, sobre todo si se localiza en fosa ilíaca derecha

y ha existido un episodio previo de hipotensión arterial. Sólo el tratamiento quirúrgico precoz puede mejorar el pronóstico<sup>7-9</sup>.

La perforación espontánea de colon puede aparecer, además de por las causas habituales, por otras como estreñimiento crónico/impacción fecal, por medicamentos como hidróxido de aluminio o sedantes, y por infección por citomegalovirus<sup>1</sup>. Es imprescindible correlacionar la presencia de neumoperitoneo con la historia clínica y exploración física, que nos orientarán sobre el origen del aire (intratorácico, intraabdominal, extraabdominal) y nos permitirá diferenciarlo del neumoperitoneo quirúrgico. En caso de dudas, la realización de lavado peritoneal, endoscopias o técnicas de imagen con contraste permitirá descartar la perforación de víscera hueca y manejar de modo conservador el neumoperitoneo, evitando un número importante de laparotomías exploradoras innecesarias<sup>2</sup>.

## Bibliografía

1. <http://www.revistanefrologia.com/es>. Armas Suárez S, Rodríguez Adanero C. Complicaciones por órganos y aparatos. Nefrología al día 2012;6:0
2. Moreno Antón F, García-Donas J. Neumoperitoneo no quirúrgico. Rev Clin Esp 2004;204(7):372-374
3. Mularski RA, Sippel JM, Osborne ML. Pneumoperitoneum: a review of nonsurgical causes. Crit Care Med. 2000;28:2638-2644.
4. Sandler CM, Libshitz HI, Marks G. Pneumoperitoneum, pneumomediastinum and pneumopericardium following dental extraction. Radiology. 1975; Jun 115(3):539-540.
5. Magrath LA, Martín E, Sancha A, García M, Cendoya I, Olabarria I et al. Gas venoso portal intrahepático. Significado clínico y revisión de la bibliografía. Cir Esp. 2006; 79(2):78-82.
6. González Rodríguez FJ, Álvarez Seoane R, San Luis Calob E y Potel Lesquereaux J. Neumatosi portal en un paciente en programa de hemodiálisis. Cir Esp. 2008; 83(4):212-9.
7. González V, Zalduendo B, Vidaur F. Isquemia mesentérica masiva en un paciente en hemodiálisis. NefroPlus 2010;3(2):40.
8. Picazo M, Cuxart M, Sans R, Sardá C, Expósito E. Isquemia mesentérica en pacientes en hemodiálisis. Nefrología 2008;28(2):198-202.
9. Gutiérrez-Sánchez MJ, Petkov-Stoyanov V, Martín-Navarro JA, López-Quiñones Llamas M. Colitis isquémica en hemodiálisis. Nefrología 2013;33(5):736-737.

# CAUSA INFRECUENTE DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

## RARE CAUSE OF INTESTINAL OBSTRUCTION

P. Germán Casado-Monje, M. Maraver-Zamora, I. España-Ramírez

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

### Resumen

Describimos el caso de una paciente añosa que ingresó por cuadro de vómitos persistentes secundarios a obstrucción intestinal como consecuencia de la impactación de una litiasis biliar en yeyuno.

**Palabras clave:** Ileo biliar, Obstrucción Intestinal, Fistula.

### Abstract

We report the case of an elderly patient admitted to the hospital for persistent vomiting secondary to intestinal obstruction due to the impaction of a gallstone in jejunum.

**Key words:** Gallstone ileus, Intestinal obstruction, Fistula.

### Introducción

El íleo biliar se define como una obstrucción intestinal originada por la impactación de una litiasis biliar a nivel intestinal. Se trata de una complicación rara de la colelitiasis, así como una causa infrecuente de obstrucción intestinal, la cual suele producirse en personas de edad avanzada.

Dado que se trata de una entidad poco frecuente y la importancia de la sospecha del mismo para un diagnóstico y tratamiento precoz, presentamos este trabajo.

#### CORRESPONDENCIA

Pedro Germán Casado Monge  
muebleseli@hotmail.com

### Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 86 años con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular paroxística anticoagulada con Rivaroxaban 20 mg/24h e histerectomizada por mioma hace años, que ingresa por dolor abdominal epigástrico y vómitos oscuros persistentes de unos 2-3 días de evolución. No presentaba alteración del hábito intestinal. Tampoco había presentado fiebre ni cuadro icterico.

A su llegada a urgencias la paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico, afebril, con dolor abdominal a la palpación, pero sin clínica de obstrucción intestinal.

Como estudios complementarios se le realizan: analítica, cuyos parámetros se encuentran dentro de la normalidad y radiografía de abdomen (Figura 1), cuyo único hallazgo es la existencia de heces en colon derecho, sin otras alteraciones llamativas.

Se coloca a la paciente una sonda nasogástrica como consecuencia de los vómitos frecuentes, mostrando un contenido algo oscuro, con algún resto que podría tratarse de "posos de café". No obstante, dado que la paciente se encontraba estable y no había presentado anemia, se decide su ingreso en planta para estudio.

En su llegada a planta, la paciente continúa estable desde el punto de vista hemodinámico, persistiendo las molestias abdominales y a los vómitos ocasionales, a pesar de tener colocada sonda nasogástrica conectada a bolsa, en la cual, había evacuado más de 1000 ml. de contenido gástrico en 24 horas. El abdomen era blando y depresible, sin signos de peritonismo ni de obstrucción intestinal. Se decide entonces solicitar Tomografía Axial Computerizada (TAC) de abdomen reglada y analítica completa, así como endoscopia oral.

Al día siguiente, dado que la paciente presenta similar estado, con abundante contenido por la sonda nasogástrica, habiéndose evacuado otros 1000 ml en el día de contenido gástrico, y ligero empeoramiento del dolor abdominal, se decide solicitar TAC abdominal urgente.

En la TAC de abdomen se objetiva la existencia de una fístula colecisto-duodenal (Figura 2), así como una litiasis biliar de 3 cm. de diámetro que se encuentra impactada en yeyuno (Figura 3), lo que origina obstrucción intestinal con dilatación anterógrada de la porción proximal del mismo, hasta el ángulo de Treitz.

Ante dichos hallazgos, se contacta con Cirugía de guardia para valorar intervención quirúrgica urgente.

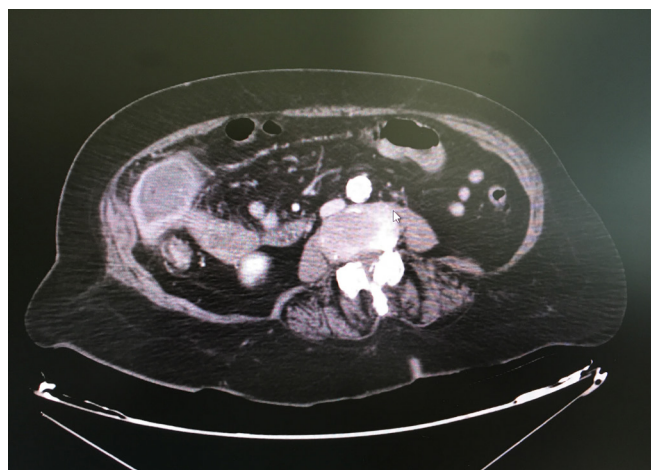
La paciente es intervenida de forma urgente una vez revertida la anticoagulación, presentando una buena evolución, desapareciendo los vómitos y restablecimiento del tránsito intestinal, siendo dada de alta a los 7 días.



**Figura 1**  
Radiografía abdomen.



**Figura 2**  
Fistula Colecisto-duodenal.



**Figura 3**  
Litiasis en yeyuno.

## Discusión

El íleo biliar es un término que fue descrito por Bartolin en 1654 por primera vez<sup>1</sup>.

Se define por la obstrucción intestinal originada por la impactación de una litiasis biliar a nivel de intestino delgado o colon<sup>2</sup> como consecuencia, generalmente, de una fístula bilio-entérica<sup>3,4</sup>. Las más frecuentes suelen ser las colecisto-duodenales (53%-68%), siendo más raras las colecisto-cólicas y colecisto-gástricas (5%). Es una complicación rara de la colelitiasis, ocurriendo entre el 0.3-0.4% de los pacientes<sup>5</sup>, así como una causa infrecuente de obstrucción intestinal (1-3%) que afecta predominantemente a adultos mayores<sup>4,6</sup>.

El mecanismo por el que se produce es el siguiente: la inflamación pericolecística originada después de una colecistitis permite la formación de adherencias entre la vesícula y las asas intestinales; como consecuencia de la presión originada por la litiasis sobre la pared vesical, se origina una erosión, necrosis y fistulización (gangrena vesicular)<sup>5</sup>. En otras ocasiones, el íleo biliar puede producirse tras una esfinterotomía endoscópica<sup>7</sup>. Se han descrito una serie de factores que pueden favorecer el desarrollo de la fístula, como son: litiasis de entre 2-8 cm, una larga historia de enfermedad biliar, episodios repetidos de colecistitis agudas, el sexo femenino y la edad avanzada<sup>5</sup>.

Una vez la litiasis ha pasado al tracto gastrointestinal puede vomitarse, expulsarse espontáneamente a través del recto o impactarse originando el íleo biliar.

Si el cálculo termina impactándose, va a producir una clínica de obstrucción intestinal, cursando con dolor abdominal y vómitos fundamentalmente, pudiendo acompañarse de distensión abdominal en la mayoría de las ocasiones. El lugar más frecuente de impactación suele ser el íleon terminal y la válvula ileocecal (73%-90%) por su menor calibre y actividad peristáltica<sup>8</sup>, siendo otros lugares como el duodeno, yeyuno o colon, más raros<sup>9-12</sup>. La existencia de vómitos biliosos y dilatación gástrica sugieren una obstrucción alta, mientras que la distensión abdominal y los

vómitos fecaloideos nos orientan a una obstrucción más baja<sup>13</sup>. La duración de los síntomas a menudo es prolongada, siendo los mismos de carácter intermitente<sup>2, 12</sup>.

La ictericia es rara, ocurriendo en menos del 15% de los pacientes<sup>5</sup>.

El diagnóstico en ocasiones puede ser controvertido, ya que aunque en un 25%-75% está precedido de un cuadro de colecistitis aguda, puede ocurrir en pacientes sin antecedentes de enfermedad biliar previa<sup>14, 15</sup>, y las alteraciones analíticas del íleo son inespecíficas. Más de la mitad de los pacientes presentan antecedentes sugestivos de colelitiasis<sup>2, 15</sup>.

En los estudios de laboratorio pueden observarse leucocitosis y alteraciones hidroelectrolíticas ácido base y de la función renal, y con menor frecuencia alteraciones de las pruebas hepáticas y elevación de la amilasa plasmática<sup>14</sup>.

Es importante la realización de una radiografía simple de abdomen, en la que se pueden poner de manifiesto signos de obstrucción intestinal. En un 35% de los pacientes se presenta la triada de Rigler: obstrucción intestinal parcial o completa, aire en la vía biliar y visualización directa del cálculo<sup>16</sup>.

No obstante, a pesar de que la radiografía nos pueden orientar hacia el diagnóstico, es la Tomografía Axial Computerizada (TAC) la mejor técnica radiológica para establecer el mismo e identificar el cálculo en el 75% de los pacientes<sup>5, 15, 17</sup>.

En cuanto al tratamiento, se basa fundamentalmente en la extracción del cálculo impactado, lo cual puede hacerse vía endoscópica, si la litiasis está impactada en lugar accesible para el endoscopista, como es el duodeno, lo que se conoce como Síndrome de Bouveret, o el colon<sup>18</sup>; o bien por cirugía. En el caso de existir una fístula como origen del cuadro, el cierre de la misma y la colecistectomía pueden realizarse en el mismo acto quirúrgico o bien en dos tiempos<sup>5</sup>, dependiendo de la situación clínica del paciente.

La estrategia terapéutica elegida dependerá de factores como: la edad del paciente, su situación clínica, comorbilidades, la localización de los cálculos, el tamaño de los mismos y la existencia y situación de la fístula<sup>5</sup>.

## Conclusiones

El íleo biliar es una causa infrecuente de obstrucción intestinal que suele afectar a personas de edad avanzada. Cursa con un cuadro de obstrucción intestinal y su diagnóstico suele realizarse mediante una prueba de imagen, normalmente la TAC, y cuyo tratamiento definitivo puede ser tanto endoscópico como quirúrgico, presentando el paciente generalmente una buena evolución.

## Bibliografía

1. Chou JW, Chang HH, Kuan FL. Gallstone ileus: report of two cases and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13(8): 821-25.
2. Galiano Gil JM, Pacheco Ferrer O, Rodríguez Morris A, González de la Paz D, Gárcigas Y. Íleo biliar. *Arch Cir Gen Dig*. 8 Jun. 2007. Disponible en: <http://www.cirugest.com/htm/revista/2007/11/2007-06-08.htm>
3. Keaveny AP, Afdhal NH, Bowers S. Uptodate, Chen W (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on Dec 5, 2015. Last edited Nov 11, 2015).
4. García-Marín A, Pérez-López M, Pérez-Bru S, Compañ-Rosique A. Íleo biliar, causa poco frecuente de obstrucción intestinal. *Rev Gastroenterol Mex*. 2014; 79:211-3.
5. Álvarez Chica LF; Bejarano Cuellar W; Rojas Cardozo OL. Íleo biliar y síndrome de Bouveret. Lo mismo pero distinto: Descripción de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Col Gastroenterol*, Bogotá 2010; 25(1):86-93.
6. Hirosawa-Oishi T, Rosas Salas CV, Kimura-Fujikami Y, Velasco Ospina C, Obstrucción intestinal secundaria a íleo biliar. *Rev Gastroenterol Mex* 2002; 67 (1): 34-36.
7. Iancu C, Bodea R, Hajjar NA. Bouveret's Syndrome Associated with Acute Gangrenous Cholecystitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17(1): 87-90.
8. Bhama JK, Ogre JW, Lee T, Fisher WE, Bouveret's syndrome. *Surgery* 2002; 132 (1): 104-105.
9. Kasahara Y, Umemura H, Shiraha S. Gallstone ileus: Review of 112 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980; 140: 437-440.
10. Chong KA, Leong YP. Gastric outlet obstruction due to gallstones (Bouveret's syndrome). *Postgrad Med J* 1987; 63: 909-910.
11. Rodríguez-Hermosa JI. Síndrome de Bouveret: descripción de 5 casos. *Cir Esp*. 2004;76(4):256-260.
12. Castro S. Cartas al director: Síndrome de Bouveret. *Cir Esp*. 2006;79(3):193-195.
13. Cabrera Cardenas F. A. et al. Íleo biliar. *Rev Cub Med Mil*. 2011; 40 (1): 56-62.
14. Ayantunde AA, Agrawal A. Gallstone ileus: diagnosis and management. *World J Surg* 2007; 31: 1292-97.
15. Masannat Y, Caplin S, Brown T. A rare complication of a common disease: Bouveret syndrome, report of a case. *World J Gastroenterol*. 2006;12(16):2620-1.
16. Rigler et Al. Gallstone obstruction: Pathogenesis and roentgen manifestation. *J Am Med A* 1941; 117: 1753-59.
17. Gelbman A. Clinical quiz. Gallstone ileus with cholecystocolonic fistula. *Emerg Radiol*. 2006 May;12(4):199-200.
18. Jen-Wei C, Chang-Hu H, Kuan-Fu L, Hsueh-Chou L, Ken-Sheng C, Cheng-Yuan P, Mei-Due Y, Yung-Fang C, Gallstone ileus: Report of two cases and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (8): 1295-1298.

# FÍSTULA COLECISTODUODENAL: UN DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO INFRECUENTE.

## CHOLECYSTODUODENAL FISTULA: A RARE ENDOSCOPIC DIAGNOSIS.

A. Martín-Lagos Maldonado, B. Zúñiga de Mora-Figueroa, A. Benavente-Fernández

Hospital General Básico de Baza

### Resumen

La fistula bilioentérica es una complicación infrecuente asociada a la inflamación, isquemia y finalmente necrosis de la pared vesicular. Se observa principalmente en mujeres de edad avanzada. La forma más común es la fístula colecistoduodenal, que puede dar lugar a un cuadro de obstrucción gástrica conocido como el síndrome de Bouveret. El diagnóstico precoz es imprescindible, ya que se trata de una entidad de elevada mortalidad, y un abordaje endoscópico temprano podría permitir la extracción endoscópica del cálculo evitando una cirugía invasiva, más aún en pacientes añosos con elevada comorbilidad.

**Palabras clave:** Ileon biliar, Bouveret, obstrucción intestinal.

### Summary

A biliary enteric fistula is a rare complication associated with inflammation, ischemia and eventually necrosis of the gallbladder wall. It is common mainly in elderly women. Its most common form is the cholecystoduodenal fistula, which can lead to a gastric obstruction case known as the Bouveret syndrome. Early

diagnosis is essential as it is a high mortality entity, and an early endoscopic approach could allow endoscopic stone extraction avoiding invasive surgery, especially in elderly patients with high comorbidity.

**Keywords:** ileal bile, Bouveret, intestinal obstruction.

### Cuerpo

Mujer de 82 años, con antecedentes de una enfermedad de Alzheimer moderado, que ingresa por dolor en hipocondrio derecho y vómitos biliosos de 24 horas de evolución. En la exploración física el abdomen era distendido y doloroso en hemiabdomen superior. La analítica mostró como datos destacables: aspartato transaminasa (AST) 73 UI/ml, alanina transaminasa (ALT) 36 UI/ml, gamma glutamiltransferasa (GGT) 137 UI/ml, fosfatasa alcalina (FA) 166 UI/ml. Se realizó una ecografía abdominal que evidenció la existencia de una vesícula de pared engrosada, ectasia de radicales biliares intrahepáticos y aerobilia en lóbulo hepático izquierdo. La paciente ingresó con la sospecha de un cólico biliar, y horas después presentó deterioro clínico generalizado comenzado con vómitos incoercibles. Una radiografía de abdomen simple reveló una marcada dilatación de la cámara gástrica. Se realizó gastroscopia urgente con el hallazgo de un orificio fistuloso a nivel de bulbo duodenal con salida espontánea de bilis (Figura 1). La tomografía axial computarizada confirmó la existencia de dilatación de asas de intestino delgado con imagen calcificada a nivel ileal, y vesícula colapsada con aire en su interior y trayecto fistuloso con el bulbo duodenal (Figuras 2a y 2b), todo ello compatible con el diagnóstico de ileo biliar secundario a fístula colecistoduodenal.

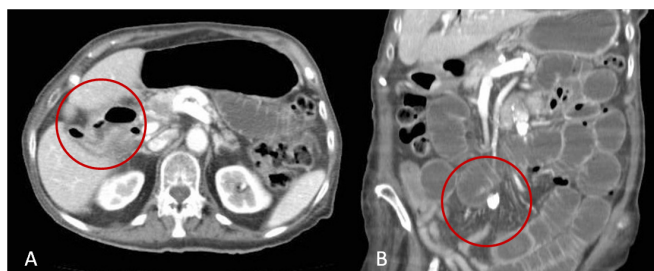
### CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-lagos Maldonado  
aliciamartin-lagos@hotmail.com



**Figura 1** ~~~~~

Radiografía simple de abdomen. Dilatación de la cámara gástrica.



**Figura 2** ~~~~~

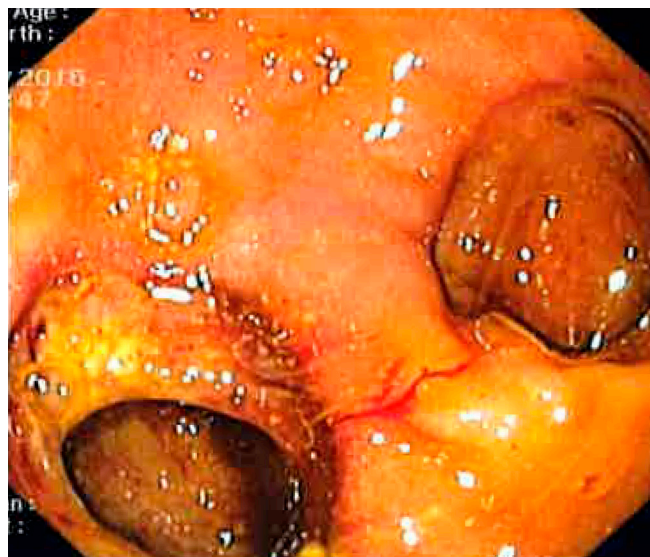
Tomografía axial computarizada (TAC) ab. 3A. Vesícula colapsada con aire en su interior y trayecto fistuloso colecistoduodenal. 3B. Dilatación de asas de intestino delgado con imagen calcificada a nivel ileal.

Dada la situación basal y comorbilidad de la paciente se desestimó tratamiento quirúrgico, falleciendo pocas horas después.

## Discusión

El íleon biliar supone una complicación biliar infrecuente, cuya prevalencia oscila entre el 0.3-0.4%. El íleon terminal es el lugar de impactación más común (50-90%), pero en ocasiones el enclavamiento de la litiasis se produce en tramos más proximales como en yeyuno o en duodeno, causando un cuadro de obstrucción gástrica conocido como síndrome de Bouvert<sup>1</sup>.

El síndrome de Bouvert fue descrito por primera vez por Leon Bouvert en el año 1896<sup>2</sup>. La patofisiología consiste en el paso de una litiasis desde la vesícula biliar a la luz duodenal a través de una fístula colecistoduodenal, causando un cuadro de obstrucción



**Figura 3** ~~~~~

Endoscopia digestiva alta (EDA). A nivel de bulbo duodenal se observa orificio fistuloso.

gástrica, y que probablemente presentó nuestra paciente, aunque con posterior migración de la litiasis a un nivel más distal ileal.

Se manifiesta con dolor abdominal, náuseas y vómitos, y los hallazgos endoscópicos que lo sugieren son la dilatación de la cámara gástrica con contenido alimenticio como consecuencia de la obstrucción de la salida gástrica<sup>3</sup>. En nuestra paciente el diagnóstico no fue sospechado al ingreso, lo que retrasó su reconocimiento y permitió la migración de la litiasis a niveles más distales (íleon); sin embargo, el cuadro de vómitos, la dilatación de la cámara gástrica en la radiografía simple de abdomen, y finalmente la imagen endoscópica de la fístula colecistoduodenal (Figura 3), hicieron compatible la sospecha del síndrome de Bouvert a posteriori. La triada de Rigler (obstrucción del intestino delgado, neumbilia y litiasis ectópica) es patognomónica, pero tan solo está presente en el 30-35%, y es más frecuente detectar la imagen de la litiasis mediante un escaner.

El diagnóstico precoz es imprescindible, ya que un abordaje endoscópico temprano podría permitir la extracción endoscópica del cálculo evitando una cirugía invasiva, más aún los pacientes añosos y pluripatológicos que suelen ser los más afectados<sup>4</sup>. Aunque el abordaje endoscópico se considera de elección (en cualquiera de sus modalidades: extracción directa o combinada con litotricia) su tasa de éxito es tan solo del 9%, y la cirugía supone la alternativa terapéutica en la mayoría de los pacientes para la extracción de la litiasis, el alivio del cuadro de obstrucción intestinal y la reparación de la fístula, con o sin colecistectomía<sup>5,6</sup>. Sin embargo, conviene insistir en que la mortalidad postoperatoria llega a alcanzar el 30%, mientras que disminuye al 12% con el empleo de técnicas endoscópicas. En nuestra paciente, el diagnóstico tardío del síndrome de Bouvert no permitió la opción de plantear un abordaje endoscópico, y la edad de la paciente hizo desestimar una intervención quirúrgica, sin poder evitar su fallecimiento.

El síndrome de Bouveret es una entidad infrecuente, cuyo diagnóstico debe ser sospechado ante cualquier caso de obstrucción gástrica asociado a colelitiasis. El diagnóstico precoz es fundamental para intentar un manejo endoscópico del proceso, y disminuir la morbimortalidad de este cuadro.

## Bibliografía

1. Qasaimeh GR, Bakkar S, Jadallah K. Bouveret's Syndrome: An Overlooked Diagnosis. A Case Report and Review of Literature. *Int Surg*. 2014; (6):819-823.
2. L. B. Stenose du pylore adherent a la vesicule Medicale. 1896;16:1000-1011.
3. Saglam F, Sivrikoz E, Alemdar A, Kamali S, Arslan U, Guven H. Bouveret syndrome: A fatal diagnostic dilemma of gastric outlet obstruction. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2015; 21(2):157-159.
4. Antonini F, Belfiori V, De Minicis S, Macarri G. Extra-endoscopic mechanical lithotripsy of an impacted gallstone passing in the duodenum through a cholecystoduodenal fistula. *Dig Liver Dis*. 2015; 47(11):992-993.
5. Lowe AS, Stephenson S, Kay CL, May J. Duodenal obstruction by gallstones (Bouveret's syndrome): a review of the literature. *Endoscopy*. 2005;;37(1):82-87.
6. Makker J, Muthusamy VR, Watson R, Sedarat A. Electrohydraulic lithotripsy and removal of a gallstone obstructing the duodenum: Bouveret syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2015, 81(4):1021-1022.

# PSEUDOMIXOMA PERITONEAL TRAS APENDICETOMÍA: UNA ENTIDAD INFRECUENTE.

PSEUDOMYXOMA PERITONEI AFTER APPENDECTOMY: A RARE ENTITY.

A. Martín-Lagos Maldonado, D. Hervias-Cruz, T. Gallart-Aragón, M. del Carmen Herrera-Mercader

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Virgen de Altagracia. Manzanares, Ciudad Real.

## Resumen

El pseudomixoma es el acúmulo de mucina en la cavidad peritoneal secundario a la ruptura de una neoplasia epitelial mucinosa, la mayoría de los cuales proceden de un tumor apendicular, aunque también ha sido descrita asociada a tumores ováricos, de colon o de vesícula. Su aparición nos debe hacer investigar el antecedente de una neoplasia mucinosa, aunque en muchos casos, el desarrollo insidioso de esta entidad y el largo intervalo temporal entre el diagnóstico del tumor primario y el desarrollo del pseudomixoma, pueden dificultar su filiación, y un alto índice de sospecha es necesario.

**Palabras clave:** Pseudomixoma, apendicular, mucocele.

## Summary

Pseudomyxoma peritonei refers to the accumulation of mucin within the peritoneal cavity secondary to mucinous epithelial neoplasia. This most often occurs because of a neoplasm from the appendix but it has also been described with colon, ovary or gallbladder tumors. Its finding should make us suspect of a mucinous neoplasm, although in many cases, the insidious

development of this entity and the long time interval between the diagnosis of the primary tumor and the development of the pseudomyxoma, may make difficult to relate them.

**Keywords:** Pseudomyxoma, appendicular, mucocele.

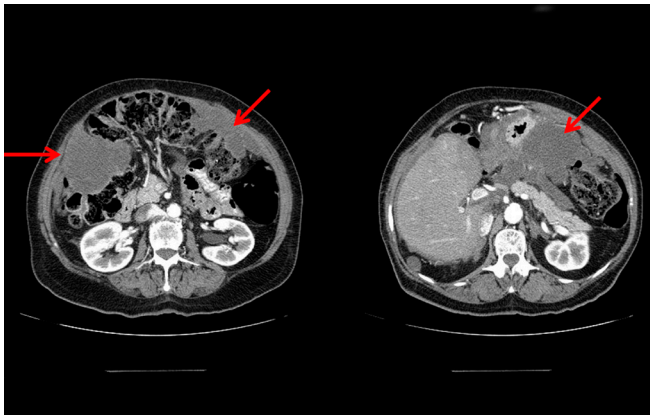
## Cuerpo

Mujer de 80 años de edad con antecedentes de apendicectomía por apendicitis aguda secundaria cistoadenoma mucinoso apendicular 12 años atrás. Según refería no fue sometida a nuevas revisiones al respecto, siendo considerado curativo la extirpación de dicha lesión tras la apendicectomía. Consultó por cuadro de astenia, dolor abdominal difuso y presencia de voluminosos nódulos palpables en la exploración abdominal desde hace un año. La tomografía axial computarizada (TAC) abdominal demostró la existencia de múltiples lesiones de aspecto mixto sólido/quístico de predominio en hemiabdomen superior, peritoneales y perihepáticos formando múltiples y extensos conglomerados, en ausencia de adenopatías (Figura 1). Se realizó punción-aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía de uno de los nódulos peritoneales (Figura 2) con la obtención de material mucinoso y escasa celularidad con atipia de bajo grado compatible con pseudomixoma peritoneal (PMP) de bajo grado. La paciente fue sometida a cirugía citorreductora, falleciendo durante el postoperatorio a consecuencia de un síndrome de distrés respiratorio pocos días después.

El PMP es una entidad infrecuente definida por el acúmulo de mucina intraperitoneal secundario a una neoplasia

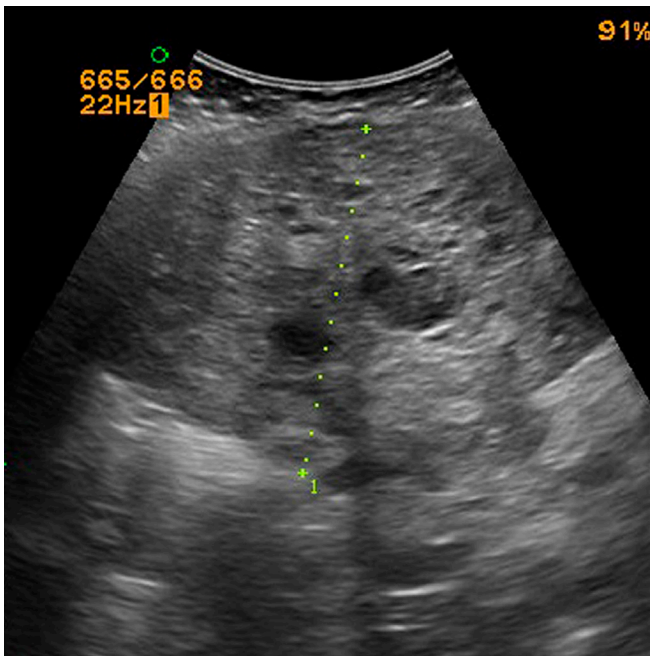
### CORRESPONDENCIA

Alicia Martín-lagos Maldonado  
aliciamartin-lagos@hotmail.com



**Figura 1**

Tomografía axial computarizada (TAC) abdominal: presencia de voluminosas masas peritoneales de aspecto mixto sólido-quístico.



**Figura 2**

Ecografía abdominal. Masa peritoneal de más de 7 cm de diámetro mayor accesible para punción-aspiración con aguja fina (PAAF).

**Bibliografía**

1. Misdraji J. Mucinous epithelial neoplasms of the appendix and pseudomyxoma peritonei. *Modern Pathology*. 2015; 28: S67–S7.
2. Wrafter PF1, Connelly T2, Khan JS, et al. Pseudomyxoma peritonei diagnosed 19 years after appendectomy. *BMJ Case Rep*. 2015; 22;2015.
3. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to ‘pseudomyxoma peritonei’. *Am J Surg Pathol*. 1995;19 (12):1390-408.

epitelial mucinosa, principalmente de origen apendicular, aunque también se han descrito asociado a tumores ováricos entre otros<sup>1</sup>. La ruptura del tumor apendicular se relaciona con la recurrencia o progresión posterior a un PMP<sup>2</sup>. Se diferencian dos tipos de PMP: la adenomucinosis peritoneal diseminada (DPAM) (o PMP de bajo grado), una forma menos invasiva con ausencia o mínima atipia celular, y la carcinomatosis peritoneal mucinosa (PMCA), con un mayor índice mitótico y comportamiento más agresivo<sup>3</sup>. El grado de displasia celular de los PMP suele correlacionarse con el grado de agresividad del tumor apendicular primario, lo que explica el curso lentamente progresivo y la llamativa formación de conglomerados palpables en esta paciente con el antecedente de un tumor apendicular de bajo grado. La cirugía citorreductora y posterior quimioterapia es el tratamiento de elección.