

ORIGINAL

- 112** **Los pacientes con Síndrome de Mallory Weiss presentan mayor tasa de sangrado activo y necesidad de terapia endoscópica en comparación con otras causas de hemorragia digestiva alta no varicosa**
Mallory-Weiss patients presents higher rate of active bleeding and need for endoscopic therapy compared to other causes of non-variceal upper gastrointestinal bleeding
López-Vico M, López-Tobaruela JM, Ortega-Suazo EJ, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E, Jiménez-Rosales R

REVISIONES TEMÁTICAS

- 119** **Presente y futuro en el tratamiento del virus de la hepatitis B**
Present and future about the treatment of hepatitis B virus
Martínez Amate E, Porcel Martín A
- 132** **Alternativas terapéuticas a los inhibidores de bomba de protones (IBP) en la patología funcional esófago-gástrica**
Alternatives to Proton Pump Inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia
Grilo Bensusan I
- 146** **Métodos diagnósticos de la infección por *Helicobacter pylori***
Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection
Rodríguez-Sicilia MJ

CASOS CLÍNICOS

- 156** **Basculación cecal: causa infrecuente de obstrucción intestinal.**
Caecal bascule: an unusual cause of intestinal obstruction
Perez Naranjo P, Perez Naranjo D
- 160** **Disbacteriosis por *Hafnia alvei*: a propósito de un caso.**
Dysbacteriosis by Hafnia alvei: a purpose of a case.
Bailon Gaona MC, Moreno Barrueco M, Berdugo Hurtado F, Barrientos Delgado A
- 162** **Hallazgo tras coxalgia de 10 años de evolución**
Finding after lumbar pain of 10 years of evolution
Bailon Gaona MC, Berdugo Hurtado F, Moreno Barrueco M, Barrientos Delgado A

**Edición**

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.U.
Edificio Centris
Glorieta Fernando Quiñones s/n
Planta Baja Semisótano
Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)
Tif. 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 DIGESTIVA

DIRECTOR

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

SUBDIRECTOR

Á. Pizarro Moreno
FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

EDITORES ASOCIADOS

M. Estévez Escobar
Hospital Torrecárdenas. Almería

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

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

A. Caballero Mateos
Hospital clínico San Cecilio. Granada

COMITÉ DE REDACCIÓN

F. Argüelles Arias
FEA. Hospital Virgen Macarena. Sevilla

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

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

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

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

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

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

>> Junta Directiva de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

PRESIDENTA
M. Casado Martín

VICEPRESIDENTE
J. Ampuero Herrojo

SECRETARIA
A. Bejarano García

TESORERA
M. García Cortes

DIRECTORA REVISTA RAPD ONLINE
Á. Pérez Aisa

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 hepatocytost 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/policias-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.

LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE MALLORY WEISS PRESENTAN MAYOR TASA DE SANGRADO ACTIVO Y NECESIDAD DE TERAPIA ENDOSCÓPICA EN COMPARACIÓN CON OTRAS CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA NO VARICOSA

Mallory-Weiss patients presents higher rate of active bleeding and need for endoscopic therapy compared to other causes of non-variceal upper gastrointestinal bleeding

López-Vico M, López-Tobaruela JM, Ortega-Suazo EJ, Martínez-Cara JG, Redondo-Cerezo E, Jiménez-Rosales R
HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

Resumen

Introducción: El síndrome de Mallory Weiss (SMW) se define como la presencia de laceraciones mucosas en la unión esofagogástrica asociado a hemorragia digestiva alta (HDA). Representa el 3-15% de todas las HDA. Tradicionalmente se ha considerado una causa benigna y autolimitada de HDA, pero estudios recientes han revelado una mortalidad similar al sangrado por úlcera péptica.

Objetivos: Comparar los resultados clínicos del SMW con otras causas de hemorragia digestiva alta no varicosa (HDANV).

Material y métodos: Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de un registro prospectivo en el que se incluyeron a todos los pacientes con HDA tratados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves entre el 2013 y 2019. A todos los pacientes se le realizó una endoscopia digestiva alta (EDA). Se obtuvieron datos clínicos, bioquímicos y de evolución (durante el ingreso y diferidos).

Resultados: Del total de 698 pacientes con HDA, 535 presentaban HDANV, de los cuales 39 presentaron SMW y 496 HDANV no SMW (NSMW). Los pacientes con SMW se diferenciaron del resto en: antecedentes de cirrosis (28,2% vs. 15,3%; $p=0,036$); mayor consumo diario de alcohol en gramos (30,45 vs. 14,76; $p=0,033$); hematemesis al inicio (79,5% vs. 44,4%; $p<0,001$); sangrado activo en EDA (41% vs. 25,6%; $p=0,036$); necesidad de terapéutica endoscópica (53,8% vs. 23,9%; $p=0,13$).



Manuel López-Vico
Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
leunamlv@gmail.com

Conclusiones: Los pacientes con SMW presentaron mayor riesgo de sangrado activo y necesidad de terapéutica endoscópica en comparación con otras causas de HDANV, por lo que debemos abandonar la idea del SMW como una causa benigna y autolimitada de HDA.

Palabras clave: Síndrome de Mallory Weiss, Hemorragia digestiva alta, Endoscopia digestiva.

Abstract

Introduction: Mallory-Weiss syndrome (MWS) is defined by upper gastrointestinal bleeding (UGIB) from mucosal lacerations at the esophago-gastric junction and has been reported to be the cause of UGIB in approximately 3% to 15% of all cases. Traditionally, MWS has been considered benign and self-limited, but recent studies have shown that the spectrum of MWS in terms of clinical severity is wide and the condition sometimes results in a fatal outcome.

Aims: The aim of our study is to compare the clinical outcomes of bleeding MWS with the other causes of non-variceal UGIB (NVUGIB).

Methods: A retrospective analysis was performed from a prospective registry in which all patients with UGIB treated at "Virgen de las Nieves" University Hospital from 2013 to 2019 were admitted. All patients underwent an upper gastrointestinal endoscopy (UGE). Data regarding clinical, biochemical and outcomes was collected.

Results: From 698 patients with UGIB, 535 presented with NVUGIB. Among this, 39 had MWS and 496 had non-variceal-non-MSW-UGIB (NMWS). MWS patients presented differences in: liver cirrhosis history (28.2% vs. 15.3%; $p=0.036$), daily alcohol intake (30.45 vs. 14.76; $p=0.033$), hematemesis at presentation (79.5% vs. 44.4%; $p<0.001$), active bleeding in UGE (41% vs. 25.6%; $p=0.036$), need for endoscopic therapy (53.8% vs. 34.1%; $p=0.013$).

Conclusions: Patients with MWS had a higher rate of active bleeding at endoscopy and greater need for endoscopic therapy, so we must abandon the classical idea of MWS as a benign and self-limiting cause of UGIB.

Keywords: Mallory-Weiss syndrome, Upper gastrointestinal bleeding, Digestive endoscopy.

Introducción y objetivos

El síndrome de Mallory Weiss (SMW), descrito por primera vez en 1929¹, se define como la presencia de laceraciones mucosas longitudinales no perforantes en el esófago distal y estómago proximal causadas por un incremento rápido de la presión intra-abdominal en relación con esfuerzo nauseoso u otro desencadenante, que asocia sangrado de los vasos submucosos². Es una causa frecuente de hemorragia digestiva alta (HDA), representando según algunos estudios entre el 3-10% de todos los casos de HDA³, incluyendo pacientes con cirrosis hepática.

El tratamiento en muchos casos es de soporte dada la naturaleza autolimitada del sangrado. El tratamiento endoscópico está indicado según la Sociedad Europea de Endoscopia Digestiva (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) en caso de sangrado activo en la endoscopia⁴ y según la Sociedad Americana de Endoscopia Digestiva (American Society of Gastrointestinal Endoscopy, ASGE) en caso de sangrado activo o severo⁵. Sin embargo, no está definido el tratamiento endoscópico óptimo. Se han descrito buenos resultados en términos de hemostasia primaria y baja tasa de resangrado con el tratamiento en monoterapia con inyección de adrenalina, hemoclips o bandas elásticas⁶⁻⁹. Las terapias térmicas como el argón plasma y la sonda de calor han demostrado buenas tasas de hemostasia primaria, aunque el riesgo de resangrado puede llegar al 19%¹⁰. En casos de sangrado persistente a pesar de la endoscopia, está indicada la realización de un Angio-TC y tratamiento por radiología intervencionista¹¹ o cirugía.

Tradicionalmente, el SMW se ha considerado una causa leve y autolimitada de HDA¹². Sin embargo, estudios recientes han puesto de manifiesto resultados contradictorios con respecto a su pronóstico. Un estudio internacional y multicéntrico describió una mortalidad similar a los 30 días entre la HDA por SMW y la úlcera péptica, siendo respectivamente del 5,7% y del 7,1% ($p=0,71$)¹³. Otro estudio europeo reveló resultados superponibles¹⁴, con una mortalidad en pacientes con SMW del 5,3% y del 4,6% en pacientes con úlcera péptica ($p=0,578$). Sin embargo, la

última auditoría británica sobre HDA¹⁵, reveló una mortalidad del SMW del 3,8% en comparación con el 8,9% de la úlcera péptica.

Pese a que representa una causa importante de HDA, la evidencia de la que disponemos sobre el SMW es limitada. El objetivo de nuestro estudio es comparar los resultados clínicos de los pacientes con sangrado por SMW con el resto de causas de HDANV.

Material y métodos

Diseño del estudio y población

Se trata de un registro prospectivo en el cual se incluyen de forma consecutiva a todos aquellos pacientes que son atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves con diagnóstico de HDA entre los años 2013 y 2019. A partir de este registro, se realizó un subanálisis de los pacientes con HDANV y SMW.

Los criterios de inclusión fueron: (1) Edad superior a los 18 años; (2) HDA definida como presencia de hematemesis y/o melena; (3) Firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión pre-endoscópicos fueron: (1) Negativa a la firma del consentimiento informado para el estudio o rechazo a la realización de la endoscopia; (2) Pacientes inestables clínicamente o con un problema quirúrgico que contraindicara la endoscopia. Los criterios de exclusión endoscópicos fueron la ausencia de lesiones en el tracto digestivo superior.

El momento en el que se realizó la endoscopia y el tratamiento endoscópico a realizar dependió de la valoración del médico de gastroenterología de guardia, siempre de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes⁴. La necesidad de transfusión dependió del médico responsable, siguiéndose un protocolo restrictivo, de acuerdo también con las guías de práctica clínica vigentes⁴. Se realizó seguimiento de los pacientes durante la hospitalización y 6 meses tras el alta hospitalaria. En todos los pacientes incluidos en el estudio se realizó una EDA.

El resangrado se definió como la presencia de nueva hematemesis y/o melena asociado al desarrollo de shock

(pulso >100 latidos/minuto, presión arterial sistólica o una reducción en la concentración de hemoglobina mayor de 2 g/dL en 24 horas tras una aparente hemostasia endoscópica y clínica. El sangrado persistente se consideró cuando el endoscopista no logró el control del sangrado por diversos motivos (sangrado masivos, mala visualización de la lesión...) continuando el paciente con hematemesis, melenas y/o shock. La mortalidad intrahospitalaria se definió como aquella que ocurría durante la hospitalización, diferenciando si la causa estaba relacionada o no con la HDA. La mortalidad directamente relacionada con la HDA se definió como aquella originada por el shock hemorrágico por sangrado persistente o incontrolable. La mortalidad no directamente relacionada con la HDA se definió cuando otras causas como una insuficiencia cardiaca descompensada o un infarto agudo de miocardio fueron las responsables de la muerte del paciente. La mortalidad diferida se definió como aquella que se presentaba en los primeros 6 meses posteriores al episodio de HDA, diferenciando también si la causa estaba en relación con HDA o no.

Variables estudiadas

Se recogieron variables demográficas, comorbilidades, tratamiento farmacológico previo al ingreso o al episodio de HDA, incluyendo fármacos antiagregantes, anticoagulantes y antiinflamatorios no esteroideos, presentación clínica de la HDA, situación hemodinámica y análisis de laboratorio en el momento de su llegada al Servicio de Urgencias. Se documentaron los hallazgos endoscópicos, tipo de tratamiento, así como la necesidad de radiología intervencionista o cirugía y necesidades transfusionales. Se recogieron datos acerca de las complicaciones, resangrado y mortalidad durante la hospitalización. Se recogieron también datos sobre mortalidad y eventos hemorrágicos o cardiovasculares diferidos en los 6 meses posteriores al ingreso.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron con media y desviación estándar y para compararlas se utilizó el test t de Student o de Wilcoxon-Mann-Whitney según correspondiera. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones y, según el tipo de variable, se compararon utilizando el test chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fischer. En estos casos, se consideró como estadísticamente significativo

cuando $p < 0,05$. El análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.).

RESULTADOS

Del total de 698 pacientes con HDA, 535 presentaban HDANV. De éstos últimos, 39 (7,3%) presentaron SMW y 496 (92,7%) una HDANV y no secundaria a SMW (NSMW).

Los pacientes con SMW se diferenciaron de los pacientes NSMW (tabla 1) en antecedente de cirrosis hepática (28,2% vs. 15,3%; $p=0,036$), consumo diario de alcohol en gramos (30,45 vs. 14,76; $p=0,033$), hematemesis al ingreso (79,5% vs. 44,4%; $p<0,001$), niveles de hemoglobina al ingreso expresados en g/dL (10,25 g/dL vs. 9,46 g/dL; $p=0,041$), sangrado activo en la EDA (41% vs 25,6%; $p=0,036$), necesidad de terapéutica endoscópica (53,8% vs. 34,1%; $p=0,013$), número de concentrados de hematíes requeridos en caso de transfusión (2,19 vs 3,89; $p=0,01$) y eventos hemorrágicos diferidos (7,7% vs. 23,9%; $p=0,02$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad media, género, escala ASA, uso de medicación antitrombótica, uso de AINEs, inestabilidad hemodinámica, escalas de riesgo (escala de Glasgow-Blatchford, MAP(ASH), AIMS65, Rockall), resangrado, necesidad de transfusión sanguínea, necesidad de cirugía, necesidad de radiología intervencionista, complicaciones intrahospitalarias, duración del ingreso hospitalario, mortalidad intrahospitalaria, eventos cardiovasculares diferidos o mortalidad diferida.

Solo 1 paciente falleció y fue a causa directa del sangrado.

Discusión

En nuestro estudio se pone de manifiesto que los pacientes con SMW tienen una mayor tasa de sangrado activo en la endoscopia, así como mayor necesidad de tratamiento endoscópico en comparación con aquellos con HDANV de otro origen. Sin embargo, ambos grupos tuvieron resultados similares en términos de resangrado, necesidad de cirugía o

	SMW (N=39; 7,3%)	NSMW (n=496; 92,7%)	P
Cirrosis hepática	28,2%	15,3%	0,036
Consumo diario de alcohol (gramos)	30,45%	14,76%	0,033
Hematemesis	79,5%	44,4%	<0,001
Hemoglobina al ingreso (g/dl)	10,25	9,46%	0,041
Concentrados de hematíes requeridos en caso de transfusión	2,19%	3,89%	0,01
Sangrado activo en EDA	41%	25,6%	0,036
Necesidad de terapéutica endoscópica	53,8%	34,1%	0,013
Eventos hemorrágicos diferidos	7,7%	23,9%	0,02

Tabla 1

Tabla resumen de los principales resultados.

radiología intervencionista, duración de ingreso y mortalidad intrahospitalaria y diferida. El SMW se asoció a la presencia de cirrosis hepática y al consumo de alcohol.

En lo referente al sangrado activo en la endoscopia inicial, estaba presente en hasta el 41% de los pacientes con SMW, frente al 25,6% del grupo NSMW ($p=0,036$). Estos resultados son superiores a los descritos previamente en la literatura, con estudios previos que han reportado sangrado significativo asociado a SMW en el 23% de los casos¹⁶. En nuestro grupo, también hubo diferencias significativas en la necesidad de tratamiento endoscópico en aquellos pacientes con SMW frente a NSMW, requiriendo tratamiento endoscópico en el caso del SMW el 53% y el 34% en los NSMW ($p=0,013$). Los resultados de nuestra cohorte son similares a los descritos por Ljubičić et al.¹⁴, que compararon la mortalidad de los pacientes con SMW frente a aquellos con HDA por úlcera péptica. En este estudio que incluyó a 281 pacientes con SMW y 1530 pacientes con HDA por úlcera péptica, los pacientes con SMW presentaban de forma estadísticamente significativa mayor tasa de estigmas de sangrado activo en la endoscopia (sangrado “en jet” 20,6% vs. 6%, $p<0,001$;

sangrado babeante 35,2% vs. 13,1%, $p < 0,001$) además de necesidad de terapia endoscópica (61,9% vs. 44,9%, $p < 0,001$). Sin embargo, en estudios anteriores¹⁷, el SMW es descrito como una causa benigna y autolimitada de HDA en el 90% de los casos, siendo el tratamiento conservador de elección.

El SMW representó el 7,3% de todos los casos de HDANV, presentándose en 39 de los 535 casos de HDANV. Estos resultados son consistentes con la evidencia actual. En un estudio multicéntrico francés³, el SMW representó el 3% de los casos de HDA en pacientes con cirrosis hepática y el 8,1% de los pacientes no cirróticos. Resultados similares se han descrito en una cohorte retrospectiva nacional estadounidense en la que se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de HDA en un periodo de 10 años, incluyendo un total de 2.432.088 pacientes, representando el SMW el 6,9% de los casos¹⁸. Sin embargo, un estudio de una cohorte británica que incluyó a 6750 pacientes con HDA ha descrito que el SMW representa el 4,3% de todos los casos de HDA y de forma aislada el 2,1%¹⁹.

En nuestra cohorte, la presencia de cirrosis hepática e hipertensión portal se asoció de forma estadísticamente significativa al SMW frente a otras causas de HDANV (28,2% vs. 15,3%; $p = 0,036$), lo cual está en consonancia con la mayor prevalencia de SMW en pacientes con cirrosis descrita en la literatura²⁰. Además, la cirrosis se ha descrito como un factor de riesgo independiente de mala evolución o gravedad en los pacientes con SMW²¹.

El consumo de alcohol en los pacientes con SMW fue significativamente superior frente a aquellos con HDANV de otras causas (30,45 gramos vs. 14,76 gramos; $p = 0,033$). En este sentido y desde hace años el alcohol ha sido descrito como un factor asociado a la aparición del SMW. En un estudio publicado en 1976 por John D et al.²², el consumo reciente de una cantidad importante de alcohol se relacionó de forma significativa con el SMW. Otro estudio más reciente ha identificado el hábito alcohólico como el factor de riesgo más importante relacionado con la aparición de SMW²³.

La presencia de hematemesis en nuestra cohorte fue la forma de presentación más frecuente en el SMW (79,5%), siendo además el debut con hematemesis superior en los pacientes con SMW frente a aquellos con HDANV de otro origen (79,5% vs. 44,4%; $p < 0,001$). Estudios previos han demostrado resultados similares. En este sentido, un

estudio reciente en el que se compararon las características de presentación y resultados clínicos de los pacientes con SMW y HDA por úlcera péptica, la hematemesis al inicio fue el síntoma más frecuente en el SMW, estando presente en el 71% de los pacientes frente a las melenas que se presentaron en el 24% de los pacientes con SMW¹³. También en el estudio de Schneider et al. la presencia de SMW se asoció de forma estadísticamente significativa a la presentación inicial con hematemesis (OR 2,85) frente a la presentación inicial con melenas (OR 0,31)²⁴.

La principal limitación de nuestra investigación es la inclusión de pacientes de un único centro que además es de referencia, lo que podría reducir la aplicabilidad de los resultados. Sin embargo, esta limitación puede ser atenuada por el hecho de que, para algunas áreas de salud, son las urgencias correspondientes, por lo que asumimos se han incluido pacientes de diferente complejidad. Por otro lado, nuestro hospital dispone de endoscopia 24h/365días, lo que podría derivar en endoscopias más precoces con una mayor tasa de terapia endoscópica. No obstante, la decisión del tiempo de endoscopia y tratamiento siempre es tomada en base a las guías de práctica clínica vigentes. También cabe mencionar que la experiencia de los endoscopistas podría sesgar los resultados, pero, no todos los gastroenterólogos que realizan guardias y endoscopia urgente son endoscopistas exclusivos, por lo que nuestra experiencia puede ser extensible a otros centros. Una fortaleza importante es que se trata de un registro prospectivo de pacientes con una recopilación sistemática de datos por parte del equipo de investigación.

Conclusiones

A la luz de nuestros resultados podemos decir que el SMW es una causa de HDA con la misma trascendencia que el resto de patologías, siendo precisa una correcta valoración y tratamiento en el que la endoscopia tiene un papel fundamental. Esto va en contraposición a la idea tradicional de que el SMW es una causa benigna y autolimitada de HDA que se podía abordar de forma conservadora y sin necesidad de terapéutica endoscópica.

Bibliografía

1. G. K. Mallory and S. Weiss. Hemorrhages from laceration of cardia orifice of the stomach due to vomiting. *American Journal of the Medical Sciences*. 1929;178(4):506-10.
2. Cherednikov EF, Kunin AA, Cherednikov EE, Moiseeva NS. The role of etiopathogenetic aspects in prediction and prevention of discontinuous-hemorrhagic (Mallory-Weiss) syndrome. Vol. 7, *EPMA Journal*. BioMed Central Ltd.; 2016.
3. Leclaire S, di Fiore F, Merle V, Hervé S, Duhamel C, Rudelli A, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in patients with liver cirrhosis and in noncirrhotic patients: Epidemiology and predictive factors of mortality in a prospective multicenter population-based study. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4).
4. Gralnek IM, Stanley AJ, Morris AJ, Camus M, Lau J, Lanus A, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. Vol. 53, *Endoscopy*. Georg Thieme Verlag; 2021. p. 300-32.
5. Hwang JH, Fisher DA, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the management of acute non-variceal upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2012;75(6).
6. Park CH, Min SW, Sohn YH, Lee WS, Joo YE, Kim HS, et al. A prospective, randomized trial of endoscopic band ligation vs. epinephrine injection for actively bleeding Mallory-Weiss syndrome. *Gastrointest Endosc*. 2004;60(1).
7. Huang SP, Wang HP, Lee YC, Lin CC, Yang CS, Wu MS, et al. Endoscopic hemoclip placement and epinephrine injection for Mallory-Weiss syndrome with active bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(7).
8. Cho YS, Chae HS, Kim HK, Kim JS, Kim BW, Kim SS, et al. Endoscopic band ligation and endoscopic hemoclip placement for patients with Mallory-Weiss syndrome and active bleeding. *World J Gastroenterol*. 2008;14(13).
9. Leclaire S, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Duclos A, Ramirez S, Ben-Soussan E, et al. Endoscopic band ligation could decrease recurrent bleeding in Mallory-Weiss syndrome as compared to haemostasis by hemoclips plus epinephrine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(4).
10. Akin M, Alkan E, Tuna Y, Yalcinkaya T, Yildirim B. Comparison of heater probe coagulation and argon plasma coagulation in the management of Mallory-Weiss tears and high-risk ulcer bleeding. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2017;18(1).
11. Fisher RG, Schwartz JT, Graham DY. Angiotherapy with Mallory-Weiss tear. *American Journal of Roentgenology*. 1980;134(4).
12. Bharucha AE, Gostout CJ, Balm RK. Clinical and endoscopic risk factors in the Mallory-Weiss syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. 1997;92(5).
13. Tham JE, Lynch L, Laursen SB, Laine L, Dalton HR, Ngu J, et al. International multicenter study comparing demographics, therapy and outcomes in bleeding from Mallory Weiss tears and peptic ulcers. *Endosc Int Open*. mayo de 2022;10(05):E653-8.
14. Ljubičić N, Budimir I, Pavić T, Bišćanin A, Puljiz Ž, Bratanić A, et al. Mortality in high-risk patients with bleeding Mallory-Weiss syndrome is similar to that of peptic ulcer bleeding. Results of a prospective database study. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(4).
15. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: Patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*. 2011;60(10).
16. Church NI, Palmer KR. Ulcers and nonvariceal bleeding. Vol. 35, *Endoscopy*. 2003.
17. Sugawa C, Benishek D, Walt AJ. Mallory-Weiss syndrome. A study of 224 patients. *The American Journal of Surgery*. 1983;145(1).
18. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5).
19. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Use of endoscopy for management of acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: Results of a nationwide audit. *Gut*. 2010;59(8).
20. Paquet K-J, Mercado-Díaz M, Kalk J-F. Frequency, significance and therapy of the Mallory-Weiss syndrome in patients with portal hypertension. *Hepatology*. 1990;11(5).

21. Schuman BM, Threadgill ST. The influence of liver disease and portal hypertension on bleeding in Mallory-Weiss syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 1994;18(1).

22. John DJB st., Masterton JP, Yeomans ND, Dudley HAF. The Mallory-Weiss Syndrome. *BMJ [Internet].* 1974;1(5899):140-3. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/1/5899/140>

23. Kortas DY, Haas LS, Simpson WG, Nickl NJ, Gates LK. Mallory-Weiss tear: Predisposing factors and predictors of a complicated course. *American Journal of Gastroenterology.* 2001;96(10).

24. Schneider JR, Thomson JM, Fraser A, Vijayan B, Bassett P, Leeds JS. Is coffee ground vomiting important? Findings from a large bleeding unit database and outcomes at 30 days. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(7).

PRESENTE Y FUTURO EN EL TRATAMIENTO DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B

Present and future about the treatment of hepatitis B virus

Martínez Amate E, Porcel Martín A

HOSPITAL TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

Resumen

La meta del tratamiento del virus B (VHB) es lograr la curación de la infección, algo que con los tratamientos disponibles hoy día, conseguimos en un pequeño porcentaje de pacientes.

Es por ello que, actualmente se aceptan en práctica clínica, otros objetivos secundarios como son: mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente, impedir el desarrollo de enfermedad hepática y de carcinoma hepatocelular (CHC), a la espera de un tratamiento ideal que consiga la curación funcional del VHB (pérdida sostenida del HbsAg).

Con este objetivo, se han ensayado con distintas estrategias como la combinación de fármacos conocidos o incluso la retirada del tratamiento, sin conseguirse aumentar las tasas de aclaramiento del HbsAg.

Actualmente existen numerosos trabajos de investigación puestos en marcha sobre nuevos tratamientos frente al VHB, los cuales van dirigidos frente a distintas dianas terapéuticas (la entrada celular del virus, su replicación o ensamblaje o frente al sistema inmunitario del huésped) que tiene como objetivo final el aclaramiento del HbsAg.

En los últimos años, han aparecido dos nuevos fármacos aceptados en práctica clínica para la infección por VHB: TAF (tenofovir alafenamida) nueva formulación de tenofovir indicado fundamentalmente cuando aparecen efectos adversos o en pacientes de riesgo de daño renal y/u óseo; y Bulivertide, un agonista del receptor NTCP, aprobado en 2020 por la Agencia Europea del Medicamento para su indicación como tratamiento en la coinfección VHB-VHD.

Palabras clave: tratamiento, hepatitis B, nuevas terapias.



Eva Martínez Amate
Hospital Torrecárdenas. Almería.
evamartinezamate@hotmail.com

Abstract

The goal of B virus (HBV) treatment is to cure the infection, something that we achieve in a small percentage of patients with the treatments available today.

Because of that, other secondary aims are currently accepted in clinical practice, such as: improving patient survival and quality of life, preventing the development of liver disease and hepatocellular carcinoma (HCC), while waiting for an ideal treatment that achieves functional cure of HBV (sustained loss of HbsAg).

With this endpoint, different strategies have been tried, such as the combination of known drugs or even the withdrawal of treatment, without being able to increase the healing rates of HbsAg.

There are currently numerous research projects underway on new treatments against HBV, which are directed against different therapeutic targets (the cellular entry of the virus, its replication or assembly, or against the host's immune system) with the same endpoints: to clarify the HbsAg.

In recent years, two new drugs accepted in clinical practice for HBV infection have appeared: TAF (tenofovir alafenamide), a new formulation of tenofovir, indicated mainly when adverse effects appear or in patients at risk of kidney and/or bone damage; and Bulivertide, an NTCP receptor agonist, approved in 2020 by the European Medicines Agency for its indication as a treatment for HBV-HDV co-infection.

Keywords: treatment, hepatitis B, new therapies.

Introducción

La meta del tratamiento del virus B (VHB) es lograr la curación de la infección, algo que con los tratamientos disponibles hoy día, conseguimos en un pequeño porcentaje de pacientes (Tablas 1 y 2).

Es por ello que, actualmente se aceptan en práctica clínica, otros objetivos secundarios como son: mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente, impedir el desarrollo de enfermedad hepática y de carcinoma hepatocelular (CHC), evitar la transmisión vertical, la reactivación de la enfermedad, la recidiva tumoral, la progresión a insuficiencia hepática aguda así como evitar y tratar las manifestaciones extrahepáticas¹⁻³.

Para definir el objetivo final del tratamiento, en primer lugar, hay que partir del concepto de curación de la infección por el VHB. Con este objetivo, se celebró en marzo de 2019 la conferencia de consenso entre la EASL (Asociación Europea para el Estudio del Hígado), la AASL (Asociación Americana para el Estudio del Hígado), la industria farmacéutica, las agencias reguladoras y los grupos de pacientes en la que se definieron distintos conceptos de curación del VHB y se fijaron los objetivos finales de los proyectos de investigación sobre nuevas terapias frente al VHB⁴. De dicha conferencia se extrajeron una serie de conceptos claves que se resumen en la **Tabla 3**.

Conceptos de curación del VHB

- **Cura esterilizante:** se caracteriza porque todos los marcadores de infección son negativos, excepto el anti-Hbs si lo hubiese. Analíticamente es indistinguible de un paciente vacunado que no ha padecido la infección, ya que no existe ADNccc ni ADN integrado en el genoma por lo que no existe riesgo de reactivación viral. Tampoco existe riesgo de progresión de enfermedad hepática ni de carcinoma hepatocelular (CHC). Por todo ello, constituiría el objetivo terapéutico ideal, aunque supone un escenario difícil de alcanzar, al menos a corto plazo.
- **Curación funcional:** definida por una pérdida sostenida del HbsAg (al menos dos determinaciones separadas por 6 meses) además del ADN indetectable del VHB 6 meses después del tratamiento. Este debe ser un objetivo alcanzable y común para la mayoría de las investigaciones puestas en marcha actualmente sobre nuevos tratamientos frente al VHB. Analíticamente se caracteriza por presencia o no de anti-Hbs y marcadores de infección negativos, excepto el ADN ccc y puede que el ADN integrado en el genoma del huésped, por tanto existe riesgo de reactivación, sin embargo, no existe riesgo de progresión de enfermedad hepática ni CHC. Esto es lo que ocurre en las personas que tienen una resolución espontánea de la infección.

	PegIFN	Nucleoside analogues			Nucleotide analogues		
	PegINFa2a	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dose	180 µg	100mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
HBV DNA <60-80 IU/ml	19%	72- 73%	88%	90%	51-63%	93%	94%
ALT NORMALISATION#	59%	71-79%	74%	78%	72-77%	76%	83%
HBsAg loss	4%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Tabla 1

Resultados del tratamiento actual del VHB.

	PegIFN		Nucleoside analogues			Nucleotide analogues		
	PegINFa2a	PegINFa2b	LAM	TBV	ETV	ADV	TDF	TAF
Dose	180 µg	100 µg	100mg	600 mg	0.5 mg	10 mg	245 mg	25 mg
Anti-HBe-seroconversion	32%	29%	16-18%	22%	21%	12-18%	21%	10%
HBV DNA <60-80 IU/ml	14%	7%	36-44%	60%	67%	13-21%	76%	64%
ALT NORMALISATION#	41%	32%	41-72%	77%	68%	48-54%	68%	72%
HBsAg loss	3%	7%	0-1%	0.5%	2%	0%	3%	1%

Tabla 2

Resultados del tratamiento actual del VHB.

- **Curación funcional “más realista”** es aquella en la que vamos a tener un paciente con una hepatitis crónica pero que ha perdido el HbsAg con o sin positividad de los anti-Hbs. En este caso no existe replicación del virus, ni una enfermedad hepática activa, incluso la fibrosis si la hubiese, puede regresar con el tiempo, al igual que disminuye el riesgo de CHC con el tiempo, si no era cirrótico antes de comenzar con el tratamiento. Sin embargo, existe un daño hepático de base, por lo que existe riesgo, aunque bajo de desarrollo de enfermedad hepática y tumoral. Esto, con los tratamientos que disponemos en el presente, lo conseguimos sólo en un pequeño porcentaje de casos.
- **Curación “alcanzable” actualmente:** es la que consiste en hacer el paciente con una hepatitis crónica B lo más parecido a lo que antes conocíamos como portador asintomático (infección crónica activa HbeAg-), con carga viral indetectable, y por tanto, con bajo riesgo de desarrollo de enfermedad hepática y de CHC pero con Hbs Ag+, con todo lo que ello conlleva. Este es un objetivo factible con los tratamientos actuales (Tabla 3).

	Sterilising 'cure'	Idealistic functional 'cure'	Realistic functional 'cure'	Attainable partial functional 'cure'
Clinical scenario	Never infected	Recovery after acute HBV	Chronic HBV with HBsAg loss	Inactive carrier off treatment
HBsAg	Negative	Negative	Negative	Positive
Anti-HBs	Negative / Positive	Positive	Positive / Negative	Negative
HBeAg	Negative	Negative	Negative	Negative
Serum HBV DNA	Not detected	Not detected	Not detected	Low level or not detected
Hepatic ccDNA, transcription	Not active	Detected Not active	Detected Not active	Detected Low level
Integrated HBV DNA	Not detected	Detected?	Detected	Detected
Liver disease	None	None	Inactive, fibrosis regress over time	Inactive
Risk of HCC	Not increased	Not increased	Declines with time	Risk lower vs active hepatitis

Anti-HBs, antibody to HBsAg; cccDNA, covalently closed circular DNA; HCC, hepatocellular carcinoma.

Tabla 3

Definiciones sobre "Cura de la hepatitis B".

Tratamiento actual para el VHB.

Actualmente contamos con dos opciones terapéuticas para tratar el VHB: los análogos de los nucleót(s)idos y el interferón pegilado 2 alfa¹⁻³.

Ambos cuentan con una serie de ventajas e inconveniente (Tabla 4), siendo considerados de primera elección los análogos de nucleót(s)idos por su cómoda posología, su aplicabilidad en grupos de riesgo y sus escasos efectos adversos, dentro de los cuales se recomiendan los de elevada barrera genética para evitar resistencias (tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF) y entecavir (ETV)).

Estos tratamientos han demostrado reducir la progresión hacia cirrosis, fallo hepático y CHC, sin embargo, cuentan con importantes limitaciones que han dado pie a continuas investigaciones en busca de alternativas mejores¹⁻⁴.

Limitaciones del tratamiento actual:

Eficacia limitada.

Las tasas de seroconversión a anti Hbe y pérdida de HbsAg en ambos tratamientos son más que mejorables, consiguiéndose seroconversión a anti-Hbe en los pacientes HbeAg+ tratados con INF durante un año, a los seis meses de finalizar el tratamiento, en tan sólo un 32%, y un 3% de pérdida del HbsAg. En cuanto a los análogos, incluso los de alta barrera genética, encontramos resultados aún inferiores, con tasas de seroconversión del 10 al 21% y de curación funcional o pérdida del HbsAg del 1-3%. Resultados que empeoran aún más si se trata de pacientes HbeAg-, con tasas de pérdida del HbsAg del 4% para INF y del 0% para análogos, a pesar de conseguir estos últimos un excelente resultado en lo que a normalización de transaminasas y replicación viral se refiere (Tablas 1 y 2). Por tanto, podemos decir que, con los tratamientos actuales, se consigue controlar la enfermedad, inhibiendo la replicación viral y logrando la seroconversión

Características	PEG-Interferón	Análogos Nucleós/tidos (AN)
Vía de administración	Subcutánea	Oral
Duración del tratamiento	48 semanas	Indefinido hasta pérdida HBsAg
Nivel de supresión viral	Moderado (variable)	Universalmente alto
Efecto en pérdida HBeAg	Moderada según basal	Bajo en primer año; moderado
Efecto sobre niveles HBsAg	Variable según basal	Bajo en HBeAg+ y muy bajo en HBeAg -
Riesgo recidiva tras suspensión	Bajo si respuesta mantenida 6-12 meses	Moderado tras SC HBeAg con consolidación. Alto en HBeAg-
Riesgo de resistencias	Ninguno	Mínima o ninguno
Seguridad	Desfavorable	Buena (con TDF afectación renal u ósea)
Contraindicaciones	Cirrosis descompensada Comorbilidad	Ninguna (ajuste dosis a FR)
Aplicabilidad	Mayoría no elegibles o no deseados	Universal

Ventajas / Inconvenientes.

Tabla 4

Ventajas e inconvenientes del PEG-interferón y los análogos de los nucleós/tidos.

en algunos casos (objetivos intermedios) pero sin embargo, en muy pocos casos, se logra el objetivo principal del tratamiento, es decir, erradicar la infección.

Indicaciones de tratamiento discutidas.

Las guías de práctica clínica actuales tienen como objetivo común iniciar el tratamiento en pacientes con cirrosis o con enfermedad hepática activa ya sea HbeAg+ o negativo, pero en otros grupos de pacientes infectados, los beneficios del tratamiento aún no están claros y existen controversias entre las distintas sociedades¹⁻⁴. Así por ejemplo, los pacientes con infección crónica por VHB Hbe Ag+ según la guía europea son candidatos a tratamiento si tienen más de 30 años y/o antecedentes familiares de CHC o cirrosis, siendo la guía americana algo más cauta, ya que recomienda tratamiento sólo si se demuestra daño hepático, puesto que este grupo de pacientes tienen un bajo riesgo de

desarrollar cirrosis o CHC en un breve espacio de tiempo, y puede que espontáneamente su sistema inmune produzca una seroconversión del Hbe Ag o incluso pierdan el HbsAg. Sin embargo, si existiera un tratamiento finito, sin efectos adversos y que consiguiera realmente curar la infección, con los beneficios que eso comporta en cuanto a transmisión y reducción de riesgos futuros, este grupo de pacientes, al igual que los portadores inactivos o con infección crónica por HbeAg-, en los que no está indicado tratamiento actualmente, podrían ser candidatos a tratamiento. Por tanto, el no disponer de una indicación universal de tratamiento como ocurre con otros virus como el virus de la hepatitis C (VHC), constituye en sí, otro límite del tratamiento.

Duración del tratamiento (¿cuándo parar?)

La decisión de suspender el tratamiento, viene dada o bien porque hemos alcanzado los objetivos prefijados o bien,

por todo lo contrario, falta de eficacia y/ o la aparición de efectos adversos intolerables.

Así pues, podemos interrumpir el tratamiento si:

Conseguimos los objetivos prefijados:

- Pérdida del HbsAg sostenida con o sin creación de anti-Hbs (curación funcional).

- Seroconversión a anti-Hbe (con consolidación de al menos 12 meses), en el caso de los HbeAg+ y no cirróticos.
- Respuesta virológica sostenida: en aquellos pacientes no cirróticos que consiguen una carga viral (CV) suprimida al menos de 3 años con los análogos disponibles actualmente. Esta es una de las reglas de parada más discutidas ya que la recaída virológica y clínica son comunes cuando se interrumpe el tratamiento, incluso entre pacientes que han presentado una CV indetectable durante años de tratamiento, como se puede observar en la **Figura 1**, por lo que en pacientes de riesgo como son los pacientes cirróticos, no se recomienda esta estrategia, siendo pacientes en los que se acepta el tratamiento indefinido con análogos. Esto constituye una limitación muy importante del tratamiento actual, ya que se trata de dar un tratamiento de duración indefinida, asumiendo, además de la incomodidad para el paciente, riesgos que aunque bajos, no son desdeñables, para no conseguir eliminar la infección.

Se demuestra falta de eficacia o aparecen efectos adversos intolerables:

- Falta de eficacia definida por una “no respuesta primaria, respuesta virológica parcial y el rebote virológico” que si hemos usado análogos de alta barrera genética, y el paciente se toma la medicación, es muy poco probable que se produzcan. De producirse, lo primero que se debe de hacer es comprobar la adherencia al tratamiento y si confirmamos ésta, investigaremos las probables resistencias siempre que se pueda y, sobre todo actuaremos tan pronto como sea posible, con un cambio de tratamiento.
- Efectos adversos:

En el caso del PEG-INF, este es su principal inconveniente, de hecho, un 5% deben suspender el tratamiento por

intolerancia a los efectos colaterales y hasta en un 25% hay que reducir la dosis por los efectos secundarios.

Los análogos, en general, tienen pocos efectos adversos, pero de tenerlos, estos se producen fundamentalmente sobre la función renal u ósea.

Existen bajas tasas de deterioro de la función renal con ETV y TDF, aunque el potencial nefrotóxico es alto con TDF. Cuando se presentan generalmente requieren ajuste de dosis o cambios de tratamiento tanto a ETV como a TAF (éste último, aceptado en práctica clínica) cuya recomendación frente a TDF en pacientes de riesgo está ya recogida en las últimas guías de práctica clínica.

Por tanto, el tratamiento actual para el VHB es un tratamiento que en la mayoría de las ocasiones, no logra curar la infección, no podemos retirar sin asumir riesgos en la mayor parte de los pacientes y no está exento de efectos adversos, por lo que su indicación a largo plazo debía ser limitada. Esto ha motivado la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento basadas en un conocimiento más profundo del ciclo de replicación viral que salven estas limitaciones, las cuales, en su mayoría, se encuentran en fase de investigación.

Nuevas estrategias de tratamiento

Retirada del tratamiento.

En una infección crónica por VHB, el virus bloquea la respuesta adaptativa (linfocitos CD8) y la innata (células Natural Killer). El sistema inmune por tanto, se vuelve ineficaz, como ya puso de manifiesto Bertolotti en 2012⁵. Con los análogos, bloqueamos la respuesta innata y con INF, la respuesta adaptativa. Esto ha motivado, la aparición de numerosos estudios en los que combinando ambas terapias secuencial o simultáneamente, se pretendía mejorar la respuesta al tratamiento, resultando todos ellos ineficaces en lo que a cambios en la práctica clínica se refiere^{6,7,8}.

No es hasta el estudio de Hadziyannis en 2012⁹, que aparece la idea de suspender el tratamiento como una estrategia prometedora de curación funcional basada en la reactivación del sistema inmune, bloqueado por la infección crónica. Y a partir de ahí, surgen varios trabajos asiáticos y europeos¹⁰⁻¹² que concluyen en el trabajo de Lampertigo¹³, en el que se observa qué ocurre con los pacientes tratados con análogos durante al menos 3 años y con respuesta sostenida a los que se les suspende el tratamiento. Como vemos en la **Figura 1**, al suspender el tratamiento, la primera fase “de lag”

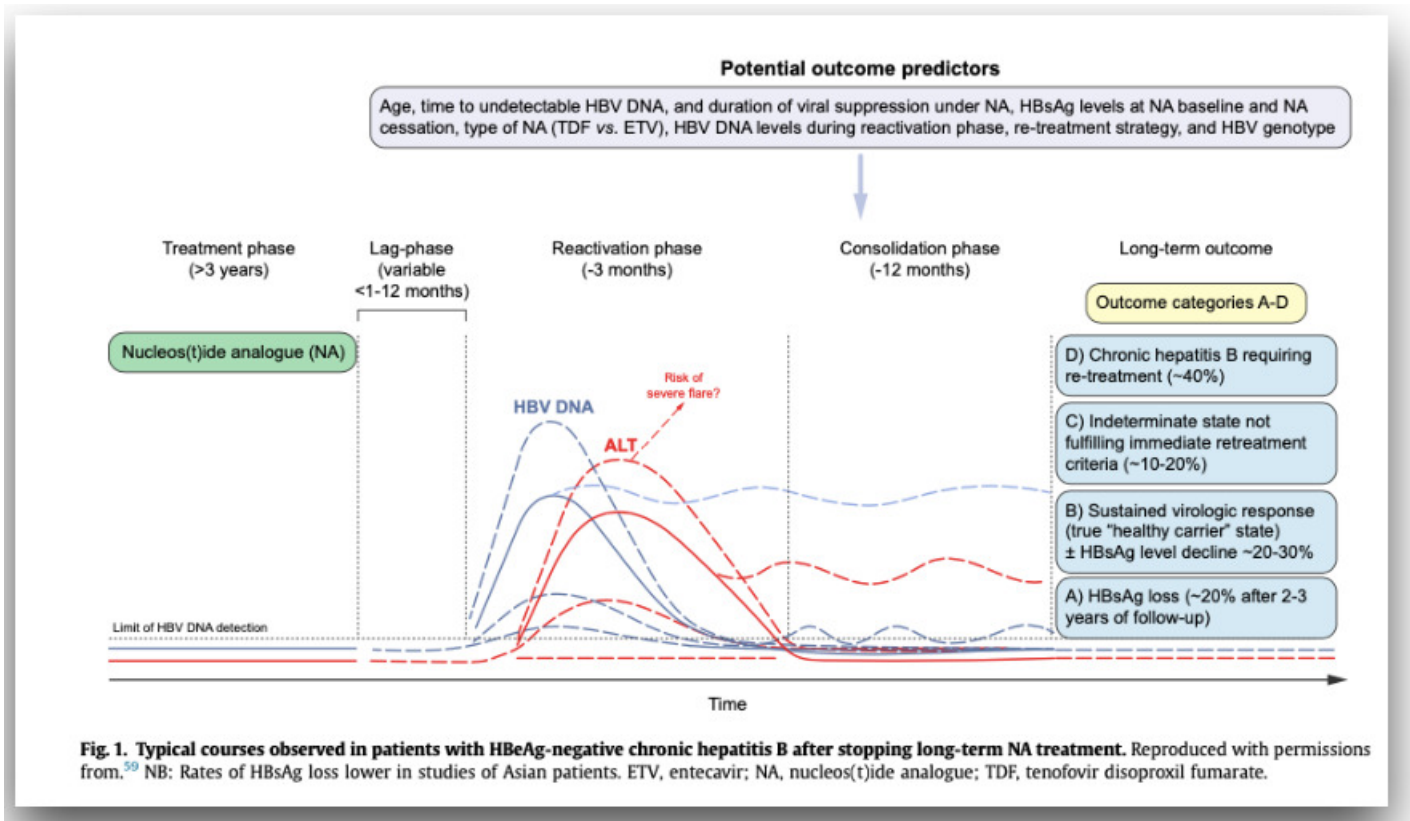


Figura 1

Curso típico observado en pacientes con hepatitis crónica HbeAg- en los que se interrumpe tratamiento con análogos.

es aquella fase de latencia entre la suspensión del fármaco y la recidiva (de 1-12 meses) y que se ha visto que cuanto más corta es, más porcentaje de pacientes, aclaran el HbsAg. Esta fase va seguida de la fase de reactivación, en la que el sistema inmune se estimula y esto se traduce en una elevación de la carga viral y las transaminasas, es decir, se produce daño hepático, como en una hepatitis aguda, cuando el sistema inmune ataca a las células infectadas, con el fin de eliminar el virus. Éste constituye un punto crítico en el que se debe tomar la decisión de reintroducir tratamiento o esperar la respuesta del sistema inmunológico. Los resultados de este estudio, nos pueden alentar sobre qué decisión tomar, ya que se observó que si se sigue a estos pacientes durante aproximadamente 1 año (fase de consolidación), éstos se reparten en la siguiente proporción:

- un 20% aproximadamente pierde el HbsAg, es decir, consiguen una curación funcional.

- un 40% requieren nuevamente tratamiento porque desarrollan una hepatitis crónica (fracasan en esta estrategia).
- entre un 10 y un 20% quedan en una zona indeterminada, en la que no pierden el HbsAg pero tampoco cumplen criterios de tratamiento, quizás la zona más preocupante, porque no está establecido aún qué estrategia seguir con ellos.
- y por último, entre un 20-30% desarrollan una respuesta viral sostenida (RVS), son los verdaderos "portadores inactivos", que no pierden el HbsAg pero que sigue con CV baja.

Como podemos observar también en la **Figura 1**, se han propuesto varios posibles factores predictores de respuesta: la edad, la duración de la fase "lag", el nivel de HbsAg, duración de tratamiento previo, tipo de análogo utilizado y el genotipo entre otros. Sin embargo, la realidad es que ninguno de los estudios actuales identifica predictores de recidiva fuertes y fácilmente medibles que puedan identificar a los pacientes

que tienen más probabilidades de lograr mayores tasas de curación funcional.

Otra cuestión importante es valorar el impacto que estos resultados han tenido en el diseño de nuevos estudios sobre moléculas dirigidas frente al VHB. Y es que si las tasas de curación funcional observadas en pacientes que han interrumpido el tratamiento con análogos sin adicción de ninguna otra molécula, se sitúan en torno al 20-25%, los objetivos finales de la mayoría de proyectos de investigación en marcha sobre nuevas alternativas terapéuticas parten de un objetivo deseable de tasa de curación funcional superior al obtenido con esta estrategia libre de fármacos. Y así queda reflejado en la conferencia de consenso de 2019 donde se

fija como objetivo, tasas de curación funcional superiores al 30%⁴.

Nuevos fármacos

En la actualidad, tal y como se refleja en las **Tablas 6 y 7**, existen una serie de agentes en fase preclínica de investigación cuyo objetivo común es conseguir la curación funcional y se dividen en agentes dirigidos frente al virus y agentes dirigidos frente al sistema inmune del huésped^{3,14-16}.

Agentes dirigidos frente al virus

Estos agentes pueden actuar a distintos niveles:

1. En la entrada celular

Se ha visto que distintas moléculas utilizan el mismo receptor de entrada que el VHB y VHD: ciclosporina, ezetima y un nuevo fármaco aún en fase III para VHD y I y II para VHB, llamado Myrcludex B o Bulivertide un agonista del receptor NTCP que es el receptor de sales biliares del hepatocito por donde también entra el VHB y el VHD. Este fármaco ha demostrado reducir en suero los niveles de RNA e inducir la normalización de ALT en monoterapia¹⁷.

En 2020 la Agencia Europea del Medicamento ha aprobado su indicación como tratamiento para la coinfección VHB-VHD¹⁸, lo cual ha supuesto junto con la inclusión de TAF en la práctica clínica, uno de los mayores logros en cuanto a terapia antiviral frente al VHB en los últimos años.

2. Sobre el DNA ccc

- ccc_R08 es un desestabilizador de cccDNA que está en fase preclínica. Se ha visto como en ratones, consigue una supresión sostenida de la carga viral y del HbsAg. Por otra parte, Cas 9 y CRISPR actúan sobre endonucleasas y han mostrado in vitro, como a través de una escisión en el cccDNA, logran una reducción del cccDNA y de otros parámetros de expresión viral
- Otra diana terapéutica es la molécula HBx que se ha visto, es necesaria para la transcripción de ADNcc. Dos fármacos en experimentación actúan frente a esta molécula:

1. Age > 60 years

2. Bone disease

Chronic steroid use or use of other medications that worsen bone density

History of fragility fracture

Osteoporosis

3. Renal alteration **

eGFR < 60 ml/min/1.73m²

Albuminuria > 30 mg/24 h or moderate dipstick proteinuria

Low phosphate (<2.5 mg/dl)

Hemodialysis

* TAF should be preferred to ETV in patients with previous exposure to nucleoside analogues.

**ETV dose needs to be adjusted if eGFR <50ml/min; no dose adjustment of TAF is required in adults or adolescents (aged at least 12 years and of at least 35kg body weight) with estimated creatinine clearance (CrCl) ≥ 15 ml/min or in patients with CrCl <15 ml/min who are receiving haemodialysis.

Tabla 5

Indicaciones para elegir ETV o TAF frente a TDF.

Target	Phase	Drug Name	Mode of Action	Company	Administration	NCT Number
Entry inhibitors	II	Bulevirtide	HBV entry inhibition	Hepateral Ltd	SC	NCT03852433
	I	NVR 3-778	Assembly modulator	Novira Therapeutics, Inc.	Oral	NCT02401737
	II	GLS4	Core protein binding	Sunshine Lake Pharm Co., Ltd	Oral	NCT04147208
Core protein allosteric modulators	I	RO7049389	Core protein binding	Hoffmann-La roche	Oral	NCT02952924
	II	JNJ-56136379 (JNJ-6379)	Assembly modulator	Janssen, Scotland	Oral	NCT03982186
	II	ABI-H0731 (Verbicorvir)	Core protein binding	Assembly Biosciences	Oral	NCT03780543
	II	ABI-H2158	Core protein binding	Assembly Biosciences	Oral	NCT04398134
	I	JNJ-64530440 (JNJ-0440)	Assembly modulator	Alios Biopharma Inc.	Oral	NCT03439488
	II	QL-007	Assembly modulator	Qilu Pharmaceutical Co. Ltd.	Oral	NCT04157699
	RNA Interference	II	ARC-520	RNA interference	Arrowhead Pharmaceuticals	IV
II		INOIS-HBVRx (GSK3228836)	Antisense oligonucleotides	GlaxoSimthKline	SC	NCT02981602
Preclinical		INOIS-HBVLRx (GSK33389404)	Antisense oligonucleotides	GlaxoSimthKline	-	-
II		VIR-2218	RNA interference	Vir Biotechnology, Inc.	SC	NCT04412863
II		ARO-HBV (JNJ-3989)	RNA interference	Arrowhead Pharmaceuticals Dicerna	SC	NCT03365947
I		DCR-HBVS	RNA interference	Pharmaceuticals, Inc.	SC	NCT03772249
Inhibition of HBsAg release	II	REP 2139- Ca	Inhibition of HBsAg release	Replicor Inc.	IV	NCT02726789
	II	REP 2139- Mg	Inhibition of HBsAg release	Replicor Inc.	IV	NCT02565719
HBsAg neutralization	II	GC 1102 (Lenvervimab)	Neutralization and inhibiting reentry	Green Cross Corporation	IV	NCT03801798

Tabla 6

Resumen de las nuevas terapias antivirales.

Target	Phase	Drug Name	Mode of Action	Company	Administration	NCT Number
Inhibitors of cccDNA	Preclinical	TALENs	cccDNA disruption	-	-	-
	Preclinical	CRISPR-Cas9	cccDNA disruption	-	-	-
Toll-like receptor agonist	II	GS-9620 (Vesatolimod)	TLR7 agonist	Gilead Sciences	Oral	NCT02166047
	II	GS-9688 (Selgantolimod)	TLR7 agonist	Gilead, USA	Oral	NCT03615066
	I	RO7020531	TLR7 agonist	Hoffmann-La Roche	Oral	NCT02956850
Immune checkpoint inhibitors	I	Nivolumab	Anti-PD-1	PharmaEssentia Regeneron	IV	NCT04638439
	I / II	REGN2810 (Cemiplimab)	Anti-PD-1	Pharmaceuticals	IV	NCT04046107
Therapeutic vaccines	I	INO-1800	DNA plasmids	Inovio	E-IM	NCT02431312
	I	TG1050	HBV proteins	Pharmaceuticals Transgene	SC	NCT02428400
	I	ChAdOx1 HBV	Adjuvanted ChaAd and MVA vectored	Vaccitech Limited	IM	NCT04297917
	I	JNJ-64300535	DNA vaccines	Janssen Sciences Ireland UC	E-IM	NCT03463369
	II	GS-4774	DNA vaccines	Gilead Sciences	SC	NCT02174276

Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; SC, subcutaneous; IV, intravenous; HBsAg, hepatitis B surface antigen; cccDNA, covalently closed circular DNA; TALENs, transcription activator-like effector nuclease; TLR, toll-like receptor, Anti-PD-1, anti-programmed cell death protein 1; IM, intramuscular; E-IM electroporation-mediated intramuscular. References: <https://www.clinicaltrials.gov> (updated on 20 December 2020).

Tabla 7

Resumen de las nuevas terapias inmunomoduladoras frente al VHB.

- Contravir, que inhibe la formación del complejo Hbx-Ciclofilin y a partir de esto inhibe la replicación viral¹⁹.
- Nitazoxanide, que es un agente anti-infeccioso aprobado para enteritis por protozoos, que además inhibe la proteína Hbx, suprimiendo así la replicación viral y la producción de proteínas²⁰.
- Otra diana terapéutica es la dirigida a silenciar la expresión del DNACC, actuando en su paso a ARN mensajero y con el mismo resultado final, inhibición de la replicación viral. En un estudio de fase II, una dosis única de ARC-520 en combinación con entecavir resultó en una disminución profunda y duradera en el ADN del VHB en suero tanto en HBeAg positivo como en HBeAg negativo, así como

una disminución en el nivel de HBsAg en HBeAg positivos.

3. Sobre la formación de la cápside

El primer compuesto estudiado en humanos fue el NVR 3-778 en un estudio fase Ib, observándose una disminución del ADN y el RNA del VHB sin embargo, la disminución del HbsAg sólo se objetivó cuando se combinó con PEG-IFN. Pero como vemos en la **Tabla 7**, existen muchos CpAMs actualmente en fase de estudio clínica y preclínica.

4. Sobre la replicación viral

Dentro de los análogos de los nucleótidos y nucleósidos nuevos que ya conocemos y que actúan sobre la formación de nuevos viriones en el interior del hepatocito, destaca TAF

(tenofovir alafenamida), una realidad en las últimas guías de práctica clínica.

TAF es una nueva formulación de tenofovir que lo hace especial porque la mayoría llega al hepatocito y se elimina muy poco vía renal²¹. Esto hace que sus efectos adversos tanto renales como óseos sean menores que con los otros análogos, por tanto, está indicado fundamentalmente cuando aparecen efectos adversos o en pacientes de riesgo de daño renal y/u óseo (Tabla 5).

5. Sobre el ensamblaje.

Otra diana terapéutica frente al virus la constituyen los agentes que impiden el ensamblaje de las moléculas de HbsAg. Éstas son polímeros de ácido nucleico (NAP).

Se han utilizado NAP diferentes (REP 2055, REP 2139, REP 2165) como monoterapia o en combinación con TDF o PEG-IFN (después del inicio con TDF) y se ha visto que inducen el aclaramiento de HBsAg y seroconversión anti-HBs en una alta proporción de pacientes con VHB crónica²².

Agentes dirigidos frente al sistema inmune del huésped:

El tratamiento dirigido al sistema inmune o inmunoterapia, bien de novo o después de la supresión viral inducida por análogos, puede ser capaz de mantener la supresión virológica con bajos niveles de replicación de VHB bajo el control de la respuesta inmune del hospedador.

1. Interferón- Pegilado (IFN-PEG)

El IFN-PEG es una de las inmunoterapias con más experiencia en práctica clínica que, a pesar de ello, sigue siendo una de las más desconocidas. Su mecanismo de acción es complejo, ya que actúa por distintas vías: inhibe la encapsidación del virus con RNA, mejora la degradación de ADNccc, ejerce una modificación epigenética en la transcripción de DNA ccc y actúa sobre la expansión de las células NK que tienen una actividad antiviral. Todavía no se conocen bien los mecanismos de acción de IFN-alfa y el porqué tiene tasas más altas de respuesta en las infecciones de genotipo A y B. Los inconvenientes de IFN-alfa

incluyen los efectos secundarios y la baja tasa de respuesta global que intentan ser salvados por las nuevas terapias inmunomoduladoras como los agonistas TLR.

2. Agonistas TLR y otros activadores de la inmunidad innata:

1. Vesotalimod es un fármaco que está en fase 2 y que es un agonista de los receptores TLR que podría mejorar la respuesta inmune, al igual que el INF pero sin los efectos adversos indeseados de éste. Los resultados que tenemos hasta la fecha son poco esperanzadores ya que se ha visto que no hay descenso en el nivel de antígeno. El estudio del que disponemos actualmente²³ es negativo y ahora se están planteando utilizarlo en pacientes naive, porque los 162 pacientes que se utilizaron para este estudio eran pacientes que ya habían recibido tratamiento con análogos.

2. Nivolumab, un fármaco aprobado como tratamiento del CHC como segunda línea y probablemente también como 1ª en un futuro próximo, es un fármaco que bloquea el receptor PD-1 de los hepatocitos, permitiendo una recuperación de la inmunidad de células T. Podría tener efecto sobre el virus B pero aún no hay datos²⁴.

3. Vacuna terapéutica.

El estudio publicado al respecto consistió en añadir esta vacuna para potenciar el sistema inmune a pacientes que estaban en tratamiento con análogos y sus resultados fueron poco esperanzadores. Después se ha probado con pacientes naive y tampoco ha mostrado resultados positivos²⁵.

4. Ingeniería de células B

Las células T capaces de reconocer las células infectadas por el VHB se han construido utilizando un receptor de antígeno quimérico (hecho de un anticuerpo anti-HBs específico) o utilizando receptores de células T específicos. Los resultados preliminares que utilizan estos enfoques son alentadores, con reducciones específicas de los hepatocitos infectados con VHB, el HBsAg y el ADN del VHB en modelos preclínicos. Se está investigando su uso en pacientes con CHC relacionado con el VHB²⁶⁻²⁸.

Bibliografía

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370–398.
2. Rodríguez M, et al. Documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado sobre el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B (2020). *Gastroenterol Hepatol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.03.011>
3. Practice Guidance. Update on Prevention, Diagnosis and treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, Vol 67, NO. 4, 2018
4. Consens of document of the spanish association for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B- Report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol* 2020 ;72: 539–557.
5. Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2012; 61:1754–64.
6. Viganò M, Invernizzi F, Grossi G, Lampertico P. Review article: the potential of interferon and nucleos(t)ide analogue combination therapy in chronic hepatitis B infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:653–661.
7. Lok AS, Trinh H, Carosi G, Akarca US, Gadano A, Habersetzer F, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naïve patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2012;143: 619–628.
8. Zoulim F, Carosi G, Greenbloom S, Mazur W, Nguyen T, Jeffers L, et al. Quantification of HBsAg in nucleos(t)ide-naïve patients treated for chronic hepatitis B with entecavir with or without tenofovir in the BE-LOW study. *J Hepatol* 2015;62:56–63.
9. Hadziyannis Sj, Sevastianos,V, Rapti I, Vassilopoulos D, Hadziyannis E. Sustained responses and loss of HBsAg in HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B who stop long- term treatment with adefovir. *Gastroenterology* 2012;143:629–636.
10. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Su TH, Siakavellas S, Liu CJ, Kourikou A, et al. Significance of definitions of relapse after discontinuation of oral antivirals in HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2018;68:415–424
11. Jeng WJ, Chen YC, Chien RN, Sheen IS, Liaw YF. Incidence and predictors of HBsAg seroclearance after cessation of nucleos(- t)ide analogue therapy in HBeAg negative chronic hepatitis B. *HEPATOLOGY* 2018;68:525–434.
12. Berg T, Simon K-G, Mauss S, Schott E, Heyne R, Klass DM, et al. Long- term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients—FINITE study. *J Hepatol* 2017;67:918–924.
13. Lampertico and Berg. Less can b more: a finite treatment approach for HbeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology*, Vol 68, no.2, 2018
14. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2021 July 5; 12(4): 56–78
15. Urban S, Bartenschlager R, Kubitz R, Zoulim F. Strategies to inhibit entry of HBV and HDV into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014;147:48–64.
16. Urban S, et al. *Gut* 2021;70:1782–1794. doi:10.1136/gutjnl-2020-323888
17. Gallay P, Ure D, Bobardt M, Chatterji U, Ou J, Trepanier D, et al. (2019) The cyclophilin inhibitor CRV431 inhibits liver HBV DNA and HBsAg in transgenic mice. *PLoS ONE* 14(6): e0217433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217433>
18. Jean F. Rossignol and Christian Bréchet. A Pilot Clinica Trial of Nitazoxanide in the treatment of Chronic Hepatitis B.. *Hepatology comunicaciones* vol 3, NO. 6, 2019
19. Kosh Agarwal, Maurizia Brunetto, Wai Kay Seto, et al. 96 weeks treatment of tenofovir alafenamida vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Hepatitis B Virus Infection. *J Hepato*. 2018 Apr; 68 (4):672–681.
20. Liang, Timothy M. Block, Brian J. McMahon, et al Present and future therapies of hepatitis B: From Discovery to cure. *T. Jake. Hepatology*. 2015 December;62 (6): 1893–1908
21. Harry L.A. Janssen. Maurizia R. Brunetto. Yoon Jun kim et al. Safety, efficacy and pharmacodynamics of vesatolimod (GS-9620) in virally suppressed patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*., Vo68, Issue 3, 431–440, 2018

22. Edward Gane , Daniel J Verdon , Anna E Brooks et al. *Anti-PD-1 Blockade With Nivolumab With and Without Therapeutic Vaccination for Virologically Suppressed Chronic Hepatitis B: A Pilot Study.* *J Hepatol.* 2019 Nov; 71 (5): 900-907.

23. Lim SG, Agcaoili J, De Souza NNA, Chan E. *Therapeutic vaccination for chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis.* *J Viral Hepatol* 2019.

24. Boni C, Faticaro P, Valdatta C, Amadei B, Di Vincenzo P, Giuberti T, et al. *Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection.* *J Virol* 2007;81:4215-4225.

25. Faticaro P, Barili V, Montanini B, Acerbi G, Ferracin M, Guerrieri F, et al. *Targeting mitochondrial dysfunction can restore antiviral activity of exhausted HBV-specific CD8 T cells in chronic hepatitis B.* *Nat Med* 2017;23:327-336.

26. Bertoletti A, Tan AT, Koh S. *T-cell therapy for chronic viral hepatitis.* *Cytotherapy* 2017;19:1317-1324).

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS A LOS INHIBIDORES DE BOMBA DE PROTONES (IBP) EN LA PATOLOGÍA FUNCIONAL ESÓFAGO-GÁSTRICA

Alternatives to Proton Pump Inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia

Grilo Bensusan I

HOSPITAL DE ÉCIJA. AREA DE GESTIÓN SANITARIA DE OSUNA. SEVILLA.

Resumen

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen un grupo farmacológico ampliamente usado para el tratamiento de la patología esófago-gástrica funcional. Sin embargo, no siempre consiguen el control de los síntomas de dichos procesos, debido a que su fisiopatología no se reduce a la secreción ácida del estómago. Por tanto, el uso exclusivamente de los IBP provocaría en muchos casos un fracaso terapéutico o una respuesta insatisfactoria para el paciente.

En esta revisión se presentarán las alternativas médicas al tratamiento con IBP en la enfermedad por reflujo gastroesofágico y en la dispepsia funcional. Se presentarán aquellos fármacos o productos disponibles en nuestro medio o en otros países, que han demostrado su papel en el tratamiento de dichos procesos. Se hará referencia al contexto en el que pueden ser útiles, la posología, los efectos

secundarios más relevantes y las evidencias que recomiendan su uso.

El conocimiento de estas alternativas permitirá un abordaje más completo y con mayor probabilidad de éxito en el tratamiento de estas patologías. Ambas constituyen un motivo de consulta habitual en el ámbito de la Atención Primaria y en la consulta especializada de Aparato Digestivo.

Palabras clave: enfermedad por reflujo gastroesofágico, dispepsia funcional, inhibidores de la bomba de protones.

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are a pharmacological group widely used for the treatment of functional esophagus-gastric pathology. However, they do not always control the symptoms of these diseases, because their pathophysiology is not reduced to acid secretion from the stomach. Therefore, the use exclusively of PPIs would cause a therapeutic failure or an unsatisfactory response for the patient, in many cases.



Israel Grilo Bensusan
Hospital de Écija. Sevilla.
igrilob@telefonica.net

Medical alternatives to PPI treatment in gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia will be shown in this review. Those drugs or products, which have demonstrated their role in the treatment of these processes, available in Spain or in other countries, will be presented. The context in which they may be useful, the dosage, the most relevant side effects and the evidence that recommends their use, will be explained.

The knowledge of these alternatives will allow a more complete approach with a greater probability of success in the treatment of these pathologies. Both diseases are a common cause of Primary or Specialized Care consultation.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia, proton pump inhibitor.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico

En la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) los inhibidores de la bomba de protones (IBP) constituyen la base de su tratamiento. Han demostrado ser más eficaces que el placebo y otros medicamentos para la remisión de los síntomas y para la curación de la esofagitis péptica^{1,2}. Sin embargo, los IBP no cumplen por completo todos los objetivos del tratamiento de la ERGE. Se describen fracasos en el tratamiento de la esofagitis grave (20-40%), en el tratamiento sintomático de la esofagitis no erosiva (mayor a un 40%), en los episodios de reflujo nocturno (mayor a un 38 %), en el tratamiento de mantenimiento (más de un 30 % de recidivas) y en la ERGE refractaria (mayor a un 40%). Tampoco existe una aprobación formal de su uso en el caso de las manifestaciones extraesofágicas y existen datos contradictorios en relación a su seguridad²⁻⁴.

Además, el reflujo ácido sólo es un componente del complejo mecanismo fisiopatológico de la ERGE. A continuación, se enumeran otros elementos importantes en la patogenia de la ERGE, quedando fuera del objetivo de este trabajo un estudio profundo al respecto. En el contenido del reflujo también se encuentran la pepsina, los ácidos biliares, la tripsina, restos alimentarios e incluso bacterias que deben ser tenidos en cuenta (Figura 1). La capacidad neutralizante de la saliva y del bicarbonato de las glándulas esofágicas tiene una misión protectora frente al ácido del reflujo. La exposición del esófago frente al contenido gastroduodenal aumenta



Elementos del contenido gástrico potencialmente relacionados con la ERGE.

Figura 1

la permeabilidad epitelial, con un aumento de los espacios intercelulares y estimulación de los receptores nerviosos que provocan los síntomas del reflujo. No hay que olvidar el concepto de “acid pocket” o remanente ácido gástrico, su tamaño y su relación con la hernia de hiato.

La función motora del esófago y del esfínter esofágico inferior, a través de las relajaciones transitorias de EI1 y sus alteraciones en presencia de una hernia de hiato, juegan un papel fundamental en la patogenia de la ERGE. Las alteraciones en el vaciamiento gástrico y el aumento de la presión intragástrica también influyen en la patogenia de la ERGE^{5,6} (Figura 2).

En cada elemento de la fisiopatología existe una potencial diana terapéutica para la ERGE. A continuación, se presentan las alternativas a los IBP en relación con la fisiopatología de la ERGE.

Otros inhibidores de la secreción gástrica

Antagonistas de los receptores de la histamina H2 (Anti H2).

Hasta la aparición de los IBP eran los fármacos más usados⁷. Consiguen una disminución de la secreción ácida al



Figura 2

Elementos del contenido gástrico potencialmente relacionados con la ERGE.

bloquear los receptores H₂ de la célula parietal gástrica. Son más eficaces que el placebo en el control de los síntomas y en la curación de la esofagitis, pero menos que los IBP.

Pertenecen a este grupo la ranitidina y la famotidina. Su posología en el caso de la famotidina es 20 mg/12h/voral (medio comprimido de 40mg) y de la ranitidina 150 mg/12h/voral. El aumento de dosis no mejora los resultados clínicos¹. La venta de ranitidina fue suspendida en octubre de 2019 por la presencia de impurezas con nitrosaminas, no estando hoy en día disponible⁸.

Según las recomendaciones actuales, está indicado su uso como tratamiento sintomático puntual para el alivio rápido de los síntomas, en pautas de tratamiento descendente para suspender los IBP y para el tratamiento del escape ácido nocturno, definido por pH-metría y que se asocie a la aparición de síntomas¹.

Bloqueadores de la ATPasa de la bomba de potasio.

Los bloqueadores de la ATPasa de bomba de potasio (P-CAB) constituyen un nuevo grupo de fármacos para la

inhibición de la secreción ácida. Estos fármacos tienen una serie de diferencias frente a los IBP que los hacen atractivos para su uso en la ERGE. No necesitan activación en su forma activa y se concentran en mayor medida en el espacio ácido de la célula parietal. Se unen de manera competitiva y reversible, al sitio de unión del K en la bomba ATPasa K/H, tanto a las formas activas como inactivas de la misma. La duración del efecto depende de la vida media en el plasma. No dependen de las comidas ni de los polimorfismos del CP450 para conseguir su efecto y éste es completo desde la primera dosis^{2,7}. Además, alguno de ellos estimula la motilidad gástrica².

El **vonoprazán** es el fármaco más estudiado del grupo. Está comercializado en Japón desde el año 2015. Este fármaco ha demostrado ser más eficaz en la curación y en la prevención de la recurrencia de las esofagitis grados C y D de Los Ángeles. También mejora los síntomas más rápido que los IBP y especialmente en los pacientes con esofagitis y en los que no responden a IBP. Su perfil de seguridad es similar al de los IBP, observándose una elevación de los niveles de gastrina que no se han asociado a alteraciones en las células neuroendocrinas, ni en los niveles de pepsinógeno. También se ha observado un mayor riesgo de alteración de la microbiota intestinal con un aumento del riesgo de infecciones entéricas^{2,7}. En este caso las indicaciones aprobadas son el tratamiento de las úlceras gastroduodenales, la curación y prevención de la esofagitis erosiva, la gastroprotección en pacientes con toma de ácido acetil salicílico (AAS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la erradicación de *H. pylori*².

El **tegoprazán** está comercializado en Corea del Sur desde el año 2017. Este fármaco está aprobado para el tratamiento de la ERGE erosiva y no erosiva. Su eficacia para el tratamiento de la esofagitis péptica fue similar al uso de esomeprazol 40 mg durante 8 semanas y sin efectos secundarios relevantes. Este fármaco además del aumento del pH, es capaz de estimular la motilidad gástrica².

El **revaprazán** está comercializado en la India y en Corea del Sur desde el año 2007. Este fármaco tiene como particularidad respecto al anterior, su capacidad de gastroprotección mediante el aumento de producción de prostaglandina E₂ y disminución de leucotrieno B₄. También tiene un efecto antiinflamatorio mediante la regulación de enzimas proinflamatorias. Este efecto antiinflamatorio

también es mayor en la gastritis por *H. pylori*. Por ello sus principales indicaciones son el tratamiento de la úlcera gastroduodenal y la gastritis. Sin embargo, no ha demostrado ser superior a los IBP en la ERGE².

Antiácidos

Los antiácidos neutralizan el ácido debido a su composición como bases de aluminio, magnesio o calcio. Se caracterizan por la rapidez de acción, pero la duración de su efecto es muy corta y no influyen en la curación de la esofagitis péptica. Se pueden usar como alivio sintomático en los casos leves o buscando un alivio rápido de los síntomas¹.

Medicamentos para la protección de la mucosa esofágica

Sucralfato

Es uno de los primeros fármacos comercializados como protector de la mucosa. Se estudió fundamentalmente para la curación de la úlcera péptica por su propiedad para adherirse a la superficie de las úlceras, pero también por su capacidad para la estimulación de la producción de moco y bicarbonato y de la reparación y crecimiento de los tejidos.

En la ERGE ha demostrado su eficacia frente a placebo en el control de los síntomas en la ERGE no erosiva, y en una mejor cicatrización con menor riesgo de estenosis en los casos de esofagitis severa⁷.

Alginatos

Los alginatos tienen la capacidad de formar un gel en contacto con el ácido del estómago de manera que forman una barrera mecánica que cubre el ácido postprandial del estómago proximal, también conocido como "acid pocket". Este es mayor en los pacientes con ERGE, hernia de hiato y tras la ingesta de comidas grasas y picantes. También es capaz de limitar el reflujo de otros componentes del reflujo gastroesofágico⁷.

En un reciente metaanálisis, han demostrado su mayor eficacia frente al placebo o antiácidos en el control de los síntomas de la ERGE y similar a antiH₂ e IBP⁹. Su uso asociado con los IBP logra un mayor éxito terapéutico y pueden ser usados en el tratamiento de mantenimiento¹⁰.

Ácido hialurónico y condroitín sulfato

El mecanismo de acción de este fármaco es múltiple. El ácido hialurónico y el condroitín sulfato tienen una función antiinflamatoria, antioxidante, inmunomoduladora y estimulante de la reparación de las heridas y la regeneración tisular. También tiene la capacidad de unirse e inactivar a la pepsina. Este fármaco añade un elemento en su composición que favorece su permanencia en la mucosa esofágica durante más tiempo.

En relación con los estudios realizados, su eficacia en el control de los síntomas es mayor a placebo tanto en la ERGE erosiva como no erosiva y su asociación a IBP aumenta la resolución de los síntomas de la ERGE. El tratamiento es bien tolerado, no presenta efectos adversos y se puede usar a largo plazo^{7,10}.

Rebamipida

La rebamipida es un fármaco comercializado en algunos países del sudeste asiático para el tratamiento de la enfermedad por reflujo. Su mecanismo de acción se basa en la estimulación de la secreción de prostaglandinas, la expresión del factor de crecimiento epidérmico y el secuestro de sustancias oxidativas.

Sin embargo, su uso frente a placebo, no ha mejorado la sintomatología en los pacientes en los que ha fracasado el tratamiento con IBP².

Inhibidores del reflujo

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior forman parte fundamental en el proceso fisiopatológico de la ERGE. Por ello, suponen una diana terapéutica interesante y alternativa al uso de los IBP^{1,6,7}.

Baclofeno

Es un fármaco agonista tipo b del receptor GABA que produce una inhibición de las relajaciones transitorias del EEI y aumento del tono de reposo del EEI. Un metaanálisis con 283 pacientes frente a placebo demostró en el corto plazo una reducción del número de episodios de reflujo y de la duración de estos. Sin embargo, no se acompañaban de una mejoría sintomática y se asociaba a la aparición de efectos

secundarios. Los efectos secundarios más frecuentes son el mareo, la confusión, el dolor de cabeza, la hipotonía, las náuseas y los vómitos. Estos efectos secundarios no fueron significativamente superiores al placebo en dicho metaanálisis. Sin embargo, por su uso en otras indicaciones, se conoce que suponen una limitación en su uso, por mala tolerabilidad del paciente^{1,7}.

Otros inhibidores

Intentando minimizar los efectos secundarios del baclofeno se están investigando otras moléculas. Una de ellas es el arbaclofeno. Este fármaco no ha demostrado en estudios en fase 3 una reducción de los episodios de reflujo frente a placebo, aunque los efectos secundarios no supusieron una suspensión significativa del fármaco. Otro de ellos es el lesogaberán, pero en estudios en fase 2 no ha demostrado una diferencia significativa en la mejoría de los síntomas y se ha descrito algunos casos de hepatotoxicidad reversible^{1,7}.

Por lo tanto, los inhibidores del reflujo, representados por el único inhibidor del receptor GABA tipo b en el mercado, que es el baclofeno, no suponen una alternativa tan prometedora como se esperaba desde el punto de vista fisiopatológico. Podría plantearse su uso en pacientes que no responden a la terapia con IBP, especialmente en caso de reflujo no ácido y de gas, que se hayan confirmado mediante impedanciometría intraluminal multicanal asociada al estudio del pH y vigilando la aparición de efectos secundarios.^{1,7} La dosis recomendada de inicio es de 5 mg/8h/voral, pudiéndose aumentar a los 3 días de manera progresiva hasta alcanzar una dosis de 30 mg/día.

Procinéticos

Los procinéticos no tienen una evidencia de calidad para su uso en la ERGE. Un metaanálisis demostró cierto beneficio en la sintomatología asociados con IBP, sin aumentar la curación de la esofagitis.

Según la guía de práctica clínica española estos fármacos se recomiendan en caso de enlentecimiento demostrado del vaciamiento gástrico o en caso de que se asocie una dispepsia tipo distrés posprandial. En las guías clínicas estadounidenses de 2018 no se incluyen estos

fármacos como alternativa y en las japonesas tan sólo si fracasan el resto de los fármacos e incluso la cirugía^{1,7}.

Neuromoduladores

Los neuromoduladores reducen la hipersensibilidad visceral mediante efectos sobre las vías nociceptivas del sistema nervioso central y en menor grado, modulando la hiperalgesia periférica.

Los fármacos más usados son los antidepresivos, incluyendo en este grupo los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina y la trazodona. También se ha usado la melatonina.

A pesar de ser fármacos con escasos estudios que evalúen su eficacia, se consideran de primera línea en el tratamiento de la pirosis funcional. También podrían tener un papel en la hipersensibilidad por reflujo y en la ERGE refractaria a IBP.

En muchas ocasiones los efectos secundarios limitan su uso, por ello se recomienda comenzar con dosis bajas e ir aumentándolas lentamente. También es recomendable usar en una dosis nocturna antes de acostarse, ya que suelen provocar somnolencia. No existen estudios comparativos que apoyen el uso de un grupo de fármacos frente a otro¹¹⁻¹³.

Dispepsia funcional

La dispepsia funcional (DF) afecta entre un 5-20% de la población mundial. Se caracteriza por la existencia de síntomas crónicos o recurrentes de dolor epigástrico y/o saciedad precoz y plenitud postprandial cumpliendo los criterios de Roma IV. La DF se clasifica en subtipo dolor epigástrico o subtipo distrés posprandial, pudiendo coexistir ambas en el mismo paciente. Aunque no es un proceso que suponga un riesgo vital para los pacientes, tiene un impacto importante en su calidad de vida, en su productividad laboral y supone importantes gastos sanitarios. Hoy en día se diferencia de la dispepsia asociada a *H. pylori*, que no se aborda en este trabajo^{14,15}.

Mecanismo de acción	Fármaco	Dosis/vía oral	Indicación
Otros inhibidores de la secreción ácida	Famotidina Ranitidina* (antiH2)	20 mg/12h 150mg/12h	Alivio rápido de los síntomas. En pauta de suspensión de IBP. En reflujo ácido nocturno demostrado.
	Vonoprazán + (P-CAB)	20mg/24h	Tratamiento de esofagitis erosiva
Antiácidos	Almagato Magraldato	500mg-1gr/8h 450 mg-2gr/8h	Alivio sintomático rápido, casos leves.
Protectores de la mucosa esofágica	Sucralfato (Urbal®)	1gr después de las comidas y antes de acostarse	Tratamiento sintomático. Tratamiento de la esofagitis severa para reducir riesgo de estenosis.
	Alginato (Gaviscon®)	1 sobre después de las comidas y antes de acostarse.	Tratamiento sintomático. Aumenta respuesta sintomática junto a IBP. ¿Manifestaciones extraesofágicas?
	Ácido hialurónico y condroitín sulfato	1 sobre después de las comidas y antes de acostarse.	Tratamiento sintomático.
	(Ziverel®, Esoxx one®)		Aumenta respuesta sintomática junto a IBP. ¿Manifestaciones extraesofágicas?
Inhibidores del reflujo	Baclofeno (Lioresal®)	Inicio: 5mg/8h máximo 10 mg/8h	Ausencia de respuesta a IBP y reflujo no ácido o gas demostrado en IMM-ph
Procinéticos	Cinitaprida Levosulpirida	1mg/8-12h 25 mg/8-12h	Retraso del vaciamiento gástrico demostrado. Asociación a dispepsia tipo distrés posprandial.
Neuro-moduladores	Amitriptilina Trazodona Fluoxetina Sertralina Paroxetina Venlafaxina Melatonina #	10-25 mg/24h 50-100 mg/24h 20 mg/24h 50-200 mg/24h 50-75 mg/24h 75 mg/24h 6 mg/12h	Pirosis funcional. Hipersensibilidad por reflujo. ERGE refractaria a IBP

Tabla 1

Alternativas a los IBP en la ERGE según grupo farmacológico. * Suspendida la comercialización. + No comercializado en España # Comercializada en España a dosis inferiores a 2 gr.

El uso de IBP se propone como tratamiento empírico en los pacientes con sospecha de DF, en los países con baja prevalencia de *H. pylori* o en los países con alta prevalencia en los que se ha descartado dicha infección. Su efectividad, a dosis estándar o a dosis altas, es superior al placebo, siendo algo más efectivo en el subtipo dolor epigástrico. Sin embargo, la respuesta sintomática se obtiene entre un 30-70% de los pacientes, por lo que en este proceso es necesario conocer alternativas terapéuticas para intentar obtener mejores tasas de respuesta sintomática. Además el mecanismo por el cual

la supresión ácida influye en la función gástrica y mejora los síntomas en la DF es desconocida, aunque se podría asociar a una alteración en el aclaramiento del ácido gástrico a nivel duodenal y a una mayor sensibilidad de éste al ácido^{14,16}.

La patogenia de la DF es realmente compleja y sólo parcialmente conocida. Se entiende como la concurrencia de múltiples factores que conllevan a la aparición de los síntomas (Figura 3).

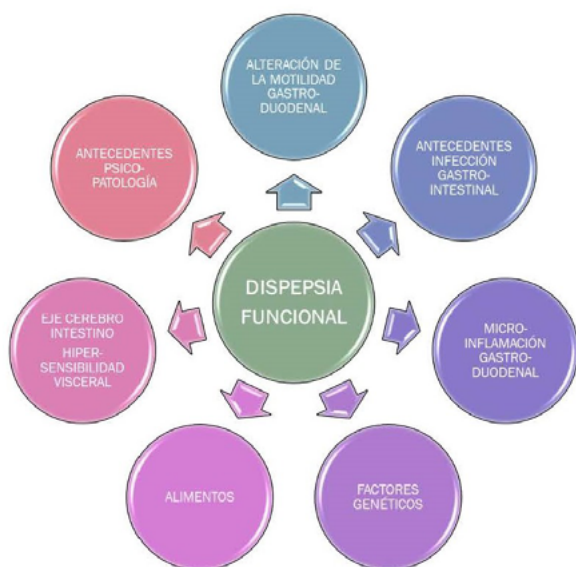


Figura 3

Factores asociados en la etiopatogenia de la dispepsia funcional.

Uno de los más estudiados es la alteración de la motilidad gastroduodenal. Alteraciones en el vaciamiento gástrico se observan en un tercio de los casos y la inadecuada acomodación del estómago en un 40 % de los casos.

El antecedente de una infección gastrointestinal está presente en un 15 % de los casos de DF, especialmente si además concurren trastornos psicológicos en el paciente. La microinflamación duodenal también podría tener un papel en la fisiopatología.

Como en el resto de los trastornos funcionales digestivos, se conoce que el eje cerebro-intestino juega un papel importante. Este término hace referencia a las relaciones existentes entre el cerebro y el intestino a través del sistema nervioso central y el plexo mientérico. La ansiedad y la depresión se asocian claramente a la DF, presentando síntomas más intensos, peor calidad de vida y mayor uso de recursos médicos.

Recientemente se asocia la DF a factores genéticos. Sin embargo, es improbable que la patogenia de la DF se explique con una sola alteración genética.

Con respecto a la alimentación existen escasos estudios en la DF. Las comidas grasas, el consumo de cafeína y los

FODMAPs podrían estar relacionados con la DF tipo distrés postprandial¹⁵.

Otros inhibidores de la secreción gástrica.

Antagonistas de los receptores de la histamina H2 (Anti H2).

Los AntiH2 han demostrado su eficacia frente a placebo según recientes metaanálisis, y según una revisión Cochrane su efectividad es similar a los IBP^{17,18}. Por lo tanto, aunque se usen más frecuentemente los IBP en la DF, los antiH2 pueden ser una alternativa válida a dichos fármacos¹⁵.

Bloqueadores de la ATPasa de la bomba de potasio.

Como se indicó previamente, el vonoprazán es el fármaco más estudiado del grupo. Tan sólo existe un estudio en la DF en la que el uso de este fármaco mejoraba los síntomas en un 42 % de los pacientes que no respondían a IBP. El tegoprazán tiene la capacidad para estimular la motilidad gástrica por lo que sería un miembro del grupo con mejor perfil para la DF, pero no existen publicaciones en este sentido^{2,14}. Serán necesarios más estudios para afinar la indicación de esta familia de fármacos en este grupo de pacientes.

Procinéticos

En la fisiopatología de la DF se incluye la falta de acomodación del fundus o el retraso del vaciamiento gástrico, por lo que los procinéticos constituyen una opción de potencial eficacia en su tratamiento. De hecho, los procinéticos son más efectivos que el placebo con un margen de un 14 % sobre el mismo¹⁴. Sin embargo, la existencia de efectos secundarios y una disponibilidad poco homogénea a nivel mundial de los mismos reduce las posibilidades de uso.

Antagonistas del receptor de la dopamina 2.

Metoclopramida

La metoclopramida es un antagonista del receptor de la dopamina, que también tiene acción agonista sobre el receptor 5-HT 4. Dada su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica produce efectos neurológicos centrales. A pesar de que los estudios demuestran una mejoría de los síntomas con respecto a placebo, dichos efectos limitan

su uso prolongado en el tiempo y han provocado que no se realicen nuevos estudios con el mismo^{14,15}.

Existe una nota de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en la cual se indica que su uso debe restringirse a pacientes adultos para la prevención y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (retardados), radioterapia, cirugía y por migraña. Además, se debe limitar la duración del tratamiento a un máximo de 5 días. Por lo tanto, no está indicado su uso en la DF¹⁹.

Domperidona

La domperidona también pertenece al grupo de los antagonistas del receptor de la dopamina y ha demostrado su capacidad para mejorar los síntomas en la DF frente a placebo¹⁴.

Sin embargo, en este caso sus efectos secundarios cardiológicos, con prolongación del intervalo QT, también ha provocado que no esté indicado su uso en la DF. Existe una nota de la AEMPS especificando sus indicaciones concretas²⁰.

Itoprida

La itoprida sólo está comercializada en Asia y en algunos países europeos. Se trata de un fármaco más seguro que los previos, ya que no atraviesa la barrera hematoencefálica y no se han descrito alteraciones cardiológicas. Mejora los síntomas en los pacientes con DF, siendo mejores los resultados que la domperidona, especialmente en el grupo en el que coexisten el síndrome de dolor epigástrico y el distrés postprandial¹⁴.

Cinitaprida

Es un fármaco que además de su función antagonista de los receptores de dopamina 2, es un antagonista de los receptores 5-HT₂ y agonista de los 5-HT₄.

Está comercializado en España desde el año 1990, sin embargo, tiene menos estudios de eficacia en la DF, ya que no está comercializado en muchos países. En dos estudios se demostró una mejora en los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes con DF. Recientemente en un metaanálisis en red; un tipo de estudio que intenta comparar la eficacia de diferentes tratamientos para una patología, que no se han comparado directamente entre sí en los estudios originales;

la cinitaprida era el segundo fármaco con mejor respuesta sintomática en la DF, por detrás de la levosulpirida^{14,21-24}.

El uso de cinitaprida, a diferencia de otros inhibidores de los receptores de la dopamina 2, no se ha asociado a alteraciones cardiológicas. Como efectos secundarios puede aparecer ginecomastia, galactorrea, somnolencia y extrapiramidalismo, que se resuelven con la reducción o suspensión del fármaco²².

Levosulpirida

La levosulpirida es un enantiómero de la sulpirida que además de la acción antagonista de los receptores de dopamina tipo 2, es agonista de los receptores 5-HT₄. A través de estos receptores provoca un aumento de la actividad motora del tracto gastrointestinal favoreciendo el vaciamiento gástrico y de la vesícula biliar. También parece reducir la sensibilidad del estómago en la DF²⁵.

Está disponible en España desde el año 2001, pero al igual que la cinitaprida, su disponibilidad está limitada a algunos países. Por ello, tampoco tiene estudios amplios ni se aborda su utilidad en la literatura anglosajona^{14,15}. Sin embargo, existen trabajos que demuestran su eficacia en la DF frente a placebo, mejorando los síntomas y la calidad de vida. En estudios comparativos frente a metoclopramida, domperidona y cisaprida se muestra superior a ellos^{22, 22,25,26}. En este sentido, en un reciente metaanálisis en red comentado previamente, la levosulpirida es considerada como el tratamiento con mayor probabilidad de eficacia frente al resto de tratamientos propuestos en la DF²¹.

La dosis recomendada es de 25mg por vía oral, 3 veces al día, al menos 20 minutos antes de las comidas. Se usa en periodos de 4 a 8 semanas sin recomendarse su uso de manera permanente. Con respecto al perfil de seguridad, la levosulpirida en base a la publicación de dos artículos se considera un fármaco de riesgo para la prolongación de intervalo QT y de arritmia tipo "Torsades de Pointes"^{27,28}. También se asocia a la aparición de tensión mamaria, ginecomastia o galactorrea, que son debidos a un incremento en la concentración de prolactina y que desaparecen al suspender la medicación²⁵.

Cleboprida

Además de la función antagonista de los receptores tipo 2 de la dopamina, también es antagonista de los 5HT-

3 y agonista de los 5HT-4. Tan sólo en un estudio frente a placebo, la cleboprida a dosis de 500 mcg/8h/voral demostró disminución de los síntomas con escasos efectos adversos¹⁴.

Agonistas del receptor de la serotonina tipo 4. 5HT-4.

Mosaprida

La mosaprida es un procinético que está comercializado en muchos países asiáticos. En un estudio japonés demuestra una mejoría sintomática de los pacientes con DF y un metaanálisis comparándolo con antagonistas de los receptores de la dopamina encuentra una respuesta sintomática superior a dichos fármacos. Sin embargo, un estudio europeo no demostró superioridad de la mosaprida frente a placebo en la DF¹⁴.

Tegaserod

El tegaserod se indicó como tratamiento para el estreñimiento funcional y el síndrome de intestino irritable con predominio de estreñimiento. Tras suspenderse su comercialización en EE. UU. se ha reintroducido para su uso en mujeres menores de 65 años. Su papel en la DF parece marginal ya que los estudios realizados señalan una discreta mejoría de los síntomas con relación al placebo¹⁴. En cualquier caso, el fármaco no está comercializado en España.

Prucaloprida

Se trata de un potente agonista del receptor 5-HT4 que se usa en el estreñimiento crónico. Sin embargo, su efecto estimulante de la motilidad gástrica ha hecho que se use en la gastroparesia y que pudiera ser un candidato para el tratamiento de la DF tipo distrés postprandial¹⁵.

Otros procinéticos

Acotiamida

La acotiamida es un antagonista de los receptores muscarínicos presinápticos. Se ha desarrollado y está comercializado en Japón y la India. Su efecto se asocia a una mejoría de la acomodación gástrica y del vaciamiento gástrico. Por ello, se observa una disminución de los síntomas en los casos de distrés postprandial, siendo contradictorios los resultados entre los pacientes con síndrome de dolor epigástrico. No se refieren efectos secundarios importantes, señalándose entre ellos la diarrea, la cefalea y un incremento

en los niveles de prolactina. Están en marcha nuevos estudios que podrían facilitar su comercialización en Europa^{14,15}.

Buspirona

La buspirona es un fármaco que se usa para el trastorno de ansiedad generalizado. En un estudio demostró una mejoría de la acomodación gástrica y del vaciamiento gástrico de líquidos. Estos efectos eran independientes del estado de ansiedad del paciente. Por ello se propone su uso en la DF tipo distrés postprandial. El medicamento se dejó de comercializar en España¹⁵.

Cisaprida

La cisaprida ha sido el procinético más estudiado en la dispepsia funcional y mostraba una capacidad importante para la mejoría de la dispepsia funcional con un NNT de 7. Su efecto se basaba en una acción agonista 5-HT4 y antagonista 5-HT3. Sin embargo, su asociación a efectos cardíacos severos llevó a la suspensión de su comercialización en España desde el 1 de enero de 2005¹⁵.

Neuromoduladores

Los neuromoduladores interrumpen o modulan la interpretación del sistema nervioso central de la información recibida a través del sistema nervioso mientérico. Son de especial utilidad en caso de existir trastornos psiquiátricos concomitantes, otros trastornos funcionales digestivos u otros trastornos psicósomáticos. Si bien, su efecto es independiente de su acción sobre la comorbilidad psicológica. Aunque se usan ampliamente en la clínica no existen estudios tan amplios en la DF como en otros trastornos funcionales digestivos, como el síndrome de intestino irritable.

Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos más estudiados en la DF. Concretamente, la amitriptilina mejora los síntomas de la DF especialmente en el subgrupo del tipo dolor epigástrico. Su mecanismo de acción no está aclarado. Como se comentó previamente, las dosis usadas son menores a las necesarias en la depresión, y se recomienda usar dosis bajas de inicio, por la noche antes de acostarse y subirlas lenta y progresivamente. Entre los efectos secundarios se encuentra la somnolencia, la boca seca, la retención urinaria, el mareo y la disfunción sexual. Una revisión sistemática establece un NNT (número necesario para tratar) de 6 en el tratamiento con antidepresivos tricíclicos en la DF^{14,15}.

La mirtazapina es un antidepresivo tricíclico pero que además tiene acciones sobre receptores adrenérgicos y serotoninérgicos. En un pequeño ensayo la mirtazapina mejoró la calidad de vida, la plenitud precoz y la pérdida de peso en pacientes con DF. Las dosis usadas de inicio son de 15 mg/día^{14,15}.

A diferencia de patología funcional del esófago, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los de la recaptación de la noradrenalina, no han demostrado ser eficaces en la DF^{14,15}.

También hay que hacer referencia a que las benzodiazepinas no han sido estudiadas en monoterapia en la DF. Por ello, dados sus efectos secundarios no está recomendado su uso en este proceso, salvo para el tratamiento de un cuadro de ansiedad que coexista con el cuadro de DF²⁹.

Antibióticos y probióticos

El uso de prebióticos, probióticos y simbióticos también se ha explorado en la DF. Sin embargo, los estudios aleatorizados y controlados frente a placebo son escasos. De hecho, en un reciente metaanálisis se sugiere un efecto beneficioso de los probióticos en la DF, pero tan sólo se incluyeron 5 estudios aleatorizados. Este estudio tampoco fue capaz de identificar una cepa superior a otra y se sugiere que la mejoría es superior cuando se asocian probióticos y prebióticos. Sin duda, dado el interés actual en el estudio de la microbiota y de los pre, pro y simbióticos se pondrán en marcha nuevos estudios para aclarar la utilidad de estos en la DF^{15,30}.

Con respecto a los antibióticos, la rifaximina ha sido estudiada en un ensayo controlado en la DF con resultados favorables en la mejoría de los síntomas dispépticos y la plenitud postprandial, especialmente en mujeres. La dosis usada fue de 400 mg/12h durante 14 días¹⁵.

Fitoterapia

La DF es una patología en la que la medicina alternativa y complementaria suele ser atractiva para los pacientes que la sufren. En muchas ocasiones, recurren a dichos productos en base a su uso tradicional para los trastornos gastrointestinales. Cómo se ha visto previamente el resultado de los fármacos usados en la DF dista mucho de ser satisfactoria. Por estos motivos, en los últimos años se está prestando un especial

interés en la investigación de estos productos, que ofrecen como ventajas su buena tolerancia y su acción a diferentes niveles.

Aceite de menta piperita y alcaravea

El aceite de menta piperita tiene una actividad antagonista de los canales de calcio y en sujetos sanos ha demostrado una disminución de la presión intragástrica y de la motilidad duodenal. Está comercializado en España e indicado fundamentalmente en el síndrome de intestino irritable. No se ha estudiado aisladamente en la DF^{14,31}.

El aceite de alcaravea tiene acciones sinérgicas con el aceite de menta piperita. Por ello se ha investigado una combinación de ambos, a dosis fijas, demostrando una mejoría de la distensión abdominal y del dolor epigástrico frente a placebo. Esta combinación no está comercializada en España^{14,31}.

Iberogast (STW-5)

Se trata de una combinación de extractos de 9 plantas diferentes que provocan una relajación del fundus y una mayor contractilidad antral que podría explicar su efecto. El mecanismo sugerido para esta actividad se ha asociado a una acción agonista de receptores de 5-HT-4 y menor medida, sobre receptores muscarínicos y opioides. Diferentes estudios han demostrado su eficacia frente a placebo y similar a cisaprida. Los efectos comienzan a ser evidentes a partir de 2 semanas de tratamiento. Su uso se considera seguro y es bien tolerado. Está comercializado en España^{14,31}.

Rikkunshito

En este caso se trata de una combinación de extractos de 8 plantas diferentes que se usa en Japón. El mecanismo de acción se asocia a una mejoría de la función gástrica mediada por la liberación de grelina y una menor inactivación de esta. El uso de este producto mejoró los síntomas de la DF frente a placebo, aunque en algún estudio no alcanzó diferencia estadísticamente significativa^{14,31}.

Otros

El regaliz es otra sustancia que se sugiere como potencialmente efectiva en la DF. Así un preparado denominado GutGard[®] demostró en un pequeño estudio con 50 pacientes ser más eficaz que el placebo en la mejoría de los síntomas de la DF³¹.

Mecanismo de acción	Fármaco	Dosis	Aclaraciones
Inhibidores de la secreción ácida	Famotidina	20 mg/12h	Puede sustituir a los IBP
	Levosulpirida	25 mg antes de las comidas (D,A,C)	Mayor probabilidad de respuesta sintomática: 1º Levosulpirida 2º Cinitaprida
Procinéticos	Cinitaprida	1mg antes de las comidas (D,A,C)	Alivio sintomático rápido, casos leves.
	Cleboprida	0,5 mg antes de las comidas (D,A,C)	Tratamiento sintomático. Tratamiento de la esofagitis severa para reducir riesgo de estenosis.
Fitoterapia	Iberogast (STW5)	20 gotas con las comidas	
Neuromoduladores	Amitriptilina	10-25 mg/24h	Dosis nocturnas
	Mirtazapina	15-30 mg/24h	
Antibióticos y probióticos	Rifaximina	400 mg/12h/14días	Un solo estudio
	Probióticos	No hay cepa definida	Se requieren más estudios

Tabla 2

Alternativas terapéuticas a los IBP en la dispepsia funcional.

El jengibre ha demostrado mejorar el vaciamiento gástrico, pero en los pocos estudios realizados no ha mejorado la sintomatología en la DF³¹.

Tratamientos no farmacológicos

Los estudios acerca de la eficacia de la acupuntura en la DF no ofrecen una evidencia clara al respecto.

En un estudio comparativo con cisaprida, la hipnosis demostró una mayor eficacia estadísticamente significativa en el vaciamiento gástrico.

Los estudios con respecto a la psicoterapia y la DF son escasos, pero parece que asociación de la psicoterapia con el tratamiento médico convencional mejora los síntomas y la calidad de vida en los pacientes con DF^{14,31}.

Conclusión

Los IBP cambiaron drásticamente el abordaje y la respuesta al tratamiento en la ERGE. Sin embargo, la respuesta terapéutica no siempre es satisfactoria. En la DF los IBP no juegan un papel tan determinante como en la ERGE, aunque se consideran de primera línea en el tratamiento empírico. El conocimiento de la fisiopatología permite comprender cómo existen otros fármacos que son importantes para alcanzar el objetivo terapéutico deseado. La información presentada en esta revisión ofrece una posibilidad para ampliar el arsenal terapéutico de cada facultativo para mejorar la atención de estos pacientes.

Bibliografía

1. Alcedo J, Balbo A, Ciriza C, Estremera F, Guarner-Argente C, Mas P, et al. Asociación Española de Gastroenterología. Guía de Práctica Clínica sobre la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico en el adulto. Madrid 2019.
2. Shibli F, Kitayama Y, Fass R. Novel Therapies for Gastroesophageal Reflux Disease: Beyond Proton Pump Inhibitors. *Current Gastroenterology Reports* 2020;22:16-29.
3. Gomez-Rodriguez BC-CF. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): hacia la prescripción racional. *RAPD online*. 2020; 43:380-389.
4. de la Coba C, Argüelles-Arias CF, Martín de Argila C, Júdez J, Linares A. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. *Rev Esp Enf Dig*. 2016; 108:207-224.
5. Sharma P, Yadlapati R. Pathophysiology and treatment options for gastroesophageal reflux disease: looking beyond acid. *Ann N Y Acad Sci* 2021; 1486: 3-14.
6. Mittal R, Vaezi MF. Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1961-1972
7. Scarpignato C, Hongo M, Wu JCY, Lottrup C, Lazarescu A, Stein E, et al. Pharmacologic treatment of GERD: Where we are now, and where are we going? *Ann N Y Acad Sci*. 2020 ;1482:193-212.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa MUH, 22/2019. 2019.
9. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2017 ;30 :1-9.
10. Scarpignato C, Sloan JA, Wang DH, Hunt RH. Gastrointestinal pharmacology: practical tips for the esophagologist. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1481:90-107
11. Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2020;30:343-359.
12. Dickman R, Maradey-Romero C, Fass R. The role of pain modulators in esophageal disorders - no pain no gain. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 May;26(5):603-610
13. Fass R, Zerbib F, Gyawali CP. AGA Clinical Practice Update on Functional Heartburn: Expert Review. *Gastroenterology*. 2020;158:2286-2293
14. Masuy I, Van Oudenhove L, Tack J. Review article: treatment options for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 ;49:1134-1172
15. Sayuk GS, Gyawali CP. Functional Dyspepsia: Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Drugs*. 2020;80:1319-1336.
16. Ford AC, Mahadeva S, Carbone MF, Lacy BE, Talley NJ. Functional dyspepsia. *Lancet*. 2020;396:1689-1702.
17. Pinto-Sanchez MI, Yuan Y, Bercik P, Moayyedi P. Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 8: 3:CD011194
18. Ford AC, Moayyedi P, Black CJ, Yuan Y, Veetil SK, Mahadeva S, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of drugs for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53:8-21.
19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota Informativa. MUH (FV), 22/2013 s. f.
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota Informativa MUH (FV), 04/2014 s. f.
21. Liang L, Yu J, Xiao L, Wang G. Comparative Efficacy of Various Pharmacological Interventions in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Network Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2022 Jan;67):187-207.
22. Portincasa P, Mearin F, Robert M, Plazas MJ, Mas M, Heras J. Eficacia y tolerabilidad de cinitaprida en el tratamiento de los pacientes con dispepsia funcional y vaciamiento gástrico enlentecido. *Gastroenterología y Hepatología*. 2009;32:669-676.
23. Baqai MT, Malik MN, Ziauddin F. Efficacy and safety of cinitapride in functional dyspepsia. *J Pak Med Assoc*. 2013;63:747-751.
24. Du Y, Su T, Song X, Gao J, Zou D, Zuo C, et al. Efficacy and safety of cinitapride in the treatment of mild to moderate postprandial distress syndrome-predominant functional dyspepsia. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:328-335.
25. Serra J. Levosulpirida en el manejo de la dispepsia funcional y la gastroparesia. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:586-590

26. Singh H, Bala R, Kaur K. Efficacy and tolerability of levosulpride, domperidone and metoclopramide in patients with non-ulcer functional dyspepsia: A comparative analysis. *Clin Diagn Res.* 2015;9:FC09-FC12.

27. Tonini M, De Ponti F, Di Nucci A, Crema F. Cardiac adverse effects of gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1585-1591.

28. Agosti S, Casalino L, Bertero G, Burrone A, Brunelli C, Morelloni S. Citalopram and levosulpride: A dangerous drug combination for QT prolongation. *Am J Emerg Med.* 2013 ;31:1624.

29. Hojo M, Nagahara A, Asaoka D, Shimada Y, Sasaki H, Matsumoto K, et al. A systematic review of the effectiveness of antianxiety and antidepressive agents for functional dyspepsia. *Intern Med.* 2017;56:3127-3133.

30. Zhang J, Wu HM, Wang X, Xie J, Li X, Ma J, et al. Efficacy of prebiotics and probiotics for functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States).* 2020;99 e19107

31. Deutsch JK, Levitt J, Hass DJ. Complementary and Alternative Medicine for Functional Gastrointestinal Disorders. *Am J Gastroenterol.* 2020 ;115:350-364.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Diagnostic methods for Helicobacter pylori infection

Rodríguez-Sicilia MJ

HOSPITAL VIRGEN DE LAS NIEVES. GRANADA.

Resumen

Actualmente existen distintos métodos para realizar el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*, sin embargo, no existe consenso oficial sobre el test óptimo para el diagnóstico, por lo que la elección se debe realizar en base a distintos factores. Uno de los factores que influyen en la elección del método diagnóstico es la necesidad o no de realizar gastroscopia para evaluar los síntomas o para seguimiento de patología digestiva existente, en función de esto se realizará un test diagnóstico invasivo o no invasivo. También influye la finalidad con la que el test se realiza: diagnosticar infección activa por *H. pylori*, comprobar la curación de la infección tras tratamiento erradicador o determinar la sensibilidad de la bacteria a los diferentes antibióticos tras fracaso de tratamiento erradicador previo. Otros determinantes que influyen son la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la población, situaciones que produzcan reducción de la población bacteriana en la mucosa gástrica, como la presencia de sangrado digestivo activo o el

uso reciente de ciertos fármacos (inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, bismuto), la disponibilidad y coste del test.

La siguiente revisión pretende dar una visión general sobre los avances más recientes en los métodos diagnósticos para evaluar la infección por *H. pylori* y su interpretación, por lo que es necesario conocer las indicaciones precisas de cada test diagnóstico, conociendo sus ventajas y posibles defectos, así como los distintos escenarios en los que nos podemos encontrar sabiendo elegir el test diagnóstico más adecuado en cada situación.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, diagnóstico, test.

Abstract

Currently there are different methods for diagnosing *Helicobacter pylori* infection, however, there is no official consensus on the optimal test for diagnosis, so the choice should be made based on different factors. One of the factors that influence the choice of diagnostic method is



María José Rodríguez-Sicilia
Hospital Virgen de las Nieves. Granada.
mjrodriguezsicilia@gmail.com

the need or not to perform gastroscopy to evaluate the symptoms or to follow up existing digestive pathology, depending on this, an invasive or non-invasive diagnostic test will be performed. The purpose for which the test is performed also has an influence: to diagnose active *H. pylori* infection, to check the cure of the infection after eradication treatment or to determine the sensitivity of the bacteria to the different antibiotics after failure of previous eradication treatment. Other influencing factors are the prevalence of *H. pylori* infection in the population, situations that reduce the bacterial population in the gastric mucosa, such as the presence of active gastrointestinal bleeding or the recent use of certain drugs (proton pump inhibitors, antibiotics, bismuth), the availability and cost of the test.

The following review aims to give an overview of the most recent advances in diagnostic methods for evaluating *H. pylori* infection and its interpretation, so it is necessary to know the precise indications of each diagnostic test, knowing its advantages and possible shortcomings, as well as the different scenarios in which we can find ourselves knowing how to choose the most appropriate diagnostic test in each situation.

Keywords: *Helicobacter pylori*, diagnostic, test.

Introducción

El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) es el agente causal de la infección crónica bacteriana más prevalente, se cree que afecta a más de la mitad de la población mundial y se asocia a varias afecciones gástricas como enfermedad ulcerosa péptica, gastritis crónica, adenocarcinoma gástrico y linfoma MALT gástrico. Es el factor de riesgo conocido más fuertemente asociado al desarrollo de cáncer gástrico, siendo el agente causal más común de cáncer asociado a infección y responsable del 5.5% de todos los cánceres a nivel mundial. Puesto que es un patógeno con elevada prevalencia a nivel mundial y capaz de producir una comorbilidad significativa, es esencial realizar el diagnóstico correcto y un tratamiento eficaz con la finalidad de prevenir el desarrollo de complicaciones posteriores. En la actualidad, el *H. pylori* presenta una creciente resistencia a pautas de tratamiento que antes eran eficaces tanto en áreas de alta como de baja prevalencia de la infección, lo que confiere gran importancia

a la realización de test para comprobar la curación de la infección tras el tratamiento.

Se debería ofrecer tratamiento erradicador para infección por *H. pylori* a todos los pacientes con una prueba diagnóstica positiva para infección activa por *H. pylori*, por lo que la determinación de la infección debería realizarse sólo si se tiene intención de realizar tratamiento erradicador si el resultado del test es positivo. En este sentido, el V Consenso de Maastrich y la guía del American College of Gastroenterology (ACG) 2017, establecen una serie de situaciones en las que está indicado el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Entre ellas se encuentran por ejemplo la enfermedad ulcerosa péptica, el cáncer gástrico precoz, el linfoma gástrico tipo MALT en estadio localizado y la dispepsia no investigada en paciente menores de 60 años en ausencia de signos y síntomas de alarma. En los pacientes con dispepsia que cumplen dichos criterios, se puede aplicar la estrategia “test and treat”.

Clasificación de los test diagnósticos de la infección por *H. pylori*

Clásicamente, los test diagnósticos se han clasificado en invasivos o no invasivos dependiendo de si se requieren realización de gastroscopia o no respectivamente. No existe consenso oficial acerca del método óptimo para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Por lo que la elección del test dependerá de si el paciente requiere o no realización de gastroscopia para evaluar los síntomas o para seguimiento de patologías que así lo requieran, como la úlcera gástrica o el linfoma MALT. Por ello, la endoscopia no debe indicarse únicamente con el propósito de diagnosticar la infección por *Helicobacter pylori* (Figura 1).

Los métodos diagnósticos invasivos incluyen: test de ureasa, estudio histológico, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos diagnósticos no invasivos son: test de aliento, test de antígeno en heces, test serológicos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Tabla 1).

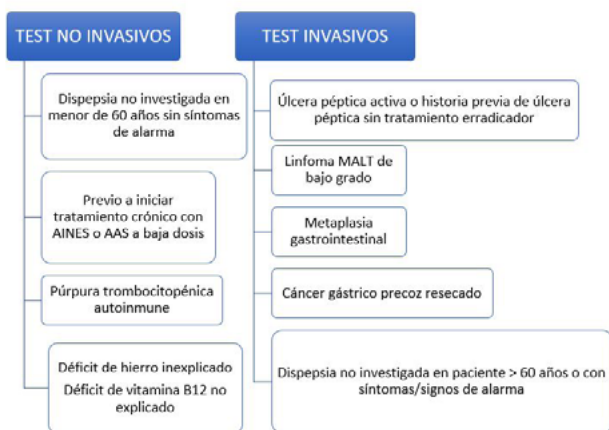


Figura 1

Situaciones en las que está indicado realizar test no invasivos e invasivos análogos.

Métodos diagnósticos invasivos Métodos diagnósticos no invasivos

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Test de Ureasa - Histología - Cultivo y estudio de susceptibilidad antimicrobiana - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) | <ul style="list-style-type: none"> - Test del aliento - Test de Antígeno en heces - Test Serológicos - Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) |
|--|--|

Tabla 1

Clasificación de los métodos diagnósticos de la infección en invasivos y no invasivos.

Medicación que debería ser suspendida antes de realizar el test diagnóstico

Hay medicación que puede reducir la carga bacteriana de *H. pylori* en la mucosa gástrica y, por tanto, se recomienda su suspensión antes de realizar los test diagnósticos invasivos y no invasivos para el diagnóstico de infección activa por *H. pylori*. De lo contrario, esto se traduciría en una disminución de su sensibilidad en el diagnóstico de la infección. Este es el caso de los inhibidores de la bomba de protones (IBP), los cuales, deberían ser suspendidos dos semanas antes de realizar el test diagnóstico. También para los antibióticos y fármacos que contengan bismuto se recomienda evitarlos en las cuatro semanas previas a la realización del test diagnóstico.

Cuando las pruebas diagnósticas se realizan para comprobar la erradicación de la infección por *H. Pylori*, estas deben realizarse una vez transcurridas al menos cuatro semanas desde la finalización del tratamiento erradicador.

Test diagnósticos no invasivos

El test del aliento con Urea (UBT) y la determinación de antígeno en heces nos permiten determinar presencia de infección activa mientras que el test serológico, cuando es positivo, no puede diferenciar entre infección activa o pasada.

- Test del aliento con Urea marcada con Carbono 13 o 14

Se basa en la capacidad de la ureasa del *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea marcada con un isótopo de carbono (13C o 14C). Si la bacteria está presente, la actividad ureasa desdobra el enlace Carbono-urea, dando lugar a la producción de amonio y CO₂, este último pasa a sangre y de aquí es eliminado por el pulmón incrementando así la proporción del isótopo de Carbono en el aire espirado.

Se prefiere el isótopo de carbono 13C porque no es radiactivo. El isótopo de carbono 14C, aunque es más barato, es radiactivo, pero la radiación que emite es baja y comparable a la exposición diaria a radiación a la que se puede someter una persona en su vida diaria. Otro inconveniente es que el resultado de la prueba con carbono 14C espirado debe ser medido en un laboratorio de medicina nuclear mientras que el 13C espirado es medido mediante un espectrómetro de masas en la propia consulta de digestivo. Así, habitualmente se prefiere el isótopo 13C porque es estable, no radiactivo y puede usarse tantas veces como se necesite, también en embarazadas y niños. El test del aliento con 13C es sencillo de realizar con una duración de unos 30-40 minutos, es seguro, preciso, ampliamente disponible, coste-efectivo y presenta una elevada sensibilidad (S) 88-95% y especificidad (E) 95-100%.

Se aconseja aplicar el protocolo europeo para su realización, consistente en administrar ácido cítrico previo a la solución con urea marcada, para disminuir riesgo de falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN), pues retrasa el vaciamiento gástrico y optimiza absorción de urea. En este protocolo además se toman 2 muestras de aliento, una basal y otra a los 30 minutos¹.

Los resultados falsos positivos son poco frecuentes con este test, siendo la principal limitación de este test su baja sensibilidad en presencia de sangrado gastrointestinal activo² y en pacientes que toman o han tomado recientemente IBP, antibióticos o bismuto. En estos casos un resultado negativo puede deberse a un falso negativo.

Los fármacos antagonistas de receptores H₂ tienen un mínimo efecto en la sensibilidad³ y los antiácidos sin bismuto probablemente no afectan a resultado del test⁴.

- Test de Antígeno en heces

Es un test muy usado en la práctica clínica diaria al igual que el test del aliento. Es seguro, preciso y coste-efectivo. Usa una técnica de ELISA para detectar antígeno (Ag) de *H. pylori* en heces usando anticuerpos (Ac) anti-*H. pylori* poli o monoclonales. Actualmente se usa la técnica de ELISA con Ac monoclonales, porque tiene mayor sensibilidad (94%) y especificidad (97%), siendo comparable a test de aliento con Urea⁵. La técnica de ELISA con Ac policlonales está en desuso por su baja sensibilidad.

Es el test más coste-efectivo en áreas con una prevalencia de *H. pylori* >30%⁶.

Detecta infección activa, lo que permite el diagnóstico inicial de la infección y también confirmar la erradicación⁷. En presencia de sangrado gastrointestinal activo su especificidad puede disminuir, pero su sensibilidad no se ve afectada⁸. El uso de inhibidores de la bomba de protones, antibióticos y bismuto puede afectar al resultado del test, por lo que deben ser suspendidos antes de realizar el test.

- Test Serológicos

Utilizan una técnica *ELISA* para detectar anticuerpos IgG frente a *H. pylori* en una muestra de suero. Su composición puede variar entre regiones geográficas según la composición antigénica de la cepa circulante, por lo que requiere validación local para su uso, esto hace que sea poco útil en la práctica clínica diaria. En general, no se recomiendan para diagnosticar infección ni para comprobar erradicación, puesto que los anticuerpos persisten largo tiempo después de la infección, incluso habiendo comprobado la erradicación.

Por tanto, no permiten distinguir entre infección por *H. pylori* aguda y pasada, lo que es especialmente relevante en pacientes sometidos a tratamiento erradicador. La prevalencia de la infección afecta a la precisión diagnóstica del test, así en poblaciones de baja prevalencia (<20%) su valor predictivo positivo (VPP) disminuye, por lo que un resultado positivo será probablemente un falso positivo, por tanto, será necesario confirmar el resultado con un segundo test (test del aliento o test de antígeno en heces) antes de iniciar el tratamiento erradicador. Sin embargo, su valor predictivo negativo (VPN) aumenta (>90%), por lo que un resultado negativo permite descartar infección con seguridad, siendo de utilidad como test de screening para excluir infección⁹.

Los test serológicos pueden ser útiles para diagnosticar la infección, en ausencia de tratamiento erradicador previo, en las siguientes situaciones:

- + En procesos que reducen marcadamente la densidad de infección por *H. pylori* (atrofia o metaplasia intestinal extensas, linfoma MALT, carcinoma gástrico, sangrado gastrointestinal agudo). No obstante, es importante subrayar que, para comprobar la erradicación de la infección en situaciones de riesgo como la úlcera péptica complicada con hemorragia digestiva, debe emplearse un test con elevada sensibilidad y especificidad.

- + Si no se pueden suspender los inhibidores de la bomba de protones previo a realizar el test diagnóstico o el paciente ha tomado de forma reciente antibióticos³.

- + En enfermedad ulcerosa péptica, dada su alta probabilidad pre-test de presentar infección¹⁰.

Los test serológicos rápidos podrían facilitar la estrategia “*test-and-treat*” pero actualmente no disponen de adecuada sensibilidad y especificidad para poder emplearlos en la práctica habitual.

Los test serológicos que detectan específicamente los anticuerpos CagA, que permanecen positivos durante mucho tiempo, podría permitir detectar infección por *H. pylori* en pacientes con cáncer gástrico cuando otros test son negativos. La evidencia actual apoya a los test serológicos con pepsinógeno I y II como los test no invasivos más útiles para conocer el estado de la mucosa gástrica (no atrofia vs

atrofia). En la *Conferencia de Consenso Global de Kyoto*, los expertos coincidieron en afirmar que los test serológicos con pepsinógeno I y II y anticuerpos *anti-H. pylori*, son útiles para identificar pacientes con riesgo aumentado de presentar cáncer gástrico¹¹.

Test diagnósticos invasivos

- Test de ureasa

Es el método diagnóstico de primera elección cuando hay indicación de endoscopia y no requiere biopsias para estudio histológico³.

Pone en contacto una biopsia de mucosa gástrica con un medio que contiene urea y un indicador de pH. Si hay ureasa, el pH se alcaliniza y se produce un cambio de color, indicando un resultado positivo.

Se aconseja tomar 1 biopsia de cuerpo y otra de antro³. Es un método sencillo, barato, rápido y presentan una elevada sensibilidad (90%) y especificidad (95%). Hay varios tipos de test comercializados que se diferencian en el medio usado, los reactantes y el tiempo en obtener el resultado (1 a 24 horas), sin que se modifiquen sensibilidad ni especificidad.

Los falsos positivos son poco frecuentes y generalmente se deben a la presencia en mucosa gástrica de bacterias productoras de ureasa. Los falsos negativos son más frecuentes y pueden ocurrir en determinadas circunstancias como presencia de sangrado gastrointestinal agudo, toma reciente de IBP, antibióticos, bismuto o por presencia de extensa atrofia/ metaplasia intestinal. En estos casos, un resultado negativo no excluye infección.

Obteniendo biopsias de antro y fundus se podría aumentar la sensibilidad y también si tomamos mayor número de biopsias (pasando de 1 a 4)¹².

El principal interés del test radica en obtener un resultado rápido que permita prescribir tratamiento erradicador de forma inmediata.

El *Consenso Maastrich V* de 2017 no recomienda el test de ureasa para comprobar erradicación, con un Grado de recomendación: B y Nivel de evidencia 2b, puesto que su

sensibilidad disminuye al disminuir la densidad de infección por *H. pylori*³.

- Histología

Detecta la presencia de *H. pylori* o alteraciones histológicas asociadas a la infección que suponen signos indirectos de infección en caso de no poder detectar el germen. Además, permite estudiar lesiones gástricas como la gastritis, atrofia gástrica, metaplasia intestinal y neoplasias.

Presenta una elevada sensibilidad (95%) y especificidad (98%). Algunos autores lo consideran el “gold estándar” para detección de infección por *H. pylori*. Hay factores que pueden afectar al diagnóstico, como el número y localización de biopsias, el método de tinción utilizado y la experiencia del patólogo. La sensibilidad puede disminuir en presencia de sangrado gastrointestinal agudo, gastritis atrófica y tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puesto que en estos casos se produce una migración proximal de *H. pylori* del antro al cuerpo gástrico¹³. Por ello, se recomienda tomar biopsias de antro y cuerpo, especialmente si sospechamos gastritis atrófica multifocal y/o metaplasia intestinal. La AGA 2017 recomienda, en sospecha de atrofia gástrica el Sistema Sydney para la toma de biopsias en el que se toman un mínimo de 5 biopsias en las siguientes localizaciones: dos en antro gástrico de las cuales una se toma en curvatura mayor y otra en curvatura menor gástrica, otra biopsia en incisura angularis y dos biopsias en cuerpo gástrico, una de ellas en curvatura menor y otra hacia la mitad de curvatura mayor¹⁰.

La tinción usada habitualmente es la hematoxilina-eosina pero se pueden usar tinciones más especializadas para mejorar la precisión diagnóstica en determinadas circunstancias, así la tinción con Giemsa se recomienda ante la sospecha de gastritis crónica y la tinción con inmunohistoquímica se aconseja sólo cuando con las tinciones histoquímicas no se detecta la presencia de *H. pylori* y se sospecha que pueda estar motivado por una disminución de la carga de *H. pylori* como es el caso de la gastritis crónica (activa o inactiva), gastritis atrófica (extensa metaplasia intestinal), en biopsias de seguimiento después de tratamiento erradicador y si el paciente ha tomado recientemente antibióticos, sobre todo si existe alta probabilidad pretest de infección.

- Cultivo y estudio de susceptibilidad antimicrobiana

Las muestras para cultivo se obtienen mediante biopsia, muestra de jugo gástrico o mediante entero-test (los dos últimos con menor sensibilidad).

El cultivo nos permite identificar la presencia de *H. pylori*, pero su principal utilidad es determinar su sensibilidad a los diferentes antibióticos, principalmente metronidazol, claritromicina, levofloxacino, rifampicina y ocasionalmente amoxicilina y tetraciclina, mediante la realización de un antibiograma.

Presenta una especificidad del 100% y una sensibilidad inferior al test de ureasa y la histología, puesto que el *H. pylori* es una bacteria difícil de cultivar¹⁴.

La presencia de sangrado gastrointestinal activo puede disminuir su sensibilidad.

La precisión diagnóstica de esta técnica depende de la calidad de la muestra, la experiencia del microbiólogo y el tipo de medio de transporte empleado¹⁵.

En la práctica, se usa para realizar un estudio de resistencias a antibióticos en aquellos pacientes en los que han fallado varios intentos de tratamiento erradicador.

El *Consenso de Maastrich V* recomienda que, después del primer intento de tratamiento erradicador fallido, si el paciente requiere endoscopia, se tomen muestras para cultivo y estudio de susceptibilidad antimicrobiana para realizar un tratamiento antibiótico dirigido antes de dar una segunda línea de tratamiento, pues la probabilidad de tener un microorganismo resistente a claritromicina es elevada (60-70%). El estudio de susceptibilidad antimicrobiana debe considerarse sobre todo si se va a administrar un tratamiento que incluya levofloxacino porque en algunas regiones existe una alta tasa de resistencias a fluoroquinolonas lo que puede llevar consigo un fracaso del tratamiento erradicador. Por el contrario, si se decide usar una cuádruple terapia con bismuto, no se recomienda realizar un estudio de susceptibilidad antimicrobiana porque el riesgo de resistencia a tetraciclinas es muy bajo y la resistencia a metronidazol no tiene impacto.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): test invasivo y no invasivo

Permite detectar DNA bacteriano cuando existe baja carga de *H. pylori* además identifica mutaciones específicas asociadas con resistencia a antibióticos¹⁶.

Puede realizarse de forma invasiva mediante toma de biopsia gástrica y no invasiva utilizando muestras de saliva, heces,... y no requiere un transporte especializado.

El principal inconveniente de este test es la posibilidad de falsos positivos por presencia de material genético residual de *H. pylori* tras realizar tratamiento erradicador o por la presencia de otra flora bacteriana productora de ureasa¹⁷. Además el coste de este método diagnóstico es elevado y no tiene una amplia disponibilidad, por lo que es un método poco empleado en la actualidad.

Manejo de los test diagnósticos no invasivos en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

El test del aliento con Urea marcada (UBT) es el método de elección para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, es el test mejor estudiado y más recomendado en la estrategia "test and treat".

La determinación de Ag de *H. pylori* en heces con la técnica de ELISA monoclonal es una alternativa al test del aliento en el diagnóstico de la infección por *H. pylori* debido a su elevada sensibilidad y especificidad^{1,3}.

Los test serológicos en general no se recomiendan en el diagnóstico de la infección, aunque podrían usarse sólo tras validación local. Pueden ser útiles para el diagnóstico de la infección en situaciones que reducen marcadamente la densidad de infección por *H. pylori* y en pacientes que no pueden suspender el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o que han recibido recientemente antibióticos, siempre en ausencia de tratamiento erradicador previo. También son útiles para excluir infección por *H. pylori* en poblaciones con baja prevalencia.

En resumen, en aquellos pacientes que no requieren una endoscopia digestiva alta para el diagnóstico o vigilancia de alguna lesión gástrica, se puede realizar un test del aliento (UB-test) o un test de antígeno de *H. pylori* para diagnosticar la infección. Si el resultado es positivo, confirmaría la infección permitiendo iniciar un tratamiento erradicador. Sin embargo, un resultado negativo sólo descartaría la infección si el paciente no ha tomado previamente inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o fármacos que contengan bismuto. En caso contrario, habría que suspender el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante dos semanas o suspender antibioterapia/bismuto durante 4 semanas y volver a repetir el test del aliento con Urea marcada o el test de Ag de *H. pylori* en heces, en cuyo caso, si obtenemos un resultado negativo, podríamos descartar la infección (Figura 2).

Manejo de los test diagnósticos invasivos en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*

En un paciente que requiere realización de gastroscopia por presentar síntomas que así lo indiquen o por tener patología que requiere seguimiento, la elección del test diagnóstico dependerá de la presentación clínica y los hallazgos endoscópicos:

Ausencia de sangrado agudo en la endoscopia:

Si se requiere realizar estudio histológico de alguna lesión (por ejemplo gastropatía, úlcera gástrica,...) o el paciente ha tomado recientemente IBP, antibióticos o bismuto, se deben tomar biopsias gástricas para realizar un diagnóstico histológico que nos permita detectar presencia de infección por *H. pylori*, para lo que se recomienda seguir el sistema *Sydney* para la toma de biopsias. En caso contrario, está indicado realizar test de ureasa para el diagnóstico de la infección.

Si el resultado es negativo para infección por *H. pylori* en el estudio histológico y el paciente ha tomado previamente inhibidores de la bomba de protones, antibióticos o bismuto, se aconseja realizar un test del aliento o test de Antígeno en heces tras suspender estos fármacos el tiempo correspondiente para descartar que el resultado negativo sea un falso negativo.

Si el paciente presenta antecedente de tratamientos erradicadores de infección por *H. pylori* previos fallidos, se aconseja toma de biopsias gástricas para realizar cultivo y estudio de susceptibilidad antimicrobiana.

Presencia de sangrado agudo:

Se recomienda tomar biopsias gástricas en la endoscopia inicial sólo si es posible.

+ Si el resultado es negativo, este puede ser un falso negativo, por lo es necesario realizar otro test para confirmar este diagnóstico, siendo preferible el test aliento.

+ Si el resultado es positivo, esto confirmaría infección por *H. pylori*, por lo que habría que iniciar tratamiento erradicador.

Si no ha sido posible tomar biopsias durante endoscopia, se recomienda realizar un test del aliento (UBT) o un test de antígeno de *H. pylori* en heces una vez que el sangrado cese y se pueda suspender con seguridad el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones durante 2 semanas (Figura 3).

Manejo de los test diagnósticos para comprobar curación de la infección tras tratamiento erradicador.

Se recomienda comprobar la erradicación de la infección en todos los casos, debido a la creciente resistencia del *H. pylori* a los antibióticos, que puede dar lugar a persistencia de la infección y por tanto, que los pacientes continúen en riesgo de presentar complicaciones asociadas a *H. pylori* tales como sangrado de úlcera péptica, desarrollo de cáncer gástrico,... Además, la disponibilidad de test no invasivos relativamente baratos y fáciles de realizar, con elevada sensibilidad y especificidad como son el test del aliento y la determinación de antígeno de *H. pylori* en heces, facilita la comprobación de la curación de la infección.

Hay patologías en las que la indicación de tratamiento de la infección por *H. pylori* es clara, como puede ser la úlcera péptica complicada con sangrado. Pero hay otras patologías en las que comprobar la erradicación de la infección puede ser controvertido desde un punto de vista coste-efectivo.

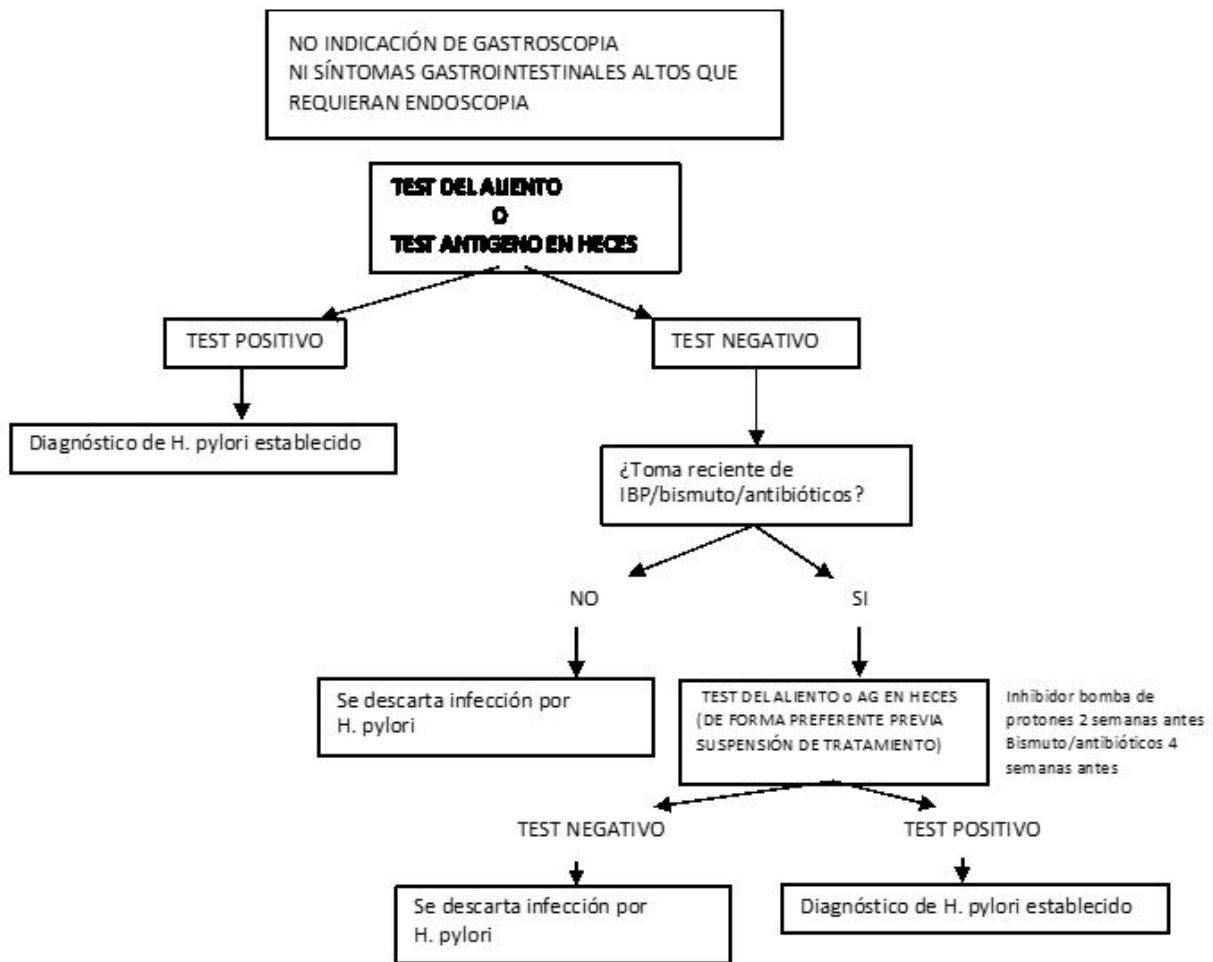


Figura 2

Manejo de los test diagnósticos no invasivos en el diagnóstico de la infección por *H. Pylori*. Gráfico adaptado de Sheila E Crow. UpToDate.

Este es el caso de la dispepsia funcional en la que los síntomas habitualmente persisten incluso tras erradicar la infección por *H. pylori*. En estos pacientes, comprobar el éxito del tratamiento erradicador puede ser de utilidad para decidir si continuar el estudio para descartar otras patologías como causa de los síntomas o bien iniciar otros tratamientos enfocados a otras posibles etiologías de los síntomas. Por último, comprobar la erradicación de la infección es útil para conocer la tasa de éxito del tratamiento erradicador en una comunidad, lo que puede derivar incluso en la necesidad de modificar el tratamiento antibiótico para aumentar la tasa de éxito del tratamiento.

El test para confirmar erradicación debe realizarse al menos 4 semanas después de finalizar el tratamiento

erradicador y los inhibidores de la bomba de protones deben suspenderse 2 semanas antes de realizar el test.

Como prueba no invasiva, se considera de elección el test del aliento con urea marcada con ¹³C (UBT) debido a que es una técnica fácil de realizar y a su elevada sensibilidad y especificidad en esta situación.

La determinación de antígeno en heces mediante la técnica de ELISA monoclonal es una alternativa válida al test del aliento para comprobar erradicación de la infección^{1,3,10}.

No se recomienda el uso de los test serológicos para comprobar la erradicación, debido a la persistencia de los

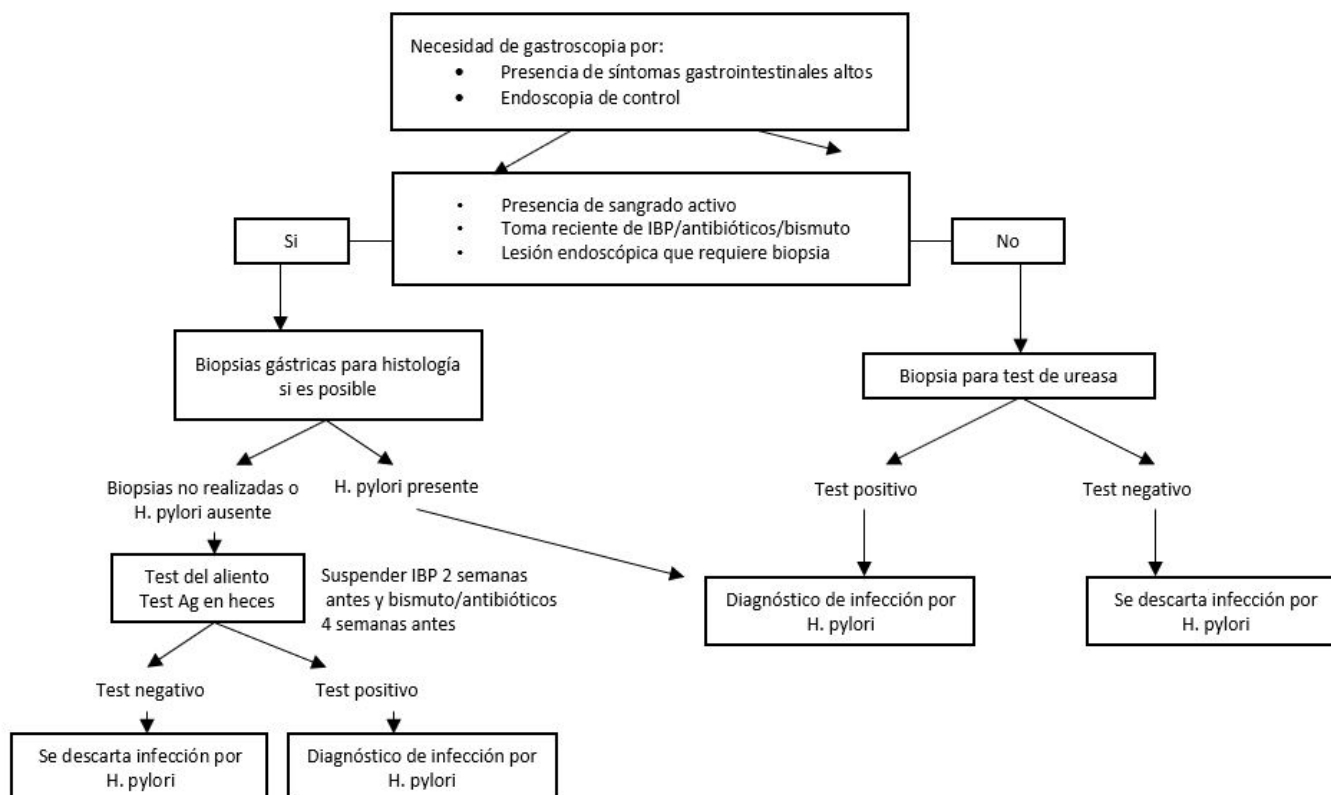


Figura 3

Manejo de los test diagnósticos invasivos en el diagnóstico de la infección por *H. Pylori*. Gráfico adaptado de Sheila E Crow. UpToDate

anticuerpos frente a *H. pylori* en sangre durante largo tiempo, incluso si la infección se ha curado.

Cuando sea necesaria la realización de gastroscopia de control, como puede ocurrir en el caso de la úlcera gástrica para descartar malignidad o el linfoma MALT para evaluar su regresión, la erradicación puede comprobarse mediante métodos basados en la biopsia gástrica^{1,10}, si bien, el test de ureasa no se recomienda para comprobar erradicación porque al disminuir la población de *H. pylori* en mucosa gástrica puede dar lugar a un falso negativo en el caso de un resultado negativo con este test³.

Bibliografía

1. Gisbert JP, Calvetb X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36(5):340-73.
2. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antiacid therapy on 13C urea breath test and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:823-9.
3. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the MaastrichV/Florence Consensus Report. *Gut* 2017; 66:6-30.
4. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antiacid therapy on 13C urea breath tests and stooltest for *Helicobacter Pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99 (5):823-9. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.30162.x>.

5. Perri F, Manes G, Neri M, Vaira D, Nardone G. *Helicobacter pylori* antigen stool test and ¹³C-urea breath test in patients after eradication treatments. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2756-62.
6. Valik N, Rhew D, Soll A, Ofman JJ. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1691-8.
7. Chey WD, Wong BCY. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-25.
8. Gisbert JP, Trapero M, Calvet X, Mendoza J, Quesada M, Güell M, Pajares JM. Evaluation of three different tests for the detection of stool antigens to diagnose *Helicobacter pylori* infection in patients with upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19:923-9.
9. Redeen S, Petersson F, Törnkrantz E, Levander H, Mårdh E, Borch K. Reliability of diagnostic test for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:940650. doi: 10.1155/2011/940650. Epub 2011 1 de agosto.
10. 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: 1353-67.
11. Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 212- 38.
12. Siddique I, Al-Mekhaizeem K, Alateeqi N, Memon A, Hasan F. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. Improving the Sensitivity of Clotest by Increasing the Number of Gastric Antral Biopsies. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 356-60.
13. Sheila EC et al. Indications and diagnostic test for *Helicobacter pylori* infection. *UPTodate* Mar 2020.
14. Chey WD, Wong BCY. Practice parameters committee of the American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102 (8): 1808-25.
15. Garza-Gonzalez E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(6): 1438-49.
16. Rimbara, Sasatsu M, Graham DY. PCR detection of *Helicobacter Pylori* in clinical samples. *Methods Mol Biol*. 2013; 943: 279-87. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-353-4_19.
17. Guevara B, Gupta Cogdill A. *Helicobacter pylori*: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies. *Digestive Disease Sciences* 2020;65: 1917-31.

BASCULACIÓN CECAL: CAUSA INFRECUENTE DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL.

Caecal bascule: an unusual cause of intestinal obstruction.

Perez Naranjo P, Perez Naranjo D

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

La báscula cecal es un tipo infrecuente de vólvulo de ciego que provoca obstrucción intestinal. Su etiología es multifactorial, donde el ciego se pliega en dirección ascendente sobre el colon derecho. Su diagnóstico debe sospecharse siempre que exista dilatación cecal ectópica. La TC es la prueba de imagen de elección, especialmente en pacientes graves.

Se presenta el caso de un hombre de 94 años que acude a Urgencias por cuadro séptico consistente en dolor abdominal generalizado asociado a leucocitosis de casi 20.000 /mm³, a la que se le realizó una Tomografía Computarizada con

diagnóstico final de obstrucción intestinal por basculación anterior del ciego.

Palabras clave: báscula cecal, obstrucción intestinal, vólvulo cecal.

Abstract

Cecal bascule is a rare type of cecal volvulus that causes intestinal obstruction. Its etiology is multifactorial, where the cecum folds upwards on the right colon. Its diagnosis should be suspected whenever there is ectopic cecal dilatation. CT is the imaging test of choice, especially in seriously ill patients.

We present the case of a 94-year-old man who came to the Emergency Department due to septic symptoms



Paula Pérez Naranjo
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.
paula.perez.naranjo@gmail.com

consisting of generalized abdominal pain associated with leukocytosis of almost 20,000 /mm³, who underwent a Computed Tomography with a final diagnosis of intestinal obstruction due to anterior tilting of the blind.

Keywords: cecal bascule, intestinal obstruction, cecal volvulus.

Introducción

El vólvulo cecal se define como la rotación o torsión de un ciego móvil y un colon ascendente, que representa del 1 al 3% de todas las obstrucciones del intestino grueso. En el caso de la báscula cecal es el más raro de los 3 tipos de vólvulos cecales e implica un plegamiento anterior hacia arriba del ciego en lugar de la torsión axial en los vólvulos cecales de tipo torsión.

Presentación

Se presenta el caso de un paciente varón de 94 años de edad, totalmente dependiente para actividades básicas de la vida diaria (ABVD), que consultó al servicio de urgencias por cuadro de dos días de evolución de dolor abdominal generalizado asociado a malestar general con ausencia de tránsito intestinal y edematización progresiva de miembros inferiores.

Entre sus antecedentes personales destaca enfermedad de Parkinson, ictus isquémico vertebrobasilar izquierdo y carcinoma de próstata en actitud expectante.

En el examen físico se evidenció un abdomen distendido, doloroso a la palpación profunda de predominio en hipocondrio derecho pero sin signos de irritación peritoneal.

Análiticamente destacó: creatinina 1,7 mg/dl (FG estimado: 33,8ml/min), perfil hepatobiliar normal, proteína C reactiva 250 mg/dl (0,4-5 mg/dl), procalcitonina 2,5 (0,02-0,5 ng/dl). El hemograma presenta leucocitosis (18,567/mm³) con neutrofilia (neutrófilos 93%). Coagulación dentro de los límites normales.

En la radiografía simple de abdomen en proyección AP (anteroposterior) presentó dilatación importante de asa

correspondiente al ciego localizada en hipocondrio derecho (Figura 1).



Figura 1

Radiografía simple de abdomen en proyección AP donde se evidencia gran distensión del ciego localizado en hemiabdomen derecho.

Ante el empeoramiento clínico del paciente se llevó a cabo de urgencias una tomografía computarizada (TC) abdominopélvica con contraste intravenoso donde se evidenció a nivel de hipocondrio derecho gran distensión del ciego, de hasta 8 cm de calibre máximo, evidenciándose un plegamiento anterior sobre el colon ascendente (báscula cecal), con desplazamiento de la válvula ileocecal a la región subhepática, sin evidencia en el estudio actual de torsión ni rotación de vasos mesentéricos con el típico signo del "remolino" que nos hagan sospechar volvulación del ciego. Estos hallazgos se asocian a leve distensión de algunas asas de intestino delgado, algunas de ellas de hasta 23 mm de calibre máximo, de predominio de ileon distal (Figura 2A y B).

El paciente ingresó a cargo de Medicina Interna debido a las comorbilidades asociadas, desde donde se interconsulta con el Servicio de Cirugía General que tras valorarlo y debido a su avanzada edad y condiciones clínicas se decidió medidas

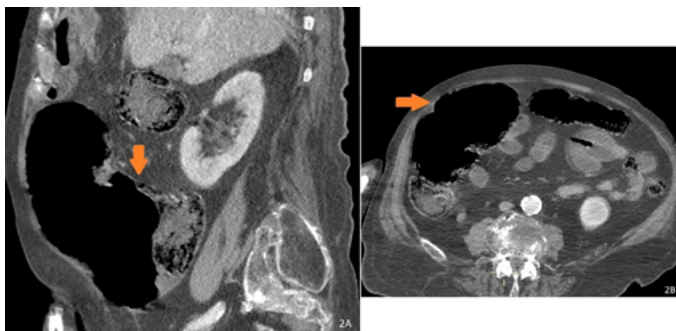


Figura 2

TC abdominopélvico con contraste intravenoso con reconstrucción sagital (A) y axial (B) en el que se aprecia una basculación anterior del ciego sobre el colon ascendente, adquiriendo una localización superior y central en el abdomen, que condiciona cuadro de obstrucción intestinal.

expectantes. Al tercer día de su ingreso el paciente falleció por fallo multiorgánico.

DISCUSIÓN

El vólvulo de ciego es infrecuente en Occidente y representa únicamente el 1% de los casos de oclusión intestinal en el adulto¹. Después del vólvulo de sigma es el tipo más frecuente. Se producen por laxitud o anomalías congénitas en la fijación peritoneal del colon derecho, asociado a un punto fijo de rotación, como pueden ser las adherencias o masas abdominales¹. Clínicamente los síntomas más frecuentes son dolor, distensión abdominal, náuseas, vómitos y estreñimiento.

Según el mecanismo fisiopatológico se describen tres tipos principales de vólvulo cecal²:

Torsión axial: el ciego rota sobre su eje longitudinal y se sitúa en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

Torsión en bucle: el ciego gira en su eje longitudinal y transversal para colocarse en el cuadrante superior izquierdo abdominal.

Báscula cecal: no se produce torsión, el ciego se dobla hacia delante sobre el colon ascendente para ocupar el centro del abdomen.

En correlación con nuestro caso clínico, la báscula cecal fue descrita por primera vez por Treves en 1899, pero posteriormente fue Weinstein en 1938 quien la caracterizó como un subtipo de vólvulo cecal. Es un tipo infrecuente de vólvulo cecal (10% del total)³.

Es frecuente la existencia de una brida secundaria a intervenciones previas que obstruye el colon ascendente y actúa como eje de inflexión. Es frecuente en mujeres jóvenes y en pacientes ancianos hospitalizados³.

La báscula cecal es una entidad de difícil diagnóstico, debiendo sospecharse siempre que exista dilatación cecal ectópica, siendo su diagnóstico final en la mayoría de los casos de manera intraoperatoria.

Con respecto a sus manifestaciones clínicas son similares a las de las obstrucciones de intestino delgado, con la presencia de dolor abdominal continuo con exacerbaciones de tipo cólico, en relación con los movimientos peristálticos; existe, también, ausencia de tránsito intestinal, náuseas y vómitos^{1,3,4}.

La ausencia de sospecha clínica de esta entidad puede llevar a malinterpretar los hallazgos radiológicos y retrasar el diagnóstico.

La TC abdominal es la mejor opción para obtener un diagnóstico definitivo, ya que permite identificar varios signos radiológicos, que son específicos de esta entidad, como son: la imagen en «grano de café» o en «coma», que representa la imagen axial del ciego dilatado lleno de aire y de líquido, o el signo del «pico de pájaro», que se relaciona con el aflamamiento progresivo del asa aferente y eferente hasta el punto de torsión, por lo que es menos común en la báscula cecal que en los otros tipos de vólvulos de ciego³.

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse el vólvulo de sigma (asa con morfología de "U invertida" y sin haustras), la dilatación del colon secundaria a tumores o diverticulitis, el megacolon tóxico que no presenta haustras y la dilatación gástrica en la que el estómago se encuentra íntimamente relacionado con el diafragma izquierdo.

El tratamiento definitivo es la cirugía, y se han empleado técnicas como la devolvulación con o sin cecopexia. La hemicolectomía derecha con anastomosis ileotransversa es

la técnica preferida, pues con ella no se han descrito recidivas y la morbimortalidad es menor que con otras técnicas⁴.

CONCLUSIONES

La báscula cecal es un tipo infrecuente de vólvulo cecal que provoca obstrucción intestinal. Su etiología es multifactorial y su diagnóstico debe sospecharse siempre que exista dilatación cecal ectópica. La TC es la prueba de imagen de elección, especialmente en pacientes graves. La resección y anastomosis ilecólica es la opción quirúrgica más recomendable tanto si el colon está isquémico como si es viable, pues evita recurrencias y presenta cifras de morbimortalidad menores que otras técnicas.

Bibliografía

1. Ignacio Rodríguez-Hermosa J, Martín A, Farrés R, Pont J, Codina-Cazador A, Ruiz B, et al. Obstrucción intestinal por vólvulo de ciego. *Cirugía Española* [Internet]. 2005 Dec 1;78(6):385-7.
2. E. López Pérez, M.J. Martínez Pérez, T. Ripollés González, R. Vila Miralles, L. Flors Blasco. Vólvulo cecal: características en imagen. *Radiología*. 2010 Jul-Aug;52(4): 333-41.
3. Ruiz de la Hermosa A, Ortega-Domene P, Fuenmayor-Valera ML, Pérez-Morera A, Seoane-González JB. Báscula cecal, una causa infrecuente de obstrucción intestinal. *Cirugía y Cirujanos*. 2016 Nov;84(6):513-7.
4. Shim HG, Huh A, Dickstein A. Cecal Bascule as a Rare Presentation of Cytomegalovirus Colitis in a Kidney Transplant Recipient. *ACG Case Rep J*. 2019 Sep 2;6(9):e00197. doi: 10.14309/crj.000000000000197. PMID: 31750373; PMCID: PMC6831131.

DISBACTERIOSIS POR HAFNIA ALVEI: A PROPÓSITO DE UN CASO.

Dysbacteriosis by hafnia alvei: a purpose of a case.

Bailon Gaona MC, Moreno Barrueco M, Berdugo Hurtado F, Barrientos Delgado A

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

Hafnia alvei, una enterobacteria que forma parte de la microbiota intestinal humana, raras veces crece en coprocultivo y ocasionalmente se considera patógena. Sin embargo, en pacientes con enfermedades crónicas o largos tratamientos con antibiótico, este microorganismo puede generar infecciones invasoras intestinales y extraintestinales a través de un mecanismo de virulencia desconocido. En estos casos, es necesario realizar tratamiento con antibioterapia, siendo de elección el empleo de quinolonas.

Palabras clave: disbacteriosis, diarrea crónica, *Hafnia alvei*.



María Cristina Bailón Gaona
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.
mbailon97@gmail.com

Abstract

Hafnia alvei, an enterobacterium which is part of the human intestinal microbiota, rarely grows in stool culture and being occasionally considered as pathogenic. However, in patients with chronic diseases or long antibiotic treatment, this microorganism could generate invasive intestinal and extraintestinal infections through an unknown virulence mechanism. In these cases, it is necessary to carry out treatment with antibiotic therapy, with the use of quinolones being the first choice.

Keywords: dysbacteriosis, chronic diarrhea, *Hafnia alvei*.

Introducción

Hafnia alvei, perteneciente a la familia de enterobacterias, forma parte de la microbiota gastrointestinal humana y se encuentra además presente en la naturaleza. Este

microorganismo rara vez se aísla en muestras clínicas humanas y pocas veces se considera patógeno. Las infecciones invasivas intestinales y extraintestinales (septicemia, endocarditis, endoftalmitis, meningitis, neumonía, etc) causadas por este organismo generalmente se desarrollan en pacientes con enfermedades crónicas, aunque a veces se adquieren en el hospital después de recibir tratamiento con antibióticos. Aquí describimos el caso de una paciente con diarrea crónica por disbacteriosis en quien se identificó *Hafnia alvei* a partir del cultivo de heces.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer de 23 años sin antecedentes de interés que consulta por deposiciones blandas sin productos patológicos de 6 meses de evolución, asociando sensación de pesadez postprandial e hinchazón abdominal. Niega dolor abdominal, no alteración del estado nutricional ni del apetito. Niega consumo reciente de fármacos.

Se realiza análisis de sangre, incluyendo proteína C reactiva y serología de celiaquía; y también estudio fecal de calprotectina, *Helicobacter pylori*, parásitos y cultivo. Todos los estudios presentan valores compatibles con la normalidad, a excepción del coprocultivo; en el cual se aísla *Hafnia alvei*.

A pesar de que dicho microorganismo forma parte de la microbiota intestinal normal, dado el aislamiento en cultivo, la repercusión clínica de la paciente y los resultados del antibiograma; se decide tratar con quinolonas por probable disbacteriosis, con buena respuesta clínica.

DISCUSIÓN

Hafnia alvei es una bacteria bacilar Gram negativa que pertenece a la familia de Enterobacterias¹. Habita en el intestino humano y se encuentra además en aguas residuales, suelo, agua, productos lácteos y carnes envasadas al vacío^{1,2}. Se considera un patógeno oportunista que puede causar infecciones en pacientes con enfermedades subyacentes (sobre todo diabetes mellitus, neoplasias malignas, virus de la inmunodeficiencia humana, receptores de trasplante de órgano sólido o enfermedad hepática), aunque también en inmunocompetentes^{2,3}, como es la paciente que presentamos en nuestro caso.

Esta especie se asocia con un amplio abanico de infecciones tanto intestinales como extraintestinales². Su mecanismo de virulencia es ampliamente desconocido, pues es difícil comprender como este habitante de la microbiota normal humana es capaz de causar patologías tan diferentes³.

Respecto a su tratamiento, presenta un mecanismo de resistencia intrínseca consistente en una beta-lactamasa inducible con actividad cefalosporinasa, que generalmente confiere resistencia a aminopenicilinas¹, inhibidores de betalactamasas, primeras generaciones de cefalosporinas (cefazolina, cefalotina, cefoxitina, cefotetán) y colistina³. Sin embargo, es un patógeno fácil de tratar pues en la mayoría de ocasiones presenta sensibilidad a cefalosporinas de tercera y cuarta generación, quinolonas, carbapenémicos y trimetoprim-sulfametoxazol. No obstante, la reciente aparición de algunas cepas resistentes a carbapenémicos debe mantenernos alerta sobre este patógeno oportunista³.

Bibliografía

1. Moreno M, Claudia. (2009). *Hafnia alvei*. *Revista chilena de infectología*, 26(4), 355. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000500009>
2. Ionescu, M. I., Neagoe, D. Ş., Crăciun, A. M., & Moldovan, O. T. (2022). The Gram-Negative Bacilli Isolated from Caves-Sphingomonas paucimobilis and Hafnia alvei and a Review of Their Involvement in Human Infections. *International journal of environmental research and public health*, 19(4), 2324. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042324>
3. Ramos-Vivas J. (2020). *Microbiology of Hafnia alvei*. *Microbiología de Hafnia alvei. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (English ed.)*, 38 Suppl 1, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.02.001>

HALLAZGO TRAS COXALGIA DE 10 AÑOS DE EVOLUCIÓN

Finding after lumbar pain of 10 years of evolution

Bailon Gaona MC, Berdugo Hurtado F, Moreno Barrueco M, Barrientos Delgado A

HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO. GRANADA.

Resumen

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren en comportamiento biológico, apariencia histológica y respuesta al tratamiento. La mayoría presentan un crecimiento lento y una evolución benigna. Sin embargo, un pequeño grupo de tumores presentan un crecimiento más rápido, son más agresivos y se encuentran avanzados cuando se diagnostican. Un porcentaje elevado de este pequeño grupo son tumores de primario desconocido y a menudo se presentan como metástasis hepáticas para posteriormente identificar el primario en el tracto gastrointestinal o en el páncreas. En estos tumores, es importante realizar un estudio completo que incluya pruebas

de imagen, estudio endoscópico, marcadores tumorales, receptores de somatostatina y niveles urinarios de ácido 5-hidroxiindolacético. En función de la situación clínica se optará por tratamiento quirúrgico y/o radioterápico.

Palabras clave: dolor lumbar, tumor neuroendocrino, origen desconocido.

Abstract

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of neoplasms that differ in their biologic behavior, histologic appearance and response to treatment. Most are slow growing and have a benign course. However, a small group of tumors are faster growing, more aggressive and advanced when diagnosed. A high percentage of this small group are tumors of unknown primary and often present as liver metastases and later identify the primary in



María Cristina Bailón Gaona
Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.
mbailon97@gmail.com

CASO CLÍNICO

the gastrointestinal tract or pancreas. In these tumors, it is important to perform a complete work-up including imaging, endoscopic study, tumor markers, somatostatin receptors and urinary 5-hydroxyindoleacetic acid levels. Depending on the clinical situation, surgical and/or radiotherapeutic treatment will be chosen.

Keywords: lumbar pain, neuroendocrine tumors, unknown origin.

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren en comportamiento biológico, apariencia histológica y respuesta al tratamiento. Varias de estas neoplasias se caracterizan por un crecimiento lento y secreción frecuente de sustancias vasoactivas. En la mayoría de los casos, la histología es típica y se diagnostican con métodos estandarizados. No obstante, existe un pequeño grupo que se consideran neoplasias muy agresivas y que por lo general están avanzadas cuando se diagnostican. Aquí exponemos el caso de una paciente diagnosticada de tumor neuroendocrino cuyo sitio primario es desconocido.

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer de 49 años sin antecedentes de interés salvo coxalgia de 10 años de evolución con estudio reumatológico negativo y en seguimiento por traumatología. Por este motivo, se realiza resonancia magnética lumbar apreciándose incremento de partes blandas en zona presacra. Para completar estudio, se realiza tomografía computarizada con hallazgo de masa presacra (**Figura 1**) así como tres lesiones focales en hígado no bien definidas, por lo que se realiza resonancia magnética hepática dinámica encontrando tres lesiones ocupantes de espacio hipervasculares (**Figura 2**). Finalmente, se realiza biopsia con aguja gruesa de ambas lesiones, hepática y sacra, con confirmación histopatológica de metástasis de tumor neuroendocrino de origen no filiado. Los marcadores tumorales fueron negativos y el estudio de receptores de somatostatina por octreoscan, positivo.

Se presenta el caso en comité multidisciplinar, decidiéndose en un primer tiempo extirpación de la masa presacra por cirugía transanal mínimamente invasiva así como hepatectomía derecha vía laparoscópica. Posteriormente

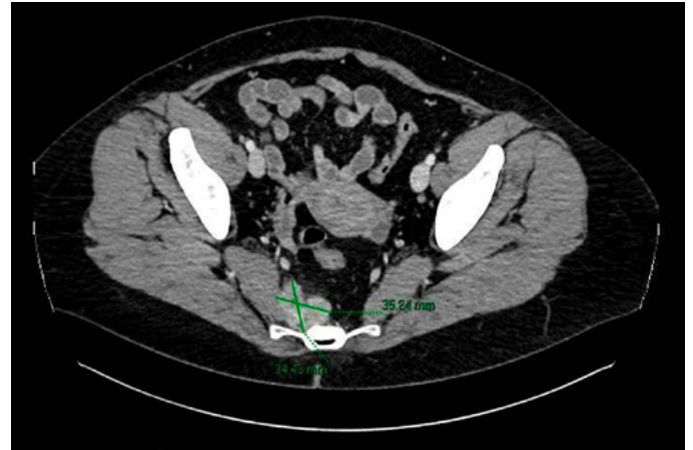


Figura 1

Lesión sólida presacra de bordes lobulados y captación heterogénea de 34x35mm en tomografía computarizada.

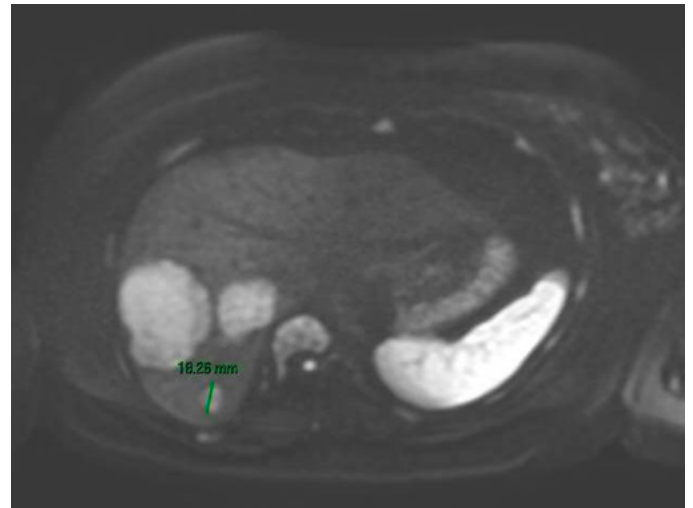


Figura 2

Lesiones ocupantes de espacio de comportamiento hipervascular en lóbulo hepático derecho en resonancia magnética dinámica.

el tratamiento fue completado con veinticinco sesiones de radioterapia sobre el lecho presacro junto con análogos de la somatostatina, todos ellos bien tolerados por la paciente.

DISCUSIÓN

Los TNE de origen desconocido, como es el caso de nuestra paciente, son habitualmente tumores bien diferenciados y a menudo se presentan como metástasis hepáticas^{2,3}. En una gran parte de ellos, el sitio primario se identifica a posteriori en el tracto intestinal o en el páncreas^{2,3}.

Tanto para guiar el tratamiento como para intentar dirigir la búsqueda del tumor primario deben realizarse múltiples pruebas de imagen, estudio endoscopio completo, un estudio de los receptores de somatostatina y un análisis de los marcadores tumorales. En pacientes con síntomas sugerentes de síndrome carcinoide es interesante medir los niveles urinarios de ácido 5-hidroxiindolacético^{1,4}.

El tratamiento de los TNE bien diferenciados de primario desconocido se tratan de forma similar que aquellos de origen gastrointestinal. Así, según la situación clínica debe valorarse la opción quirúrgica; para los tumores que expresen receptores de somatostatina debe plantearse el uso de análogos de la misma e incluso se debe tener en cuenta el papel creciente de la radioterapia con receptores de péptidos, que usa análogos de somatostatina radiomarcados con muy buenos resultados hasta el momento⁵.

Bibliografía

1. Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo ML, Nervi B, Peña J, Valenzuela Y, Guarda FJ, Nilo F, Bello F, Orellana P, Vicentini D, Quintana JC, Torres PJ, Leal JL, Garrido M. Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal [Update on neuroendocrine tumors]. *Rev Med Chil.* 2021 Jun;149(6):888-898. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872021000600888. PMID: 34751348.
2. Sanz Viedma S, Alors Ruiz J, Roldán de la Rúa J, Ortega Lozano S, Osorio Fernández D, Suárez Muñoz MA. Metastatic neuroendocrine neoplasia of unknown origin: From uncertainty in diagnostic imaging to the accuracy of radioguided laparoscopic surgery. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2021 Apr 16:S2253-654X(21)00069-X. English, Spanish. doi: 10.1016/j.remnm.2021.02.019. Epub ahead of print. PMID: 33875402.
3. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Carcinoma neuroendocrino de sitio primario desconocido. *Semin Oncol* 2009; 36:52.
4. Wang SC, Parekh JR, Zuraek MB, et al. Identificación de tumores primarios desconocidos en pacientes con metástasis hepáticas neuroendocrinas. *Arco Surg* 2010; 145:276.
5. Strosberg JR, Nasir A, Hodul P, Kvols L. Biología y tratamiento de tumores neuroendocrinos gastrointestinales metastásicos. *Cáncer gastrointestinal Res* 2008; 2:113.