

ORIGINAL

- 9** **Evolución tras la retirada de infliximab en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal: estudio RET-INF-EII.**
Evolution after withdrawal of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: RET-INF-EII study.
Mata Perdigón FJ, Bernal Torres Á, Viejo Almanzor A

REVISIONES TEMÁTICAS

- 16** **Tratamiento erradicador en la infección por Helicobacter Pylori**
Eradication treatment on Helicobacter Pylori infection
García García MD, Gómez Rodríguez BJ
- 26** **Colangiocarcinoma: una revisión de la literatura actual.**
Cholangiocarcinoma: a current literature review.
Pérez Ramírez A, Ruz Zafra P, Pérez Estrada C, Sánchez Torrijos Y
- 38** **Relación Helicobacter pylori con la dispepsia y el cáncer gástrico**
The relationship between Helicobacter pylori and dyspepsia and gastric cancer
Jiménez Contreras S

CASO CLÍNICO

- 45** **¿Inestabilidad de la marcha como debut de cáncer esofágico?**
Gait instability as a debut of esophageal cancer?
Navarro Moreno E, Calvo Bernal MM, Diéguez Castillo C

IMAGEN DEL MES

- 48** **Poliposis adenomatosa familiar asociada a tumores desmoides: diagnóstico por imagen.**
Family adenomatous polyposis associated with desmoid tumors: diagnosis by imaging.
Garrido Márquez I, Pérez Cuenca E

IN MEMORIAM

- 52** **Dr. José Aguilar Reina**
Romero Gómez M

**Edición**

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

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

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA**DIRECTOR**

R. Andrade Bellido
FEA. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga.

SUBDIRECTOR

J. Ampuero Herrojo
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

EDITORES ASOCIADOS

Á. Pérez Aisa
FEA. Hospital Costa del Sol de Marbella. Málaga.

J.M Benitez Cantero
FEA. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

E. Redondo Cerezo
FEA. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

M.D. Giraldez
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

COMITÉ DE REDACCIÓN

F. Argüelles Arias
FEA. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

J. A. Carnerero Rodríguez
Hospital de Alta Resolución E. la Janda. Cádiz

M. Estévez Escobar
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

F. J. García Fernández
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

B. J. Gómez Rodríguez
FEA. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

C. Heredia Carrasco
FEA. Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Granada

Á. Hernández Martínez
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

C. Lara Romero
FEA. Hospital Universitario de Puerto Real. Cádiz

J. M. Martín Guerrero
FEA Hospital Virgen de Valme. Sevilla

J. G. Martínez Cara
FEA. Hospital Universitario Virgen de las
Nieves. Granada

R.V. Olmedo Martín
Hospital Regional Carlos Haya. Málaga

J. J. Puente Gutiérrez
FEA Hospital Alto Guadalquivir, Andújar. Jaén

E. Redondo Cerezo
FEA. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

C. Rodríguez Ramos
FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz

J.M. Rosales Zabal
FEA Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

Y. Sánchez Torrijos
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

J. F. Suárez Crespo
FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

A. Viejo Almanzor
FEA Hospital Universitario Puerta del Mar.
Cádiz

>> Junta Directiva de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

PRESIDENTA
M. Casado Martín

VICEPRESIDENTE
J. Ampuero Herrojo

SECRETARIA
A. Bejarano García

TESORERO
J.J. Puente Gutiérrez

DIRECTOR REVISTA RAPD ONLINE
R. Andrade Bellido

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
A. Viejo Almanzor

PRESIDENTE COMITÉ CIENTÍFICO
M. Rodríguez Téllez

DIRECTOR GENERAL
M. Ortega Ortega

>> Coordinadores de grupos de trabajo

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
R.V. Olmedo Martín

HEPATOLOGÍA
J. M. Rosales Zabal

CÁNCER COLORRECTAL
Á. Pizarro Moreno

TRASTORNOS FUNCIONALES
I. Grilo Bensusan

ENDOSCOPIA
P. Rosón Rodríguez

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
 Documentos de consenso
 Novedades y Puesta al día en Gastroenterología
 y Hepatología
 Casos Clínicos
 Casos clínicos con video o Videoforum
 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 Videos
 Derechos de autor
 Conflicto de intereses
 Estadísticas
 Otros documentos y normas éticas

Descarga de documentación

Normas para autores de la RAPD Online 2017
 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 RAPD Online. 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 RAPD Online 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 RAPD Online incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Documentos de consenso.
- Casos clínicos.
- Casos clínicos con videos o Videoforum.
- Imágenes del mes.
- Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología
- 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 RAPD Online en secciones diseñadas ex profeso.

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

4. Normas de redacción de los manuscritos: los números monográficos, las revisiones temáticas, las puestas al día y los artículos comentados serán encargados por el Consejo Editorial, pero la remisión de alguna de estas colaboraciones a instancias de un autor será considerada por la Dirección de la RAPD Online 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 (5.100 palabras), 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 videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, 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 y en inglés
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 (6.375 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas (8.500 palabras). 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 RAPD Online, 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 y en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 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.

Documentos de consenso: los textos sobre Documentos de consenso no tienen limitación de extensión en cuanto a texto o imágenes y tablas. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 10 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 y en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 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 y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 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.

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 (2.125 palabras), 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 RAPD Online, 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.
- 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 y en inglés. 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.

Casos Clínicos con Videos o Videoforum: 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 Videoforum no debe ser superior a 5 páginas (2.125 palabras), 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 RAPD Online, 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 videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

Los videos deberán aportarse en formato AVI, MPEG, MP4 O MOV, y a una resolución recomendada de alta calidad (720p o 1080p). No deben contener datos personales de los pacientes. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su edición, que no deber ser superior a 10 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. No deben exceder de 2GB.

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

- Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español y en inglés.

2º Apellidos y Nombre de todos los autores.

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 y en inglés. 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.

9º Videos.

Enlace videos tutoriales: <https://www.sapd.es/videoteca/varios/tutoriales/>

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 (425 palabras), en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas (850 palabras), 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 RAPD Online, 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 videos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de videos, 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 y en inglés.

2º Apellidos y Nombre de todos los autores.

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 y 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.

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 (2.125 palabras), 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 RAPD Online, 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 y en inglés. 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.

Cartas al Director: esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPD Online. 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 (850 palabras), 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 y en inglés.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

- **Artículo de una revista médica:** los nombres de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo del Index Medicus/Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals?itool=sidebar>).

- Artículo ya publicado en revistas editadas en papel y en Internet:

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

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

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

- **Artículo admitido, publicado sólo en Internet, pero aún no incluido en un número regular de la revista:** se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista, el año y el mes desde el que está disponible el artículo en Internet y el DOI. El trabajo original al que se hace referencia, suele detallar cómo citar dicho manuscrito.

Stamatakis M, Sargedí 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 pagina del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

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

Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Rajiman 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 pagina 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 pagina del trabajo.

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

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

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

Figuras, tablas y vídeos: la iconografía, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Derechos de autor: los trabajos admitidos para publicación quedan en propiedad de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y su reproducción total o parcial será convenientemente autorizada. En la Carta de Presentación se debe manifestar la disposición a transferir los derechos de autor a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva. Todos los autores deberán autorizar a través del Centro de Manuscritos la cesión de estos derechos una vez que el artículo haya sido aceptado por la RAPD Online. 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 RAPD Online. 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 RAPD Online, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations (http://www.sapd.es/public/guidelines_statistical_articles_medical_journals.pdf). Ann Intern Med 1988; 108:266-73.

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

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

- La P se debe utilizar en mayúsculas, reflejando el valor exacto y no expresiones como menos de 0,05, o menos de 0,0001.

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

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

Otros documentos y normas éticas:

- **Investigación en seres humanos:** las publicaciones sobre investigación en humanos, deben manifestar en un sitio destacado del original que: a) se ha obtenido un consentimiento informado escrito de cada paciente, b) El protocolo de estudio esta conforme con las normas éticas de la declaración de Helsinki de 1975 (<https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>) 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 RAPD Online. 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 RAPD Online, 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 RAPD Online pueda acceder.

EVOLUCIÓN TRAS LA RETIRADA DE INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ESTUDIO RET-INF-EII

Evolution after withdrawal of infliximab in patients with inflammatory bowel disease: RET-INF-EII study

Mata Perdigón FJ, Bernal Torres Á, Viejo Almanzor A

HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR. CÁDIZ.

Resumen

La retirada de Infiximab en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal en remisión está asociada a altas tasas de recidiva. El objetivo del estudio es conocer nuestras tasas de recidiva, intentar identificar factores predictores para éstas y revisar la literatura disponible al respecto.

Analizamos de forma retrospectiva los pacientes que habían suspendido infliximab en el Hospital Universitario Puerta del Mar, definiendo la recidiva como toda situación clínica de aumento de actividad que precisó de intervención terapéutica.

Un total de diecisiete pacientes fueron incluidos (53% Enfermedad de Crohn, 47% Colitis Ulcerosa), con una mediana de seguimiento de 66 meses. Las incidencias acumuladas de recidiva fueron del 23% al año, 35% a los dos

años y 47% a los cinco años. Un 25% de los pacientes que recibieron tratamiento con antiTNF como rescate alcanzó la remisión, mientras que el 75% de los que recibieron fármacos biológicos no-antiTNF la alcanzó.

Nuestra probabilidad de recidiva es progresiva a lo largo del tiempo. No hemos conseguido identificar factores predictores con significación estadística. Los fármacos biológicos no anti-TNF pueden ser una alternativa terapéutica eficaz.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, Infiximab, retirada, recidiva.

Abstract

Withdrawal of infliximab in patients with inflammatory bowel disease in remission is associated with high rates of recurrence. The objective of the study is to know our



Alejandro Viejo Almanzor
Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
dr.a.viejo@gmail.com
@drViejoAle

recurrence rates, try to identify predictive factors for them and review the available literature in this regard.

We retrospectively analyzed the patients who had suspended infliximab at the Hospital Universitario Puerta del Mar, defining recurrence as any clinical situation of increased activity that required therapeutic intervention.

A total of 17 patients were included (53% Crohn's Disease, 47% Ulcerative Colitis), with a median follow-up of 66 months. The cumulative incidences of recurrence were 23% at 1 year, 35% at two years, and 47% at five years. 25% of the patients who received anti-TNF salvage treatment achieved remission, while 75% of those who received non-anti-TNF biologics achieved remission.

Our probability of recurrence is progressive over time. We have not been able to identify predictive factors with statistical significance. Non-anti-TNF biological drugs can be an effective therapeutic alternative.

Keywords: inflammatory bowel disease, Infliximab, withdrawal, recurrence.

Introducción

La Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa (CU) son las dos formas más frecuentes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Forman parte de las denominadas Enfermedades Inmunomediadas (IMID), pudiendo presentar, además de la afectación propiamente intestinal, manifestaciones dermatológicas, articulares, cutáneas, hepáticas y oculares, denominadas manifestaciones extraintestinales. La fisiopatología de la EII es compleja y no ha sido aún del todo bien definida, habiéndose identificado hasta el momento algunos factores genéticos y medioambientales que podrían contribuir a su desarrollo^{1,2}. Su prevalencia se sitúa según una revisión sistemática de 2018³ en torno al 0,3% en países de Europa, América del Norte y Oceanía. Presenta dos picos fundamentales de diagnóstico, uno entre la segunda-cuarta década de la vida y otro en torno a los 60-70 años⁴. No se ha identificado una mayor prevalencia en ninguno de los dos sexos, aunque algunas publicaciones sí que han reportado mayores cifras de EC en mujeres y de CU en hombres⁵.

Su diagnóstico se alcanza tras la suma de un conjunto hallazgos clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatomopatológicos compatibles. En el arsenal

terapéutico disponible encontramos mesalazina; fármacos inmunomoduladores como azatioprina y metotrexate; fármacos biológicos como los antiTNF, las antiintegrinas y las anti-interleucinas; y nuevas moléculas como son los fármacos dirigidos frente a las Janus-Kinasas^{6,7}.

Los fármacos antiTNF, como infliximab y adalimumab, están claramente posicionados en el algoritmo terapéutico de la EII, para inducir la respuesta y mantener la remisión de los pacientes con EC⁶ y CU⁸. A grandes rasgos, los diferentes escenarios clínicos en los que se suelen utilizar estos fármacos son la corticorrefractariedad, la corticodependencia y el fracaso o contraindicación a fármacos inmunomoduladores. Con la evolución del conocimiento en la EII, los objetivos terapéuticos se han hecho cada vez más ambiciosos, dado que estudios sugieren que el bloqueo eficaz de la actividad inflamatoria en etapas precoces de la evolución de la enfermedad, es capaz de modificar el curso natural de la misma⁹. Es por ello, que se ha ampliado el uso de estos fármacos a otros escenarios, adelantándolos en el tiempo (CU grave, EC fistulizante, afectación perianal, etc.).

Son fármacos seguros¹⁰ y eficaces, pero no están exentos de posibles efectos secundarios (riesgo de infecciones, neoplasias, etc.) y además suponen un gasto importante al sistema sanitario. La llegada de fármacos biosimilares ha ayudado a disminuir estos costes, pero aun así suponen un elevado porcentaje del gasto en Farmacia de las Unidades de Aparato Digestivo.

Disponemos de nuevas herramientas para la monitorización de los tratamientos como son los niveles de fármacos, y las técnicas diagnósticas han sufrido una gran evolución en los últimos años (calidad de la óptica de los endoscopios, cromoendoscopia, entero-RMN, etc.), pero aun así quedan dudas por resolver.

Múltiples estudios han analizado su indicación, dosificación y pautas de administración en diferentes escenarios, pero, hasta el momento, la indicación de retirada de los fármacos anti-TNF no está bien definida¹¹⁻¹⁴.

Debemos tener en cuenta que la EII es una enfermedad crónica, que puede conllevar alta morbilidad, ser muy invalidante y en ocasiones mutilante. Además, la mayoría de nuestros pacientes con EII son jóvenes⁴, con lo que intentar modificar el curso natural de la enfermedad con tratamientos biológicos está hoy día entre las prioridades de los clínicos⁹. Sin embargo, desconocemos los efectos de estas terapias a largo plazo. Por otro lado, aunque representando un grupo

menor al anterior, se sitúan aquellos pacientes mayores que debutan con la enfermedad en su segundo pico de incidencia⁴ o que simplemente tienen una EII de larga evolución, en los cuales nos supone un reto el utilizar o mantener terapias biológicas dadas las comorbilidades propias de la edad avanzada y el mayor riesgo que ya tienen de por sí estos pacientes para padecer infecciones y/o tumores. Existe por tanto una laguna de conocimiento actual sobre la posibilidad o convenciencia de suspender el tratamiento con antiTNF en base a un balance de los beneficios que podría suponer su retirada en términos de seguridad, coste, etc. frente al riesgo de una posible reactivación de la enfermedad.

Se presenta un estudio retrospectivo, cuyo objetivo es analizar la evolución de los pacientes con EII, tanto EC como CU, que han dejado de recibir tratamiento biológico con Infliximab en el Hospital Universitario Puerta del Mar, e intentar así identificar factores predictores de recidiva a corto y largo plazo que ayude a médicos y pacientes a tomar una decisión respecto a continuar o suspender el tratamiento.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico donde se incluyen todos los pacientes de nuestro hospital que suspendieron infliximab estando en remisión clínica, por decisión facultativa diferente a cambio de anti-TNF o de diana terapéutica, con seguimiento superior a 24 meses.

Se analizan las características basales de la EII, los tratamientos previos, el tiempo de uso de infliximab, el motivo de retirada, el tratamiento inmediato tras la suspensión y el tiempo de seguimiento desde la misma. Además, se analiza la recaída, el tiempo hasta su aparición, el tratamiento utilizado y la respuesta al mismo.

Para las variables cuantitativas se calculará la media y la desviación estándar (SD) o la mediana y los rangos intercuartílicos (IQR) en función de la distribución de la muestra; para las categóricas, se calcularán las frecuencias y porcentajes con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se valora la normalidad de la distribución mediante el test de Shapiro-Wilk. Si las variables siguen una distribución normal, se realizan comparaciones de las variables categóricas mediante el test de Chi-cuadrado, y de las variables cuantitativas mediante el test T de Student. En caso contrario, se aplica el test no paramétrico correspondiente.

Resultados

Se incluyen un total de diecisiete pacientes diagnosticados de EII que han suspendido tratamiento con Infliximab, cumpliendo criterios de inclusión y de exclusión. Los parámetros principales analizados se recogen en la

Tabla 1.

La mediana de seguimiento de todos los pacientes tras la suspensión del Infliximab fue de 66 meses (IQR 47-79), siendo ésta mayor en los pacientes con EC (mediana 76 meses, IQR 69,75-80,25) que en los pacientes con CU (mediana 55 meses, IQR 32-64).

La mediana de tiempo desde la retirada del infliximab hasta la aparición del brote fue de 16 meses (rango: 5-70) para todos los pacientes, siendo ésta mayor en los pacientes con EC (32,5 meses; rango: 5-51) que en los pacientes con CU (16 meses; rango 7-70), sin alcanzar significación estadística (p 0,39).

Nueve pacientes (52,9%) presentaron una recidiva o brote de su EII durante el seguimiento: 5 CU y 4 EC. Por distribución temporal, en los seis primeros meses de seguimiento se produjo una recidiva de CU y ninguna de EC, entre los 7-12 meses hubo un caso de CU y dos de EC, entre los 13-24 meses hubieron dos casos de CU y ninguno de EC. En cuanto a las recidivas tardías, más allá de los 24 meses de seguimiento, hubo un brote de CU a los 51 meses y dos de EC, uno a los 53 meses y otro a los 70 meses. Por tanto, la incidencia acumulada de recidiva a los seis meses fue del 5%, a los doce meses del 23%, a los 24 meses del 35%, y a los cinco años del 47%.

En la **Figura 1** se representa, mediante curva de Kaplan-Meier, la supervivencia libre de recidiva a lo largo del seguimiento.

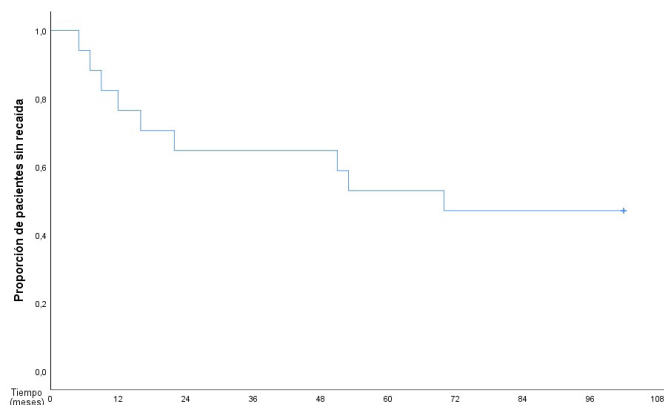
Analizamos si la edad al diagnóstico de la EII o el tiempo de uso de Infliximab antes de su retirada influían en la recidiva posterior de los pacientes, sin demostrar diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) en ninguno de los dos casos.

La estrategia terapéutica de rescate utilizada como primera línea en los pacientes con recidiva fue diversa: Mesalazina, inmunomoduladores (azatioprina, metotrexate) y fármacos biológicos.

TOTAL	17
Hombre	6 (35%)
Mujer	11 (65%)
EDAD MEDIA AL DIAGNÓSTICO (años)	26,5
TIPO EIIC	
PRODUCTITIS ULCEROSA	0
CU DISTAL	3
CU EXTENSA	6
EC ILEAL/ILEOCECAL	3
EC COLÓNICA	1
EC ILEO-COLÓNICA	4
EC EXTENSA (ID + COLON)	0
COLITIS ULCEROSA (%)	47%
ENFERMEDAD DE CROHN (%)	53%
ENFERMEDAD PENETRANTE (EC)	5/8
ENFERMEDAD PERIANAL (EC)	6/8
TRATAMIENTOS PREVIOS	
5-ASA	14 (82,3%)
AZATIOPRINA	11 (64,75%)
METOTREXATE	1 (5,8%)
TIEMPO DE USO IFX (mediana, meses)	66
MOTIVO DE RETIRADA	
DECISIÓN FACULTATIVA - REMISIÓN	11 (64,7%)
DECISIÓN FACULTATIVA - EFECTO ADVERSO	3 (17,6%)
DECISIÓN FACULTATIVA - TOP/DOWN	1 (5,8%)
DECISIÓN PACIENTE	2 (11,7%)
REMISIÓN ENDOSCÓPICA EN RETIRADA	7/9
TRATAMIENTO INMEDIATO TRAS RETIRADA	
AZA	5 (29,4%)
5-ASA	9 (52,9%)
SEGUIMIENTO TRAS LA RETIRADA (mediana, meses)	66
PACIENTE CON RECAIDA	9 (52,9%)
TIEMPO HASTA RECAIDA (mediana, meses)	16

Tabla 1

Principales variables analizadas.



Curva de supervivencia libre de recaída.

Figura 1

Cuatro de los nueve pacientes (44,4%) recibieron antiTNF como tratamiento de rescate, dos de ellos en primera línea y dos en segunda línea (50% infliximab, 50% adalimumab). Se consiguió respuesta y remisión en un caso tratado con adalimumab (25%) en primera línea, precisando el resto de pacientes cambiar la diana terapéutica.

Cuatro pacientes recibieron de primera (1) o segunda línea (3) tratamiento de rescate con fármacos biológicos no antiTNF (Vedolizumab/Ustekinumab), consiguiendo la remisión tres de ellos (75%).

Debido al pequeño tamaño muestral, no se consiguieron identificar factores predictores de recidiva con significación estadística.

Discusión

En este estudio retrospectivo analizamos la evolución en práctica clínica de los pacientes con EIIC que han dejado de recibir tratamiento con infliximab de forma reglada, bien haya sido a propuesta del facultativo responsable o a petición del paciente. Se trata de un estudio unicéntrico con una muestra pequeña de pacientes, lo que limita los resultados obtenidos a la hora de su interpretación. Además, el hecho de ser retrospectivo hace que algunas de las variables del estudio, o algunos pacientes, no se hayan podido recoger de forma adecuada, perdiéndose información valiosa como, por ejemplo, el hábito tabáquico de los pacientes.

La mayor parte de los grupos de pacientes analizados en los diferentes estudios que versan sobre la suspensión de fármacos antiTNF muestran un claro predominio de la EC frente a la CU^{22,23}, lo que puede justificarse dado que la primera aprobación en EII para el uso de biológicos fue para EC con infliximab. En nuestro caso, con diecisiete pacientes, no hemos identificado estas diferencias.

Respecto a los motivos que llevaron a suspender el tratamiento biológico, sólo analizamos el motivo último y final (remisión clínica prolongada, efecto adverso, decisión del paciente, estrategia *top-down*), pero no incluimos la evolución de las pacientes que suspendieron el tratamiento durante la gestación, dado que nuestro objetivo incluía valorar la recidiva a largo plazo. Tampoco recogimos la motivación subyacente a la decisión de suspender los tratamientos descrita en la literatura (posibilidad de aparición de infecciones, desarrollo de neoplasias, costes, etc.)¹¹⁻¹⁴, dado que dichas valoraciones no suelen aparecer recogidas en las historias clínicas y suelen quedar más en conversaciones con el paciente, con lo que de forma retrospectiva ha resultado imposible conseguir las. En cualquier caso, asumimos que los costes, entendidos como problemas de financiación de los fármacos por las aseguradoras, no fueron en ningún caso el motivo para suspender ningún fármaco dado que todos los pacientes fueron atendidos en el SNS.

Consideramos que nuestro seguimiento medio, mayor de cinco años, está en consonancia con los estudios analizados, lo que permite hacer una buena valoración de las recidivas tanto a corto como a largo plazo.

Comparando nuestras incidencias acumuladas de recidiva con las publicadas en el estudio de Casanova *et al.*²¹, vemos que a corto plazo tenemos mejores datos (5% frente a 15% a los seis meses) y que, con el paso del tiempo, estas diferencias se van acortando (23-35-47% frente a 24-38-54% a los 1-2-5 años). Probablemente las diferencias iniciales se deban al bajo número de pacientes con el que contamos en nuestra población, pero consideramos que la importancia de nuestros resultados radica en que queda demostrada la tendencia a la recidiva con el paso de los meses, con cifras en torno al 50% al cabo de cinco años, similar al estudio con mayor número de pacientes.

Intentamos identificar factores asociados a las recidivas. En la literatura revisada, uno de los factores de riesgo conocidos son la edad joven al diagnóstico^{15,17,19-22}.

En nuestro caso, la edad al diagnóstico en los pacientes que recidivaron y en los que no, fue similar (27,1 años frente a 26). Nos llamó la atención que el tiempo medio de exposición al infliximab antes de su retirada sí fue bastante diferente entre los que recidivaron y los que no (46 meses frente a 66). Sin embargo, no pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas, por lo que este hallazgo parece estar provocado por efectos del azar. Tampoco pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo hasta la recidiva en función del tipo de EII que presentase el paciente, a pesar de que en nuestro estudio los pacientes con CU presentaron una recidiva más precoz que los pacientes con EC (16 meses frente a 32,5).

Todos estos problemas de significancia estadística deben estar justificados por el pequeño tamaño muestral. Habría que conseguir aumentar la muestra para detectar si estas diferencias alcanzan significación.

Respecto a los tratamientos de rescate, la mayor parte de los estudios analizados demuestran que es segura la reintroducción de fármacos antiTNF con cifras superiores al 75-80% de respuesta^{13,15-18,20,21,24}, incluyendo el uso del mismo que se había retirado inicialmente^{18,20,21}.

En nuestro caso, un 44,4% de los pacientes recibieron tratamiento antiTNF en primera o segunda línea, respondiendo sólo el 25% de ellos (1 de 4). Sin embargo, cuando se utilizaron fármacos biológicos con otras dianas terapéuticas, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento, los resultados fueron mejores (respuesta: 75%). No conseguimos explicar la baja tasa de respuesta a la reintroducción de antiTNF. Dado que la mayoría de los estudios la avalan, probablemente se deba, una vez más, al tamaño muestral.

Dos limitaciones fundamentales a la hora de interpretar nuestros resultados son que, prácticamente, la mitad de los pacientes (47%) carecían de estudio endoscópico, y que no incluimos entre las variables del estudio ningún parámetro biológico tipo PCR, calprotectina fecal, hemoglobina, leucocitos o VSG. Ambos casos, tanto la remisión endoscópica como la remisión biológica, se han asociado en estudios publicados a una remisión más profunda, lo que puede influir en el mantenimiento de la remisión^{12,14,16,17,19,20,23}. Asimismo, tampoco disponíamos de niveles valle de fármaco para contemplar dicha variable en el estudio, ni de estudio radiológico en los pacientes con EC luminal ni perianal.

Consideramos que, a pesar de todas las limitaciones expuestas, los resultados de este estudio concuerdan en su mayor parte con los hasta ahora publicados, apreciando un incremento progresivo de la probabilidad de recidiva, que alcanza prácticamente al 50% de los pacientes tras cinco años de haber suspendido el tratamiento.

No hemos podido demostrar nuevos factores de riesgo que ayuden a estratificar a los pacientes a la hora de planificar una suspensión de infliximab. Ante los buenos resultados del uso de nuevas terapias biológicas, se podrían plantear estudios en esta línea para confirmar los resultados. Hasta ahora, los datos publicados no suelen incluir pacientes con estas terapias dada su reciente introducción en la práctica clínica habitual, por lo que podría constituir un campo de investigación que ayude a decidir qué tratamiento de rescate es el ideal para cada paciente en función de la probabilidad de respuesta y de los posibles efectos secundarios propios de cada fármaco.

Conclusión

El escenario clínico para la retirada de fármaco antiTNF sigue sin estar claramente definido. La justificación que subyace de forma general al planteamiento de la suspensión suele ser la posibilidad al desarrollo de efectos secundarios (infección, neoplasias), los costes, y el propio deseo del paciente a dejar de recibir medicación por largo plazo tras haber conseguido la remisión.

Nuestra probabilidad de recidiva es progresiva a lo largo del tiempo. No hemos conseguido identificar factores predictores con significación estadística. El uso de nuevas terapias biológicas con diferente diana terapéutica parece prometedor en el tratamiento de rescate.

Bibliografía

1. Burke KE, Boumitri C, Ananthakrishnan AN. Modifiable Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(5):21.
2. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012;491(7422):119-124.

3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet.* 2018;390(10114):2769-2778.

4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-1794.

5. Bernstein CN, Wajda A, Svenson LW, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study [published correction appears in *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1945]. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1559-1568.

6. Gomollón F, Dignass A, Annesse V, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(1):3-25.

7. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis.*

8. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11(7):769-784.

9. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management Strategies to Improve Outcomes of Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2017;152(2):351-361.e5.

10. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2017;37(1):25-37.

11. Doherty G, Katsanos KH, Burisch J, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Treatment Withdrawal ['Exit Strategies'] in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2018;12(1):17-31.

12. Papamichael K, Vermeire S. Withdrawal of anti-tumour necrosis factor α therapy in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2015;21(16):4773-4778.

13. Torres J, Cravo M, Colombel JF. Anti-TNF Withdrawal in Inflammatory Bowel Disease. *GE Port J Gastroenterol.* 2016;23(3):153-161.

14. Ben-Horin S, Mao R, Qiu Y, Chen M. Discontinuation of Biological Treatments in Inflammatory Bowel Disease: A Concise Pragmatic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2018;52(1):6-12.
15. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. Systematic review: factors associated with relapse of inflammatory bowel disease after discontinuation of anti-TNF therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(4):391-405.
16. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):632-647.
17. Bortlik M, Duricova D, Machkova N, et al. Discontinuation of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease patients: a prospective observation. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):196-202.
18. Bots SJ, Kuin S, Ponsioen CY, et al. Relapse rates and predictors for relapse in a real-life cohort of IBD patients after discontinuation of anti-TNF therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2019;54(3):281-288.
19. Papamichael K, Vande Casteele N, Gils A, et al. Long-term outcome of patients with Crohn's disease who discontinued infliximab therapy upon clinical remission. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1103-1110.
20. Kennedy NA, Warner B, Johnston EL, et al. Relapse after withdrawal from anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease: an observational study, plus systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(8):910-923.
21. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, et al. Evolution After Anti-TNF Discontinuation in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(1):120-131.
22. Swann R, Boal A, Squires SI, et al. Optimising IBD patient selection for de-escalation of anti-TNF therapy to immunomodulator maintenance. *Frontline Gastroenterol*. 2020;11(1):16-21.
23. Helwig U, Lutter F, Koppka N, et al. Proposal for an anti-TNF-exit strategy based on trough serum level. *Biologics*. 2017;47:81-85.
24. Mak JWY, Tang W, Yip TCF, et al. Stopping anti-tumour necrosis factor therapy in patients with perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;50(11-12):1195-1203.

TRATAMIENTO ERRADICADOR EN LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Eradication treatment on Helicobacter Pylori infection

García García MD, Gómez Rodríguez BJ

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN MACARENA. SEVILLA.

Resumen

Al considerarse la gastritis crónica asociada a *H. pylori* una enfermedad infecciosa, debe tratarse a todos los pacientes diagnosticados de la infección independientemente de su clínica.

Las terapias triples utilizando un IBP y dos antibióticos obtienen generalmente resultados subóptimos, por esa razón la mayoría de los tratamientos actualmente recomendados incluyen cuatro fármacos, añadiendo un tercer antibiótico o bismuto. Además, se ha comprobado que cuanto más intensa es la inhibición ácida, más efectivo es el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Los dos tratamientos empíricos que se recomiendan de elección en primera línea son la terapia cuádruple concomitante durante 14 días o la terapia cuádruple con bismuto durante 10 días (BMT tres-en-uno).

Como tratamiento de segunda línea se recomienda una pauta cuádruple con levofloxacino, amoxicilina y bismuto durante 14 días.

El tratamiento de rescate debería ser administrado de manera excepcional. Se debe replantear la indicación del tratamiento erradicador y evaluar a fondo la adherencia terapéutica. En caso de dudas, se puede optar por enviar a un centro especializado para valorar estudio de resistencias antibióticas.

En los pacientes alérgicos a la penicilina el tratamiento de elección es la terapia cuádruple con bismuto, que también se puede usar de rescate tras una terapia triple. La alternativa si ha fracasado un primer tratamiento con terapia cuádruple con bismuto sería una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*, erradicación, pauta.



María Desirée García García
Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.
mariadesire.garcia@gmail.com

Abstract

Considering chronic gastritis associated with *H. Pylori* an infectious disease, every patient diagnosed with the infection should be treated regardless of their symptoms.

Triple therapies including a proton pump inhibitor and two antibiotics generally achieve suboptimal results, that is the reason why most of the recommended treatments nowadays combine four different drugs, adding either a third antibiotic or bismuth. Additionally, it has been proved that the more strong acid inhibition is, the more effective *H. Pylori* treatment will be.

The recommended first-line treatments are the concomitant quadruple therapy for 14 days or the bismuth-containing quadruple therapy for 10 days (BMT three-in-one).

Quadruple therapy with amoxicillin, levofloxacin and bismuth for 14 days is recommended as a second-line regimen.

Rescue therapy should be exceptionally used. We must reconsider the indication of the eradication treatment and also exhaustively evaluate therapy adherence. In case there is still any doubt, it can be referred to a specialized centre with the intention to evaluate the need of an antimicrobial resistance analysis.

Patients who are allergic to penicillin may be treated with a quadruple therapy with bismuth, which could be also used as a rescue option after a triple therapy. The alternative treatment in case quadruple therapy with bismuth had failed, it would be a quadruple combination of PPI, levofloxacin, clarithromycin and bismuth.

Keywords: Helicobacter Pylori, eradication, therapy.

Introducción

Recientemente se han publicado hasta siete consensos o guías de actuación sobre el tratamiento de la infección por *H. pylori* con recomendaciones distintas¹⁻⁸.

Sin embargo, en general coinciden en determinadas recomendaciones generales como son el uso de cuatro fármacos y el hecho de que, a mayor inhibición del ácido, mayor eficacia del tratamiento. Esta revisión pretende hacer unas recomendaciones razonables y prácticas a partir de los distintos consensos, basándonos principalmente en las desarrolladas en el consenso del 2021.

Recomendaciones generales de tratamiento

Al considerarse la gastritis crónica asociada a *H. pylori* una enfermedad infecciosa en los últimos consensos a nivel nacional e internacional, se considera que debe tratarse a todos los pacientes diagnosticados de la infección, independientemente de su clínica. Las estrategias actuales óptimas deben alcanzar un éxito erradicador como mínimo del 90% de los casos tratados.

La evidencia acumulada en los últimos años sugiere que las terapias triples utilizando un IBP y dos antibióticos obtienen generalmente resultados subóptimos^{9,10}. Por este motivo la mayoría de los tratamientos actualmente recomendados en series amplias en práctica clínica incluyen cuatro fármacos, añadiendo un tercer antibiótico o bismuto^{11,12}.

También durante los últimos años se ha acumulado una notable evidencia que demuestra que cuanto más intensa es la inhibición ácida, más efectivo es el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Esomeprazol 40 mg cada 12 horas ofrece la inhibición ácida más potente con un número mínimo de comprimidos¹³. Sin embargo, el coste relativamente elevado frente al omeprazol, hace que no quede claro que esta pauta sea coste-efectiva y que, por tanto, se pueda recomendar de forma generalizada.

Los tratamientos de rescate no deben incluir aquellos antibióticos que se hayan utilizado en primera línea y a los que *H. pylori* desarrolla resistencia con facilidad¹⁴. En concreto, no debemos repetir claritromicina ni ciprofloxacino. En cambio, en un tratamiento de rescate podemos utilizar de nuevo amoxicilina o tetraciclinas porque la probabilidad de que *H. pylori* desarrolle resistencia es prácticamente nula. Aunque generalmente aparecen resistencias secundarias tras un primer tratamiento, puede repetirse metronidazol si se usa a dosis altas y durante más de 10 días, ya que en este caso pueden superarse estas resistencias y se obtienen tasas razonables de curación¹⁵.

En la **tabla 1** y **figura 1** se resumen las terapias erradicadoras, sus posologías y los esquemas de tratamiento actuales.

Terapia cuádruple con bismuto (OBMT)	IBP a dosis altas* / 12h BMT tres-en-un 3 cápsulas / 6h IBP a dosis altas / 12h
Terapia cuádruple concomitante (OCAM)	Amoxicilina 1g/12h Claritromicina 500 mg / 12h Metronidazol 500 mg / 12h
Terapia cuádruple con levofloxacino (OLAB)	IBP a dosis altas / 12h Levofloxacino 500 mg / 24h Amoxicilina 18/12h Subcitrato de Bismuto 120 mg 2 comp / 12h
Terapia cuádruple con rifabutina	IBP a dosis altas / 12h Rifabutina 150 mg / 12h Amoxicilina 1g/12h Subcitrato de Bismuto 120 mg 2 comp / 12h
Terapia triple sin penicilina (ocL)	IBP a dosis altas / 12h Claritromicina 500 mg / 12h Levofloxacino 500 mg / 24h

Tabla 1

Terapias erradicadoras y sus posologías.

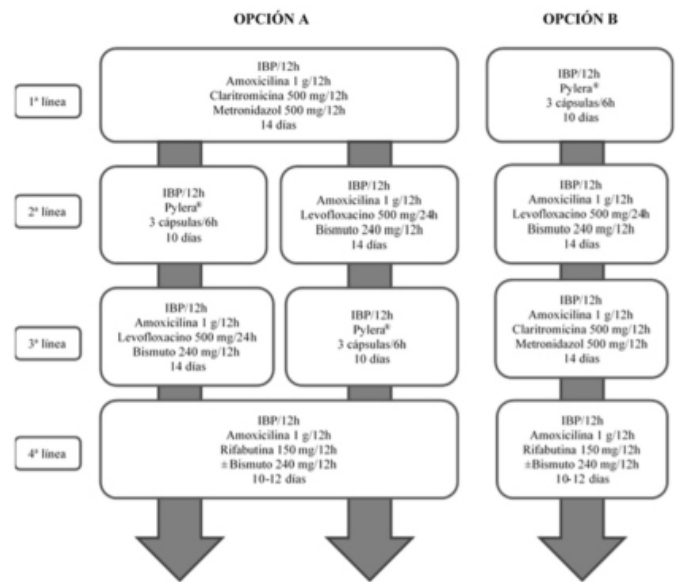


Figura 1

Esquema de tratamiento según el Consenso español de 2021. Algoritmo para el tratamiento inicial y de rescate de la infección por H. Pylori.

Ambos tratamientos han demostrado eficacias iguales o superiores al 90% en estudios bien diseñados y un reciente metaanálisis²⁰. Las ventajas de la terapia cuádruple clásica es que requiere sólo dos fármacos, el IBP y BMT tres-en-uno (un fármaco que incluye metronidazol, tetraciclina y bismuto en una sola cápsula) y es por tanto más fácil de prescribir y explicar. Sus inconvenientes son a) que la evidencia de su eficacia en nuestro medio es más limitada que la de la cuádruple sin bismuto, b) el precio es moderadamente más caro que la cuádruple concomitante y c) el hecho de que BMT tres-en-uno debe administrarse cuatro veces al día según ficha técnica.

No obstante, algunos de estos inconvenientes ya no lo son con los datos de estudios publicados recientemente sobre práctica clínica en España. En éstos, la eficacia (alrededor del 95%) y la adherencia al tratamiento (98%) han sido muy satisfactorios²¹⁻²⁴. Otros estudios recientes administrando BMT tres-en-uno tres veces al día, obtienen unas tasas de efectividad del 95%, con el mismo cumplimiento y tolerancia que el esquema de cuatro veces al día^{25,26}.

La terapia cuádruple concomitante, por su parte, se administra dos veces al día. En nuestro entorno la eficacia parece similar a la de la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 días (BMT tres-en-uno). Además, ha demostrado su eficacia en situación de práctica clínica

en un estudio multicéntrico. La eficacia de la terapia cuádruple concomitante en este estudio fue del 93%²⁷. Sus inconvenientes son a) la duración más larga y b) el hecho de que se tenga que prescribir cada uno de sus componentes por separado lo que la hace más difícil de prescribir y explicar. En la **tabla 3** se encuentran los estudios que han demostrado la eficacia de la terapia cuádruple sin bismuto en España².

Los efectos adversos son moderados y parecen similares con ambos tratamientos. Son parecidos a los de la terapia triple y pueden incluir mal sabor de boca, náuseas y vómitos y raramente síndrome diarreico. Además, se debe advertir al paciente específicamente de que cuando se toma bismuto, las heces pueden ser de color oscuro.

Tratamiento de segunda línea

En la actualidad se recomienda una pauta cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacino, amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate cuando falla el tratamiento inicial, sea una pauta concomitante o BMT tres-en-uno^{2,3}.

La terapia triple con un IBP, amoxicilina y levofloxacino durante 10 días obtiene tasas de curación insuficientes, con un 74% de media^{1,7}. Por ello, aunque el número de estudios es limitado, es razonable recomendar una pauta cuádruple con IBP a dosis altas, levofloxacino, amoxicilina y bismuto como tratamiento de rescate cuando el tratamiento inicial que ha fallado es una pauta concomitante o la terapia cuádruple clásica con bismuto durante 10 días (BMT tres-

Autores	Tipo de publicación	Año de publicación	Ciudad	N	Eficacia PP	Eficacia IT	IBP y dosis
Artaza Varasa et al. ⁹	Artículo	2008	Toledo	27	81%	81% ^a	R 20 mg/12h
Molina Infante et al. ¹⁰	Artículo	2010	Cáceres	115	66%	64% ^a	O 20 mg/12h
Cuadrado Lavín et al. ¹¹	Artículo	2012	Laredo	128	78%	78% ^a	O 20 mg/12h
Molina Infante et al. ¹²	Artículo	2012	Cáceres	33	74%	70% ^a	O 20 mg/12h
Cosme et al. ¹³	Artículo	2013	San Sebastián	104		49% ^a	O 20 mg/12h
García Fernández et al. ¹⁴	Resumen	2008	Sevilla	248		63,3% ^b 67,7% ^a	O, ne
Pérez Pastor et al. ¹⁵	Resumen	2008	Sevilla	333		62,9% ^b 69,9% ^a	O, ne
Irisarri Garde et al. ¹⁶	Resumen	2009	Pamplona	521		81,5% ^b 80% ^a	O, ne
Guardiola Arévalo et al. ¹⁷	Resumen	2010	Toledo	46		73,9% ^a	R 20 mg/12h
Irisarri Garde et al. ¹⁸	Resumen	2011	Pamplona	463		72,7% ^b 72,4% ^a	O, ne
Guardiola Arévalo et al. ¹⁹	Resumen	2011	Toledo	50		78% ^a	R 20 mg/12h
Ibáñez et al. ²⁰	Resumen	2011	Oviedo, Avilés	375		69,1% ^a	O, ne
Campillo Arregui et al. ²¹	Resumen	2012	Tudela	353		61,5% ^b 70,7% ^a	O, ne
Romero Ordóñez et al. ²²	Resumen	2012	Marbella	351		71,4% ^b 80,7% ^a	O, ne

Tabla 2

Estudios que han evaluado la eficacia de la terapia triple con un inhibidor de la bomba de protones (IBP), amoxicilina y claritromicina en España desde 2007 a 2012.

Autores y año de publicación	Nº pacientes	Duración (días)	Tipo y dosis de IBP	Erradicación
Molina-Infante (60), 2012	209	10	IBP dosis estándar/12h	86%
Molina-Infante (60), 2013	170	14	Omeprazol 40 mg/12h	92%
McNicholl (62), 2014	168	10	Omeprazol 20 mg/12h	87%
Molina-Infante (60), 2015	375	14	Esomeprazol 40 mg/12h	90%
Cuadrado-Lavin (30), 2015	120	10	Omeprazol 20 mg/12h	90%
McNicholl (64), 2015	630	14	Esomeprazol 40 mg/12h	91%
Cosme (65), 2016	118	10	Omeprazol 20 mg/12h	87%
Campillo (32), 2016	371	10	IBP diversas dosis/12h	86%
Campillo (32), 2016	108	10	Omeprazol 40 mg/12h	91%
Campillo (33), 2016	298	10	IBP diversas dosis/12h	85%
McNicholl (66), 2018	70	10	IBP dosis estándar/12h	96%
Olmedo (67), 2020	112	14	Omeprazol 20 mg/12h	89%

Tabla 3

Estudios españoles que han evaluado la eficacia de la terapia cuádruple sin bismuto concomitante de primera línea en España.

en-uno). Un estudio observacional bien diseñado demostró tasas de curación superiores al 90%. Aunque se trata de un único estudio, los resultados son congruentes con la clara evidencia de que, al añadir bismuto a los tratamientos triples con levofloxacino se mejora su tasa de curación en aproximadamente un 10%. En la **tabla 4 y 5** se muestran los estudios que avalan la eficacia de esta pauta erradicadora^{3,28}.

Otras alternativas actuales igualmente eficaces tras el fracaso de la terapia concomitante, sería la terapia cuádruple con BMT tres-en-uno^{22,24}; y si el fallo fue con este último, terapias triples con IBP a dosis altas, amoxicilina y quinolonas (levofloxacino/moxifloxacino) durante 14 días¹².

Tratamiento de rescate tras dos fracasos de tratamiento

Dada la alta eficacia de los tratamientos previos, el tratamiento de rescate debería ser administrado de manera excepcional. Se debe replantear la indicación del tratamiento erradicador y evaluar a fondo la adherencia al tratamiento. Si finalmente se acuerda con el paciente, indicar un tercer tratamiento, hay una serie de normas, ya comentadas previamente, que se deben tener en cuenta:

a) No se pueden utilizar ni levofloxacino ni claritromicina si se han utilizado en tratamientos previos ya que las cepas que sobreviven habrán adquirido resistencia a estos antibióticos y el tratamiento de rescate no sería eficaz. En cambio, se puede utilizar metronidazol dado que se ha observado que un porcentaje alto de pacientes con resistencia in vitro curan la infección siempre que se administren tratamientos de más de 10 días y dosis altas de estos antibióticos o amoxicilina, antibiótico al que *pylori* desarrolla resistencias solo excepcionalmente.

b) En caso de que la terapia inicial fuera la cuádruple concomitante y la segunda la cuádruple con levofloxacino y bismuto, se recomienda utilizar rescate con BMT tres-en-uno 10 días; o cuádruple clásica con bismuto con tetraciclina o doxiciclina 14 días (con una eficacia de erradicación del 81%)²⁹.

c) En el caso de que se haya utilizado terapia concomitante de primera línea y BMT tres-en-uno de segunda, se recomienda utilizar una cuádruple con levofloxacino y bismuto (que alcanza una tasa de curación del 80%). Finalmente, tras el fracaso de BMT tres-en-uno y una segunda pauta con levofloxacino se puede utilizar cuádruple concomitante o una combinación de IBP a dosis altas, amoxicilina, metronidazol y bismuto³⁰.

Autor y año de publicación	País	Línea de tratamiento	Duración (días)	Erradicación n/N (%)
Bago, 2007	Croacia	Primera	7	57 / 66 (86)
Gao, 2010	China	Primera	10	60 / 72 (83)
Gisbert, 2015	España	Segunda	14	180 / 200 (90)
Hsu, 2008	Taiwán	Tercera	10	31 / 37 (84)
Liao, 2013	China	Primera	14	70 / 80 (87,5)
Yee, 2007	China	> Segunda	7	37 / 51 (73)

IBP: inhibidor de la bomba de protones

Tabla 4

Estudios que evalúan la eficacia de la combinación de IBP, amoxicilina, levofloxacin y bismuto para la erradicación de la infección por *Helicobacter Pylori*.

Eficacia	Número de pacientes	Porcentaje (95% intervalo de confianza)
Intention-to-treat	180/200	90 (86-94)
Pre-protocol	175/192	91.1 (87-95)

Tabla 5

Eficacia de la combinación amoxicilina, levofloxacin y bismuto como segunda línea de tratamiento erradicador para *H. Pylori*.

Tratamiento de cuarta línea

Tras tres fracasos de tratamiento se recomienda persistir en el tratamiento de la infección sólo en pacientes con indicación muy clara - úlcera, especialmente con hemorragia, o linfoma MALT, por ejemplo- o en pacientes que realmente estén altamente motivados para hacer un cuarto tratamiento después de una información adecuada. Se debe evaluar muy cuidadosamente tanto la adherencia a tratamientos previos como la adherencia esperada a un nuevo tratamiento. Muchos de los pacientes con tres fracasos (y más con las terapias altamente efectivas que se recomiendan actualmente) presentarán problemas de adherencia al tratamiento.

Si finalmente se acuerda con el paciente un cuarto tratamiento y consideramos que la probabilidad de una buena adherencia es alta, la pauta recomendada incluye IBP, amoxicilina, rifabutina y bismuto. Rifabutina es un análogo de la rifampicina, con baja tasa de resistencias y cuyo

principal efecto adverso es la mielotoxicidad, que suele ser autolimitada tras la finalización del tratamiento. En la **tabla 6** se presentan los estudios en los que se ha usado rifabutina como terapia de rescate³¹.

En caso de que el clínico tenga dudas o no se encuentre cómodo con el tratamiento de rescate, debe plantearse enviar estos pacientes para evaluación a un centro especializado.

Tratamientos en alergia a penicilina

En los pacientes alérgicos a la penicilina, se desaconseja emplear como primera línea una combinación triple con IBP, claritromicina y metronidazol. El tratamiento de elección es cuádruple con bismuto (clásica o BMT tres-en-uno) con efectividad de hasta el 91% (**Tabla 7**).

Autor	Año	País	Fármaco y dosis	Duración de tratamiento (días)	Número de pacientes	Número de tratamientos previos fallidos	Tipos de tratamientos previos	% de erradicación
Bock et al ^a	2000	Alemania	Rifabutin 150 mg/12 h	7	2	3		100
			Amoxiclin 12/12 h					
			Lansoprazole 30 mg/12 h					
Candueci et al ^b	2001	Italia	Rifabutin 300 mg/24 h	10	10	≥3	-	70
			Amoniclin 18/12 h					
Gisbert et al	2008	España	Rifabutin 150 mg/12 h	10-14	7	3	① PPI + C + A	71
			Amoxiclin 12/12 h				② Q, RBC + T + M	
			Omeprazole 20 mg/12 h				③ O + A + L	
Miehile et al ^c	2008	Alemania	Rifabutin 300 mg/24 h	7	17	3	PPI + A, PPI + C	69
			Movifloxacin 400 mg/24 h				PPI + C + A, PPI + C + M, Q,	
			Esomeprazole 40 mg/24 h				PPI + A + L	
Miehike et al ^c	2008	Alemania	Rifabutin 300 mg/24 h	7	10	≥4	PPI + A, PPI + C	89
			Monifloxacin 400 mg/24 h				PPI + C + A, PPI + C + M, Q,	
			Esomeprazole 40 mg/24 h				PPI + A + L	
Peri et al	2000	Italia	Rifabutin 200 mg/24 h	7	16	≥3	① PPI + C + A	56
			Amoxiclin 18/12 h				② PPI + C + A, PPI + C + M, PPI + C + T	
			Pantoprazole 40 mg/12 h				(3/4) PPI + A, PPI + C + M, PPI + A + T, PPI + C + T. RBC + A + T, RBC + C, Q	
Van der Poorten et al ^d	2007	Australia	Rifabutin 150 mg/12 h	10	31	≥3	① C -containing tx	62
			Amoniclin 18/12 h				② Q (42% of the cases)	
			PP h				③ Others	
Van Zanten et al ^{e*}	2010	Canada	Rifabutin 200 mg/24 h	7	2	3	① PPI + C + A, Q	50
			Amoxiclin 12/12 h				② PPI + A, PPI + C + M	
			PAZ h				③ PPI + C + A	

Tabla 6

Terapias erradicadoras para *H. Pylori* que contienen rifabutina en pacientes en los que se han realizado al menos tres tratamientos erradicadores fallidos.

Como tratamiento de rescate, se podrían usar dos terapias que muestran una eficacia similar: tras el fracaso de una terapia triple se puede usar la terapia cuádruple con bismuto (78%); mientras que si ha fracasado un primer tratamiento con terapia cuádruple con bismuto la alternativa de rescate sería una terapia cuádruple con IBP, levofloxacino, claritromicina y bismuto².

Otros aspectos del tratamiento

a) En este momento el cultivo no tiene un papel relevante en el manejo de la infección en la práctica clínica. No se ha demostrado que sea superior a la asociación de terapias empíricas altamente eficaces como las actualmente recomendadas. Además, recientemente se ha comunicado que las resistencias en adultos naïve mantiene una tendencia lineal estable para todos los antibióticos usados habitualmente³².

b) Existen pocos estudios controlados que hayan evaluado la utilidad de los probióticos como coadyuvantes a los efectos secundarios de las terapias cuádruples, por tanto, en la actualidad no se recomienda su utilización sistemática en la práctica clínica³³.

c) Se debe advertir al paciente de los posibles efectos secundarios del tratamiento, ya que son frecuentes con todos los regímenes erradicadores, oscilando entre el 15% y el 35% en series amplias. Habitualmente son leves y de duración limitada, por lo que no suelen ser relevantes en el cumplimiento³⁴.

Primer tratamiento	Uso, n (%)	mITT, n/N (%)	95% CI	PP, n/N (%)	95% CI	Cumplimiento, n/N (%)	Eventos adversos, n/N (%)
PPI + C + M ^o	285 (48)	158/228 (69)	63-75	157/227 (98)	63-75	231/236 (98)	55/243 (23)
PPI + C + L	54 (9.2)	40/50 (80)	68-92	40/49 (82)	70-93	51/52 (98)	10/52 (19)
PPI + B + T + M ^o	250 (42)	207/228 (91)	87-95	203/221 (92)	88-96	224/234 (96)	68/233 (29)

Abreviaturas: B, bismuto; C, claritromicina; IC: intervalo de confianza; L, levofloxacina; M, metronidazol; protocolo; mITT, intención de tratar modificada; PP, por protocolo; PPI, inhibidor de la bomba de protones; T, tetraciclina.

PPI+B+T+M: cuádruple de bismuto clásico o *Pylera*^{*}.

*Las comparaciones estadísticas de la prueba de chi-cuadrado se realizaron con los tratamientos de primera línea prescritos con mayor frecuencia, y las diferencias entre los tratamientos fueron estadísticamente significativas. (P < 001).

Tabla 7

Primera línea de tratamiento para la erradicación de *H. Pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina en el "Registro europeo de manejo de *H. Pylori*".

Bibliografía

1. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 2015; 64:1353-1367. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252.
2. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. V Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2021; Oct 7:S0210-5705(21)00229-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2021.07.011. Epub ahead of print. PMID: 34629204.
3. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Spanish Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection treatment. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39:697-721. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003
4. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66:6-30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
5. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology* 2016; 151:51-69.e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.006
6. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112:212-239. DOI: 10.1038/ajg.2016.563
7. Sánchez-Delgado J, García-Iglesias P, Titó L, Puig I, Planella M, Gené E, et al. Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. Position paper from the Catalan Society of Digestology. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:272-280. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.12.009
8. Gisbert JP, Alcedo J, Amador J, Bujanda L, Calvet X, Castro-Fernández M, et al. Guía de práctica clínica. V Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Esp Enferm Dig* 2021; 113:740-764. DOI: 10.17235/reed.2021.8358/2021. DOI: 10.17235/reed.2021.8358/202
9. Molina-Infante J, Gisbert JP. Update on the efficacy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection and clarithromycin resistance rates in Spain (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:375-381. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2013.02.006
10. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter Pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59:1143-1153. DOI: 1136/gut.2009.192757
11. Nyssen OP, Bordin DS, Tepes B, Pérez-Aisa A, Vaira D, Caldas M, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg): Análisis intermedio de los tratamientos de primera línea (21.500 pacientes). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:195
12. Nyssen OP, Vaira D, Pérez Aisa A, Tepes B, Stanislavovich D, Lerang F, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg): Análisis intermedio de los tratamientos de segunda línea (5.000 pacientes). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:185
13. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U, Klotz U, Meineke I, Seufferlein T, et al. Relative potency of proton-pump inhibitors—comparison of effects on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:19-31. DOI: 10.1007/s00228-008-0576-5
14. Bujanda L, Nyssen OP, Cosme D, Bordin DS, Tepes B, Pérez-Aisa A, et al. Influencia de la Resistencia de *H. pylori* a Claritromicina sobre la eficacia del tratamiento erradicador en el Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:186
15. Bujanda L, Nyssen OP, Cosme D, Bordin DS, Tepes B, Pérez-Aisa A, et al. Resistencias antibióticas de *H. Pylori*: Datos del Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:179
16. Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodríguez-Téllez M, Pérez-Aisa A, Balboa A, et al. Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:581-589. DOI: 10.1111/apt.13069
17. Molina-Infante, Javier; Gisbert, Javier P. Actualización de la eficacia de la terapia triple para la infección por *Helicobacter pylori* y de la resistencia a claritromicina en España (2007-2012). *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:375-381. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2013.02.006
18. Caldas M, Fernández N, Castro M, Bujanda L, Lucendo AJ, Huguet JM, et al. Eficacia en primera línea de erradicación de *Helicobacter pylori*: Subanálisis de los datos españoles del Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:193
19. McNicholl AG, Bordin DS, Lucendo A, Fadeenko G, Castro-Fernández M, Voynovan I, et al. Combination of bismuth and Standard Triple Therapy Eradicates *Helicobacter pylori* Infection in More than 90% of Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18:89-98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048.

20. Nyssen OP, McNicholl AG, Gisbert JP. Metaanálisis de la eficacia de terapia cuádruple con Pylera® para la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41 Especial:23.
21. Castro M, Romero T, Keco A, Pabón M, Lamas E, Llorca R, et al. Compliance, adverse and effectiveness of first line bismuth-containing quadruple treatment (Pylera®) to eradicate *Helicobacter pylori* infection in 200 patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111:467-470. DOI: 10.17235/reed.2019.5950/2018
22. Gómez BJ, Castro L, Argüelles F, Castro C, Caunedo A, Romero M. A real life study of *Helicobacter Pylori* eradication with bismuth quadruple therapy in naïve and previously treated patients. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109:552-558. DOI: 10.17235/reed.2017.4809/2016
23. Pérez-Arellano E, Rodríguez-García MI, Galera AB, De la Morena-Madrigal E. Eradication of *Helicobacter pylori* infection with a new bismuth-based quadruple therapy in clinical practice. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41:145-152. DOI: 10.1016/j-gastrohep.2017.08.005
24. Nyssen OP, Pérez-Aisa A, Vaira D, Tepes B, Caldas M, Bujanda L, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). Eficacia del tratamiento con Pylera® en 2.326 pacientes. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43 Especial:165
25. Santos-Fernández J, Torres-Yuste R, Cimavilla-Román M, De Benito-Sanz M, Busto-Bea V, Herrero-Quirós C, et al. Eradicación de *Helicobacter pylori* mediante la terapia cuádruple con administración de Pylera® en pauta cada 8 horas y esomeprazol. Estudio piloto. *Gastroenterol Hepatol* 2017; 40:231.
26. Nyssen OP, Gómez-Rodríguez BJ, Barrio J, Castro-Fernández M, Mego M, Pérez-Aisa A, et al. Terapia cuádruple con bismuto en cápsula única (Pylera®): ¿3 o 4 veces al día? Subanálisis de los datos españoles del Registro europeo (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:190
27. Olmedo L, Azagra R, Aguye A, Pascual M, Calvet X, Gené M. High Effectiveness of a 14-Day Concomitant Therapy for *Helicobacter pylori* Treatment in Primary Care. An Observational Multicenter Study. *J Clin Med* 2020; 9:2410-2417 doi: 10.3390/jcm9082410
28. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41:768-775. DOI: 10.1111/apt.13128
29. Nyssen OP, Pérez-Aisa A, Rodrigo L, Castro M, Mata P, Ortuño J, et al. Bismuth quadruple regimen with tetracycline or doxycycline versus three-in-one single capsule as third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection: Spanish data of the European *Helicobacter pylori* Registry (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2020;00:e12722. DOI: 10.1111/hel.12722
30. Burgos-Santamaría D, Nyssen OP, Vaira D, Niv Y, Tepes B, Fiorini G, et al. Registro europeo sobre el tratamiento de *H. pylori* (Hp-EuReg). Análisis de 1.782 tratamientos de rescate empíricos de tercera, cuarta, quinta y sexta línea. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:180
31. Gisbert JP, Castro-Fernández M, Pérez-Aisa A, Cosme A, Molina-Infante J, Rodrigo L, et al. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:941-947. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05053.x
32. Bujanda L, Nyssen OP, Cosme A, Stanislavovich D, Tepes B, Pérez-Aisa A, et al. Tendencia de las resistencias de *Helicobacter pylori* en pacientes naïve en los últimos 6 años en el Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuReg). *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:3
33. Fernández P, Moreno C, Valdés T, Gómez BJ. "Protocolo Bismugas": estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, sobre la utilidad del probiótico *Lactobacillus reuteri* en la terapia de erradicación cuádruple con bismuto de la infección por *Helicobacter pylori* en la práctica clínica habitual. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112 (Supl.1):61-81
34. Nyssen OP, Kupcinkas L, Tepes B, Shvets O, Bordin D, Leja M, et al. Registro europeo del manejo de *H. pylori* (Hp-EuRrg): Análisis de la seguridad de los tratamientos en más de 20.000 pacientes. *Gastroenterol Hepatol* 2020; 43 Especial:3

COLANGIOCARCINOMA: UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA ACTUAL.

Cholangiocarcinoma: a current literature review.

Pérez Ramírez A, Ruz Zafra P, Pérez Estrada C, Sánchez Torrijos Y
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCÍO. SEVILLA.

Resumen

El colangiocarcinoma incluye un grupo muy heterogéneo de neoplasias que pueden surgir de cualquier punto del sistema biliar. Según el punto del árbol biliar donde se originen se pueden clasificar en intrahepático, perihiliar y distal. Generalmente presentan un mal pronóstico y la mayoría se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad. Su incidencia a nivel mundial es variable según la prevalencia de sus diferentes factores de riesgo así como el subtipo de colangiocarcinoma.

Para el diagnóstico existen distintas pruebas de imagen como la ecografía, ecografía con contraste, tomografía computerizada y resonancia magnética, siendo esta última la técnica gold standard en los últimos años. La biopsia representa el pilar fundamental en el diagnóstico, sin embargo, ésta no siempre es posible ni imprescindible. Para la estadificación se utiliza el sistema TNM, existiendo clasificaciones independientes para cada subtipo.

La resección quirúrgica es la única opción potencialmente curativa, sin embargo, un alto porcentaje de pacientes se diagnostica en etapas avanzadas de la enfermedad, cuando el tumor es ya irreseccable y la única opción disponible es la quimioterapia paliativa. Tras la cirugía, se recomienda tratamiento quimioterápico adyuvante dado el alto riesgo de recidiva. Se encuentran en marcha ensayos clínicos de inmunoterapia, basada en el perfil genético de cada tipo de colangiocarcinoma, de los que se esperan resultados prometedores.

El trasplante hepático es una opción terapéutica que actualmente solo se considera en el subtipo perihiliar, como excepción al MELD.

Palabras clave: colangiocarcinoma, vía biliar, neoplasia, hígado, trasplante hepático.



Alberto Pérez Ramírez
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.
albertoperez11500@gmail.com

Abstract

Cholangiocarcinoma includes a very heterogeneous group of neoplasms that can arise from any point in the biliary tree. They can be classified as intrahepatic, perihilar, and distal depending on the side of the biliary tree where they appear. They generally have a poor prognosis and most of them are diagnosed in advanced stages of the disease. The worldwide incidence is variable according to the prevalence of its different risk factors as well as the cholangiocarcinoma subtype.

For diagnosis, there are different imaging tests such as ultrasound, contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging, which has turned into the gold standard technique in recent years. The biopsy represents a fundamental key in the diagnosis, however, this is not always possible or essential. For staging, the TNM system is used, with independent classifications for each subtype of cholangiocarcinoma.

Surgical resection is the only potentially curative option, however, a high percentage of patients are diagnosed in advanced stages of the disease, when the tumor is already unresectable and the only option available is palliative chemotherapy. After surgery, adjuvant chemotherapy treatment is recommended as it has a high risk of recurrence. Clinical trials of immunotherapy, based on the genetic profile of each type of CCA, are underway. Promising results are expected.

Liver transplantation is a therapeutic option that is currently only considered in the perihilar subtype, as an exception to MELD.

Keywords: cholangiocarcinoma, bile duct, neoplasm, liver, liver transplant.

Introducción

El colangiocarcinoma (CCA) incluye un grupo muy heterogéneo de neoplasias que pueden surgir de cualquier punto del sistema biliar. Según el punto del árbol biliar donde se originen se pueden clasificar en intrahepáticos (iCCA), perihiliares (pCCA) y distales (dCCA). El pCCA también

es conocido tradicionalmente como tumor de Klatskin. Estos dos últimos pueden clasificarse dentro del término colangiocarcinoma extrahepático (eCCA), aunque su uso está desaconsejado porque engloba dos subtipos con características clínicas, pronóstico y tratamiento diferentes. El CCA representa el segundo tumor maligno más frecuente del hígado (tras el hepatocarcinoma (HCC)) y supone el 3% de todas las neoplasias gastrointestinales. Generalmente presentan un mal pronóstico y la mayoría se diagnostican en etapas avanzadas de la enfermedad cuando el tumor es irreseccable^{1,2}. A pesar de ser una neoplasia ampliamente estudiada, actualmente su diagnóstico y tratamiento sigue siendo un reto para gastroenterólogos, cirujanos y oncólogos.

Epidemiología

La incidencia del CCA es variable en las diferentes partes del mundo debido a la distribución heterogénea de los diferentes factores de riesgo. Así, en regiones asiáticas, ésta se ve influenciada por la infestación por parásitos hepáticos, existiendo una incidencia de CCA por fasciola hepática de hasta 100 casos por 100.000 habitantes en hombres y 40 por 100.000 en mujeres en el norte de Tailandia³. En Occidente, en cambio, no existe un factor de riesgo identificable en la mayoría de pacientes, siendo el colangiocarcinoma una entidad poco frecuente, a excepción de aquellos pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP)^{2,4}. En las últimas décadas se ha producido un incremento progresivo de la incidencia de iCCA, contrariamente a lo que ha sucedido con la incidencia de eCCA, que ha ido en descenso⁵.

A pesar del mayor conocimiento de la enfermedad y la aparición de nuevas opciones terapéuticas las tasas globales de mortalidad para iCCA se han incrementado. La tasa de mortalidad estandarizada por edad se ha reportado en 1-2 por 100000 en la mayoría de países. La mortalidad general es mayor en varones, personas de mayor edad y de países orientales^{4,6}.

Factores de riesgo

En los países occidentales la CEP representa el factor de riesgo más importante para CCA, dada la baja incidencia de infecciones parasitarias. Se han descrito varios factores de riesgo, algunos relacionados con los 3 tipos de CCA y otros específicos de cada uno. Así, los trastornos congénitos de los conductos biliares (p.e. quiste de colédoco, enfermedad

de Caroli) se han relacionado con sendos subtipos (aunque predomina el eCCA); la cirrosis, la enfermedad hepática grasa no alcohólica y hepatitis virales se han vinculado al iCCA; y la litiasis biliar se ha relacionado con mayor frecuencia con el pCCA y dCCA⁵. A pesar de la existencia de múltiples factores de riesgo, en la mitad de los casos de CCA no existe un factor de riesgo identificable⁵.

En la **tabla 1** se exponen los diferentes factores de riesgo descritos para CCA y el subtipo más frecuentemente implicado^{2,5,7}. Todos estos factores de riesgo comparten, como mecanismo patogénico, la inflamación crónica del árbol biliar, estasis biliar y aumento de la susceptibilidad a la carcinogénesis.

Anatomía

El árbol biliar se extiende desde los canales de Hering hasta el conducto hepático común que tras la desembocadura del conducto cístico forma el colédoco. Los conductos biliares intrahepáticos, proximales a la confluencia del conducto hepático izquierdo y derecho, se subclasifican en conductos biliares intrahepáticos grandes y pequeños. Los grandes (diámetro > 300 µm) consisten en los conductos hepáticos derecho e izquierdo y los conductos segmentarios y están formados por un epitelio columnar. Los conductos intrahepáticos pequeños comienzan a nivel de los canales de Hering y están revestidos por epitelio biliar y hepatocitos. Se continúan con los ductulos biliares o colangiolas (<20 µm), recubiertos por colangiocitos. La unión de éstos forma los ductos interlobulares (20-100 µm) que se revisten de un epitelio cúbico, que se fusionan y dan lugar a ductos septales y segmentarios, formados por células columnares. Embriológicamente los conductos intrahepáticos grandes se forman a partir de la porción caudal del divertículo hepático y los pequeños de los hepatoblastos¹.

Clasificación

La subclasificación del CCA depende del nivel del árbol biliar donde se desarrolle. El iCCA se produce proximalmente a los conductos biliares de segundo orden, el pCCA se localiza entre éstos y la inserción del conducto cístico en el conducto hepático común y el dCCA se limita al conducto colédoco. El subtipo menos frecuente es el iCCA con el 6-10% de los casos, mientras que el pCCA es el más frecuente con el 60% de los mismos^{1,2,4}. En la **Figura 1** podemos encontrar más detalles sobre la subclasificación.

Factor de riesgo	Subtipo*
GENERAL	
Edad >65 años	**
Diabetes Mellitus	ICCA
ENFERMEDADES INFLAMATORIAS	
Colangitis esclerosante primaria	ECCA
Litiasis intrahepática	ICCA
Litiasis bilio-entérica	eCCA
Colelitiasis	eCCA
Pancreatitis crónica	eCCA
Anastomosis bilio-entérica	**
Cirrosis hepática	ICCA
Esteatosis hepática metabólica	ICCA
Hemocromatosis	ICCA
Enfermedad inflamatoria intestinal	ICCA
INFECCIONES	
Opisthorchis viverrini (fasciolas hepáticas)	ICCA
Clonorchis sinensis (fasciolas hepáticas)	ICCA
Hepatitis B y C	ICCA
Infección VIH	**
FÁRMACOS Y TOXINAS	
Alcohol	ICCA
Tabaco	eCCA
Productos químicos: Thorotrast, cloruro de polivinilo, dioxina, nitrosaminas, asbesto	**
Anticonceptivos orales, isoniazida	**
CONGÉNITOS	
Quiste de colédoco	eCCA
Enfermedad de Caroli	eCCA
Fibrosis hepática congénita	**

Tabla 1

Factores de riesgo de CCA y subtipo implicado con mayor frecuencia^{2,5,7}. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. eCCA: colangiocarcinoma extrahepático. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana. *Datos obtenidos a partir de metaanálisis. **Sin datos disponibles sobre el predominio de un subtipo.

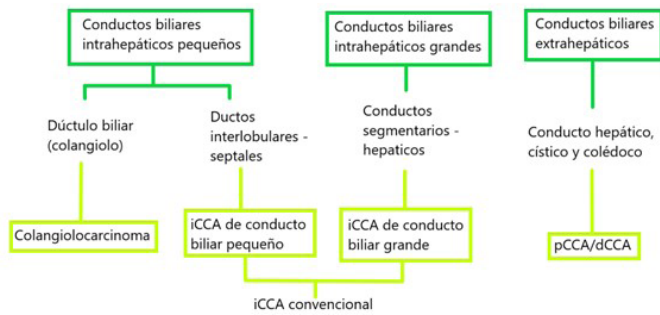


Figura 1

Subtipos de CCA y su origen anatómico². CCA: colangiocarcinoma. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. pCCA: colangiocarcinoma perihiliar. dCCA: colangiocarcinoma distal.

Clínica y diagnóstico

Dado que el CCA suele ser asintomático en etapas iniciales, el diagnóstico suele realizarse en etapas avanzadas de la enfermedad. En los pCCA y dCCA la forma de presentación más frecuente es la ictericia debido a la obstrucción del árbol biliar, que suele ser en estadios más iniciales que en el intrahepático⁸. En los iCCA la ictericia es menos frecuente y si se presenta suele ser por enfermedad avanzada. Pueden darse otros síntomas de enfermedad avanzada como astenia, pérdida de peso, dolor abdominal, malestar, anorexia y prurito. Puede manifestarse como una colangitis aguda en casos de obstrucción biliar completa⁴. Igualmente, en los pCCA puede palparse la vesícula biliar. Se puede producir una hepatomegalia e hipertensión portal como consecuencia de la invasión vascular².

Los iCCA se diagnostican de forma incidental en el 25% de los casos, a lo cual contribuye la vigilancia ecográfica del HCC en los pacientes con cirrosis hepática. Desafortunadamente la mayoría de los casos de iCCA ocurre en ausencia de un factor de riesgo identificable que pudiera aumentar nuestra sospecha y adelantar el diagnóstico^{2,4}.

Para el diagnóstico existen distintas pruebas de imagen como la ecografía, ecografía con contraste (CEUS), tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM).

La TC multifásica con contraste supone la principal prueba de imagen para el diagnóstico y estadificación. Es el método estándar para la evaluación preoperatoria,

caracterizando el tumor, su relación con estructuras vecinas y la presencia de metástasis abdominales y/o torácicas. Cuando el CCA ocurre en el contexto de un hígado cirrótico, es imprescindible hacer el diagnóstico diferencial con el HCC, lo cual resulta sencillo en lesiones grandes (mayores de 3 cm), ya que patrón vascular es diferente; sin embargo, en lesiones de menor tamaño puede resultar complicado y precisar una confirmación histológica².

La RM muestra una rentabilidad similar a la TC y parece haberse convertido en la técnica gold standard para el diagnóstico en los últimos años. La RM puede dar una mejor evaluación de la masa tumoral, mientras que la TC aporta una mejor evaluación de la invasión vascular². La RM, además, incorpora secuencias que permiten obtener imágenes específicas de la vía biliar (colangiopancreatografía por resonancia magnética – CPRM) que son fundamentales para la estadificación⁸.

La biopsia sigue siendo el pilar para la confirmación diagnóstica; no obstante, las guías no recomiendan su realización si el paciente presenta un tumor resecable, debido al potencial riesgo teórico de siembra tumoral mediante, aunque esta afirmación carece de pruebas que la respalden⁷. De hecho, hay estudios retrospectivos que no vieron diferencia en la frecuencia de metástasis peritoneales entre los que se sometieron a biopsia y los que no⁹.

En cuanto a marcadores serológicos, el CA 19.9 es el más utilizado en el diagnóstico y seguimiento del CCA. A pesar de tener una baja especificidad ya que se puede alterar en casos de obstrucción biliar y cáncer de páncreas, niveles elevados de este marcador (>1000 U/ml) se asocian con peor pronóstico y pueden indicar enfermedad metastásica¹⁰.

Estadificación

Para la estadificación del CCA se utiliza el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer, existiendo clasificaciones independientes para el iCCA, pCCA y dCCA¹¹. Proporciona una clasificación clínicamente significativa que se relaciona con el pronóstico. Sin embargo, presenta algunas limitaciones, como la ausencia de factores pronósticos importantes como el estado funcional del paciente o el grado de deterioro de la función hepática. En este sentido se están proponiendo otros sistemas de estadificación que sí tienen en cuenta otras variables clínicas y analíticas¹². En la **tabla 2** se presenta la última clasificación TNM (8ª edición)¹³.

Cabe mencionar una clasificación especial, utilizada en el pCCA para determinar la extensión proximal sobre el árbol biliar: la clasificación de Bismuth-Corlette (Figura 2)¹⁴. Proporciona la primera evaluación preoperatoria de la resecabilidad quirúrgica, así como la magnitud de la resección que será necesaria abarcar. No obstante, no aporta información sobre la invasión vascular y la presencia de metástasis, por lo que la decisión de la cirugía no puede ser basada únicamente en ella⁷. De hecho, los estudios afirman que esta clasificación tiene una baja precisión en la evaluación preoperatoria y carece de valor pronóstico¹⁵.

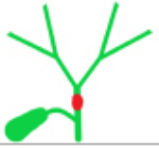

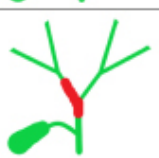
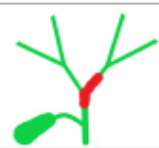
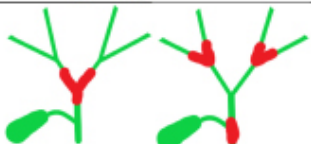
Tipo	
I	 <p>Por debajo de la confluencia de los conductos hepáticos izquierdo y derecho</p>
II	 <p>Alcanza la confluencia, pero no afecta los conductos hepáticos izquierdo o derecho</p>
IIIa	 <p>Afecta al conducto hepático común y el conducto hepático derecho</p>
IIIb	 <p>Afecta al conducto hepático común y al conducto hepático izquierdo</p>
IV	 <p>Afectación de la confluencia y de los conductos hepáticos derecho e izquierdo; afectación segmentaria intrahepática bilateral o multicéntrica.</p>

Figura 2

Clasificación de Bismuth-Corlette de tumores pCCA¹⁴. pCCA: Colangiocarcinoma perihiliar.

Tratamiento

La resección quirúrgica es la única opción potencialmente curativa, sin embargo un alto porcentaje de pacientes presenta etapas avanzadas de la enfermedad al diagnóstico (70-85%), cuando el tumor ya es irreseccable y la única opción disponible es el tratamiento paliativo^{2,16}. Por otro lado, actualmente están en marcha varios ensayos clínicos basados en inmunoterapia y terapia dirigida, basada

en que cada tipo de CCA tiene un perfil genético diferente, de los que se esperan resultados prometedores.

Cirugía

La mayoría de pacientes con iCCA presentan tumores grandes e irreseccables. En tumores de alto riesgo, es decir, tumores multicéntricos, con CA19.9 elevado o sospecha de afectación vascular o peritoneal, se recomienda una laparoscopia diagnóstica que puede detectar enfermedad metastásica oculta, no objetivada en pruebas de imagen^{4,17}.

El objetivo de la cirugía es la resección completa con márgenes libres (R0) y un remanente hepático adecuado. La resección con márgenes afectados (R1) se asocia con mayor tasa de recurrencia y menor supervivencia^{2,4}. La afectación de ganglios linfáticos tiene un valor pronóstico clave. De hecho la mediana de supervivencia de pacientes sometidos a cirugía con ganglios afectados es similar a aquellos que reciben solo quimioterapia, lo cual sugiere el escaso beneficio de la resección quirúrgica en estos pacientes¹⁸.

En los pCCA y dCCA la cirugía también es la única opción curativa. Al igual que en el iCCA la laparoscopia de estadificación puede ayudar a descubrir enfermedad metastásica. Dependiendo de la extensión del tumor, la cirugía del pCCA puede incluir una resección de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos afectados, el hígado ipsilateral asociado, la vesícula biliar y los ganglios linfáticos regionales. En el dCCA la cirugía realizada es una duodenopancreatectomía cefálica de Whipple^{2,4}.

Tradicionalmente los tumores avanzados con afectación bilateral de los conductos hepáticos (Bismuth IV) se han considerado irreseccables. Sin embargo, el avance de las técnicas quirúrgicas ha permitido una mejora de la supervivencia en estos pacientes cuando se someten a cirugía. La reconstrucción de vena porta y arteria hepática se realiza con más frecuencia, sin embargo, su afectación de más de 180° se asocia con mal pronóstico y el mínimo beneficio de la cirugía no supera el riesgo quirúrgico¹⁹.

La obstrucción biliar preoperatoria se relaciona con mayor tasa de disfunción hepática, colangitis y mortalidad. Por ello se prefiere una descompresión biliar preoperatoria mediante CPRE o colangiografía transhepática percutánea²⁰.

El consenso actual es que se requiere drenaje biliar preoperatorio en casos de colangitis concomitante, necesidad

	dCCA	pCCA	iCCA
Tumor primario (T)			
TX	No puede evaluarse el tumor primario	No puede evaluarse el tumor primario	No puede evaluarse el tumor primario
TO	N/A	Sin evidencia de tumor primario	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ/displasia de alto grado	Carcinoma in situ/displasia de alto grado	Carcinoma in situ (tumor intraductal)
T1	El tumor invade la pared de la vía biliar con profundidad <5mm	Tumor confinado a la vía biliar, con extensión hasta la capa muscular o tejido fibroso	-
T1a	-	-	Tumor solitario ≤ 5 cm sin invasión vascular
T1b	-	-	Tumor solitario >5 cm sin invasión vascular
T2	El tumor invade la pared de la vía biliar con una profundidad de 5-12 mm	El tumor invade más allá de la pared del conducto biliar al tejido adiposo circundante o invade el parénquima hepático adyacente	Tumor solitario con invasión vascular intrahepática o tumores múltiples (con o sin invasión vascular)
T2a	-	El tumor invade más allá de la pared del conducto biliar al tejido adiposo circundante	-
T2b	-	El tumor invade el parénquima hepático adyacente	-
T3	El tumor invade la pared de la vía biliar con una profundidad >12 mm	El tumor invade unilateralmente una rama de la vena porta o arteria hepática	El tumor perfora el peritoneo visceral
T4	El tumor afecta al tronco celiaco, la arteria mesentérica superior y/o la arteria hepática común	El tumor invade la vena porta principal, sus ramas bilateralmente, la arteria hepática común; o conductos biliares unilaterales de segundo orden con afectación de la vena porta contralateral o de la arteria hepática	El tumor invade estructuras extrahepáticas por invasión directa.
Ganglios linfáticos regionales (N)			
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
NO	No afectación de ganglios linfáticos regionales	No afectación de ganglios linfáticos regionales	No afectación de ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales	Metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis de 4 o más ganglios linfáticos regionales	Metástasis de 4 o más ganglios linfáticos regionales	-
Metástasis a distancia (M)			
M0	No metástasis a distancia	No metástasis a distancia	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia	Metástasis a distancia

Tabla 2

Clasificación TNM CCA¹³. CCA: colangiocarcinoma. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. pCCA: colangiocarcinoma perihiliar. dCCA: colangiocarcinoma distal.

de terapia neoadyuvante, desnutrición, insuficiencia hepática o renal y necesidad de embolización de la vena porta⁶. Cuando la ictericia es la única indicación, la necesidad de descompresión sigue siendo un tema de debate²¹.

En aquellos casos en los que se prevea que tras la resección el remanente hepático será inferior al 25-30%, dado el alto riesgo de fallo hepático posoperatorio se puede realizar una embolización de la vena porta ipsilateral para producir una hipertrofia del futuro remanente hepático²⁰,

	dCCA	pCCA	iCCA
Estadios pronósticos			
0	Tis, NO, MO	Tis, NO, MO	Tis, NO, MO
I	T1, NO, MO	T1, NO, MO	-
Ia	-	-	T1a, NO, MO
Ib	-	-	T1b, NO, MO
II	T1, NO, MO	T2a-b, NO, MO	
Ila	T1N1/T2N0, MO	-	-
Ilb	T2N1/T3N0/T3N1, M	-	-
IIla	T1-3, N2 MO	T3, NO, MO	T3, NO, MO
IIlb	T4, cualquier N, MO	T4, NO, MO	T4, cualquier N, MO / cualquier T, N1, MO
IIlc	-	Cualquier T, N1, MO	-
IV		-	
IVa	-	Cualquier T, cualquier N, M1	-
IVb	-	Cualquier T, Cualquier N, M1	-

Tabla 2

Clasificación TNM CCA¹³. CCA: colangiocarcinoma. iCCA: colangiocarcinoma intrahepático. pCCA: colangiocarcinoma perihiliar. dCCA: colangiocarcinoma distal.

o, como veremos posteriormente, plantear un trasplante hepático (TH).

Terapia locorregional

La terapia locorregional es una opción a considerar en pacientes con iCCA, no subsidiarios de cirugía²².

Las opciones de terapia locorregional incluyen la ablación por microondas o radiofrecuencia, radioembolización transarterial (TARE) con itrio-90, quimioembolización transarterial hepática (TACE) e infusión intraarterial hepática. TARE es el enfoque más desarrollado, aunque con poca evidencia⁴. La terapia local mediante radiación de haz externo y la braquiterapia de altas dosis guiada por TC también son opciones disponibles^{22,23}.

La falta de estudios controlados y aleatorizados hace que sea difícil establecer conclusiones firmes sobre la eficacia de los diferentes tratamientos; por ellos, se necesitan ensayos aleatorios adicionales para determinar el tratamiento óptimo para el CCA irresecable^{22,24}.

Quimioterapia

La terapia neoadyuvante puede estar indicada, con mayor evidencia en CCA irresecable o limitrofe, para lograr disminuir el estadio tumoral de neoplasias inicialmente irresecables y aumentar la probabilidad de resección R0. Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre la tasa de éxito de la reseabilidad después del tratamiento neoadyuvante, y los resultados varían ampliamente²⁵.

Dados los datos subóptimos de supervivencia tras la cirugía y el alto grado de recurrencia, las guías recomiendan 6 meses de tratamiento con capecitabina como quimioterapia adyuvante tras la resección^{21,26}.

En pacientes con CCA en estadio avanzado no subsidiarios de resección o terapias locales, la quimioterapia con cisplatino y gemcitabina como primera línea es una opción como tratamiento paliativo²⁷. Los datos de seguridad y viabilidad respaldan su uso en pacientes con un buen performance status con ictericia que tienen obstrucción biliar refractaria debido a enfermedad endoluminal²⁸.

Después de la progresión con quimioterapia de primera línea, se puede utilizar FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) como quimioterapia de segunda línea²⁹.

Trasplante hepático

En la actualidad, aunque en las guías se recoge el TH como una opción terapéutica en el CCA, lo cierto es que aún es un tema controvertido, debido a la poca evidencia publicada en cuanto a la supervivencia, por un lado, y a la escasez de donantes, por otro. Todo ello conlleva que se plantee en casos seleccionados, y sea discutido en los comités de trasplante de forma individualizada³⁰.

Como ya se ha dicho en apartados anteriores, el tratamiento más adecuado del CCA es la resección completa del tumor (asociado o no a terapia sistémica), por lo que, cuando esta opción no es factible, la supervivencia a corto plazo se ve fuertemente limitada. En este contexto surge el TH como opción terapéutica, dado que permitiría resecciones completas, que de otra manera serían inviables³¹. Además, en estudios donde se analiza el riesgo de recurrencia y supervivencia en caso de TH con CCA incidental en el explante de pequeño tamaño (< 2 cm), se objetivan cifras similares a pacientes sometidos a trasplante por HCC³².

Colangiocarcinoma hiliar

Hasta el año 2000 los resultados publicados eran desalentadores, con supervivencias en torno al 20% a los 5 años³³, considerando, consecuentemente, al CCA una contraindicación para el trasplante. Posteriormente, tras el desarrollo del protocolo de la clínica Mayo³⁴, consistente en tratamiento neoadyuvante con radioterapia externa (4.500 cGy), quimioterapia con 5-fluorouracilo (500 mg/m²) durante 3 días y radioterapia interna (2.000-3.000 cGy), siguiendo con capecitabina hasta el trasplante, con laparotomía exploradora tras 2 meses de la radioterapia sin evidencia de diseminación metastásica, se publicaron varios estudios donde mejoraban las tasas de supervivencia y recurrencia tumoral en colangiocarcinoma hiliar. Así, en los resultados publicados con dicho protocolo en el año 2006, de los 106 pacientes incluidos inicialmente, 94 se realizaron una laparotomía exploradora (11 pacientes fueron excluidos por diseminación peritoneal antes de completar la terapia neoadyuvante), y de éstos, en 18 hubo diseminación en la misma, lo que contraindicaba el trasplante. De los 65 trasplantados, la supervivencia a los 5 años fue del 76%, con recurrencia en el 17%³⁵. En estudios publicados posteriormente con mayor tamaño muestral, la supervivencia fue del 65% a los 5 años³⁶. De hecho, el

protocolo de la clínica Mayo se ha convertido en el standard of care para el TH en paciente con pCCA³⁷. También, Sudan et al, publicaron buenos resultados en cuanto a supervivencia tras 7,5 años de seguimiento (45%) en pCCA irresecable, con un protocolo basado en braquiterapia y 5-fluorouracilo previo al trasplante³⁸.

A pesar de los buenos resultados obtenidos con quimioterapia neoadyuvante, existe aún controversia sobre su uso previo al trasplante. De hecho, en un estudio publicado en 2016 por Mantel et al, demostraron la importancia de la selección de pacientes antes del trasplante en lugar del tratamiento neoadyuvante universal, obteniendo resultados similares en cuanto a supervivencia³⁹; sin embargo, estos resultados no se confirmaron posteriormente⁴⁰ de tal manera que, al comparar ambas estrategias, la supervivencia a 5 años fue superior en el grupo de quimioterapia neoadyuvante (64%) con respecto al grupo en el que se realizó únicamente TH (18%).

En otros estudios más recientes quisieron conocer posibles factores de riesgo de recurrencia, ya que la causa más común de muerte después del TH en pacientes con CCA es la recurrencia del tumor, lo que además se ve reforzado con la necesidad de inmunosupresión post-TH⁴¹. Así, en el estudio realizado por Darwish et al⁴², donde se incluyeron pacientes con pCCA en etapa temprana después de quimiorradioterapia neoadyuvante, se objetivó una tasa de recurrencia post-trasplante del 20% a los 23 meses de media; además, tras valorar posibles factores de riesgo de la misma, únicamente el CA 19.9 elevado (≥ 500 U/ml) (HR 1,8; $p = 0,01$), tumor residual en el explante (HR 9,8; $p < 0,001$) e infiltración de la vena porta (HR 3,3; $p = 0,007$) mostraron asociación de riesgo en el análisis multivariante (CEP, edad, antecedente de colecistectomía y el tiempo en lista de espera no fueron predictores independientes).

Actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico (NCT02232932), que evalúa la supervivencia a 5 años de la terapia neoadyuvante + TH frente a la resección del conducto biliar hepático y extrahepático para el pCCA "resecable".

Inclusión en lista de trasplante hepático

Para incluir a un paciente con pCCA en lista de trasplante hepático como excepción al MELD, éste debe ser irresecable, bien porque se trate de un tumor localmente avanzado con invasión vascular y/o biliar extensa que impida la resección completa, o porque presente una reserva funcional hepática limitada, debido a una enfermedad hepática subyacente.

Además, el tumor debe ser único y menor de 3 cm de diámetro, sin evidencia de metástasis intra o extrahepática. Estos pacientes deben ser tratados con terapia neoadyuvante en un centro con protocolo aprobado previo a su inclusión, de acuerdo con los protocolos comentados previamente⁴³.

Otra opción a tener en cuenta, es el trasplante de donante vivo, que resultaría una oportunidad para el paciente, dadas las limitaciones de su inclusión en lista y la escasez de donantes^{41,44}.

Colangiocarcinoma intrahepático

Los estudios iniciales que evaluaron el trasplante hepático en el iCCA estaban basados en hallazgos casuales en el explante hepático en pacientes que se trasplantaban por otro motivo, ya que, históricamente, el iCCA y el HCC-iCCA se ha considerado una contraindicación para el mismo. Así, Sapisochin et al⁴⁵ compararon de forma retrospectiva la supervivencia a 1,3 y 5 años tras trasplante hepático, con 93 %, 84 % y 65 % en el grupo de iCCA menor de 2 cm versus 79 %, 50 % y 45 % en el grupo de iCCA mayor de 2 cm, respectivamente ($p = 0,02$). Posteriormente, basados en estos resultados preliminares, en otro estudio publicado en 2018⁴⁶ se evaluaron los resultados post-TH en pacientes que, de forma retrospectiva, inicialmente habían sido diagnosticados de HCC y posteriormente se objetivó que tenían ICC o HCC-CCA en el explante. Se incluyeron 618 pacientes, de los que 44 presentaron CCA. La supervivencia global a 1 y 5 años para el CCA menor de 2 cm frente al HCC que cumplía criterios de Milán fue del 63,6 % frente al 90,0 % y del 63,6 % frente al 70,3 %, respectivamente ($p = 0,25$). La recurrencia global fue del 33,3 % para el CCA menor de 2 cm frente al 11 % para el HCC.

En cuanto al iCCA avanzado (mayor de 2 cm), algunos autores quisieron demostrar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante basándose en los resultados del pCCA. Así, en el estudio realizado por Lunsford et al⁴⁷, los pacientes fueron tratados con quimioterapia basada en gemcitabina, como gemcitabina-cisplatino o gemcitabina-capecitabina, con un mínimo de 6 meses de respuesta radiológica o estabilidad, previo a su inclusión en lista. El tamaño muestral fue pequeño, de 12 pacientes, siendo la supervivencia global del 100 % al año, 83,3 % a los 3 años y 83,3 % a los 5 años, con una supervivencia libre de recurrencia del 50 % (IC 95 % 11,1-80,4) a los 1, 3, y 5 años. Otros estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral son necesarios para la valoración del trasplante en estos pacientes.

Así, y a diferencia del pCCA, el iCCA no se considera actualmente una excepción al MELD⁴³, y no existe un protocolo de actuación estandarizado.

Terapias dirigidas e inmunoterapia

Cada tipo de CCA tiene un perfil genético diferente. En el momento actual existe muchos ensayos clínicos en marcha que evalúan diferentes agentes en diferentes líneas de tratamiento basados en el perfil genético del tumor. Los iCCA pueden presentar mutaciones de IDH1 e IDH2, que codifican la enzima isocitrato deshidrogenasa. También pueden portar alteraciones genéticas en los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), mutaciones BAP1 y otras. Existen resultados prometedores en ensayos clínicos que evalúan la respuesta a inhibidores IDH y FGFR en CCA^{2,4}. Es el caso del ivosedinib (inhibidor de la IDH1 mutada) que fue capaz de incrementar significativamente la supervivencia libre de progresión comparado con placebo⁴⁸. Por su parte, Pemigatinib (un inhibidor selectivo de FGFR1-3) recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de adultos con CCA previamente tratado, irreseccable, localmente avanzado o metastásico con fusiones o reordenamientos del gen FGFR2⁴⁹. Otros inhibidores de FGFR2 bajo investigación en ensayos clínicos en curso incluyen derazantinib y futibatinib. Igualmente, se ha estudiado la eficacia de la combinación de dabrafenib (inhibidor BRAF) y trametinib (inhibidor MEK) en CCA con mutaciones BRAFV600E con resultados prometedores⁵⁰. Un anticuerpo HER2, zanidatamab ha arrojado tasas de respuesta alentadoras⁵¹.

Por último se están llevando a cabo otros ensayos clínicos con inhibidores check-point como pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab con una eficacia modesta por el momento⁴.

Como conclusión, el CCA en un grupo heterogéneo de tumores cuyo abordaje supone al día de hoy un gran desafío, dado que se sigue diagnosticando en estadios muy avanzados de la enfermedad y la pobre respuesta a los tratamientos disponibles. Nuevos estudios sobre las herramientas diagnósticas y terapéuticas son necesarios para mejorar el pronóstico de estas neoplasias.

Bibliografía

1. Vij M, Puri Y, Rammohan A, G G, Rajalingam R, Kaliamoorthy I, et al. Pathological, molecular, and clinical characteristics of cholangiocarcinoma: A comprehensive review. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2022 Mar 15;14(3):607–27.
2. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, Carpino G, Boulter L, Gaudio E, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020.
3. Sithithaworn P, Yongvanit P, Duengngai K, Kiatsopit N, Pairojkul C. Roles of liver fluke infection as risk factor for cholangiocarcinoma. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2014 May;21(5):301–8.
4. Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, Khan SA, Loukas A, Sirica AE, et al. Cholangiocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021 Dec 9;7(1):65.
5. Khan SA, Tavolari S, Brandi G. Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver International*. 2019 May 24;39(S1):19–31.
6. Bertuccio P, Malvezzi M, Carioli G, Hashim D, Boffetta P, El-Serag HB, et al. Global trends in mortality from intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019 Jul;71(1):104–14.
7. Banales JM et al., Cardinale V, Carpino G, Marzioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(5):261–80.
8. Mantripragada S, Chawla A. Current Problems in Diagnostic Radiology Cholangiocarcinoma : Part 1 , Pathological and Morphological Subtypes , Spectrum of Imaging Appearances , Prognostic Factors and Staging. *Current Problems in Diagnostic Radiology*. 2022;51(3):351–61.
9. Aveson VG, Ilagan CH, Chou JF, Gönen M, Balachandran VP, Drebin JA, et al. Association between biopsy method and development of peritoneal metastases in perihilar cholangiocarcinoma. *HPB*. 2021 Nov 16;
10. Wang JK, Hu HJ, Shrestha A, Ma WJ, Yang Q, Liu F, et al. Can preoperative and postoperative CA19-9 levels predict survival and early recurrence in patients with resectable hilar cholangiocarcinoma? *Oncotarget*. 2017 Jul 11;8(28):45335–44.
11. Amin M.B., Edge S. SB. *AJCC cancer staging manual*. Springer. 2010;7:97–100.
12. Chaiteerakij R, Harmsen WS, Marrero CR, Aboelsoud MM, Ndzenge A, Kaiya J, et al. A New Clinically Based Staging System for Perihilar Cholangiocarcinoma. *American Journal of Gastroenterology*. 2014 Dec;109(12):1881–90.
13. Forner A, Vidili G, Rengo M, Bujanda L, Ponz-Sarvisé M, Lamarca A. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver International*. 2019;39(S1):98–107.
14. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1975 Feb;140(2):170–8.
15. Paul A, Kaiser GM, Molmenti EP, Schroeder T, Vernadakis S, Oezcelik A, et al. Klatskin tumors and the accuracy of the Bismuth-Corlette classification. *Am Surg*. 2011 Dec;77(12):1695–9.
16. Squires MH, Cloyd JM, Dillhoff M, Schmidt C, Pawlik TM. Challenges of surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018 Jul 3;12(7):671–81.
17. Weber SM, Ribero D, O'Reilly EM, Kokudo N, Miyazaki M, Pawlik TM. Intrahepatic cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. 2015 Aug;17(8):669–80.
18. Kizy S, Altman AM, Marmor S, Wirth K, Ching Hui JY, Tuttle TM, et al. Surgical resection of lymph node positive intrahepatic cholangiocarcinoma may not improve survival. *HPB (Oxford)*. 2019 Feb;21(2):235–41.
19. Ebata T, Mizuno T, Yokoyama Y, Igami T, Sugawara G, Nagino M. Surgical resection for Bismuth type IV perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2018 Jun;105(7):829–38.
20. Sapisochin G, Ivanics T, Subramanian V, Doyle M, Heimbach JK, Hong JC. Multidisciplinary treatment for hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: A review of the general principles. *International Journal of Surgery*. 2020;82:77–81.
21. Manzia TM, Parente A, Lenci I, Sensi B, Milana M, Gazia C, et al. Moving forward in the treatment of cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Oncol*. 2021 Dec;13(12):1939–55.

22. Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A, Benzing C, Haber P, Fehrenbach U, et al. Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma—A Multidisciplinary Approach. *Cancers (Basel)*. 2022 Jan 12;14(2):362.
23. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016 Feb;34(5):460–8.
24. Wacker F, Dewald C. Local and locoregional treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiologe*. 2022 Mar;62(3):247–52.
25. Akateh C, Ejaz AM, Pawlik TM, Cloyd JM. Neoadjuvant treatment strategies for intrahepatic cholangiocarcinoma. *World Journal of Hepatology*. 2020 Oct 27;12(10):693–708.
26. Shroff RT, Kennedy EB, Bachini M, Bekaii-Saab T, Crane C, Edeline J, et al. Adjuvant Therapy for Resected Biliary Tract Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Apr 20;37(12):1015–27.
27. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(14):1273–81.
28. Lamarca A, Benafif S, Ross P, Bridgewater J, Valle JW. Cisplatin and gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer (ABC) and persistent jaundice despite optimal stenting: Effective intervention in patients with luminal disease. *European Journal of Cancer*. 2015 Sep;51(13):1694–703.
29. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2021 May 1;22(5):690–701.
30. Mata M De, Universitario H, Sofia R, Ciberehd CI. TRASPLANTE HEPÁTICO. 2016;39:494–509.
31. Robles Campos R, Marín C, Ramírez P, Bueno FS, Parrilla P. Indicaciones controvertidas de trasplante hepático: Tumores primarios distintos del hepatocarcinoma y metástasis hepáticas. *Medicina Clinica Monografias*. 2007;8(2):8–15.
32. Sapisochin G, de Lope CR, Gastaca M, de Urbina JO, López-Andujar R, Palacios F, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma or mixed hepatocellular-cholangiocarcinoma in patients undergoing liver transplantation: a Spanish matched cohort multicenter study. *Ann Surg [Internet]*. 2014 [cited 2022 Apr 19];259(5):944–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24441817/>
33. Eslam M, Sanyal AJ GJICPanel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.
34. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. Prolonged Disease-Free Survival After Orthotopic Liver Transplantation Plus Adjuvant Chemoradiation for Cholangiocarcinoma. 2000;
35. Heimbach JK, Gores GJ, Haddock MG, Alberts SR, Pedersen R, Kremers W, et al. Predictors of disease recurrence following neoadjuvant chemoradiotherapy and liver transplantation for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *Transplantation*. 2006;82(12):1703–7.
36. Murad SD, Kim WR, Harnois DM, David D, Burton J, Kulik LM, et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology*. 2012;143(1):1–26.
37. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver Transplantation with Neoadjuvant Chemoradiation is More Effective than Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. 2005;242(3):451–61.
38. Sudan D, Deroover A, Chinnakotla S, Fox I, Shaw B, Mccashland T, et al. Radiochemotherapy and Transplantation Allow Long-Term Survival For Nonresectable Hilar Cholangiocarcinoma. *American Journal of Transplantation*. 2002;2:774–9.
39. Mantel HTJ, Westerkamp AC, Adam R, Bennet WF, Seehofer D, Settmacher U, et al. Strict Selection Alone of Patients Undergoing Liver Transplantation for Hilar Cholangiocarcinoma Is Associated with Improved Survival. *PLoS One [Internet]*. 2016 Jun 1;11(6).
40. Ethun CG, Lopez-Aguilar AG, Anderson DJ, Adams AB, Fields RC, Doyle MB, et al. Transplantation Versus Resection for Hilar Cholangiocarcinoma: An Argument for Shifting Treatment Paradigms for Resectable Disease. *Ann Surg [Internet]*. 2018 May 1;267(5):797–805.

41. Sapisochin G, Javle M, Lerut J, Ohtsuka M, Ghobrial M, Hibi T, et al. Liver Transplantation for Cholangiocarcinoma and Mixed Hepatocellular Cholangiocarcinoma: Working Group Report From the ILTS Transplant Oncology Consensus Conference. *Transplantation [Internet]*. 2020;104(6):1125–30.
42. Darwish Murad S, Ray Kim W, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, et al. Predictors of Pretransplant Dropout and Posttransplant Recurrence in Patients With Perihilar Cholangiocarcinoma. 2012;
43. Twohig P, Peeraphatdit TB, Mukherjee S. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *World J Gastrointest Surg [Internet]*. 2022 Jan 27;14(1):1–11.
44. Zamora-Valdes D, Heimbach JK. Liver Transplant for Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am [Internet]*. 2018 Jun 1;47(2):267–80.
45. Sapisochin G, Facciuto M, Rubbia-Brandt L, Marti J, Mehta N, Yao FY, et al. Liver transplantation for “very early” intrahepatic cholangiocarcinoma: International retrospective study supporting a prospective assessment. *Hepatology*. 2016 Oct 1;64(4):1178–88.
46. Lee DD, Croome KP, Musto KR, Melendez J, Tranesh G, Nakhleh R, et al. Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *Liver Transpl [Internet]*. 2018 May 1;24(5):634–44.
47. Lunsford KE, Javle M, Heyne K, Shroff RT, Abdel-Wahab R, Gupta N, et al. Liver transplantation for locally advanced intrahepatic cholangiocarcinoma treated with neoadjuvant therapy: a prospective case-series. *Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]*. 2018 May;3(5):337–48.
48. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020 Jun 1;21(6):796–807. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30157-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30157-1)
49. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020 May 1;21(5):671–84. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30109-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30109-1)
50. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020 Sep 1;21(9):1234–43. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30321-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30321-1)
51. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol [Internet]*. 2021 Sep 1;22(9):1290–300. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00336-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00336-3)

RELACIÓN HELICOBACTER PYLORI CON LA DISPEPSIA Y EL CÁNCER GÁSTRICO

The relationship between Helicobacter pylori with dyspepsia and gastric cancer

Jiménez Contreras S

HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LA VICTORIA. MÁLAGA.

Resumen

La infección gástrica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es muy prevalente, afectando alrededor de un 60% de la población en España. Puede producir patologías muy variadas. La lesión que más frecuentemente produce es la gastritis crónica superficial, permaneciendo asintomáticos el 90% de los pacientes infectados.

A pesar de que la infección por *H. pylori* es más prevalente en los pacientes con dispepsia funcional, la erradicación de la infección sólo consigue la resolución de los síntomas en un 10% de los pacientes dispépticos. Independientemente de este hecho, el diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* es de primera línea en los pacientes con dispepsia funcional.

H. pylori es un carcinógeno tipo 1 según la Organización Mundial de la Salud. La infección por *H. pylori* se relaciona directamente con el adenocarcinoma gástrico (intestinal

o difuso) y sus lesiones precursoras (gastritis atrófica y metaplasia intestinal). La erradicación de la infección disminuye el riesgo de desarrollarlos.

La infección por *H. pylori* también puede inducir linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT). La erradicación es el tratamiento de primera línea en estadios iniciales con buenas tasas de respuesta y supervivencia a largo plazo.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, dispepsia, cáncer gástrico, adenocarcinoma, linfoma gástrico.

Abstract

Gastric infection by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is very prevalent, affecting around 60% of the population in Spain. It can produce a wide variety of pathologies. The lesion that most frequently produces is chronic superficial gastritis, with 90% of infected patients remaining asymptomatic.



Susana Jiménez Contreras
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
susana.jc10@gmail.com

Despite the fact that *H. pylori* infection is more prevalent in patients with functional dyspepsia, eradication of the infection only achieves symptom resolution in 10% of dyspeptic patients. Regardless of this fact, the diagnosis and treatment of *H. pylori* infection is the first line in patients with functional dyspepsia.

H. pylori is a type 1 carcinogen according to the World Health Organization. *H. pylori* infection is directly related to gastric adenocarcinoma (intestinal or diffuse) and its precursor lesions (atrophic gastritis and intestinal metaplasia). The eradication of the infection decreases the risk of developing them.

H. pylori infection can also induce gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT lymphoma). Eradication is the first-line treatment in the early stages with good response rates and long-term survival.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastritis, dyspepsia, gastric cancer, gastric adenocarcinoma, gastric lymphoma.

Introducción

La presencia de microorganismos gástricos se conoce desde hace más de 100 años y su asociación con la gastritis desde la década de los setenta¹.

Helicobacter pylori (*H. pylori*) fue identificado en 1982 por Marshall y Warren¹. Es una bacteria gram negativa, espirilar y móvil. La movilidad le viene conferida por la presencia de cuatro a siete flagelos situados en uno de sus polos. Su temperatura óptima de crecimiento es 37°C².

Coloniza del 30-80% de la población mundial, siendo más prevalente en Latinoamérica y menos en Australia o Finlandia. España tiene una prevalencia intermedia-alta de entre el 60-70%. Un estudio de seroprevalencia realizado en España entre 2008 y 2013 estimó una tasa superior al 85%, aunque la muestra no era representativa de la población general por lo que podría estar sobreestimada³.

Adaptación gástrica de *H. pylori*. La capacidad de producir ureasa, la movilidad y la habilidad para adherirse al epitelio gástrico son factores que le permiten sobrevivir y proliferar en el medio gástrico².

- La ureasa bacteriana hidroliza la urea luminal gástrica a amonio, que ayuda a neutralizar el ácido gástrico y formar una “nube protectora” alrededor del organismo, permitiéndole penetrar en la capa mucosa gástrica.

- Su morfología espiral, los flagelos y las enzimas mucolíticas le permiten atravesar la capa mucosa y alcanzar la superficie epitelial.

- *H. pylori* se adhiere ahora a las células epiteliales gástricas por medio de unas proteínas de membrana externas que interaccionan con receptores del epitelio gástrico. Esta adhesión impide que la bacteria sea eliminada por los movimientos peristálticos y el vaciamiento gástrico.

- Tras la colonización tiene lugar la liberación de toxinas, la principal es CagA, que es inyectada en la célula epitelial a través del sistema de secreción tipo 4. Otra de las proteínas secretadas es la toxina vacuolizante y formadora de poros VacA, que juega un importante papel en la colonización y persistencia del microorganismo en el estómago humano.

La infección crónica por *H. pylori* está fuertemente asociada con la patología gástrica, incluyéndose gastritis crónica activa, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma de células T asociado a mucosas (MALT). La gastritis crónica superficial es la alteración más frecuente producido por *H. pylori* y se caracteriza por un infiltrado polimorfonuclear y una reducción de la secreción gástrica. El 85% de los pacientes infectados permanecen asintomáticos^{4,5}.

Helicobacter pylori y dispepsia funcional

La dispepsia funcional (DF) es una patología muy prevalente que se presenta hasta en el 30% de la población general en algún momento de la vida⁶. Su sintomatología incluye una gama amplia y heterogénea de síntomas abdominales superiores que comparte con otras patologías muy frecuentes como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el síndrome de intestino irritable, la

disfunción vesicular y pancreática y la enfermedad celíaca⁷. Debido a su cronicidad, a pesar de períodos de remisión, la DF genera gran demanda por parte de los pacientes de consultas, pruebas diagnósticas y tratamientos. La deficiente respuesta a los fármacos disponibles hace que los pacientes, y los propios médicos que los tratan (ya sean de atención primaria o gastroenterólogos) anhelan un tratamiento curativo. Cuando en los años 80 se descubrió la bacteria *H. pylori* se disparó la expectación sobre si los síntomas dispépticos podían ser debidos a la infección crónica por esta bacteria.

La patogenia de la DF es aún desconocida, habiéndose postulado diferentes alteraciones como posibles responsables de los síntomas dispépticos. Se incluyen la alteración del vaciamiento gástrico (que puede verse enlentecido o acelerado), el daño en la acomodación proximal del estómago y la anormalidad sensorial con una mayor hipersensibilidad gastroduodenal. Hasta la fecha no disponemos de datos concluyentes sobre el papel de *H. Pylori* en estas las disfunciones producidas en la DF. Sin embargo, al menos en teoría, la infección por *H. Pylori* puede causar síntomas dispépticos por otros mecanismos tales como: (1) la alteración de la secreción gástrica ácida; (2) la inflamación activa y persistente de la mucosa gástrica; y (3) los cambios postinfección en la mucosa gastroduodenal⁷.

Ya fue demostrado en 1995 por El-Omar y cols que la secreción ácida máxima estimulada por gastrina en pacientes voluntarios sanos infectados con *H. pylori* es significativamente superior a aquellos pacientes voluntarios sanos sin *H. pylori*. Además, tras la erradicación, la secreción ácida vuelve a la normalidad y es comparable a los sujetos no infectados⁸. También se comprobó cómo los sujetos voluntarios sanos *H. pylori* positivos tienen una secreción ácida comparable a aquellos con *H. pylori* y síntomas dispépticos sin patología ulcerosa y con *H. pylori* y úlcera duodenal⁹. Estas alteraciones en la secreción ácida gástrica se normalizan 12 meses tras la erradicación bacteriana por lo que cabría pensar que puede ser una de las causas de la mejoría en este tiempo de los pacientes con DF y *H. pylori*. Aunque este aspecto aún no ha sido estudiado.

La infección por *H. pylori* irremediablemente produce una gastritis crónica activa, en la mayoría de los casos, asintomática. Sabemos que el componente activo de la gastritis, la infiltración por polimorfonucleares, se recupera rápida y completamente tras la erradicación, mientras que

el infiltrado linfoplasmocitario persiste meses o años. Se ha especulado con que estas células producirían citoquinas que alterarían la función de la mucosa gástrica al igual que ocurre en el síndrome de intestino irritable, explicando la no mejoría clínica tras la erradicación⁷. Con lo cual, una estrategia propuesta por algunos autores sería realizar una endoscopia con biopsias tras doce meses de la erradicación y valorar el infiltrado inflamatorio, considerándose curación sólo en aquellos pacientes en los que hayan desaparecido tanto la infección como la inflamación.

En los años 90 comienzan a aparecer las primeras publicaciones sobre la relación causal *H. pylori*-dispepsia, pero con resultados muy decepcionantes para las altas expectativas que se habían creado. En la **tabla 1** se recogen los metaanálisis y revisiones publicados hasta la fecha, que representan la evidencia publicada más fiable (basada en ensayos clínicos)¹⁰⁻¹⁵. En todos los estudios los autores concluyen que la erradicación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional presentan mejoría clínica a medio-largo plazo, pero en un pequeño porcentaje de pacientes. El principal problema de estas revisiones y metaanálisis radica en que la definición de los síntomas en cada estudio es diferente así como la definición de respuesta al tratamiento o mejoría, con lo que la interpretación de los datos es, cuanto menos, difícil. Además, no en todos los estudios el uso crónico de AINES o la presencia de erosiones o microulceraciones en la mucosa gástrica fueron criterios de exclusión. Por lo tanto, podemos afirmar que *H. pylori* no es causa de dispepsia en la mayoría de los casos. Sin embargo, hay dos motivos por los que la mayoría de las guías de manejo de la dispepsia recomiendan el diagnóstico y tratamiento de *H. pylori* (estrategia *test and treat*) como un primer escalón: (1) *H. pylori* se ha mostrado más prevalente en pacientes con dispepsia funcional y (2) la resolución de los síntomas en los pacientes respondedores suele ser tardía pero definitiva^{6,15-17}.

Helicobacter pylori y cáncer gástrico

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más frecuentes en todo el mundo. Hasta los años 80 era la principal causa de muerte por cáncer cuando fue superado por el cáncer de pulmón. La incidencia mundial de cáncer gástrico ha decrecido rápidamente en las últimas décadas. Parte de ese descenso puede deberse a la identificación de algunos factores de riesgo, entre ellos *H. pylori*; aunque el

Estudio	Nº y tipo de estudios	Nº de pacientes	Tasa de mejora	RR (ic 95%)	NNT
Cochrane meta-análisis, 2003 ¹⁰	12 ensayos	2541	8% (37% vs 29%)	-	15
Cochrane meta-análisis, 2005 ¹¹	13 ensayos	2903	9%	-	15
Cochrane meta-análisis, 2006 ¹²	18 ensayos	3566	10%	-	14
Meta-análisis, 2014 ¹³	14 ensayos	2993	-	1,38	15
Meta-análisis, 2016 ¹⁴	25 ensayos	5555	-	1,23	-
Revisión, 2019 ¹⁵	22 ensayos	-	24-82%-	-	-

Tabla 1

Metaanálisis y revisiones sistemáticas.

descenso ya comenzó antes de su descubrimiento, siendo más acusado en los países de menor incidencia de cáncer gástrico. Otra causa que justifica la caída de la incidencia es la refrigeración de los alimentos, previniéndose del contagio por hongos y bacterias y permitiendo el mayor consumo de productos frescos como las verduras¹⁸. Los datos de incidencia (13,9/100000 hab/año, 5º puesto) y mortalidad por cáncer (10,6/100000 hab/año, 3º puesto) en España son similares a la media mundial, según datos de la Organización Mundial de la Salud.

Cuando hablamos de cáncer gástrico debemos diferenciar entre los tumores de la unión esófago-gástrica y estómago proximal, que lejos de disminuir su incidencia la han aumentado, de los cánceres distales, de cuerpo y antro (Figura 1). Esto es debido a que los factores de riesgo para uno y otro tipo son diferentes. Son los cánceres distales los que se asocian a la infección crónica por *H. pylori*. De éstos, el 90% son adenocarcinomas y podemos diferenciar dos subtipos: el intestinal y el difuso. Los de tipo intestinal son más frecuentes en ancianos y son menos agresivos, mientras que los difusos son más frecuentes en jóvenes y se presentan con una evolución más tórpida. Los adenocarcinomas de tipo intestinal son aquellos cuya historia natural se relaciona con la secuencia gastritis atrófica->metaplasia intestinal -> displasia-> adenocarcinoma. Pero tanto los de tipo intestinal como los difusos se relacionan causalmente con la infección por *H. pylori*^{1,18}.

La infección crónica por *H. pylori* puede causar gastritis crónica activa y gastritis atrófica, que son los primeros pasos en la carcinogénesis. Esta relación radica en las siguientes observaciones:

Tipos de cáncer gástrico

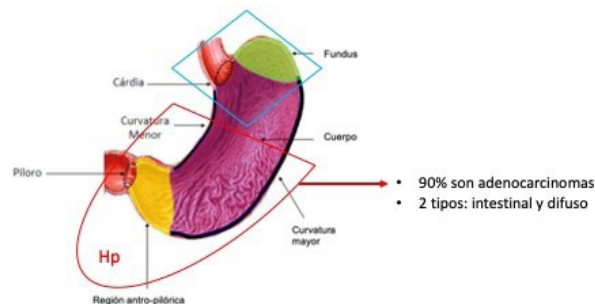


Figura 1

Tipos de cáncer gástrico.

- *H. pylori* se ha identificado en mucosa sana procedentes de estómagos con cáncer o lesiones precancerosas (gastritis atrófica con o sin metaplasia intestinal)^{19,20}.
- Estudios epidemiológicos demuestran una fuerte asociación entre seropositividad para *H. pylori* y cáncer gástrico. En el estudio EUROGAST en el que participaron 17 poblaciones de 13 países diferentes se encontró un riesgo de cáncer gástrico seis veces superior en la población infectada por *H. pylori* que en los no infectados²¹.
- Dos metaanálisis de cohortes y estudios caso-control revelaron un incremento del riesgo dos veces superior para

la población infectada para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico²². El riesgo fue significativamente mayor (9,29) en menores de 29 años.

A pesar de esta clara asociación, sólo una minoría de los individuos infectados por *H. pylori* desarrollan adenocarcinoma gástrico. Probablemente esto sea debido a diferentes factores externos que influyen en la infección¹.

- Según la cepa de *H. pylori*. Aquellas cepas que expresan las citotoxinas VacA y CagA producen más inflamación tisular y más citoquinas.

- Según la respuesta inmune del hospedador. Algunos polimorfismos de la IL-1 beta podrían conferir más susceptibilidad a padecer adenocarcinoma gástrico asociado a *H. pylori* mediante la inducción de hipocloridria y atrofia de la mucosa en los individuos infectados. También la migración de neutrófilos activados a la superficie epitelial que estimulan la producción de óxido nítrico e inducen estrés oxidativo.

- Según la respuesta del epitelio y la tasa de fenómenos de apoptosis, proliferación, diferenciación celular y autofagia.

- Según factores ambientales. Se han asociado a un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico en pacientes con infección por *H. pylori* la dieta rica en sal y carnes rojas o procesadas, los déficits de vitaminas C y D, la diabetes mellitus mal controlada y la obesidad.

- Según la historia familiar. Se ha definido un aumento del riesgo entre 1,5 y 3 veces superior para individuos con antecedentes familiares de cáncer gástrico, aunque este incremento podría ser independiente de *H. pylori*.

La erradicación de *H. pylori* ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer gástrico principalmente en áreas de alta incidencia. Los estudios publicados son bastante homogéneos en cuanto a su metodología y así, los resultados de 2 metaanálisis publicados en 2016 y 2019 con 48064 y 31106 pacientes, respectivamente, demuestran de forma contundente una menor incidencia y, por tanto, un menor riesgo de cáncer gástrico entre los individuos en los que se ha erradicado *H. pylori* que en los que no reciben tratamiento^{23,24}.

Helicobacter pylori y linfoma MALT gástrico 1

El linfoma gástrico primario (procedente del tejido linfoide asociado a mucosas o MALT, por sus siglas en inglés) representa el 3% de las neoplasias gástricas y el 10% de los linfomas. El estómago es la localización del linfoma extranodal más común.

El síntoma más frecuente es la epigastralgia aunque los pacientes también pueden presentar pérdida de peso, anorexia, náuseas y vómitos, melenas y/o hematemesis y dolor de espalda.

El estómago normal no contiene tejido linfoide significativo. Sin embargo, la gastritis inducida por *H. pylori* produce una agregación de linfocitos CD4+ y células B en la lámina propia gástrica. Tras la presentación de antígenos se activan las células T que estimulan la proliferación de células B y se forman los folículos linfoides. Estos folículos linfoides gástricos se asemejan a los presentes en las placas de Peyer del íleon. Una hipótesis propuesta para explicar el desarrollo neoplásico de este nuevo tejido se basa en la activación por parte de linfocitos T CD4+ de una célula B con capacidad aberrante de proliferación sin control que surge de la zona marginal del folículo, dando lugar al linfoma de bajo grado.

Como ocurre con el adenocarcinoma gástrico, el linfoma MALT gástrico se relaciona más frecuentemente con infección por cepas de *H. pylori* que expresan la proteína CagA. También se ha asociado a otras especies de *Helicobacter* como el *H. heilmannii*.

La mayoría de los pacientes con linfoma gástrico MALT son diagnosticados en estadio I (afectación solo de la mucosa gástrica) o II (posible afectación nodal pero intraabdominal) de la clasificación de Lugano con infección activa por *H. pylori*. No se han realizado hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados comparando las diferentes posibilidades de tratamiento en esta población, pero estudios prospectivos con un solo brazo de tratamiento y series retrospectivas han evaluado la eficacia del tratamiento erradicador de *H. pylori*, la radioterapia o la cirugía. De éstos, la erradicación del *H. pylori* es el tratamiento de elección debido a su baja tasa de efectos secundarios y su eficacia demostrada. Tras el tratamiento inicial, el paciente debe entrar en un programa de seguimiento endoscópico para evaluar la respuesta. El

tratamiento de segunda línea para los no respondedores o las recaídas es la radioterapia local con intención curativa, reservándose la cirugía para aquellos pacientes que presenten complicaciones como perforación, sangrado u obstrucción²⁵.

Bibliografía

1. Crowe ASE. *Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection*. UpToDate. 2020.
2. Chmiela M, Kupcinskas J. Review: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(S1):e12638. doi:10.1111/hel.12638.
3. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgiler C, Steininger C. Review: Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2019;24(S1):e12635. doi:10.1111/hel.12635.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175-1186. doi:10.1056/NEJMra020542.
5. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. *Helicobacter pylori*-induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis Model Mech*. 2017;10(2):89-104. doi:10.1242/dmm.027649.
6. Stanghellini V, Chan FKL, Hasler WL, et al. Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380-1392. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.011.
7. Zullo A, Hassan C, De Francesco V, et al. *Helicobacter pylori* and functional dyspepsia: an unsolved issue? *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):8957-8963. doi:10.3748/wjg.v20.i27.8957.
8. el-Omar EM, Penman ID, Ardill JE, Chittajallu RS, Howie C, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*. 1995;109(3):681-691. doi:10.1016/0016-5085(95)90374-7.
9. el-Omar E, Penman I, Ardill JE, McColl KE. A substantial proportion of non-ulcer dyspepsia patients have the same abnormality of acid secretion as duodenal ulcer patients. *Gut*. 1995;36(4):534-538. doi:10.1136/gut.36.4.534.
10. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(1):CD002096. doi:10.1002/14651858.CD002096.
11. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;(1):CD002096. doi:10.1002/14651858.CD002096.pub2.
12. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev*. 2006;(2):CD002096. doi:10.1002/14651858.CD002096.pub4.
13. Zhao B, Zhao J, Cheng W-F, et al. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(3):241-247. doi:10.1097/MCG.0b013e31829f2e25.
14. Du L-J, Chen B-R, Kim JJ, Kim S, Shen J-H, Dai N. *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(12):3486-3495. doi:10.3748/wjg.v22.i12.3486.
15. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(9):1134-1172. doi:10.1111/apt.15191.
16. Moayyedi P, Lacy BE, Andrews CN, Enns RA, Howden CW, Vakil N. ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(7):988-1013. doi:10.1038/ajg.2017.154.
17. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6-30. doi:10.1136/gutjnl-2016-312288.
18. Chan A, Wong B. Epidemiology of gastric cancer. *UpToDate*. 2019.
19. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1127-1131. doi:10.1056/NEJM199110173251603.
20. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. *Cancer*. 1993;71(2):297-301. doi:10.1002/1097-0142(19930115)71:2<297::aid-cnrcr2820710205>3.0.co;2-9.
21. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* (London, England). 1993;341(8857):1359-1362.
22. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 1998;114(6):1169-1179. doi:10.1016/s0016-5085(98)70422-6.

23. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1113-1124.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.028.

24. Sugano K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Japanese Gastric Cancer Assoc*. 2019;22(3):435-445. doi:10.1007/s10120-018-0876-0.

25. Freedman AS, Friedberg JW, Ng AK. Treatment of extranodal marginal zone lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *UpToDate*. 2020. Nyssen OP, Perez-Aisa A, Rodrigo L, Castro M, Mata P, Ortuño J, et al. Bismuth quadruple regimen with tetracycline or doxycycline versus three-in-one single capsule as third-line rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection: Spanish data of the European *Helicobacter pylori* Registry (Hp-EuReg). *Helicobacter* 2020;00:e12722. DOI: 10.1111/hel.12722.

¿INESTABILIDAD DE LA MARCHA COMO DEBUT DE CÁNCER ESOFÁGICO?

Gait instability as a debut of esophageal cancer?

Navarro Moreno E, Calvo Bernal MM, Diéguez Castillo C
HOSPITAL TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

Resumen

El cáncer de esófago es uno de los tumores más agresivos siendo más frecuente en edades más avanzadas. Se propaga fácil y rápidamente hacia órganos vecinos de mediastino y abdomen principalmente, provocando que hasta un 40% de los pacientes presenten un estadio avanzado al momento del diagnóstico. Las metástasis típicas incluyen ganglios linfáticos, hígado, peritoneo y pulmón. Se presenta el caso de un paciente de 65 años que consulta por inestabilidad de la marcha diagnosticándose finalmente de adenocarcinoma esofágico con metástasis cerebrales.

Palabras clave: metástasis cerebrales, cáncer esófago.



Eugenia Navarro Moreno
Hospital Torrecárdenas. Almería.
eunavarro26@gmail.com
@eugenia_nm

Abstract

Esophageal cancer is one of the most aggressive tumours, being more frequent in elderly ages. It spreads easily and rapidly to neighboring organs, mainly in the mediastinum and abdomen, causing up to 40% of patients to present an advanced stage at the time of diagnosis. Typical metastases include lymph nodes, liver, peritoneum and lung. We present the case of a 65-year-old patient who consulted for gait instability, finally diagnosed with esophageal adenocarcinoma with brain metastases.

Keywords: brain metastases, esophageal cancer.

Introducción

El cáncer de esófago es uno de los tumores más agresivos siendo más frecuente en edades más avanzadas. Se propaga fácil y rápidamente hacia órganos vecinos de mediastino y abdomen principalmente, provocando que hasta un 40% de los pacientes presenten un estadio avanzado

al momento del diagnóstico¹. Suele debutar con clínica de disfagia principalmente. Las metástasis típicas incluyen ganglios linfáticos, hígado, peritoneo y pulmón.

Caso Clínico

Paciente de 65 años sin antecedentes de interés que consulta por cuadro de cuatro días de evolución de inestabilidad de la marcha y debilidad generalizada. Niega pérdida de peso, fiebre u otros síntomas. En la exploración neurológica se objetiva déficit motor en hemicuerpo izquierdo, sin limitación para la movilidad. Se realiza TC craneal sin contraste donde se objetiva una lesión extraaxial parasagital derecha, con efecto masa, sugestiva de meningioma. Ante estos hallazgos el paciente es ingresado en Neurocirugía para estudio. Se realiza RMN craneal que reafirma el diagnóstico de meningioma (Figura 1). El paciente es intervenido de una craneotomía parietal derecha con exéresis total de la lesión que tras estudio anatomopatológico es caracterizada de neoplasia maligna de características epiteliales de probable origen metastásico, orientando a un origen gastro-intestinal como primera posibilidad diagnóstica. En comité oncológico se decide la realización de TC toraco-abdomino-pélvico, objetivándose un engrosamiento de pared de cardias/tercio inferior de esófago por lo que se decide realización de endoscopia digestiva alta (Figura 2) donde se observa neoformación en esófago distal siendo las biopsias compatibles con adenocarcinoma infiltrante de esófago. Finalmente, tras decisión conjunta, el paciente comienza tratamiento quimioterápico paliativo con FOLFOX.

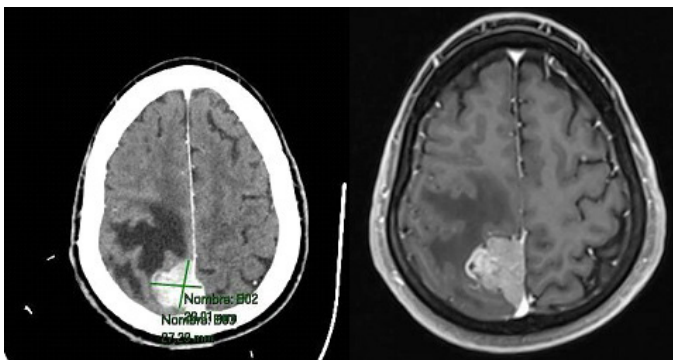


Imagen de corte craneal de RMN de cráneo, en diferentes secuencias, en la que se observa LOE para sagital derecha con efecto masa.

Figura 1

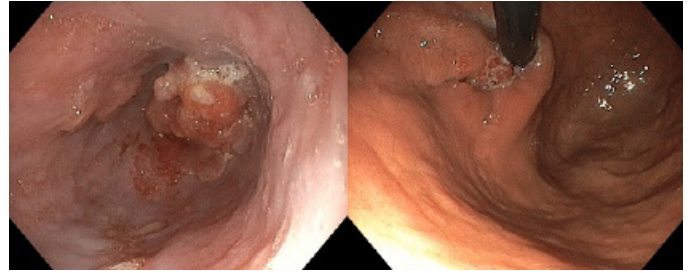


Imagen de gastroscopia en la que se observa lesión neoplásica a nivel esofágico distal.

Figura 2

Discusión

El cáncer de esófago es una de las neoplasias más prevalentes en nuestro medio siendo más frecuente en edades más avanzadas. En España es el 5º tumor más prevalente del aparato digestivo y uno de los 10 más frecuentes a nivel mundial. Histológicamente los dos tipos más frecuentes son el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide¹.

El esófago presenta particularidades anatómicas que influyen en la patogenia del cáncer convirtiéndolo en un tumor agresivo que suele diagnosticarse en estadios avanzados (hasta un 40% de los pacientes)², con una supervivencia a los 5 años inferior al 20%. La pared esofágica carece de serosa lo que permite una rápida diseminación de las células tumorales a estructuras vecinas de cuello y mediastino³. Esto provoca que hasta un 30% de los pacientes presenten metástasis al diagnóstico. Las metástasis a distancia afectan mayormente a ganglios linfáticos, hígado, peritoneo, pulmones, hueso y glándulas suprarrenales⁴. En cambio, las metástasis cerebrales son muy raras, observándose en un mínimo porcentaje de pacientes (incidencia del 0-6%). En los últimos años, ésta, está aumentando debido al aumento de la supervivencia global y a la existencia de nuevos tratamientos sistémicos más efectivos.

Consideramos que la relevancia de este caso reside en la importancia de la detección temprana de este tipo de metástasis ya que pese a su infrecuencia presentan implicaciones clínicas importantes, dado que estos pacientes son diagnosticados en un estadio avanzado y por tanto requerirán un manejo agresivo de la enfermedad, incluyendo el tratamiento de las metástasis además del tumor primario.

Además creemos que es importante el conocimiento de casos como éste en aras de ampliar el conocimiento sobre el manejo de las metástasis cerebrales de tumores primarios como es el cáncer esofágico ya que debido a su infrecuencia actualmente no hay evidencia suficiente sobre su tratamiento.

Bibliografía

1. Rubenstein JH, Shaheen NJ. *Epidemiology, Diagnosis, and Management of Esophageal Adenocarcinoma. Gastroenterology* 2015; 149:302–317.
2. Siegel R L, Miller K D, Jemal A. *Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5–29.
3. Encinas de la Iglesia J, Corral de la Calle MA, Fernández Pérez GC. *Cáncer de esófago: particularidades anatómicas, estadificación y técnicas de imagen. Radiología* 2016. 58; 5; 352-365.
4. Weinberg J S, Suki D, Hanbali F, Cohen Z R, Lenzi R, Sawaya R. *Metastasis of esophageal carcinoma to the brain. Cancer* 2003; 98: 1925–33.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ASOCIADA A TUMORES DESMOIDES: DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.

Family adenomatous polyposis associated with desmoid tumors: diagnosis by imaging.

Garrido Márquez I, Pérez Cuenca E

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

La fibromatosis agresiva o tumor desmoide es una rara enfermedad que se presenta de forma esporádica o asociada con la poliposis adenomatosa familiar (PAF). Su manifestación clínica es muy variada y depende fundamentalmente de la localización, siendo la mayoría de ellos intraabdominales. Su diagnóstico definitivo será anatomopatológico, si bien pruebas de imagen como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) pueden aportar una buena aproximación al mismo.

Los tumores desmoides constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con PAF, siendo los principales factores de riesgo para su desarrollo el sexo femenino y la cirugía previa abdominal. Su tratamiento ha evolucionado en la actualidad, por lo que la cirugía es

controvertida, habiendo opciones más novedosas dentro del tratamiento médico.

Palabras clave: poliposis adenomatosa familiar, tumor desmoide, cáncer colorrectal, obstrucción intestinal, abdomen agudo.

Abstract

Aggressive fibromatosis or desmoid tumor is a rare disease that occurs sporadically or associated with familial adenomatous polyposis (FAP). Its clinical manifestation is very varied and depends fundamentally on the location, being the majority intra-abdominal. The definitive diagnosis will be anatomopathological, nevertheless imaging tests such as computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) can provide a good approximation to it.

Desmoid tumors are the main cause of morbidity and mortality in patients with FAP, with the main risk factors being female and previous abdominal surgery. Its treatment has



Irene Garrido Márquez
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.
igamar26@gmail.com
@IreneGamar

evolved at present, so the surgery is controversial, there are more new options within medical treatment.

Keywords: familiar adenomatous polyposis, desmoid tumor, colorectal cancer, intestinal obstruction, acute abdomen.

Introducción y presentación del caso

Presentamos un caso de un varón de 26 años con antecedente de PAF con mutación APC positiva intervenido mediante pancolectomía laparoscópica con anastomosis ileorrectal y colecistectomía hace cuatro años, que acude a Urgencias por dolor abdominal intenso que asocia fiebre de hasta 38.5°C con náuseas y vómitos biliosos. A la exploración física destaca abdomen doloroso en epigastrio y mesogastrio con signos de irritación peritoneal, sin palpación de masas ni megalias. En la analítica destacaban 12850 x 10³/μL leucocitos con neutrofilia del 84% y una proteína C reactiva de 5.6 mg/L.

Ante los antecedentes y la clínica, se solicita prueba de imagen para valoración de posible obstrucción intestinal vs perforación. Se realiza una TC abdominopélvica con contraste intravenoso en fase portal, en la que se visualiza un engrosamiento de la pared intestinal de flanco derecho con edema submucoso y realce en “diana”, que asocia ingurgitación de vasa recta y cambios inflamatorios y provoca dilatación del segmento proximal de intestino (Figura 1). Igualmente se aprecian numerosas masas sólidas de morfología irregular en mesenterio, sugestivas de proceso neoplásico (Figura 2).

Se decide ingreso y se realiza Entero-RM, en la que se confirman dichas masas sólidas que se muestran hipointensas en T2, con intensidad de señal más heterogénea la de mayor tamaño, la mayoría de ellas con evidente restricción de la difusión. Son también hipointensas en T1 con realce arterial leve de predominio periférico que se incrementa en las fases venosa portal, de equilibrio y tardía, por lo que todo ello sugiere naturaleza fibrosa (Figura 3).

Finalmente, la biopsia de las masas sólidas muestra un resultado de tumores desmoides.

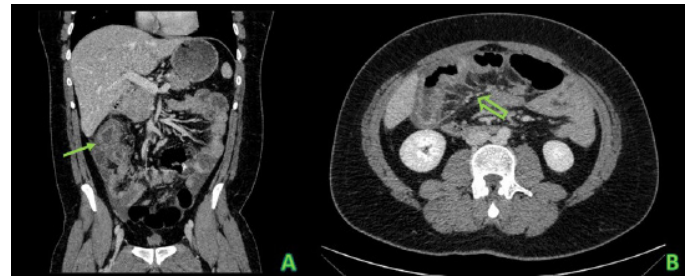


Figura 1

TC abdominopélvica con contraste iv en fase portal, cortes coronal (A) y axial (B). Se identifica un engrosamiento de la pared con edema submucoso y realce “en diana” de un segmento largo de intestino delgado en región periumbilical y flanco derecho (A, flecha fina), que asocia ingurgitación de la vasa recta y aumento de densidad de la grasa adyacente (B, flecha hueca); hallazgos sugerentes de proceso inflamatorio-infeccioso. Provoca estenosis de la luz intestinal con dilatación de asas de intestino delgado proximales de hasta 4,7 cm.

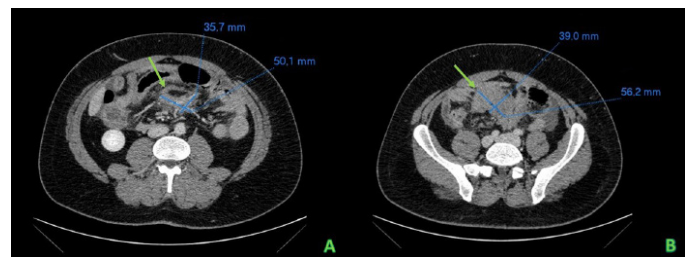


Figura 2

TC abdominopélvica con contraste iv en fase portal, cortes axiales. Se muestran masas de morfología irregular y densidad sólida en mesenterio centroabdominal de 36 × 50 mm (A) e infraumbilical de 39 × 56 mm (B), de aspecto neoformativo.

Discusión

El tumor desmoide, también conocido como fibromatosis agresiva, se define según la Organización Mundial de la Salud como una proliferación fibroblástica monoclonal que surge de los tejidos blandos profundos, caracterizada por un crecimiento infiltrativo, con tendencia a la recurrencia local, pero sin capacidad para metastatizar¹. Es una rara enfermedad que se presenta de forma esporádica o asociada con la PAF. Su incidencia es de 800 a 1000 veces mayor en la PAF que en la población general (0,03%), y ocurren en 10% a 15% de los pacientes con PAF, con una media de edad de 30 a 40 años².

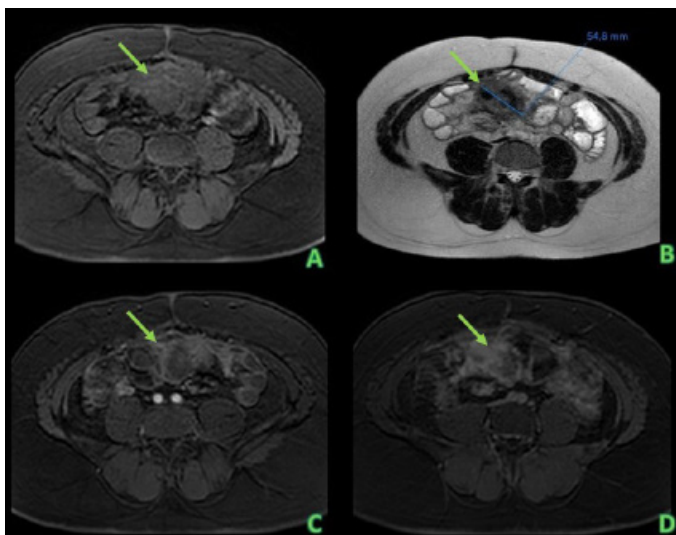


Figura 3

Entero-RM con secuencias T1 sin contraste (A), T2 (B), T1 con contraste en fase arterial (C) y T1 con contraste en fase portal (D). Las flechas señalan una masa abdominal hipointensa en T1 y heterogénea en T2, que muestra escaso realce en fase arterial que aumenta en fase portal, lo que sugiere, en el contexto clínico de poliposis adenomatosa familiar, naturaleza fibrosa (tumor desmoide).

Los riesgos de desarrollar tumores desmoides en pacientes con PAF incluyen la presencia de antecedentes familiares, sexo femenino, mutaciones genéticas, niveles altos de estrógenos y trauma quirúrgico. La mayoría de los pacientes con PAF desarrollan estos tumores dentro de los 5 años posteriores a la cirugía^{2,3}.

La manifestación clínica de los tumores desmoides es muy variada y depende fundamentalmente de la localización. En pacientes con PAF, el 50% son intraabdominales, un 45% de pared abdominal y un 5% extraabdominales. Los tumores de pared abdominal suelen ser asintomáticos u ocasionar dolor o molestia local, y los intraabdominales pueden manifestarse igualmente como una masa asintomática^{1,4}. Estos tumores crecen lentamente, generalmente aumentando de 2 a 9 cm por año, y localmente sin metástasis a distancia².

En relación a su diagnóstico por imagen, la prueba ideal es la RM, si bien la TC también permite orientar el diagnóstico. La densidad de las lesiones en la TC es uniforme. En RM, se caracterizan por presentar forma ovoidea, lobulada, contorno irregular, márgenes que no respetan las fascias, sin necrosis central. En T1 son isointensas con respecto al tejido circundante y en T2 heterogéneamente hiperintensas, aunque en ambos tiempos presentan bandas de menor

intensidad. Tras la administración de contraste, presentan hiperrealce^{1,2}.

No obstante, el diagnóstico de confirmación es histológico y por inmunohistoquímica, y el diagnóstico diferencial hay que hacerlo con otros tumores de tejidos blandos, como los sarcomas, de los que se diferencia por el bajo número de mitosis y por sus fibroblastos bien diferenciados⁵.

El comportamiento de los tumores desmoides es impredecible, puesto que algunos crecen de forma rápida y agresiva, muchos son estables, y algunos desaparecen de forma espontánea o con tratamiento médico. Esto ha hecho que el tratamiento médico y quirúrgico de los mismos haya sido muy heterogéneo y poco estandarizado. En la actualidad, el tratamiento abarca desde la resección quirúrgica hasta los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, terapia hormonal, así como radio y/o quimioterapia si son irresecables⁶.

Conclusión

Los tumores desmoides constituyen la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con PAF, concretamente, el 10% de estos pacientes los desarrollarán. Las pruebas de imagen como la TC y la RM ayudan al diagnóstico, con hallazgos característicos que los radiólogos deben conocer para realizar un informe correcto para que el clínico pueda ofertar el tratamiento más adecuado.

Bibliografía

1. Galletto P, Leoz ML, Castells A, Balaguer F. Tumores desmoides intraabdominales en la poliposis adenomatosa familiar. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(9):580-586.
2. Liu A, Liu H, Ding X, Wu J, Tian Z, Mao T. Familial adenomatous polyposis associated with desmoid tumors presenting with abdominal abscess: a case report and literature review. *Medicine* 2021;100:46 (e27897).

3. Santos M, Rocha A, Martins V, Santos M. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis_ review of 17 patients from a Portuguese Tertiary center. *J Clin Diagn Res* 2016;10:PC01-5.

4. Quintini C, Ward G, Shatnawei A, Xhaja X, Hashimoto K, Steiger E, et al. Mortality of intra-abdominal desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: a single center review of 154 patients. *Ann Surg.* 2012;255:511-6.

5. González MA, Menéndez R, Ayala JM, Herrero M, Cuesta J, Domínguez A, et al. Tumor desmoide intraabdominal. *Cir Esp.* 2005;77(6):362-4.

6. Janinis J, Patriki M, Vini L, Aravantinos G, Whelan JS. The pharmacological treatment of aggressive fibromatosis: a systematic review. *Ann Oncol.* 2003;14:181-90.

IN MEMORIAM

DR. JOSÉ AGUILAR REINA

Conocí a Pepe Aguilar en 1987, éramos la primera promoción de Medicina que se trasladaba en cuarto curso al Hospital Universitario Virgen del Rocío, y nos explicó la patología digestiva, de forma sosegada y atractiva, como lo continuaría haciendo en las dos décadas siguientes. El tweet de la noche del 5 de marzo comunicando su fallecimiento recibió más de 20K visualizaciones en menos de 24 horas y muchas de ellas eran de antiguos alumnos que lo recordaban como un profesor ejemplar y tremendamente encantador que conseguía que a todos nos gustase la patología digestiva. Realicé las prácticas con él, en la sala de laparoscopia, despacho de la séptima planta, que fue un manantial de vocación para futuros especialistas de digestivo como yo. Durante la residencia nos espoleaba a hacer estudios y enviar comunicaciones al congreso anual de la SAPD para entrenar y a la AEEH para competir con los mejores. Había que explorar también la EASL y la AASLD. Siempre tuvo ideas brillantes, conocía la metodología, era visionario y trasladaba continuamente el problema clínico al centro de la cuestión, de la pregunta de investigación.

Escribimos mi Tesis Doctoral entre test psicométricos, potenciales evocados con Fernando Boza, y pacientes con encefalopatía hepática subclínica que visitábamos los sábados por la mañana, fue un maravilloso trabajo en equipo. Luego aparecieron Paca e Ingeborg, Marco, Berta y Antonio, y comenzamos a indagar en la inmunología, la genética y las hepatitis. Nos adentramos en la IL28B, de los primeros y demostramos que el HLAB44, ese tan frecuente, también quería opinar en la curación de la hepatitis C.

Fue pionero en pensar que el Fibroscan podría medir la rigidez del bazo y predecir eventos y complicaciones, y se puso y lo hizo, y abrió otra puerta de esperanza al futuro del paciente con enfermedad hepática crónica avanzada. Pepe fue presidente y medalla de oro de la SAPD, se sentía identificado, la sentía como un tesoro que había que preservar y hacer crecer. Fue impulsor de las reuniones de Antequera con Javier Salmerón, Rafa Martín Vivaldi, Pepe Pérez Moreno, Chema Navarro, Manolo de la Mata, Raúl Andrade y Fernando. Siempre íbamos refunfuñando y volvimos cargados de proyectos e ilusiones.



El Dr. José Aguilar Reina recibiendo la Medalla de oro de la SAPD.

En febrero de 2020 tuve el honor de homenajearlo en la AEEH, justo en los albores de la pandemia, y me dio una gran satisfacción poder rendirle este tributo, más que merecido, que le llenó de regocijo al comprobar el enorme respeto y cariño que había sembrado en la Sociedad en los últimos casi 50 años.

El 5 de marzo por la mañana recibí la llamada de Marisa, su querida hija, para contarme que estaba en la UCI de trauma, sedado y con lesiones cerebrales irreversibles. Corrí a la UCI y allí estaba, relajado, tranquilo y ya no podría participar en la Jornada de la Cátedra de Hepatología de la SAPD-US-GS donde presentaría la conferencia de clausura de su querido amigo, el Dr. Raúl Andrade.

Se marcha un amigo de largas horas de conversación, un maestro que me inculcó el gusto por pensar y desarrollar la curiosidad, un profesor con enganche y un hepatólogo capaz de enseñarte a hacer biopsias hepáticas y a reflexionar si se ha de hacer.

Descanse en Paz Pepe Aguilar, desde la satisfacción de una vida plena, de haber criado y disfrutado de dos hijos maravillosos y de haber amasado una estela de bien escogidos amigos que no te olvidaremos jamás.

Manuel Romero Gómez
Sevilla, 6 de marzo de 2023