

RAPD ONLINE

Revista Andaluza de Patología Digestiva

01 ORIGINALES

- M2-Piruvato Quinasa fecal (M2-PK) es un nuevo biomarcador útil para diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal. **10**

J.M. Vázquez-Morón, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Cabanillas-Casafranca, F.M. Jiménez-Macías, R. Osuna-Molina, R. González-Gutierrez, M. Ramos-Lora

- Eficacia y complicaciones de CPRE en mayores de 90 años. **22**

G. Carrillo-Ortega, F. Padilla-Ávila, R. Martínez-García, M. Tercero-Lozano, M.A. Pérez-Durán, E. Baeyens-Cabrera

02 REVISIONES TEMÁTICAS

- Cribado en el cáncer colorectal familiar. **29**

J.J. Puente-Gutiérrez

- Hepatocarcinoma: criterios diagnósticos y terapéuticos. **45**

M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande

03 CASOS CLÍNICOS

- Melanoma maligno rectal. **52**

J.L. Domínguez Jiménez, J.J. Puente-Gutiérrez, J.M. Díaz-Iglesias, E.M. Pelado-García, A.M. García-Moreno

- Síndrome de malabsorción secundario a amiloidosis intestinal en paciente con artritis reumatoide tratado con Tocilizumab. **55**

J.M. Vázquez-Morón, M. Cabanillas-Casafranca, R. Osuna-Molina, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

- Estenosis duodenal por recidiva de adenocarcinoma renal tratada con endoprótesis. **57**

M. Muñoz García-Borrueal, E. Moreno-Rincón, I. Pérez-Medrano, Á. González-Galilea, A.J. Hervás-Molina, C. Gálvez-Calderón, J.M. Gallardo-Valverde

- Terapéutica endoscópica en paciente con Síndrome de Bouveret. **62**

V. Martos-Ruiz, J.G. Martínez-Cara, P. De La Torre-Rubio, M. López de Hierro-Ruiz, E. Redondo-Cerezo

- Hamartoma esplénico. **67**

L. Tallón-Aguilar, R. Jurado-Marchena, A. Tejada-Gómez, J.A. Lucero-Santamaría, R. Balongo-García, P. Naranjo-Rodríguez

04 IMAGEN DEL MES

- Dispepsia "sin signos de alarma" como presentación inicial de Leiomioma sarcoma multicéntrico. **70**

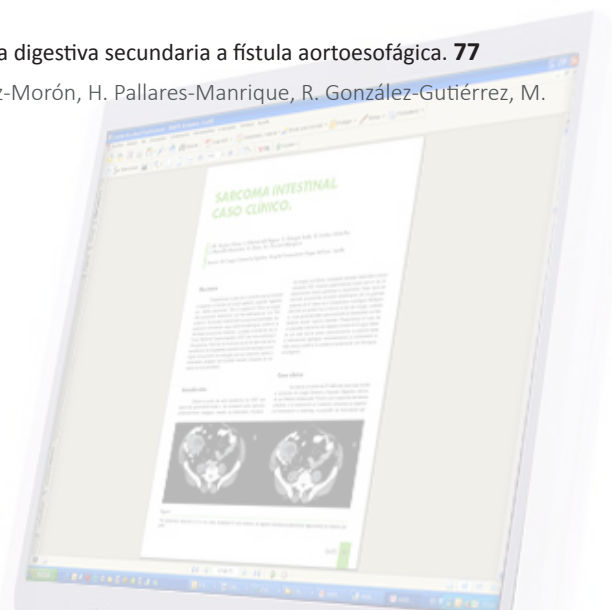
C. Duarte-Chang, A. Cedeño-Zambrano, F. Argüelles-Arias, C. del Prado-Alba, F. Pellicer-Bautista, A. Caunedo-Alvarez

- Ascitis secundaria a endometriosis peritoneal masiva: una asociación infrecuente para el gastroenterólogo. **74**

J. Romero-Vázquez, S. Jiménez-Contreras, P. Gallinato-Pérez, A. Caunedo-Álvarez, J.M. Herrerías-Gutiérrez

- Hemorragia digestiva secundaria a fístula aortoesofágica. **77**

J.M. Vázquez-Morón, H. Pallares-Manrique, R. González-Gutiérrez, M. Ramos-Lora





Revista Andaluza de Patología Digestiva

ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTOR
J. Romero Vázquez

DIRECTOR ADJUNTO
J.M. Navarro Jarabo

SUBDIRECTORES
M. Macías Rodríguez
J.F. Suárez Crespo

COMITÉ DE DIRECCIÓN

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

J.M. Pérez Pozo
J.J. Puente Gutiérrez
D. Quintero Fuentes
P. Rendón Unceta

COMITÉ DE REDACCIÓN

V.M. Aguilar Urbano
E. Baeyens Cabrera
A. Caunedo Álvarez
E. Domínguez-Adame Lanuza
M. Estévez Escobar
E. Fraga Rivas
V. García Sánchez
J. González García
I. Grilo Bensusan
E.M. Iglesias Flores
M. Jiménez Pérez
E. Leo Carnerero
J. López-Cepero Andrada

J.G. Martínez Cara
S. Morales Conde
A. Naranjo Rodríguez
A. Nogales Muñoz
C. Ortiz Moyano
F. Padilla Ávila
M.A. Pérez Aísa
J.M. Pérez Moreno
A. Poyato González
M. Ramos Lora
M.J. Soria de la Cruz
M. Tercero Lozano

>> Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE
Raul Andrade Bellido

VICESECRETARIO
Andrés Sánchez Yagüe

VICEPRESIDENTE
Manuel Rodríguez-Téllez

TESORERO
Federico Argüelles Arias

Vicepresidente Andalucía Oriental
Manuel Valenzuela Barranco

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD
F. Javier Romero Vázquez

Vicepresidente Andalucía Occidental
Enrique Fraga Rivas

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB
P. Hergueta Delgado

SECRETARIO
F. Javier Romero Vázquez

VOLUMEN 36 • Número 1
ENERO- FEBRERO 2013

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de comunicación de
soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

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

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 y Puestas al día
- Sesiones clínicas y Anatomoclínicas
- Casos Clínicos
- Imágenes del mes
- Artículos comentados
- Cartas al Director

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Descarga de documentación

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

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

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

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

250 palabras y debería estar estructurado en:

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

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: Incluirá los siguientes apartados:

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

Revisiones Temáticas y Puestas al día: Los textos sobre Revisiones Temáticas pueden tener una extensión de hasta 15 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 15, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 4 autores por capítulo.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Revisiones y Temáticas y Puestas al día, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

5º Declaración sobre la existencia o no de fuente de financiación para la realización del trabajo, o conflictos de intereses.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.

3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

4º Agradecimientos.

5º Pies de figuras.

6º Tablas y Figuras de texto.

7º Opcional, un resumen en español (opcional también en inglés) con una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.

Sesiones clínicas y Anatomoclínicas: Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos:

- Formato A. Sesiones Clínicas: Formato convencional, en el trabajo asistencial diario actual, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final del diagnóstico bien fundada en una exploración complementaria de la naturaleza que sea.

- Formato B. Sesiones Anatomoclínicas: Formato clásico, en el que un clínico presenta y discute un caso, basándose en los datos clínicos y complementarios, con la potencial participación de otros

especialistas, para llegar a un juicio clínico, que se correlaciona con la confirmación final morfológica presentada por un patólogo. Los textos sobre Sesiones Clínicas y Anatomoclínicas pueden tener una extensión de hasta 25 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 35, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de Sesiones clínicas y Anatomoclínicas, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Tipo de colaboración: sesión Clínica o sesión Anatomoclínica.

3º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

4º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

5º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

2º Texto A: Con la Exposición del clínico ponente del caso clínico, en la que se podrá intercalar la intervención de otros especialistas participantes.

3º Texto B: Con la Exposición del clínico ponente del diagnóstico diferencial y su juicio clínico final.

4º Texto C: Con la Exposición por parte del clínico o del especialista correspondiente del dato diagnóstico fundamental (modelo Sesión Clínica), o del Patólogo de los resultados morfológicos definitivos (Modelo Sesión Anatomoclínica).

5º Imágenes: Las imágenes irán intercaladas en el texto de cada uno de los participantes.

6º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).

7º Pies de figuras.

8º Tablas y Figuras de texto.

9º Opcional un resumen de la discusión suscitada después del diagnóstico definitivo final.

Casos Clínicos: Los manuscritos incluidos en esta sección incluirán 1-5 casos clínicos, que por lo infrecuente, lo inusual de su comportamiento clínico, o por aportar alguna novedad diagnóstica, o terapéutica, merezcan ser comunicados.

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPDOnline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

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

-Datos generales:

1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).

2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.

3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).

4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.

- 2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 3º Descripción del caso clínico.
- 4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Agradecimientos.
- 7º Pies de figuras.
- 8º Tablas y Figuras de texto.

Imágenes del mes: Los manuscritos incluidos en esta sección pueden adoptar dos formatos, según la preferencia de los autores.

- Formato A. Imágenes con valor formativo: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, que contribuyan a la formación de postgrado y que por tanto merezcan mostrarse por su peculiaridad, o por representar un ejemplo característico.

- Formato B. Imágenes claves para un diagnóstico: Incluirán imágenes de cualquier índole, clínicas, radiológicas, endoscópicas, anatomopatológicas, macro y microscópicas, junto a una historia clínica resumida, que planteen la posible resolución diagnóstica final. Esta se presentará en un apartado diferente en el mismo número de la revista.

La extensión de los textos en la sección de Imágenes del Mes no debe ser superior a 1 página, en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas, en el comentario de la imagen (Formato A) o en la resolución diagnóstica del caso (Formato B). No obstante, el método de edición de la RAPDonline, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 3 autores, excepto en casos concretos y razonados.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Imagen del Mes, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores. Se aconseja interponer un guión entre el primero y el segundo apellido.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Descripción de la imagen.
- 3º Comentarios a la imagen.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 5º Pies de figuras.

Artículos comentados: Esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología. En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad, a cargo de grupos de uno o más autores designados entre los miembros de la SAPD. El comentario sobre un trabajo novedoso publicado, por parte de cualquier otro miembro de la SAPD, será favorablemente considerado por el Comité editorial, como una contribución valiosa.

La extensión de los textos en la sección de Artículos Comentados no debe ser superior a 10 páginas, excluyendo las referencias bibliográficas y, salvo excepciones, sólo se considera la inserción de tablas que ayuden a entender los contenidos. El número de autores dependerá de los que hayan participado en la elaboración de la sección.

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

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español (opcional también en inglés) y 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 3º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.

Cartas al Director: Esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPDonline. En esta sección se pueden incluir también comentarios de orden más general, estableciendo hipótesis y sugerencias propias de los autores, dentro del ámbito científico de la Gastroenterología. La extensión de los textos en esta sección de Cartas al Director no debe ser superior a 2 páginas, incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

A través del Centro de Manuscritos, y para el envío de una Carta al Director, se le requerirá la siguiente información:

-Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

- Artículo de una revista médica:

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

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

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

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

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

Se reseñarán los autores, el nombre entero del manuscrito, la abreviatura de la revista (puede añadirse entre paréntesis on line), el año de publicación y tras un punto y coma el volumen de la revista y tras dos puntos los números completos de la primera y última página del trabajo. Si el trabajo original al que se hace referencia, proporciona el DOI y la dirección de Internet (URL), se pueden añadir al final de la referencia.

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

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

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

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

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

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

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

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

- Libros:

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

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

- Capítulo de un libro:

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

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

- Información procedente de un documento elaborado en una reunión:

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

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

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

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

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

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

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

Los ficheros de las Figuras estarán identificadas de acuerdo con su orden de aparición en el texto, con el nombre del fichero, su número y apellidos del primer firmante (Ej.: fig1_Gómez.jpg) o título del artículo. Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a

las que se refieren. Las imágenes podrán estar insertadas en los archivos de Word/PowerPoint para facilitar su identificación o asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse, además, como imágenes separadas en los formatos mencionados.

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

- Esquemas, dibujos, gráficos y tablas:

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

- Videos:

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

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

Conflicto de intereses: Existe conflicto de intereses cuando un autor (o la Institución del autor), revisor, o editor tiene, o la ha tenido en los 3 últimos años, relaciones económicas o personales con otras personas, instituciones, u organizaciones, que puedan influenciar indebidamente su actividad.

Los autores deben declarar la existencia o no de conflictos de intereses en el Centro de Manuscritos durante el proceso de remisión artículos, pero no están obligados a remitir un Formulario de Declaración de Conflictos, cuando se envía el manuscrito. Este se requerirá posteriormente, siempre que sea necesario, cuando el manuscrito sea admitido.

Las Becas y Ayudas con que hayan contado los autores para realizar la investigación se deben especificar, al final del manuscrito en el epígrafe de Agradecimientos.

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

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

- Para expresar la media, la desviación standard y el error standard, se debe utilizar los siguientes formatos: "media (SD)" y "media \pm

SE." Para expresar la mediana, los valores del rango intercuartil (IQR) deben ser usados.

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

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

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

Otros documentos y normas éticas:

- Investigación en seres humanos:

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

- Investigación en animales:

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

- Ensayos clínicos controlados:

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

- Los datos obtenidos mediante microarray:

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

- Protección de datos:

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

Opiren®

Lansoprazol

Para una gastroprotección y un tratamiento
de la ERGE EFICACES



EN GASTROPROTECCIÓN

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

EN ERGE

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

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

Opiren FLAS 30 mg 28 comp: 16.63€

Opiren 30 mg 28 cápsulas: 16.00€

Opiren FLAS 15 mg 28 comp: 8.32€

Opiren 15 mg 28 comp: 7.99€

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

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

M2-PIRUVATO QUINASA FECAL (M2-PK) ES UN NUEVO BIOMARCADOR ÚTIL PARA DIAGNOSTICAR LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

J.M. Vázquez-Morón, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Cabanillas-Casafranca, F.M. Jiménez-Macías, R. Osuna-Molina, R. González-Gutierrez, M. Ramos-Lora

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Introducción: M2-Piruvato Quinasa fecal (M2-PK) es un nuevo biomarcador útil para diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos: Determinar la validez diagnóstica de M2-PK fecal para predecir actividad endoscópica y clínica en la enfermedad de Crohn (EC) comparado con calprotectina, PCR y VSG.

Material: Estudio de validación de prueba diagnóstica de 58 pacientes con EC determinándose SES-CD, CDAI, M2-PK, Calprotectina, PCR y VSG. Calculamos correlación y curvas ROC de los biomarcadores estimando la sensibilidad y especificidad óptima para establecer actividad clínica y endoscópica.

Resultados: M2-PK y calprotectina mostraron diferencias significativas ($p < 0.05$) al comparar media de los grupos en remisión y actividad para SES-CD y CDAI. PCR y VSG no presentaron diferencias significativas ($p > 0.05$) para SES-CD pero sí para CDAI. La correlación con SES-CD y CDAI presentó valores significativos para M2-PK ($r = 0.48$ y $r = 0.25$), Calprotectina ($r = 0.70$ y $r = 0.54$), PCR (r

$= 0.52$ y $r = 0.58$) y VSG ($r = 0.40$ y $r = 0.45$). El área bajo la curva (AUC) respecto al SES-CD y CDAI fue significativo para M2-PK (AUC = 0.78 y AUC = 0.25), Calprotectina (AUC = 0.89 y AUC = 0.83), PCR (AUC = 0.69 y AUC = 0.80) y VSG (AUC = 0.66 y AUC = 0.72). M2-PK y calprotectina presentaron sensibilidad 85% y especificidad 78% para establecer actividad endoscópica. M2-PK presentó sensibilidad 67% y especificidad 65% y calprotectina sensibilidad 79% y especificidad 76% para determinar actividad clínica.

Conclusiones: M2-PK fecal es un biomarcador válido y con alta precisión para predecir actividad endoscópica en la EC siendo superiores a PCR y VSG. M2-PK fecal es válido para definir actividad clínica pero menos preciso que calprotectina fecal, PCR y VSG. Calprotectina fecal presenta mayor precisión diagnóstica que M2-PK, PCR y VSG para predecir actividad clínica y endoscópica en la EC.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, M2-piruvato quinasa, calprotectina, SES-CD y CDAI.

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez.
Ronda Norte S/N. 21005. Huelva
Teléfono fijo: 959101238
Teléfono móvil: 648016938
juanma_cartaya@hotmail.com

Abstract

Introduction: Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK) is a new useful biomarker to diagnose inflammatory bowel disease.

Aims: To determine the diagnostic accuracy of fecal M2-PK to predict clinical and endoscopic activity in Crohn's disease (CD) compared to calprotectin, CRP and ESR.

Material: Validation study of a diagnostic test for 58 patients with CD determining SES-CD, CDAI, M2-PK, calprotectin, CRP and ESR. We calculated the correlation and ROC curves of biomarkers estimating the optimal sensitivity and specificity to establish clinical and endoscopic activity.

Results: M2-PK and calprotectin showed significant differences ($p < 0.05$) when comparing the groups average in remission and activity for SES-CD and CDAI. CRP and ESR did not differ significantly ($p > 0.05$) for SES-CD but they did for CDAI. The correlation with SES-CD and CDAI showed significant values for M2-PK ($r = 0.48$ and $r = 0.25$), calprotectin ($r = 0.70$ and $r = 0.54$), CRP ($r = 0.52$ and $r = 0.58$) and ESR ($r = 0.40$ and $r = 0.45$). The area under the curve (AUC) compared to the SES-CD and CDAI was significant for M2-PK (AUC = 0.78 and AUC = 0.25), calprotectin (AUC = 0.89 and AUC = 0.83), CRP (AUC = 0.69 and AUC = 0.80) and ESR (AUC = 0.66 and AUC = 0.72). M2-PK and calprotectin showed 85% sensitivity and 78% specificity to establish endoscopic activity. M2-PK showed 67% sensitivity and 65% specificity and calprotectin showed 79% sensitivity and 76% specificity to determine clinical activity.

Conclusions: Fecal M2-PK is a valid biomarker with high accuracy to predict endoscopic activity in CD with better results than CRP and ESR. Fecal M2-PK is valid to define clinical activity but less accurate than fecal calprotectin, CRP and ESR. Fecal calprotectin has higher diagnostic accuracy than M2-PK, CRP and ESR for predicting clinical and endoscopic activity in CD.

Key words: Crohn's Disease, M2-pyruvate kinase, calprotectin, SES-CD and CDAI.

Abreviaturas: M2-PK: M2- piruvato quinasa, EC: enfermedad de Crohn, EII: enfermedad inflamatoria intestinal, SII: síndrome de intestino irritable, CDEIS: índice de severidad endoscópica en la enfermedad de Crohn, SES-CD: índice simplificado de severidad endoscópica de la enfermedad de Crohn, CDAI: índice de actividad en la enfermedad de Crohn, PCR: proteína C reactiva, VSG: velocidad de sedimentación globular, AINES: antiinflamatorios no esteroideos, S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

Introducción

La Enfermedad de Crohn (EC) es una entidad que se caracteriza por la presencia de una inflamación crónica recidivante que puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo (desde la boca hasta el ano), de forma segmentaria, discontinua y con afectación transmural de la pared. No existe ningún síntoma ni signo patognomónico para su diagnóstico, de modo que para diagnosticarla se precisa la combinación de una serie de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos que lo indiquen, al tiempo que se descartan otras enfermedades que pueden cursar con una clínica similar¹.

La EC puede presentar distintos grados de actividad como son: Remisión, actividad leve, moderada o grave. Para evaluar dicha actividad se han desarrollado una serie de índices clínicos y endoscópicos específicos, como son el CDAI y el SES-CD respectivamente.

Índice de actividad en la enfermedad de Crohn (CDAI)

El índice clínico más frecuentemente utilizado es el CDAI (Crohn Disease Activity Index). Es el principal índice validado por las guías de consenso en la práctica clínica. Valora de forma cuantitativa ocho parámetros: siete clínicos y uno analítico, por ello es un índice más de gravedad clínica que de actividad inflamatoria. Cada parámetro es multiplicado por un factor obteniéndose una cifra final para cada uno cuya suma total determina un resultado numérico que nos permite definir el grado de actividad de la enfermedad del paciente. El rango de los distintos grados es: Remisión < 150 puntos, actividad leve 150-219 puntos, actividad moderada 220-450 puntos y actividad grave > 450 puntos².

Índices endoscópicos en la enfermedad de Crohn

Desde 1989 se han desarrollado índices para definir la actividad o gravedad en la EC a partir de los hallazgos endoscópicos. El más conocido es el CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity) creado por el grupo francés GETAID³. Es un índice que presenta gran complejidad ya que todas las lesiones deben medirse en centímetros y posteriormente aplicar los distintos factores multiplicadores. Es utilizado sólo en ensayos clínicos. En el año 2004 un grupo italiano desarrolló un índice más sencillo denominado SES-CD (Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease). El SES-CD clasifica la actividad endoscópica en función de las características de las lesiones presentes a nivel de colon e íleon. Valora la presencia de lesiones en 5 tramos: Recto, colon izquierdo, colon transversal, colon derecho e íleon. La suma total nos permite clasificar al paciente en función del grado de actividad endoscópica según el valor obtenido: Remisión ≤ 3 puntos, actividad leve 4-10 puntos, actividad moderada 11-19 puntos y actividad grave ≥ 20 puntos⁴. Un estudio reciente llevado a cabo por Sipponen T. y colaboradores ha comparado ambos índices endoscópicos observándose una estrecha correlación entre ellos⁵.

Biomarcadores fecales

Desde hace aproximadamente 20 años se determinan y se estudian biomarcadores fecales en la EII y más en concreto en la EC. El principal biomarcador fecal es la calprotectina. Se han determinado nuevos biomarcadores fecales como es la M2-PK que ha demostrado su utilidad para ayudar a diagnosticar la EII distinguiéndola del síndrome de intestino irritable (SII).

M2-PK es una isoforma especial de la piruvato quinasa, enzima clave de la glicólisis, que se expresan en células que tienen vida media corta por estar en continua replicación como son las células que componen la mucosa intestinal⁶. Los niveles elevados pueden detectarse en suero y heces. La determinación de M2-PK en heces es una prueba sencilla y de bajo coste que se realiza mediante una técnica de ELISA similar a la utilizada para determinar calprotectina. Las concentraciones son estables a temperatura ambiente hasta 3 días o hasta un año a -20°C ⁷. Existen varios

estudios que han confirmado que M2-PK es un marcador biológico útil para diagnosticar EII distinguiéndola del SII pero sólo en un subanálisis de uno de ellos se afirma que puede existir correlación con el grado de actividad en la EII⁸⁻¹⁰, por lo que la utilidad de M2-PK en la EII aún no se ha determinado con exactitud.

La calprotectina es una proteína presente en el citoplasma de los granulocitos que representa el 60% de las proteínas citosólicas¹¹. La presencia de calprotectina en las heces es directamente proporcional a la migración de los neutrófilos hacia el tracto intestinal como se ha descrito en la EII¹². Su cuantificación se realiza mediante una técnica de ELISA, sencilla y también de bajo coste, con una única muestra de heces (5 gr.), para determinar este marcador de modo fiable. Varios estudios han confirmado una fuerte correlación directa entre los valores de calprotectina fecal y la actividad de la EC evaluada por índices clínicos, endoscópicos e incluso histológicos¹³⁻¹⁵.

La colonoscopia con toma de biopsia se considera el "Gold Standart" para evaluar la presencia de inflamación, la localización y la gravedad en la EC. Pero esta es una prueba compleja, de coste elevado, invasiva, en ocasiones rechazada por el paciente y con una importante lista de espera. En los últimos años varios estudios han demostrado que los biomarcadores fecales son herramientas precisas para predecir presencia de inflamación en la EC¹⁶. La calprotectina fecal es el biomarcador más estudiado y parece ser el más preciso para definir actividad. Consideramos que M2-PK puede ser un biomarcador válido para determinar presencia de inflamación a nivel intestinal incluso puede ser un biomarcador complementario con calprotectina ya que tiene un origen distinto (M2-PK: enterocito y Calprotectina: leucocitos) a diferencia de otros biomarcadores fecales como lactoferrina o elastasa de los polimorfonucleares.

Nuestro principal objetivo fue determinar la verdadera validez diagnóstica de M2-PK fecal para predecir actividad endoscópica y clínica en la EC comparada con calprotectina, PCR y VSG.

Material, método y análisis estadístico

Pacientes

Realizamos un estudio de validación de prueba diagnóstica en el cual participaron 58 pacientes. Participaron 58 pacientes que se seleccionaron en base a estos criterios de inclusión: diagnóstico de EC en base a criterios clínicos endoscópicos e histológicos, edad superior a 16 años y firma de consentimiento informado específico para este estudio aprobado por el comité de ética del hospital Juan Ramón Jiménez. Se consideraron criterios de exclusión: presencia de cuadro infeccioso agudo o enfermedad inflamatoria distinta de EC, extensas resecciones intestinales (colectomía total o subtotal) o consumo de AINES de forma crónica. El período de captación de pacientes fue de 18 meses (desde Enero de 2011 hasta Junio de 2012).

Método

Se captaron a pacientes desde la consulta monográfica de EII y también desde la planta de hospitalización de Aparato Digestivo de nuestro hospital. A todos los pacientes se les realizó analítica de sangre para determinar cifras de PCR, VSG y hemograma. También se recogió dos muestras de heces para determinar los niveles de calprotectina y M2-PK fecal, estas muestras fueron conservadas a -20° C y posteriormente se mandaron a un laboratorio externo que realizó la determinación de cada biomarcador mediante una técnica de ELISA. El análisis de sangre y la recogida de heces se realizó el mismo día. Se realizó además coprocultivo, estudio de parásitos y de toxina de Clostridium Difficile en heces incluyéndose sólo a los pacientes en los que estas tres determinaciones fueron negativas. Se recogieron datos clínicos de cada paciente que nos permitieron calcular el CDAI. Este índice valora ocho parámetros: siete clínicos (número de deposiciones blandas o líquidas durante 7 días consecutivos, presencia y grado de dolor abdominal durante 7 días consecutivos, valoración del bienestar general durante 7 días consecutivos, número de complicaciones o manifestaciones de la enfermedad, consumo de fármacos para controlar la diarrea, presencia de masa inflamatoria abdominal y pérdida de peso) y uno analítico (hematocrito). Se realizó en todos los pacientes una ileocolonoscopia completa, previa preparación con solución evacuante Bohm, observando el aspecto de la mucosa y la presencia de lesiones en cada uno de los tramos colónicos e íleon terminal para el cálculo del SES-CD que valora 4 parámetros: presencia de úlceras y tamaño, porcentaje de superficie ulcerada, porcentaje de superficie inflamada y presencia de estenosis. Estos se determinan en 5 tramos: recto, colon izquierdo, colon transversal, colon derecho e íleon. Finalmente obtenemos una puntuación de cada índice y clasificamos a los pacientes en dos grupos según estén en remisión o presenten actividad de la enfermedad desde el punto de vista clínico y endoscópico. Se define remisión clínica para un CDAI < 150 y actividad clínica para CDAI ≥ 150) del mismo modo que remisión endoscópica para SES-CD ≤ 3 y actividad endoscópica para SES-CD > 3.

Análisis estadístico

Inicialmente realizamos un estudio descriptivo de los datos definiendo la edad media de la muestra, distribución de género, edad media de evolución, localización de la enfermedad, distribución por grados de actividad y tratamiento. Posteriormente utilizamos prueba t-student para muestras independientes comparando las medias de los biomarcadores entre el grupo que estaba en remisión y el grupo que presentaba actividad de la enfermedad. Calculamos la correlación, utilizando prueba de rho de Spearman, de la M2-PK y los otros biomarcadores con respecto a ambos índices de actividad conformando un cuadro de correlaciones. Finalmente se calcularon las curvas ROC de la M2-PK y los otros biomarcadores con respecto a ambos índices de actividad estimando el área bajo la curva y el punto de corte óptimo que permita definir con mayor precisión la presencia de actividad clínica y endoscópica obteniéndose las mejores cifras de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para establecer actividad clínica y endoscópica.

Tabla 1. Características de los pacientes.

Nº de pacientes	58
Género (H/M)	27/31
Edad (media)	42 años (16-69)
Años enfermedad	6 años (0-26)
Localización	
Ileal	19 (33%)
Colónica	15 (26%)
Ileo-cólica	24 (41%)
Actividad (SES-CD/CDAI)	
Remisión	18/28
Leve	22/15
Moderada	14/14
Grave	2/1
Tratamiento	
Sin tratamiento	10 (17%)
Mesalazina	30 (52%)
Corticoides	10 (17%)
Azatioprina	12 (20%)
Anti-TNF	5 (8%)

Tabla 2. Biomarcadores y actividad endoscópica.

Biomarcador	Act. Endoscop.	Media	Sig.
M2-PK	Actividad	12.7 U/l (IC 10.3-15.1)	p < 0.01
	Remisión	5.4 U/l (IC 2.0-8.8)	
CALP	Actividad	308 µg/g (IC 258-358)	p < 0.01
	Remisión	91 µg/g (IC 58-125)	
PCR	Actividad	1.7 mg/dl (IC 0.6-2.9)	p 0.14
	Remisión	0.5 mg/dl (IC 0.06- 1.00)	
VSG	Actividad	34 mm3/h (IC 26-42)	p 0.16
	Remisión	24 mm3/h (IC 13-35)	

Rango de actividad: Actividad (SES-CD > 3), Remisión (SES-CD ≤ 3)

Resultados

Estudio descriptivo (Tabla 1)

Se seleccionaron 58 pacientes (27 hombres y 31 mujeres), con edad media de 42 años (16-69), la media de años de evolución de la enfermedad fue de 6 años (0-26 años). La localización más frecuente fue la ileo-cólica (41%), seguido de la ileal (33%) y finalmente la colónica (26%). 30 pacientes presentaban actividad clínica (15 leve, 14 moderada y 1 grave) y 28 estaban en remisión mientras que 40 pacientes presentaban actividad endoscópica (22 leve, 14 moderada y 2 grave) y 18 remisión. Respecto al tratamiento 10 pacientes (17%) no realizaba ningún tratamiento, 30 pacientes (52%) mesalazina, 10 pacientes (17%) prednisona, 12 pacientes (20%) azatioprina y 5 pacientes (8%) anti-TNF.

Comparación de medias

Se dividieron a los pacientes en 2 grupos según presentasen actividad o remisión desde el punto de vista clínico y también endoscópico. Con respecto al SES-CD los valores de M2-PK y calprotectina fecal presentaban diferencias significativas ($p < 0.05$), pero las diferencias entre los niveles de PCR y VSG no fueron significativas ($p > 0.05$) entre ambos grupos (Tabla 2). Con respecto al CDAI los valores de los 4 biomarcadores presentaron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre ambos grupos remisión-actividad (Tabla 3).

Comparamos las medias de los biomarcadores entre los pacientes con sólo afectación ileal y el resto (colónica e ileocólica). M2-PK y calprotectina presentaron niveles inferiores en los pacientes con actividad con afectación exclusivamente ileal (M2-PK: 7.7 U/l vs 12 U/l; Calprotectina 176 µg/g vs 272 µg/g) con diferencias significativas ($p = 0.45$ y $p = 0.40$ respectivamente). No se observaron diferencias entre los niveles de PCR y VSG en cuanto a la localización de la enfermedad.

Tabla 3. Biomarcadores y actividad clínica.

Biomarcador	Act. clínica	Media	Sig.
M2-PK	Actividad	12.6 U/l (IC 9.6-15.5)	p 0.03
	Remisión	8.2 U/l (IC 5.3-11.2)	
CALP	Actividad	340 µg/g (IC 279-402)	p < 0.01
	Remisión	134 µg/g (IC 100-168)	
PCR	Actividad	2.3 mg/dl (IC 0.9-3.8)	p 0.01
	Remisión	0.3 mg/dl (IC 0.2- 0.5)	
VSG	Actividad	40 mm3/h (IC 29-50)	p < 0.01
	Remisión	21 mm3/h (IC 15-27)	

Rango de actividad: Actividad (CDAI ≥ 150), Remisión (CDAI < 150)

Correlaciones entre biomarcadores, CDAI y SES-CD

Se determinó la correlación entre SES-CD, CDAI, M2-PK fecal, calprotectina fecal, PCR y VSG realizando un test de rho de Spearman conformándose un cuadro de correlaciones (Tabla 4).

Biomarcadores fecales

M2-PK presentó correlación positiva con SES-CD ($r = 0.50$; $p < 0.01$) y CDAI ($r = 0.25$; $p = 0.03$). Calprotectina mostró una fuerte correlación positiva con SES-CD ($r = 0.70$; $p < 0.01$) y también positiva con CDAI ($r = 0.53$; $p < 0.01$). Todas las correlaciones

Tabla 4. Correlaciones entre SES-CD, CDAI y biomarcadores.

	SES-CD	CDAI	M2-PK	CALP	PCR	VSG
SES-CD	1.0	0.70	0.50	0.70	0.52	0.40
CDAI	0.70	1.0	0.25	0.53	0.52	0.40
M2-PK	0.50	0.25	1.0	0.80	0.38	0.33
CALP	0.70	0.53	0.80	1.0	0.53	0.50
PCR	0.52	0.52	0.38	0.53	1.0	0.61
VSG	0.40	0.40	0.33	0.50	0.61	1.0

fueron estadísticamente significativas, siendo la correlación entre ambos biomarcadores la que presentó mayor fuerza ($r = 0.80$; $p < 0.01$). También se observó una fuerte correlación entre ambos índices de actividad ($r = 0.70$; $p < 0.01$).

Biomarcadores serológicos

PCR presentó correlación positiva con SES-CD y CDAI ($r=0.52$; $p < 0.01$ y $r=0.52$; $p < 0.01$, respectivamente). También VSG presentó correlación positiva, aunque más débil que la PCR, para ambos índices ($r=0.40$; $p < 0.01$ y $r=0.40$; $p < 0.01$, respectivamente).

Curvas ROC entre biomarcadores e índices de actividad (Figura 1)

SES-CD y biomarcadores

M2-PK, Calprotectina, PCR y VSG presentaron un área bajo la curva (AUC) con respecto al SES-CD de 0.78 ($p < 0.01$), 0.89 ($p < 0.01$), 0.69 ($p = 0.02$) y 0.66 ($p = 0.04$) respectivamente. Ambos biomarcadores fecales presentaron S 85%, E 78%, VPP 89% y VPN 71% para establecer actividad endoscópica con un punto de corte óptimo de 4.5 U/l para M2-PK y 130 $\mu\text{g/g}$ para calprotectina (Tabla 5).

CDAI y biomarcadores

M2-PK, calprotectina, PCR y VSG presentaron AUC con respecto CDAI de 0.65 ($p = 0.04$), 0.83 ($p < 0.01$), 0.80 ($p < 0.01$) y 0.72 ($p = 0.04$) respectivamente. M2-PK presentó sensibilidad 67% y especificidad 65% para un punto de corte óptimo de 7 U/l y calprotectina sensibilidad 79% y especificidad 76% para un punto de corte óptimo de 190 $\mu\text{g/g}$ para establecer actividad clínica (Tabla 6).

Discusión

La EII activa se acompaña de un aumento de la renovación celular en la mucosa intestinal lo que conlleva un aumento de la división celular y por lo tanto unos niveles mayores de M2-PK en heces. En este sentido, M2-PK ha mostrado resultados prometedores en un estudio piloto cuyo objetivo fue poner de relieve el valor potencial de M2-PK como marcador indirecto de la inflamación en pacientes con EII en comparación con los pacientes con síndrome de intestino irritable (SII)⁸. Otro estudio donde se correlacionaban los valores de M2-PK y calprotectina fecal para diferenciar entre enfermedad orgánica (EII o Cáncer colorectal) y funcional (SII) donde se realiza un análisis subgrupo en que se evidencia que hay diferencias importantes de ambos marcadores fecales entre EII activa y no activa demostrándose una fuerte correlación lineal entre ambos marcadores, este es el primer estudio que ha puesto en evidencia la elevación de la M2-PK en EII activa y además afirma que puede existir correlación directa entre la M2-PK y el grado de actividad de la enfermedad⁹. En otro estudio más actual se compararon M2-PK y calprotectina en heces para diferenciar entre enfermedad intestinal orgánica o funcional ambos marcadores se mostraron útiles aunque la calprotectina mostró mayor sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo aunque las diferencias no fueron significativas, en este estudio de 105 pacientes estudiados sólo 14 presentaron enfermedad orgánica

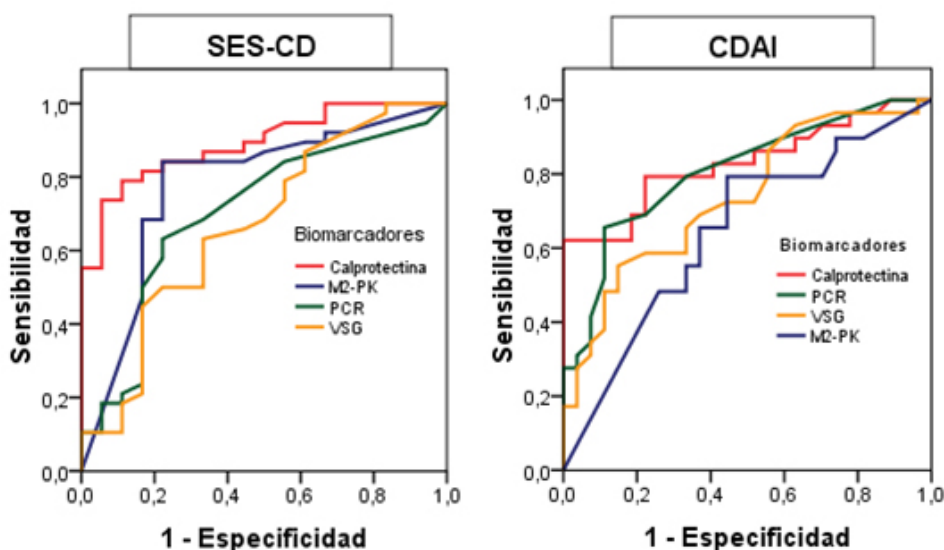


Figura 1 Curvas ROC.

Tabla 5. Precisión diagnóstica de biomarcadores con respecto SES-CD.

Marcador	Punto de corte	AUC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	P
Calprotectina	130 µg/g	0.89	85	78	89	71	< 0.01
M2-PK	4.5 U/l	0.78	85	78	89	71	< 0.01
PCR	0.3 mg/dl	0.69	68	67	81	50	0.02
VSG	19 mm/h	0.66	65	56	76	45	0.05

Tabla 6. Precisión diagnóstica de biomarcadores con respecto CDAI.

Marcador	Punto de corte	AUC	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	P
Calprotectina	190 µg/g	0.83	79	78	75	74	< 0.01
M2-PK	7.0 U/l	0.65	67	65	63	60	0.04
PCR	0.3 mg/dl	0.80	75	70	72	66	< 0.01
VSG	19 mm/h	0.72	71	66	65	62	0.04

intestinal y de estos únicamente 9 pacientes fueron diagnosticados de EC, por lo que es un estudio en el las diferencias entre ambos biomarcadores en los pacientes con EC es poco valorable¹⁰. En nuestro estudio observamos que M2-PK es un biomarcador válido, y con alta precisión, para poder predecir actividad endoscópica (AUC 0.78, S 85%, E 78%, VPP 89, VPN 71) con un punto de corte de 4.5 U/l. Aunque presenta una baja precisión para definir actividad clínica (AUC 0.65, S 67%, E 65%, VPP 63, VPN 60) para un punto de corte de 7 U/l.

Calprotectina es el biomarcador que ha presentado mayor correlación con todos los índices de actividad utilizados en la mayoría de los estudios. En concreto en la EC se ha observado en varios estudios una fuerte correlación entre los valores de calprotectina fecal y la actividad evaluada por parámetros clínicos, endoscópicos e incluso histológicos¹³⁻¹⁵. Nuestros resultados confirman que es el biomarcador más preciso para establecer actividad clínica pero sobre todo actividad endoscópica con una alta precisión diagnóstica (AUC 0.89, S 85%, E 78%, VPP 89, VPN 71) con un punto de corte establecido en 130 µg/g. También presenta buena precisión para definir actividad clínica (AUC 0.83, S 79%, E 78%, VPP 75, VPN 74) para un punto de corte de 190 µg/g. Nuestros resultados muestran que calprotectina fecal es más precisa que M2-PK, PCR y VSG para predecir actividad endoscópica y clínica.

La PCR fue la primera proteína de fase aguda descrita. Se sintetiza en el hígado. Tiene una vida media corta, por lo que se eleva precozmente al inicio del proceso inflamatorio y disminuye rápidamente tras su resolución¹⁸. En la EC, PCR han mostrado correlación directa con el CDAI y el CDEIS¹⁹. En general se ha demostrado que la PCR es el marcador serológico que más estrechamente se correlaciona con la actividad clínica de la enfermedad¹². La VSG cuantifica la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar. La presencia de reactantes de fase aguda acelera dicha velocidad. Diversos estudios han demostrado

una correlación positiva con la actividad clínica de los pacientes con EC20-21. Nuestros resultados evidencian que PCR y VSG presentan menor precisión que M2-PK y calprotectina para predecir actividad endoscópica, aunque son más precisos que M2-PK para establecer actividad clínica.

En cuanto a los valores de los biomarcadores según la localización de la enfermedad se observó que existen diferencias en los niveles de M2-PK y calprotectina entre los pacientes que presentaban actividad sólo a nivel ileal o actividad a nivel de colon o de ambas localizaciones (ileo-cólica). Sipponen y cols encuentran diferencias similares entre los pacientes con afectación ileal en los niveles de calprotectina y lactoferrina fecal con respecto a la localización cólica o ileo-colica, incluso concluye que en la afectación exclusiva del íleon unos valores normales de biomarcadores fecales no excluye la existencia de actividad²². Aunque en nuestro estudio los niveles de M2-PK y calprotectina son inferiores en los pacientes con afectación sólo a nivel ileal, las cifras de los biomarcadores fecales se encuentran por encima del punto de corte óptimo para definir actividad y por lo que las diferencias pueden explicarse quizás porque en el grupo de afectación ileal la extensión de la enfermedad es menor mientras que en la afectación cólica o ileo-colica la afectación es más extensa y puede existir mayor liberación de biomarcadores en las heces. Estas diferencias no existen con los biomarcadores serológicos PCR y VSG.

Para futuros avances en esta línea de investigación consideramos que sería interesante corroborar estos resultados con una muestra mayor de pacientes analizando también la complementariedad de estos biomarcadores, probable entre calprotectina y M2-PK por derivar de células distintas (leucocitos y enterocitos), para predecir actividad endoscópica con mayor precisión. Por ello seguiremos incorporando pacientes a este estudio y realizaremos nuevos análisis estadísticos.

Conclusiones

M2-PK fecal es un biomarcador válido y con alta precisión para predecir actividad endoscópica en la EC siendo superiores a PCR y VSG. M2-PK fecal es válido para definir actividad clínica pero menos preciso que calprotectina fecal, PCR y VSG. Calprotectina fecal presenta mayor precisión diagnóstica que M2-PK, PCR y VSG para predecir actividad clínica y endoscópica en la EC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stange EF, Travis SP, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definition and diagnosis. *Gut* 2006; 55: 1-15
2. Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology* 1976; 70 (3): 439-444
3. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Gut* 1989; 30 (7): 983-989
4. Daperno M, D'haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004; 60 (4): 505-512
5. Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, Färkkilä M. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16 (12): 2131-2136
6. Mazurek S, Grimm H, Oehmke M, Weisse G, Teigelkamp S, Eigenbrodt E. Tumor M2-PK and glutaminolytic enzymes in the metabolic shift of tumour cells. *Anticancer Res.* 2000; 20 (6D): 5151-5154.
7. Hugo F, Fischer G, Eigenbrodt E. Quantitative detection of tumor M2-PK in serum and plasma. *Anticancer Res.* 1999; 19 (4A): 2753-2758.
8. Sherwood R, Maestranzi S, Forgacs I, et al. Fecal M2-pyruvate kinase: a novel, non-invasive marker of bowel inflammation. *Clin Chim Acta.* 2005; 355: S157.
9. Chung-Faye G, Hayee B, Maestranzi S, Donaldson N, Forgacs I, Sherwood R. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): A novel marker of intestinal inflammation. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13 (11): 1374-1378.
10. Jeffery J, Lewis SJ, Ayling RM. Fecal dimeric M2- Pyruvate Kinase (Tumor M2-PK) in the differential diagnosis of functional and organic bowel disorders. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15 (11): 1630-1634.
11. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16 (4): 675-681.
12. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut.* 2006; 55 (3): 426-431.
13. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes and the CDAI. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (1): 162-169.
14. Denis MA, Reenaers C, Fontaine F, Belaïche J, Louis E et al. Assessment of endoscopic activity index and biological inflammatory markers in clinically active Crohn's disease with normal C-reactive protein serum level. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (9): 1100-1105.
15. Burri E, Beglinger C. Fecal calprotectin – a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. *Swiss Med Wkly* 2012; 5: w13557.
16. Gisbert JP, Mcnicholl AG. Questions and answers on the role of fecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009. 41 (1): 56-66.
17. Gisbert, JP, González-Lama Y, Maté J. Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007; 30: 117-129.
18. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med.* 2004; 350 (14):1450-1452.
19. Solem CA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2005; 11(8): 707-712.
20. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C, Shlien RD, Fabry TL, Gumaste VV. Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol.* 1990; 12 (6): 643-646.
21. Tromm A, Tromm CD, Hüppe D, Schwegler U, Krieg M, MayB. Evaluation of different laboratory tests and activity indices reflecting the inflammatory activity of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27 (9): 774-778.
22. Sipponen T, Kärkkäinen P, Savilahti E, Kolho KL, Nuutinen H, Turunen U, et al. Correlation of faecal calprotectin and lactoferrin with an endoscopic score for Crohn's disease and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28 (10): 1221-1229.

NUEVO

VICTRELIS
(boceprevir)

TRIUNFE CON VICTRELIS

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



Bibliografía:

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

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

G1* = genotipo 1

INFORMACIÓN SELECCIONADA DE SEGURIDAD

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

ANEMIA

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

NEUTROPENIA

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

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

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

MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN DROSPIRENONA

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

USO EN PACIENTES CON AUSENCIA TOTAL DE RESPUESTA PREVIA

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

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

MONOTERAPIA CON INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VHC

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

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

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

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

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

INDUCTORES POTENTES DE CYP3A4

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

USO EN PACIENTES CON TRASTORNOS HEREDITARIOS RAROS

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

EFFECTOS PROARRÍTMICOS

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

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

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

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

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

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

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

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

PLAQUETAS

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

OTROS HALLAZGOS DE LABORATORIO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EFICACIA Y COMPLICACIONES DE CPRE EN MAYORES DE 90 AÑOS

G. Carrillo-Ortega, F. Padilla-Ávila, R. Martínez-García, M. Tercero-Lozano, M.A. Pérez-Durán,
E. Baeyens-Cabrera

Complejo Hospitalario de Jaén

Resumen

Introducción: La patología bilio-pancreática es frecuente en los pacientes de edad avanzada que en ocasiones presentan múltiples patologías crónicas asociadas.

La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) constituye desde hace más de treinta años la técnica habitual de elección para desobstruir la vía biliar. El carácter mínimamente invasivo de la técnica ha situado a la CPRE en un lugar destacado del intervencionismo endoscópico en pacientes de avanzada edad, desbancado a la cirugía en la terapéutica de la vía biliar en este tipo de pacientes.

Objetivos: Analizar la indicación, eficacia y complicaciones de CPRE en pacientes mayores de 90 años.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo que incluye a 24 pacientes mayores de 90 años, sometidos a CPRE entre Enero de 2009 y Octubre de 2012 en el Complejo Hospitalario de Jaén.

Resultados: La edad media de los pacientes sometidos a CPRE fue 92,33 años, siendo la indicación más frecuente la colangitis en el 58,3% de los casos. La tasa de éxito fue del 91,7% y el hallazgo más evidenciado la coledocolitiasis en el 68,2% de pacientes.

La tasa de complicaciones fue del 16,7%, siendo la hemorragia post-esfinterotomía la más frecuente, siendo todas ellas leves; no observamos ningún caso de perforación ni muerte precoz post-CPRE.

Conclusiones: La CPRE es una técnica segura, con bajo porcentaje de complicaciones y eficaz en pacientes mayores de 90 años.

Palabras clave: CPRE, ancianos, eficacia.

Abstract

Introduction: Biliary-pancreatic pathology is common in elderly patients who sometimes have multiple chronic pathologies associated. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) has been the usual technique of choice to unblock the bile duct for more than thirty years. The minimally invasive nature of the technique has placed ERCP in a prominent place in endoscopic intervention for elderly patients, taking the place of surgery of the biliary tract in these type of patients.

CORRESPONDENCIA

Gema Carrillo Ortega
C/García Requena N°41 3ºB
Jaén 23002
Teléfono fijo: 953236912
Teléfono móvil: 635238559
gemitacarrillo@hotmail.com

Aims: Analyze the indication, efficacy and complications of ERCP in patients older than 90 years of age.

Material: Retrospective study including 24 patients older than 90 who underwent ERCP between January 2009 and October 2012 at the Jaen Hospital Complex.

Results: The average age of patients undergoing ERCP was 92.33, the most frequent indication being cholangitis in 58.3% of cases. The success rate was 91.7% and the most times observed finding was choledocholithiasis in 68.2% of patients.

The complication rate was 16.7%, being post-sphincterotomy bleeding the most common one. All complications were mild. we did not observe any cases of perforation or early death after ERCP.

Conclusions: ERCP is a safe procedure, with low complication rate and effective in patients over 90 years of age.

Key words: ERCP, elderly people, effectiveness.

Introducción

El número de pacientes de edad avanzada ha aumentado notablemente en los últimos años debido a los cambios demográficos en países desarrollados y al aumento de la esperanza de vida¹.

La prevalencia de coledocolitiasis aumenta en pacientes de edad avanzada, especialmente en mayores de 90 años, surgiendo algunas dificultades y complicaciones en su tratamiento. El tratamiento quirúrgico de coledocolitiasis en pacientes ancianos conlleva una elevada morbilidad y mortalidad. En pacientes con edad entre 70 y 80 años, la tasa de mortalidad por cirugía electiva exploradora de conducto biliar oscila entre el 4-10%, alcanzando hasta el 20% en cirugía urgente en pacientes mayores de 90 años².

Por el contrario, la CPRE ha demostrado su seguridad y efectividad en el tratamiento de coledocolitiasis en pacientes de avanzada edad³. La CPRE constituye un tratamiento alternativo en el manejo de enfermedades biliares y pancreáticas, constituyendo el actual método de elección, especialmente en aquellos pacientes con elevado riesgo quirúrgico⁴.

No obstante, la CPRE es una técnica con complicaciones que debemos conocer y que pueden incrementarse por enfermedades concomitantes, y urgencia del procedimiento.

En los últimos años se ha publicado acerca de la seguridad de CPRE en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, existen escasos artículos sobre el desarrollo de la CPRE terapéutica en pacientes mayores de 90 años con colangitis aguda.

Objetivos

Objetivo principal

Evaluar seguridad y eficacia de CPRE en pacientes mayores de 90 años, como alternativa a técnicas quirúrgicas.

Objetivos secundarios

- Analizar la indicación principal para realización de CPRE y hallazgos.
- Estudiar las técnicas empleadas durante la CPRE.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional descriptivo retrospectivo, en el que se ha realizado la revisión de historias clínicas de pacientes mayores de 90 años sometidos a CPRE en el Complejo Hospitalario de Jaén, en el periodo comprendido entre Enero de 2009 y Octubre de 2012.

Se incluyeron 24 pacientes sometidos a CPRE, analizándose diversas variables y realizándose estudio estadístico.

Para la realización del mismo se analizaron variables demográficas así como las relacionadas con la indicación, éxito y complicaciones de la CPRE:

- Variables demográficas: edad y sexo del paciente.
- Indicación de CPRE: En nuestro estudio la indicación para realización de CPRE fueron: colangitis, sospecha de coledocolitiasis o colestasis, analizándose la presencia de colecistectomía previa o coexistencia de colelitiasis.
- Tasas de éxito: considerándose exitosa la adecuada canulación de vía biliar y realización de esfinterotomía endoscópica. Cuando no pudo canularse el conducto biliar se consideró fallo diagnóstico. El fallo terapéutico se definió como la falta de tratamiento endoscópico eficaz (en general un drenaje adecuado), cuando era preciso. No se consideró fallo terapéutico las coledocolitiasis que no se extrajeron totalmente, si pudo insertarse una prótesis para mantener un drenaje temporal.
- Hallazgos principales de la CPRE: evidencia de coledocolitiasis, dilatación de vía biliar, estenosis biliar de aspecto maligno, o normalidad de vía biliar.
- Procedimiento terapéutico realizado: se analizó el tipo de tratamiento realizado, así como la realización de dilatación hidrostática papilar en casos necesarios y colocación de prótesis biliares. Las técnicas realizadas fueron:
 - Esfinterotomía convencional.
 - Esfinterotomía de precorte: realizada tras varios intentos de canulación de vía biliar sin éxito.

Tabla 1. Complicaciones post-CPRE.

Hemorragia post-esfinterotomía	Inmediata: definida por la presencia de un sangrado durante la CPRE tras la esfinterotomía que cesa espontáneamente o requiere inyección local de adrenalina 1:10.000 para control de la hemorragia o hemostasia con argón plasma. Diferida: aquella definida por presencia de hematemesis y/o melenas y descenso de hemoglobina entre 1 y 14 días tras la realización de la CPRE.
Pancreatitis aguda post-CPRE	Definida por la presencia de dolor abdominal en hemiabdomen superior junto a elevación de amilasa sérica 3 veces su valor normal tras la realización del procedimiento endoscópico.
Muerte precoz post-CPRE	Mortalidad en los 30 días posteriores a la CPRE.
Perforación	
Colangitis	
Colecistitis	

- Dilatación hidrostática papilar: realizada ante presencia de coledocolitiasis de gran tamaño y/o existencia de coagulopatía que contraindicaba esfinterotomía convencional.

- Colocación de prótesis biliar plástica: ante presencia de coledocolitiasis de gran tamaño tras varios intentos de extracción con balón y cesta de Dormia.

- Colocación de prótesis biliar metálica autoexpandible: empleadas en estenosis biliares de origen maligno.

Todos los pacientes fueron hospitalizados durante al menos 24 horas tras la CPRE terapéutica para vigilar la aparición de complicaciones posteriores. Las complicaciones post-CPRE evidenciadas en nuestro estudio fueron: (Tabla 1).

Procedimiento endoscópico

Previo a realización de CPRE, todos los pacientes fueron sometidos a:

- Pruebas de función hepática.
- Estudio de coagulación.
- Estudio bilio-pancreático por técnicas de imagen: Ecografía abdominal, Colangio-RMN o TC abdominal.
- Estudio pre-anestésico (ASA III Y ASA IV).

Todas las CPRE fueron realizadas en posición de decúbito supino en colaboración con Servicio de Anestesiología, bajo anestesia general e intubación oro-traqueal (IOT).

La relajación duodenal se obtuvo con bolos i.v de butilbromuro de escopolamina (Buscapina ®) cuando fue necesario y la situación clínica del paciente durante la anestesia lo permitía.

Procesamiento y análisis estadístico de los datos

La base de datos se ha elaborado mediante el programa estadístico Microsoft Office Excel 2007.

Para el análisis estadístico descriptivo de los datos recogidos se ha empleado el “Programa estadístico para las Ciencias Sociales” SPSS 15.0, obteniéndose la media, mediana, desviación estándar en variables cuantitativas y calculándose frecuencia y porcentaje en variables cualitativas a través de diagramas de barras.

Resultados

De los 24 pacientes sometidos a CPRE, el 70,8% fueron mujeres (17) frente a 29,2% hombres⁷, siendo la edad media de 92,33 ± 2,18 años.

Las indicaciones por las que se solicitó la técnica fueron: colangitis en el 58,3% (14 pacientes), y sospecha de coledocolitiasis en el 41,6% (10 pacientes), estando colecistectomizados el 29,2% (7/24).

Previo a realización de la CPRE todos los pacientes fueron sometidos a extracción analítica con hemograma, coagulación y bioquímica. La técnica de imagen empleada en todos ellos fue la ecografía abdominal (100% de pacientes), realizándose colangio-RMN en 8 de los 10 pacientes con sospecha de coledocolitiasis, confirmándose la existencia de la misma.

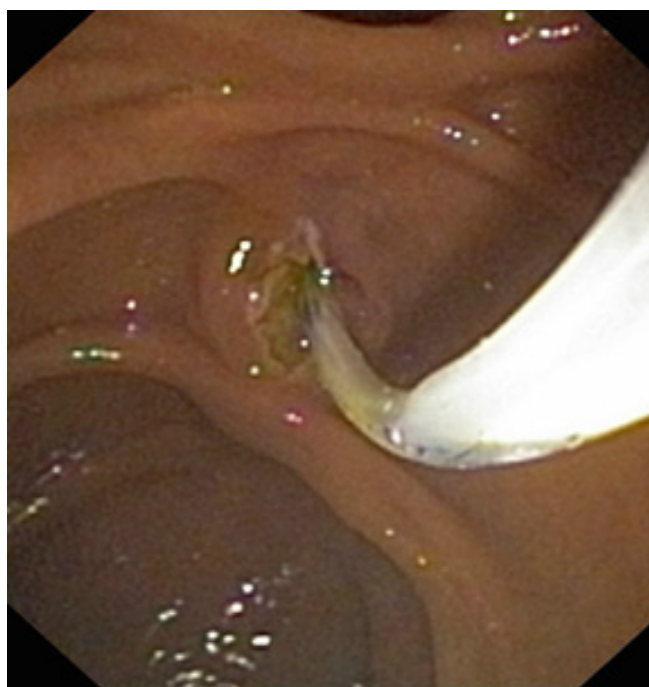


Figura 1 Esfinterotomía convencional.

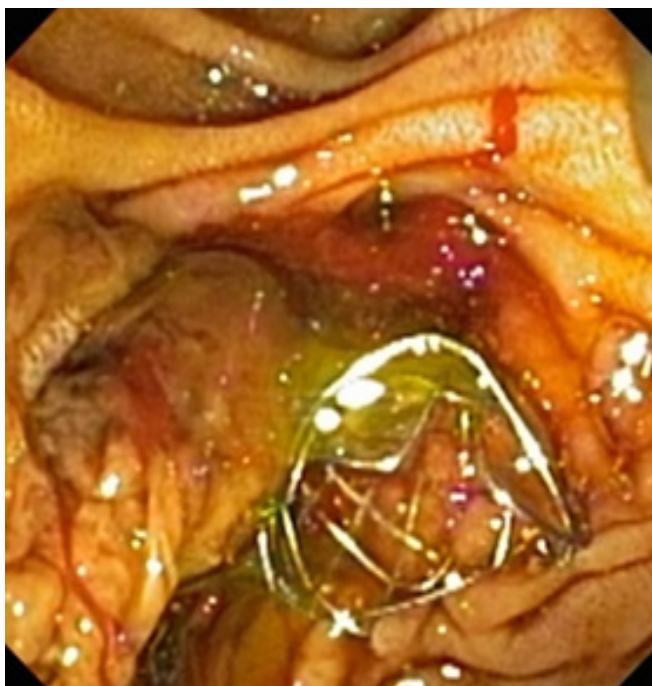


Figura 2
 Visión endoscópica de prótesis biliar metálica autoexpandible en colangiocarcinoma distal.



Figura 3
 Prótesis biliar metálica autoexpandible en estenosis biliar distal de origen maligno.

De forma global el éxito de la prueba (definido por la canulación de vía biliar y adecuado tratamiento endoscópico) se consiguió en el 91,7% de los pacientes (22/24 pacientes) (Figura 1), fracasando un caso (4,2%) por dificultad para enfrentar papila peridiverticular recurriendo a cirugía y otro caso (4,2%) por hernia hiatal gigante que dificultaba progresión del endoscopio.

De las 22 CPRE realizadas con éxito, el hallazgo más evidenciado fue coledocolitiasis en un 68,2% de pacientes (15/22),

seguido de dilatación vía biliar en 18,2% de los casos (4/22). En el 4,5% de exploraciones (1/22) de objetivó estenosis distal de vía biliar de aspecto maligno; porcentajes también observados para tumor de Klatskin (1/22) y para normalidad de vía biliar (1/22).

Precisaron colocación de prótesis biliares 4 pacientes: 3 plásticas en coledocolitiasis residuales no extraíbles (tras varios intentos de extracción con balón o cesta de Dormia) y 1 prótesis metálica autoexpandible en colangiocarcinoma (Figuras 2 y 3).

En un 20,8% de pacientes (5/24) fue necesario realización de técnica de precorte con esfinterotomo de aguja “knedle-knife” tras varios intentos de canulación sin éxito, y un 12,5% de pacientes (3/24) precisaron dilatación hidrostática con balón de esfinterotomía para extraer satisfactoriamente coledocolitiasis.



Figura 4
 Hemorragia inmediata post-esfinterotomía.

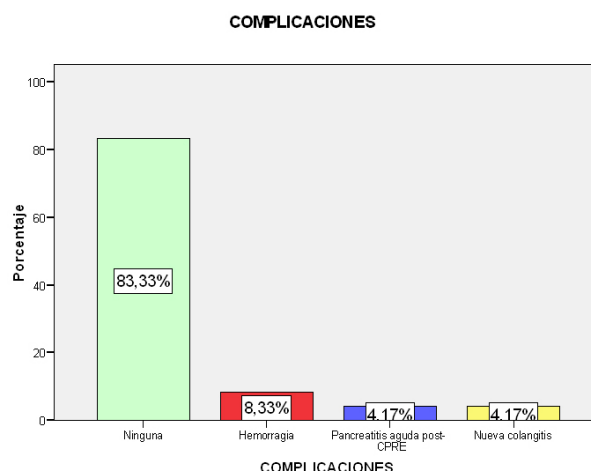


Figura 5
 Complicaciones post-CPRE.

El índice global de complicaciones fue del 16,7 % (5/24) siendo la más frecuente hemorragia post-esfinterotomía inmediata en el 8,3% de los casos (2/24). En todos ellos se realizó hemostasia mediante métodos hemostáticos térmicos con electrocoagulación con argón plasma y esclerosis con adrenalina 1:10.000, no precisando transfusión de hemoderivados (Figura 4).

Otras complicaciones observadas fueron: nuevo episodio de colangitis en el 4,2% (1/24) y pancreatitis aguda post-CPRE en el 4,2% (1/24) no evidenciando en nuestra serie ningún caso de perforación, colecistitis ni de muerte precoz post-CPRE (definida como aquella muerte en los 30 días posterior a la CPRE) (Figura 5).

Discusión

Las enfermedades bilio-pancreáticas son comunes en los pacientes de edad avanzada, los cuales suelen presentar además un elevado número de procesos patológicos asociados⁵.

La CPRE es un procedimiento consolidado para el drenaje de la vía biliar y pancreática, que, sin embargo, conlleva complicaciones⁶. En los últimos años, el número de complicaciones secundarias a la realización de CPRE ha disminuido notablemente debido, entre otros factores, a mejores indicaciones de la prueba y a la utilización de material de mayor calidad. La extendida utilización de colangio-RMN como alternativa no invasiva en el diagnóstico de coledocolitiasis ha permitido disminuir la CPRE con fines diagnósticos, reservando la CPRE para pacientes que precisaban realización de terapéutica, con la consecuente disminución de complicaciones^{7, 8}.

No obstante, y a pesar del desarrollo de la cirugía bilio-pancreática, la morbi-mortalidad de la cirugía en pacientes ancianos es elevada debido a las enfermedades concomitantes y a que las complicaciones post-operatorias tras la cirugía biliar aumentan con la edad, lo que sitúa a la CPRE en la técnica de elección en el manejo de patología biliar⁹.

El objetivo de nuestro estudio es analizar la seguridad y eficacia de realización de CPRE en pacientes de más de 90 años, existiendo aún escasas publicaciones al respecto en la literatura.

Los hallazgos evidenciados en nuestra serie tras la realización de CPRE son similares a los que otros estudios mostraron previamente, siendo la coledocolitiasis el más frecuente en el 68,2% de pacientes, frente al 80,1% de pacientes según Katsinelos⁴.

En un 20,8% de los casos fue necesario esfinterotomía de precorte tras varios intentos de canulación sin éxito, similar a lo publicado por Grönroos (20%)¹⁰.

En nuestro centro fue necesario recurrir a colocación de prótesis biliar plástica en un 15,8% de pacientes ante coledocolitiasis no extraíble por gran tamaño. Estudios que compararon pacientes mayores de 90 años con grupo de pacientes de edad inferior, como

el publicado por Sugiyama¹, pusieron de manifiesto una mayor incidencia de coledocolitiasis mayores de 15 mm en grupos de mayores de 90 años. Esta actitud a la hora de colocar la prótesis en caso de coledocolitiasis de difícil extracción para asegurar un adecuado drenaje está ampliamente aceptada por otros autores^{1, 5}.

En nuestro estudio, todas las exploraciones fueron realizadas bajo supervisión directa por Anestesia dada la avanzada edad y elevado riesgo de los pacientes, siendo sometidos a Anestesia General e IOT en todos los casos.

Dicha actuación contrasta con lo publicado previamente, en la que los pacientes eran sometidos a anestesia tópica faríngea con lidocaína al 10% y sedación con midazolam y/o petidina, recurriendo exclusivamente a IOT en enfermos críticos^{4, 11}. El nivel de sedación influye en el grado de tolerancia a la exploración observándose en un 5,7% de pacientes sometidos a CPRE en la serie de Rodríguez-Naranjo¹¹ mala tolerancia que conllevó suspensión del procedimiento.

Al igual que en estudios previamente publicados, la hemorragia post-esfinterotomía ha sido la complicación más evidenciada, observando en nuestra serie una tasa de hemorragia ligeramente superior (8,3%), frente al 7% de Grönroos¹⁰ o el 6,3% de Katsinelos⁴. No obstante, es de destacar nuestro tamaño muestral inferior al de otros estudios, y que todas ellas fueron inmediatas y leves, cediendo tras tratamiento hemostático térmico y/o esclerosis, no precisando transfusión de hemoderivados, ni evidenciando muerte relacionada con ella.

Hemos observado un único caso de pancreatitis aguda post-CPRE lo que podría relacionarse con la presencia de atrofia pancreática asociada a la edad como ya han postulado otros autores⁵. Los pacientes jóvenes presentan un mayor riesgo de pancreatitis aguda post-CPRE, y la gravedad de ésta es también mayor. Este riesgo aumenta si se asocia a otros factores predictores como la disfunción del esfínter de Oddi, historia previa de pancreatitis post-CPRE o sexo femenino.

A pesar del hecho de que los pacientes no colecistectomizados sometidos a CPRE presentan una incidencia elevada de complicaciones posteriores por mayor riesgo de colecistitis, no evidenciamos ningún caso. La razón posiblemente se centre en la corta esperanza de vida de los pacientes.

Tampoco hemos registrado ningún caso de perforación, complicación que sí evidenciaron Hui et al³.

Es de destacar que no se ha producido ninguna muerte derivada del procedimiento.

Avalando nuestros resultados, estudios previos han mostrado que CPRE en mayores de 90 años es un procedimiento seguro y no existe relación entre la edad y un incremento de complicaciones post-CPRE ni mortalidad en comparación con pacientes de menor edad.

Conclusiones

La CPRE se considera un procedimiento seguro, poco invasivo y con baja tasa de complicaciones, en manos de endoscopistas expertos, constituyendo la técnica de elección en el manejo de patología bilio-pancreática.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sugiyama M, Yutaka A. Endoscopic sphincterotomy for bile duct stones in patients 90 years of age and older. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 187-191.
2. Gonzalez JJ, Sanz L, Grana JL, Bermejo G, Navarrete F, Martínez E. Biliary lithiasis in the elderly patient: morbidity and mortality due to biliary surgery. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 1565- 8.
3. Hui CK, Liu CI, Lai KC, Chan SC, Hu WHC, Wong WM. Outcome of emergency ERCP for acute cholangitis in patients 90 years of age and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1153-1158.
4. Katsinelos P, Paroutoglou G, Kountouras J, Zavos C, Beltsis A, Tzovaras G. Efficacy and safety of therapeutic ERCP in patients 90 years of age and older. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006; 63:417-423.
5. Huguet J.M, Sempere J, Bort I, Canelles P, Rodríguez E, Durá A.B et al. Complicaciones de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en pacientes mayores de 90 años. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28(5):263-6.
6. García-Cano Lizcano J, González Martín JA, Morillas Ariño J, Pérez Sola A. Complicaciones de la colangiografía retrógrada endoscópica. Estudio en una unidad pequeña de CPRE. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96(3): 163-173.
7. Hekimoglu K, Ustundag Y, Dusak A, Erden Z, Karademir B, Aydemir S, et al. MRCP vs ERCP in the evaluation of biliary pathologies: Review of current literature. *Journal of Digestive Diseases* 2008; 9: 162-169.
8. Lomanto D, Pavone P, Laghi A, Panebianco V, Mazzochi P, Fiocca F, et al. Magnetic resonance-cholangiopancreatography in the diagnosis of biliopancreatic diseases. *The American Journal of Surgery* 1997; 174: 33-38.
9. Stephen Mitchell R.M, O'Connor F, Dickey W. Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Is Safe and Effective in Patients 90 Years of Age and Older. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(1):72-74.
10. Grönroos JM, Salminen P, Laine S, Gullichsen R. Feasibility of ERCP Procedures in patients 90 years of age and older. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (3): 227-228.
11. Rodriguez González FJ, Naranjo Rodriguez A, Mata Tapia I, Chicano Gallardo M, Puente Gutiérrez JJ, López Vallejos P, et al. ERCP in patients 90 years of age and older. *Gastrointestinal Endoscopy* 2003; 58: 220-225.

De día y de noche

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



Soluciones pensando en ti

CRIBADO EN EL CÁNCER COLORRECTAL FAMILIAR

J.J. Puente-Gutiérrez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Alto Guadalquivir. Andújar, Jaén.

Resumen

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en países occidentales, constituyendo un problema de salud pública mundial. Tras la edad, la historia familiar es el factor de riesgo conocido que más se asocia a CCR. La presencia de un caso en la familia aumenta el riesgo en sus familiares más directos de padecerlo a lo largo de la vida 2-3 veces respecto de la población general y adelanta la edad de presentación, siendo las principales variables asociadas con el desarrollo de esta enfermedad la edad de diagnóstico en el caso índice, el número de familiares afectados y la proximidad del parentesco.

La detección de lesiones precancerosas o cáncer en estadios precoces está asociada con tasas de curación cercanas al 100%. Los datos de la historia natural de los adenomas indican que estas estrategias de prevención del CCR deben ir dirigidas fundamentalmente a detectar de manera temprana los adenomas avanzados (tamaño ≥ 10 mm, con componente vellosos o con displasia de alto grado), dado que son los que tienen una mayor probabilidad de progresar a cáncer.

A pesar de que los programas de cribado familiar están poco extendidos y sistematizados tanto dentro como fuera de nuestro país, diversas guías de práctica clínica recomiendan programas de cribado específicos mediante colonoscopia en familiares de primer grado de pacientes afectados. Las estrategias de cribado varían en función del riesgo familiar. En tanto las familias con síndromes hereditarios de muy alto riesgo (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, etc.) deben seguir programas específicos de vigilancia intensiva, los familiares de primer grado de pacientes con CCR tienen un riesgo moderadamente incrementado, recomendándose una colonoscopia de cribado a partir de los 40 años o 10 años antes de la edad de diagnóstico del caso índice (lo primero que ocurra).

Palabras clave: Cribado, familiar de primer grado, colonoscopia, cáncer colorrectal, neoplasia avanzada.

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common neoplasms in Western countries, constituting a global public health problem. After age, family history is the known risk factor most commonly associated with CRC. Compared to the general population, the presence of a case in the family increases by 2-3 times the risk of suffering it throughout life in their immediate relatives and advances the age of onset. The main variables associated with the development of this disease are the age of diagnosis in the index case, the number of affected relatives and the proximity of kinship.

CORRESPONDENCIA

Juan Jesús Puente Gutiérrez
Hospital Alto Guadalquivir
Avda. Blas Infante s/n
Andújar (Jaén) 23740
Teléfono: 953021400
jjpuente@ephag.es

The detection of precancerous lesions or cancer in early stages is associated with cure rates approaching 100%. Data on the natural history of adenomas indicate that these CRC prevention strategies shall be aimed primarily at the early detection of advanced adenomas (size ≥ 10 mm, with villous component or high-grade dysplasia), as they are the ones more likely to progress to cancer.

Although family screening programs are poorly extended and systematized both inside and outside our country, several clinical practice guidelines recommend specific screening programs using colonoscopy in first-degree relatives of affected patients. Screening strategies vary depending on family risk. While families with hereditary syndromes of very high risk (familial adenomatous polyposis, Lynch syndrome, etc.) must follow specific programs of intensive monitoring, first-degree relatives of patients with CRC have a moderately increased risk, and thus, it is recommended that they undergo a screening colonoscopy from the moment they are 40 or 10 years before the age of diagnosis of the index case (whichever comes first).

Key words: Screening, first-degree relative, colonoscopy, colorectal cancer, advanced neoplasia.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias más frecuentes en países occidentales, constituyendo un problema de salud pública mundial¹. En nuestro país, es el 3º cáncer más frecuente en hombres, tras el de pulmón y el de próstata, y el 2º en mujeres, tras el de mama, representando en 2010 el cáncer de mayor incidencia en España si sumamos ambos sexos, con una estimación de más de 25.000 nuevos casos al año². Si bien la tasa de mortalidad se sitúa en torno al 40% a los 5 años, la supervivencia a largo plazo se relaciona estrechamente con el estadio en el momento del diagnóstico, mostrando tasas superiores al 90% a los 5 años para el estadio I e inferiores al 10% a los 5 años para el estadio IV³.

El principal factor de riesgo del CCR es la edad, siendo muy infrecuente su aparición por debajo de los 50 años (<8%) e incrementándose notablemente a partir de esta edad¹, siendo este el motivo por el que se recomienda esta como la edad de inicio en los programas de cribado poblacional⁴. Más allá de esto, los antecedentes familiares de CCR constituyen el principal factor de riesgo para su aparición. En este sentido, ya desde hace años diversos estudios observacionales de casos y controles encontraron una mayor prevalencia de CCR entre sujetos pertenecientes a familias donde se había diagnosticado un caso de CCR, llegándose a la conclusión de que la aparición de un caso de CCR aumenta el riesgo de padecerlo en los familiares más directos y, además, este tiende a aparecer a una edad más temprana⁵. Otros factores de riesgo son padecer enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución (enfermedad de Crohn con afectación colónica o colitis ulcerosa), la obesidad, el sedentarismo, la ingesta reducida de fibra vegetal y el consumo excesivo de carnes rojas⁶. Todos estos datos nos permiten clasificar a la población general en función del riesgo

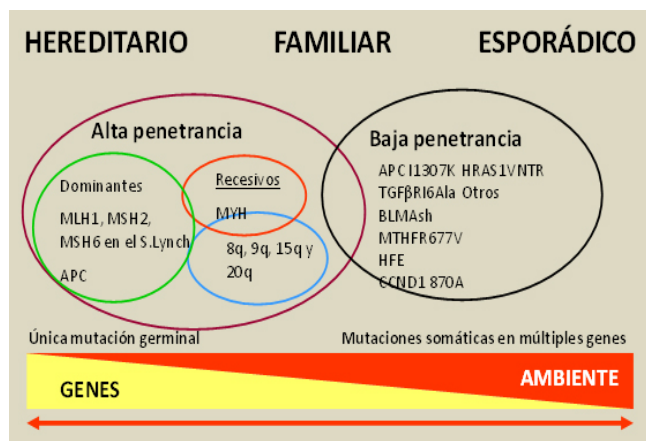


Figura 1 La distinción entre casos hereditarios y esporádicos, y entre factores predisponentes genéticos y ambientales está mal definida, debiéndose interpretarse mejor como un continuo de factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del cáncer colorrectal.

de desarrollar CCR como: a) individuos de riesgo alto (aquellos con antecedentes familiares de CCR o personales de enfermedad inflamatoria intestinal crónica), b) individuos de riesgo medio (aquellos sin antecedentes de riesgo pero con edad igual o superior a 50 años) y c) individuos de riesgo bajo (aquellos sin antecedentes de riesgo y con edad menor de 50 años).

En relación con los antecedentes familiares, podemos definir 3 formas de presentación del CCR: a) forma esporádica, que constituye el 75-80% de los casos, y que corresponde a la aparición de un caso en ausencia de historia familiar; b) forma familiar (15-20% de los casos), es decir, la aparición de más de un caso en la familia sin que exista un claro patrón de transmisión hereditaria; c) forma hereditaria, que sigue un patrón de transmisión mendeliano y supone menos del 5% de los casos de CCR, comprendiendo entidades como el Síndrome de Lynch y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)^{7,8}. Estas tres formas de presentación son el resultado de la interacción de uno o múltiples genes con uno o múltiples factores ambientales a lo largo del tiempo de vida de un individuo (Figura 1). Así, está bien establecido que las formas hereditarias son el resultado de una mutación germinal en uno o varios genes dominantes de baja frecuencia y alta penetrancia (genes hMSH2 y hMLH1 en el Síndrome de Lynch; gen APC en la PAF), lo que confiere un alto riesgo de desarrollar CCR. En el otro extremo, las formas familiares y una proporción desconocida de casos esporádicos son el resultado de la interacción de diversos factores ambientales y varias mutaciones somáticas recesivas de baja penetrancia y prevalencia variable afectando a múltiples genes, muchos de ellos aún por identificar, cada una de las cuales está ligada a un riesgo bajo-moderado de cáncer pero que, en conjunto, contribuyen al desarrollo de buena parte de los casos⁹.

Las diversas manifestaciones clínicas así como los criterios diagnósticos y la genética de los síndromes de CCR hereditario no serán revisados aquí, y tampoco las estrategias de cribado. En adelante nos referiremos exclusivamente al cáncer colorrectal familiar, es decir, a la presencia de casos de CCR en la familia sin cumplirse criterios de Síndrome de Lynch ni PAF, y que, a pesar

de representar sólo una quinta parte de los casos de CCR, tiene importantes implicaciones ya que un 5-11% de la población mayor de 40 años ha reconocido tener al menos un familiar de primer grado diagnosticado de esta neoplasia¹⁰.

Por todo ello, diversas organizaciones médicas establecen a través de sus guías de práctica clínica recomendaciones específicas de cribado para los familiares de pacientes con CCR, con una estrategia de vigilancia por lo general más intensiva que la recomendada para la población de riesgo medio⁴. No obstante, son recomendaciones con base empírica pues, de un lado, no hay estudios prospectivos controlados que comparen estrategias de cribado en esta población y, de otro lado, los programas de cribado familiar están poco extendidos en la práctica clínica habitual, tanto dentro como fuera de España^{11, 12}.

En este artículo de revisión trataremos de responder en base a la evidencia científica disponible a las siguientes preguntas:

1. ¿Qué riesgo de padecer CCR tienen los familiares de un individuo con CCR?
2. ¿Por qué está justificado el cribado familiar del CCR? ¿Es coste-efectivo un programa de cribado familiar?
3. ¿Qué medidas de cribado se recomiendan a los familiares de un paciente con CCR?
4. ¿Qué resultados se han obtenido en los programas de cribado familiar?
5. ¿Qué indicadores de calidad se deben atender al realizar una colonoscopia de cribado?

1. Factores de riesgo en el cáncer colorrectal familiar

La probabilidad de padecer CCR a lo largo de la vida se ha cifrado entre un 5-6% en los estudios estadísticos sobre población general¹. A partir de aquí, hay 3 metaanálisis¹³⁻¹⁵ que comprenden un amplio número de publicaciones y que demuestran que la aparición de un caso de CCR incrementa ese riesgo en los familiares entre 2-3 veces. Estas cifras se ven moduladas por diferentes variables, habiéndose identificado de manera más constante la edad de cada sujeto, el grado de parentesco, el número de familiares afectados, la edad de presentación y la localización del tumor.

Efectivamente, se han encontrado algunas diferencias en el caso de los familiares de pacientes con cáncer de recto y cáncer de colon, con diferencias no significativas en dos de los tres metaanálisis^{14, 15} que sugieren algo más de riesgo en el segundo caso (RR 1,79 vs 2,20)¹⁵.

La influencia de la edad del sujeto sobre el riesgo tiene un efecto paradójico. De un modo general, el riesgo de padecer CCR aumenta con la edad¹³. Sin embargo, en el caso del CCR familiar, la edad de presentación tiende a adelantarse unos 10 años, de forma que, en personas con un único familiar de primer grado afecto, la incidencia acumulada de CCR a los 40 años es similar a la incidencia

acumulada de CCR a la edad de 50 años en sujetos sin antecedentes familiares¹⁴. Esto explica el que, aunque la incidencia global de CCR aumente con la edad, el riesgo relativo de CCR en los familiares decrece paradójicamente conforme aumenta la edad, siendo en promedio 3.7, 2.8, 2.1 y 1.6 a las edades de 40, 50, 60 y 70 años, respectivamente, y tiende a converger con el riesgo de la población general a partir de esta última edad¹⁵ (Tabla 1). Es por ello por lo que la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el cribado a partir de los 40 años, a diferencia de las recomendaciones para la población de riesgo medio, cuya edad de inicio son los 50 años.

Por otra parte, el riesgo es mayor cuanto más estrecho es el grado de afinidad respecto del caso índice. Se consideran familiares de primer grado (FPG) a padres, hermanos e hijos; segundo grado a abuelos, tíos y sobrinos; y tercer grado a bisabuelos y primos. El riesgo es máximo en el caso de los FPG (RR 2,24)¹⁵, si bien cuando existen familiares de segundo grado afectados este también se encuentra incrementado (RR 1,73)¹⁴. En el caso de los FPG, los 3 metaanálisis muestran un riesgo algo mayor cuando se trata de un hermano que cuando el familiar afecto es un progenitor, aunque sin alcanzar significación estadística. En ninguno de los metaanálisis se observaron diferencias en función del sexo. Asimismo, cuando hay

Tabla 1. Riesgo de padecer cáncer colorrectal a lo largo de la vida en familiares de pacientes con cáncer colorrectal, según diversos factores de riesgo.

	RR (IC 95%)
Número de familiares y grado de parentesco	
Uno o más familiares de primer grado afectados	2,26 (1,86-2,73)
Un familiar de primer grado afecto	2,03 (1,66-2,49)
Dos o más familiares de primer grado afectados	3,95 (2,49-6,26)
Uno o más progenitores afectados	2,15 (1,74-2,65)
Uno o más hermanos afectados	2,52 (2,01-3,15)
Uno o más familiares de segundo grado afectados	1,73 (1,02-2,94)
Edad de presentación del caso de cáncer colorrectal	
Un familiar de primer grado afecto antes de los 60 años	2,60 (1,50-4,60)
Un familiar de primer grado afecto antes de los 50 años	3,55 (1,84-6,83)
Edad del familiar a riesgo	
Individuo de 40 años y uno o más familiares afectados	3,73 (2,71-5,14)
Individuo de 50 años y uno o más familiares afectados	2,81 (2,16-3,66)
Individuo de 60 años y uno o más familiares afectados	2,11 (1,64-2,71)
Individuo de 70 años y uno o más familiares afectados	1,59 (1,20-2,10)

Adaptada de los metaanálisis de St John, Butterworth y Baglietto [13-15].

RR, riesgo relativo. IC, intervalo de confianza.

más de un FPG afecto, el riesgo aumenta hasta 4¹⁴.¹⁵. Además, la probabilidad de desarrollar CCR es mayor cuanto menor es la edad de diagnóstico del caso índice, de forma que aumenta hasta 3-4 veces si el CCR fue diagnosticado antes de los 50 años¹⁴ (Tabla 1).

Finalmente, también se ha reportado un incremento del riesgo, aunque más discreto, de padecer CCR en el caso de los FPG de sujetos con al menos un adenoma de tamaño igual o mayor de 1cm [16], no así en el caso de adenomas pequeños.

2. Justificación del cribado del cáncer colorrectal familiar

Un programa de cribado consiste en la realización de uno o varios test en una población que no tiene signos ni síntomas de la enfermedad buscada, pero cuyos miembros presentan alguna característica que los identifica con un posible riesgo de padecerla, la cual puede ser mejorada por una detección y un tratamiento tempranos¹⁷. Antes de la puesta en marcha de cualquier programa de cribado, este debe ser evaluado teniendo en cuenta su efectividad y su eficiencia. Los principios para esta evaluación, que permiten que un programa de cribado pueda ser recomendado, fueron desarrollados por la Organización Mundial de la Salud en 1968¹⁸:

- La enfermedad debe ser un problema de salud pública relevante (elevada incidencia y morbimortalidad).
- Se dispone de un conocimiento suficiente de la historia natural de la enfermedad, existiendo una lesión latente o un estadio inicial, identificables en ausencia de síntomas.
- Existe un tratamiento efectivo para los pacientes con la enfermedad, el cual, aplicado precozmente, consigue mejorar el pronóstico.
- Existe un test aplicable capaz de detectar el estadio inicial o la lesión latente en la población de riesgo, válido y razonablemente seguro.
- El test debe ser fácilmente aceptado por la población.
- Existe consenso acerca de cuál es la población de riesgo.
- El programa de cribado debe ser un proceso continuo y no un proyecto que se realice una sola vez.
- Existe evidencia científica que demuestre que la supervivencia mejora en el grupo cribado, preferiblemente mediante un ensayo clínico aleatorizado.
- El coste total del programa está equilibrado económicamente con el gasto sanitario global del sistema de salud.

El CCR cumple con estas premisas. Además de ser un problema de salud pública de primer orden, se dispone de un amplio conocimiento sobre su historia natural que permite proponer la secuencia adenoma-cáncer. Su pronóstico guarda una

estrecha relación con el estadio en el momento del diagnóstico y su tratamiento es notablemente distinto de un estadio a otro. Finalmente, se han diseñado ensayos clínicos para evaluar distintas estrategias de cribado y existe suficiente evidencia científica que apoya su eficacia, seguridad, aceptabilidad y coste-efectividad. Trataremos de desglosar todo esto a continuación.

2.1. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER COLORRECTAL

2.1.1. La secuencia adenoma-carcinoma

Aunque sólo una pequeña proporción de adenomas lo harán, la mayoría de los CCR surgen de la transformación de un adenoma preexistente en un proceso de evolución lenta, que dura habitualmente de 10 a 20 años (exceptuando los casos de Síndrome de Lynch, donde el curso puede estar mucho más acelerado). El proceso se inicia en un epitelio normal que evoluciona a un epitelio hiperproliferativo y se transforma de forma secuencial en adenoma pequeño, adenoma grande, adenoma con displasia y, finalmente, cáncer¹⁹.

La existencia de esta secuencia adenoma-carcinoma está avalada por multitud de evidencias indirectas como el hecho de compartir epidemiología paralela (prevalencia geográfica, edad de aparición, sincronía de las lesiones, conocimiento de la secuencia en la PAF, etc.) o el hecho de presentar mutaciones similares (genes APC, p53, MMR, etc.). Pero la evidencia más importante que avala esta secuencia corresponde los estudios post-polipectomía, donde se observa que la polipectomía endoscópica disminuye la incidencia de CCR en un 76-90%^{20, 21}. Así, Winawer y cols.²⁰ analizaron los datos procedentes del National Polyp Study entre 1980-1990 en 1418 individuos sin antecedentes de riesgo que tenían una colonoscopia completa durante la cual fueron extirpados uno o varios pólipos. La incidencia de CCR observada se comparó con tres grupos de referencia, dos cohortes retrospectivas de la Clínica Mayo y el hospital St. Mark y una muestra aleatoria del registro de población del Instituto Nacional del Cáncer, objetivándose una reducción de la incidencia de CCR de 90, 88 y 76%. Lógicamente, este y otros estudios al respecto son observacionales, ya que un ensayo clínico aleatorizado requeriría de un grupo control de sujetos que tuvieran pólipos adenomatosos histológicamente documentados pero que se dejaran in situ, para así comparar la incidencia de CCR con la de otro grupo de sujetos en el los pólipos sí fueran extirpados, lo que no es éticamente factible. Otra cuestión también relevante es si estos cánceres detectados y prevenidos con la colonoscopia tienen potencial de provocar mortalidad a largo plazo. Estos datos han sido recientemente actualizados a lo largo de un período de seguimiento de más de 23 años sobre la cohorte del National Polyp Study evaluándose el efecto de la polipectomía en la mortalidad y objetivándose una reducción del 53% en la mortalidad por CCR en la cohorte sometida a polipectomía²¹.

2.1.2. El concepto de adenoma avanzado

Aunque la mayoría de los CCR surgen de la transformación de un adenoma, lo cierto es que los adenomas son muy frecuentes en la población general, señalándose una prevalencia entre 13-46%²²⁻²⁴, mayor en los varones y también conforme aumenta la edad^{25, 26}. Se piensa que sólo un porcentaje muy pequeño de estos adenomas adquiere un tamaño mayor o igual a 1cm y, de ellos, sólo

Tabla 2. Prevalencia de adenomas y adenomas avanzados en individuos asintomáticos con edad igual o superior a 50 años (población de riesgo medio).

Artículo publicado	Adenoma (%)	Adenoma avanzado (%) †	n
Lieberman et al. 2001 ²³	37,0	9,7	2.885
Lin et al. 2006 ²⁹	17,1	3,2	1.244
Regula et al. 2006 ‡ ²⁵	14,9	5,6	43.042
Strul et al. 2006³⁰	21,3	6,7	917
Ferlitsch et al. 2011²⁶	20,3	6,3	44.350
Quintero et al. 2012³¹	32,3	9,7	5.059

† Adenoma avanzado se define como cualquier adenoma de tamaño mayor o igual a 10mm y/o con componente veloso (>25%) y/o displasia de alto grado.

‡ Población del estudio entre 50 y 66 años

algunos llegan a transformarse en cáncer. De hecho, la presencia de un solo adenoma pequeño, particularmente con histología tubular y sin displasia, no parece conferir un riesgo aumentado²⁷ en tanto la presencia de adenomas múltiples, sin importar su tamaño, se han asociado a un riesgo creciente de displasia o CCR en muchos estudios.

Por eso se introdujo el concepto de adenoma avanzado²⁸, es decir, aquel adenoma con un tamaño igual o superior a 10mm, con componente veloso (mayor del 25%) o con displasia de alto grado. Son estos adenomas los que tienen una mayor probabilidad de progresar a cáncer, estimándose una tasa de progresión entre 2,5-5,6% anual. Su prevalencia es mucho menor que la de cualquier adenoma, cifrándose 3,2-9,7% en el caso de la población de riesgo medio (Tabla 2)^{23-26, 29-31}, existiendo menos información al respecto en el caso de los familiares de pacientes con CCR, si bien se sabe que estos tienen un riesgo incrementado de aparición de adenomas avanzados (entre 2-3 veces) en tanto el riesgo de presentar adenomas no avanzados es similar a los sujetos sin antecedentes familiares³². Todos estos datos han llevado a que las estrategias de cribado del CCR estén dirigidas a detectar no sólo el cáncer precoz sino también los adenomas avanzados, consolidándose el concepto de neoplasia avanzada (adenoma avanzado y/o cáncer invasor)²⁵ como variable principal en la mayoría de los estudios de intervención.

2.2. EVIDENCIAS SOBRE EFECTIVIDAD DE LOS TEST DE CRIBADO DE CÁNCER COLORRECTAL

Existen numerosas dificultades y limitaciones de orden metodológico que han venido condicionando cualquier estudio sobre efectividad del cribado de CCR. Así, el estudio ideal es el ensayo controlado y aleatorizado pero este se ve limitado por la necesidad de un gran tamaño muestral para encontrar diferencias en la mortalidad y diluir pérdidas, además de precisar un seguimiento de muchos años dada la prolongada historia natural de

la enfermedad, lo que, a su vez, facilita la interacción de variables confusoras (mejoras en el diagnóstico o en los tratamientos, etc.). Por ello se ha recurrido frecuentemente a estudios de casos y controles que, si bien plantean sesgos de selección y dificultades inherentes a la recogida retrospectiva de datos, se encuentran libres de estas limitaciones. También se ha recurrido al uso de modelos matemáticos probabilísticos que, aunque puramente teóricos, predicen mortalidad y/o incidencia en función de la introducción de diversas variables cuyo valor puede ser modificado por el investigador (tales como la distinta sensibilidad/especificidad de uno u otro test), lo que los hace más flexibles e inmediatos, además de permitir un nivel óptimo de detalle.

A todas estas dificultades aplicables a cualquier estudio sobre cribado de CCR, hay que añadir la escasa extensión y sistematización de los programas de cribado familiar, lo que ha motivado que los estudios sobre prevención del CCR familiar no sean numerosos. Por tanto, las mayores evidencias disponibles sobre cribado familiar del CCR en realidad se sustentan en los datos disponibles sobre cribado en población de riesgo medio, donde se ha demostrado tanto su efectividad^{4, 23, 33-36} como su equilibrio desde el punto de vista económico (coste-efectividad)^{4, 38}, centrándose la controversia en la elección de la estrategia diagnóstica más adecuada (test de sangre oculta en heces, rectosigmoidoscopia, colonoscopia, etc.).

2.2.1. Evidencias sobre cribado en población de riesgo medio

La información más amplia sobre los beneficios del cribado de CCR en población de riesgo medio procede del Minnesota Colon Cancer Study, donde Mandel y cols.^{33, 34} estudiaron prospectivamente a 46.551 sujetos asintomáticos mayores de 50 años, a los que se les ofreció test de sangre oculta en heces (SOH) anual o bianual (y colonoscopia cuando alguna muestra era positiva) versus simple observación, demostrándose una reducción del 20% en la incidencia de CCR y del 33% en la mortalidad por CCR tras 13-18 años de seguimiento, con una tasa de aceptación de la colonoscopia de sólo 38%.

Del mismo modo, un amplio estudio multicéntrico británico aleatorizado, controlado y prospectivo, con un seguimiento de 12 años sobre más de 57.000 sujetos³⁷, demostró que la realización de una única sigmoidoscopia (y colonoscopia si esta era positiva) conseguía una reducción en la incidencia y mortalidad por CCR del 23% y 31% respectivamente en el análisis por intención de tratar, hallazgos que han sido corroborados en dos grandes estudios posteriores con diseño similar, uno italiano (34.272 sujetos)³⁹ y otro norteamericano (77.445 participantes)⁴⁰. Sin embargo, está discutido el efecto de la sigmoidoscopia en la prevención de cánceres proximales pues, aun realizando colonoscopia a todos los sujetos a quienes se detecten pólipos en una sigmoidoscopia, la mitad de los casos de neoplasia avanzada proximal no serán detectados⁴¹. Así, en el estudio de Shoen y cols.⁴⁰ el descenso en la mortalidad por CCR obtenido fue a expensas de la localización distal, que se redujo un 50%, en tanto no se modificó la mortalidad por CCR proximal.

En cuanto a la colonoscopia, su principal aval consiste en su mayor sensibilidad diagnóstica respecto de los otros test, siendo además la técnica diagnóstica patrón oro en los

estudios de cribado^{4, 23, 25}. Así, el empleo de sigmoidoscopia incluso combinada con test SOH sólo ha demostrado detectar el 76% del total de casos de neoplasia avanzada comparada con la colonoscopia^{23, 41}. Aunque no hay estudios randomizados que hayan demostrado que la realización de una colonoscopia periódica conduzca a una reducción en la mortalidad por CCR, sí existen amplias evidencias indirectas que lo sugieren. La primera de ellas procede del National Polyp Study, que, como ya ha sido comentado, demostró que la colonoscopia con extirpación de todos los pólipos visibles resulta en un descenso del 76-90% en la incidencia y un 53% en la mortalidad por CCR^{20, 21}. En la misma línea, los estudios sobre cribado mediante la aplicación del test SOH usaban la colonoscopia para evaluar a los pacientes con el test positivo, siendo este grupo el que presentó menores tasas de incidencia y mortalidad^{33, 34}. Pero también tiene inconvenientes. Sin embargo, su mayor coste (dado un mayor requerimiento de personal y tiempo, uso de sedación, mayores riesgos, etc.) y una mala opinión de la población general sobre el procedimiento, con tasas de aceptación bajas⁴² han relegado a la colonoscopia frente a otros test como técnica de elección en el cribado de población de riesgo medio.

La colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada (CTC) también se ha recomendado como una alternativa a la colonoscopia convencional para el cribado de CCR con las ventajas de ser menos invasiva, no precisar de agentes evacuantes intestinales y no requerir sedación^{4, 43}. Sin embargo, la exactitud de la CTC para la detección de pólipos sigue siendo controvertida, con una importante variabilidad de resultados de unos centros a otros. El metaanálisis de Chaparro y cols.⁴⁴, que abarca un total 10.546 pacientes en 45 estudios, mostró una sensibilidad global de 69%, siendo aún más baja para pólipos entre 6-9mm (60% frente a 83% para lesiones de 10 mm o más). También está aún por definir cuáles son los intervalos entre exploraciones caso de un resultado negativo, o incluso el manejo de los hallazgos positivos entre 6-9mm⁴. Otros inconvenientes son la eventual extensión del riesgo de radiación a una población asintomática, lo que conlleva aspectos éticos (el riesgo de cáncer inducido como resultado de un CTC se sitúa en 0,14% para un sujeto de 50 años⁴⁵, si bien están siendo desarrollados protocolos con menor dosis de radiación). A partir de aquí, ningún estudio randomizado prospectivo controlado se ha diseñado con el fin de demostrar la eficacia del CTC en reducir la incidencia y/o mortalidad por CCR, centrándose los estudios hasta la fecha en la detección de neoplasia avanzada como objetivo primario⁴³. En cualquier caso, dado que la evidencia disponible sugiere que la CTC es comparable a la colonoscopia para la detección de cánceres y pólipos de tamaño significativo, los paneles de expertos han acordado incluir la CTC como una opción aceptable para el cribado de CCR, al menos en población de riesgo medio, si bien su uso debiera estar sujeto a estrictas normas de control de calidad⁴.

Existen otros métodos diagnósticos en desarrollo como es la cápsula endoscópica colónica, cuyos dispositivos de segunda generación han mostrado una aceptable precisión diagnóstica en la detección de pólipos comparado con la colonoscopia, con una sensibilidad entre 84-89%⁴⁶, todo ello sin necesidad de sedación ni insuflación del colon, y sin que se hayan reportado complicaciones mayores. Sin embargo, no hay datos disponibles sobre su uso en el contexto de programas de cribado, señalando algunos modelos matemáticos que sólo sería una alternativa más coste-efectiva que

la colonoscopia si la tasa de aceptación fuera al menos un 20% mayor, premisa que aún no ha sido demostrada⁴⁷. Por tanto, en la actualidad, sólo se podría considerar una opción aceptable para aquellos pacientes en los que la colonoscopia no es posible⁴⁸.

En conclusión, existe evidencia disponible que apoya que cualquier estrategia de cribado aplicada sobre la población de riesgo medio puede reducir la mortalidad frente a la opción de no hacer nada. A partir de aquí existe una gran controversia acerca de cuál es la mejor estrategia a seguir; en primer lugar porque existe una gran variabilidad en el diseño, objetivos y resultados de cada estudio; en segundo lugar porque no existe consenso ni sobre el nivel de riesgo asumible ni sobre la magnitud de reducción del riesgo razonable (así, si se quiere reducir la posibilidad de falsos negativos, la opción sería la colonoscopia, pero si se quiere primar la disponibilidad, costes, seguridad, etc. entonces sería mejor opción el test SOH). Por todo ello, en la práctica, las recomendaciones de cribado se han ido estableciendo por consenso, centrándose los sistemas sanitarios en extender a la población el uso periódico de cualquiera de las técnicas recomendadas.

2.2.2. Evidencias sobre cribado en población de riesgo alto (cribado familiar)

Hay escasa información prospectiva sobre los efectos del cribado familiar del CCR. Sin embargo, teniendo en cuenta la existencia de amplia evidencia sobre los beneficios del cribado aplicado a la población de riesgo medio, cabe pensar que la sistematización en el empleo de cualquiera de los test de cribado en una población de alto riesgo debe tener un beneficio igual o mayor en términos de reducción en incidencia y mortalidad.

El estudio de seguimiento más amplio llevado a cabo en familiares es el estudio de Dove-Edwin y cols.⁴⁹, se trata de un estudio observacional prospectivo llevado a cabo en el Hospital de St. Mark en 1678 individuos con al menos un FPG diagnosticado de CCR, a lo largo de un período de seguimiento de 16 años. Este estudio mostró que la realización de una colonoscopia cada 5 años conseguía reducir la incidencia (92%) y la mortalidad (81%) por CCR respecto de la incidencia esperada en ausencia de vigilancia, siendo su principal limitación la falta de un robusto grupo control.

Acerca de otras opciones de cribado familiar existe mucha menos información. Un reciente estudio piloto multicéntrico español⁵⁰ sobre 116 FPG asintomáticos que aceptaron hacerse simultáneamente colonoscopia y test SOH inmunológico sugiere que la investigación con una sola determinación del test (seguido de colonoscopia si este es positivo) podría detectar la mayoría de los adenomas avanzados. La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del test SOH fueron 83, 91, 53, y 98%, respectivamente. De esta forma, cuando el test era positivo, sólo era necesario realizar colonoscopia en 2 familiares para encontrar neoplasia avanzada, y, a la vez, su elevado valor predictivo negativo podría permitir ahorrar la realización de un buen número de colonoscopias innecesarias. No obstante, está por ver si la elevada tasa de aceptación del test (86%) así como las condiciones del estudio son extrapolables, siendo precisos estudios más amplios y con familiares de mayor riesgo (la mayoría tenían un único FPG afecto diagnosticado después de los 60 años) que confirmen estos hallazgos.

En el caso particular del empleo de CTC en el cribado de CCR familiar el único estudio disponible es un estudio multicéntrico italiano⁵¹ sobre 1103 participantes, de los que 373 tenían antecedentes familiares de CCR en al menos un FPG, a los que se realizó CTC y colonoscopia el mismo día, encontrándose una sensibilidad para neoplasia avanzada del 85% y un valor predictivo negativo del 96,3%, siendo una vez más el punto más débil la sensibilidad para adenomas avanzados entre 6-9mm, que fue sólo del 57%.

2.3. ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DEL CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El coste total de cualquier programa de cribado debe estar equilibrado económicamente con el gasto sanitario global de un sistema de salud. En este sentido, los estudios sobre análisis coste-efectividad son herramientas muy útiles de cara a la planificación previa a la implementación de un programa de cribado en una población por un sistema de salud. De un modo general, el análisis coste-efectividad compara los costes asociados a la implementación de diferentes estrategias de cribado (organización, infraestructura, pruebas diagnósticas, complicaciones, etc.) frente al beneficio obtenido o esperado, medido en forma de años de vida ganados. Además se incluyen los costes asociados al diagnóstico y tratamiento de los nuevos casos de cáncer que aparecerán en uno u otro supuesto y que, en el caso de no implementar estrategia alguna de cribado, se corresponde con el coste de asumir la historia natural y diagnosticar y tratar cuando aparecen los síntomas de la enfermedad⁵² (Figura 2). A partir de aquí, la consideración de cuál es la estrategia más coste-efectiva depende del precio que se esté dispuesto a pagar por los años adicionales de vida ganados.

Debe tenerse en cuenta que los sistemas sanitarios han de emplear una importante cantidad de recursos en la asistencia de los pacientes nuevamente diagnosticados de CCR. En Estados Unidos,

se ha estimado que el coste asociado al diagnóstico, tratamiento y cuidados de los pacientes con CCR cubiertos por Medicare aumente entre 53-89%, pasando de 7.490 millones de dólares en el año 2000 a más de 14.000 millones en 2020⁵³. Esto se justifica por la progresiva mejora en la supervivencia de estos pacientes, entre otros motivos debido a la introducción de tratamientos cada vez más efectivos pero cada vez más caros, lo que conlleva aún mayores incrementos en los costes.

Los estudios disponibles han encontrado de forma consistente que el cribado del CCR en población de riesgo medio es coste-efectivo comparado con el no cribado, para todas y cada una de las estrategias evaluadas (test de SOH anual, bienal, sigmoidoscopia cada 5 años sola o combinada con test SOH anual, colonoscopia cada 10 años), siendo para todos los modelos menor de 60.000 dólares por año de vida ganado y situándose en su mayoría entre 10.000-25.000 dólares⁵⁴. Es más, existe una tendencia hacia costes más favorables del cribado en los años más recientes, ya que el gasto asociado al diagnóstico, tratamiento y cuidados de los pacientes con CCR es mayor^{52,54}. Por otra parte, ninguna estrategia individualmente se ha encontrado de forma consistente como la más coste-efectiva para un presupuesto dado⁵². Estos costes por año de vida ganado para el CCR son comparables a los de otras intervenciones como el cribado de cáncer de mama mediante mamografía a partir de los 50 años.

Desde el punto de vista del cribado familiar, un estudio estadounidense reportó que el coste de un programa de cribado familiar con colonoscopia a partir de los 40 años oscilaba en torno a 18.000 dólares por año de vida ganado frente a no hacer nada, y entre 18.000-51.000 dólares por año de vida ganado (dependiendo de la pauta de vigilancia utilizada) frente al cribado universal con colonoscopia a partir de los 50 años, llegando a ser incluso más coste-efectiva la periodicidad cada 5 que cada 10 años⁵⁵. Mucho más cercano y basado en nuestro modelo de gestión sanitaria es el trabajo de Ladabaum y cols.⁵⁶, quienes diseñaron un modelo de decisión analítica de Markov basado en un programa de cribado familiar en la Comunidad Autónoma de Aragón. Se asumió una población diana de 49.925 sujetos entre 40-75 años con antecedente de CCR en al menos un FPG (un 8% de la población censada) y se compararon las estrategias de realizar colonoscopia cada 5 años, cada 10 años y no hacer nada. Según este modelo, la introducción de un programa de cribado familiar reduciría la incidencia de CCR entre 72-77%. A pesar de que se incrementaría sustancialmente la demanda de colonoscopia, el cribado resultó ser menos costoso que no hacer nada (3.360.000 € frente 1.451.000 €), obteniéndose entre 123-132 años de vida ganados por cada 1.000 familiares cribados. Por tanto, el cribado familiar sería coste-ahorro (más que coste-efectivo) comparándolo con no hacer nada, en tanto el cribado con colonoscopia cada 5 años costaba 7.250 € más por año de vida ganado respecto de cada 10 años. Estos resultados sugieren que el cribado familiar de CCR mediante colonoscopia puede ser coste-efectivo en un sistema sanitario público como el nuestro, siendo probable que produzca beneficios clínicos significativos a un coste aceptable.

COSTES DE NO HACER NADA

Diagnóstico, tratamiento y cuidados de los pacientes con cáncer colorrectal

COSTES DE CRIBAR

- Organización
- Infraestructura
- Técnicas diagnósticas
- Complicaciones



AÑOS DE VIDA GANADOS

Figura 2

Balance en el análisis de costes de los estudios coste-efectividad. En el análisis coste-efectividad de un programa de cribado, se introducen tres variables fundamentales: el coste que requiere la implementación del programa, el coste derivado del diagnóstico, tratamiento y cuidados de los pacientes que presentarán la enfermedad que se quiere prevenir, y el resultado obtenido en forma de años de vida ganados.

3. Recomendaciones de cribado dirigidas a los familiares de pacientes con cáncer colorrectal

Diversas guías de práctica clínica americanas y europeas vienen recomendando pautas específicas de cribado para los familiares de pacientes diagnosticados de CCR^{4, 57, 58}. La diferencia entre ellas radica fundamentalmente en el carácter más restrictivo de unas frente a otras. Como ya ha sido analizado, todas estas recomendaciones tienen una base empírica y se han establecido por consenso, dada la ausencia de estudios controlados prospectivos con objetivos primarios de incidencia y mortalidad. Las estrategias recomendadas varían según el riesgo de padecer CCR. Así, las familias con síndromes hereditarios con muy alto riesgo (Síndrome de Lynch y PAF) deben seguir programas intensivos y específicos, en tanto en el caso de las familias que no cumplen esos criterios las recomendaciones son más laxas, aunque siguen siendo más intensivas que las propuestas para la población de riesgo medio, y siempre de acuerdo con estas premisas: 1) inicio del cribado a una edad más temprana; 2) intervalos de seguimiento más estrechos; 3) uso de la colonoscopia como técnica diagnóstica de primera elección, particularmente en los sujetos con mayor carga familiar.

Una vez más hemos de remarcar que, aunque la colonoscopia se considera la prueba preferible en esta población de alto riesgo, no existe evidencia científica directa que apoye esta recomendación, no existiendo estudios controlados que comparen la eficacia de la colonoscopia frente a otras técnicas en individuos con antecedentes familiares del CCR. Por tanto, esta recomendación se basa en su consideración como estándar de oro para evaluar a los pacientes con test positivo y en el hecho de que la colonoscopia permite la extirpación de la mayoría de las lesiones detectadas, lo que reviste especial importancia en un grupo de alto riesgo de presentar cáncer y/o adenomas avanzados, como es el de los familiares de pacientes con CCR. Por contra, la colonoscopia no deja de tener algunos inconvenientes respecto de otras pruebas diagnósticas, como son su mayor coste, mayor tasa de complicaciones, necesidad de sedación y una baja tasa de aceptación, inferior al 40% incluso en población de alto riesgo^{59, 60}.

Recientemente las sociedades American Cancer Society, el American College of Radiology y la US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer (en representación de American Gastroenterological Association y la American Society for Gastrointestinal Endoscopy) han consensuado y unificado recomendaciones sobre cribado y vigilancia para el diagnóstico precoz del CCR, incluyendo un apartado sobre familiares de pacientes con CCR⁴. En la misma línea, adaptada a nuestro medio y con una excelente calidad metodológica, se encuentra la Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal de la Asociación Española de Gastroenterología, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y el Centro Cochrane Iberoamericano⁵⁷, que incluye un apartado sobre CCR familiar y recomendaciones específicas de cribado. A continuación se resumen dichas recomendaciones, que son aplicables siempre y cuando no se cumplan los criterios de CCR hereditario (Síndrome de Lynch y PAF):

- Individuos con al menos un FPG (padres, hermanos e hijos) con CCR:

- Si son 2 o más FPG con CCR, se recomienda colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 años de edad (ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, lo primero que ocurra).

- Si es un solo FPG con CCR, la recomendación depende de la edad a la que fue diagnosticado:

- Si la edad de diagnóstico es inferior a 60 años, se recomiendan las mismas medidas de cribado que en el caso anterior.

- Si la edad de diagnóstico es igual o superior a los 60 años, se recomiendan las mismas medidas de cribado que las propuestas para la población de riesgo medio (test SOH anual, sigmoidoscopia cada 5 años, colonoscopia cada 10 años) pero iniciándolas antes, a los 40 años de edad.

- Individuos sin un FPG con CCR pero con al menos un familiar de segundo grado (abuelos, tíos, sobrinos) afecto:

- Si son 2 o más familiares de segundo grado con CCR, se recomienda el mismo cribado que el propuesto para la población de riesgo medio, pero iniciándolo antes, a los 40 años de edad.

- Si es un único familiar de segundo grado con CCR, el cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio (inicio a partir de los 50 años).

- Individuos sin familiares de primer ni segundo grado con CCR pero con al menos un familiar de tercer grado (bisabuelos, primos) afecto:

- El cribado recomendado es el mismo que el propuesto para la población de riesgo medio (inicio a partir de los 50 años).

4. Resultados de los programas de cribado familiar del cáncer colorrectal

4.1. EVIDENCIA DISPONIBLE

A pesar las recomendaciones de las guías de práctica clínica, que apoyan la implementación de programas de cribado específicos en FPG pacientes con CCR^{4, 57, 58}, lo cierto es que estos están poco extendidos y sistematizados. A día de hoy es escaso el número de estudios disponibles sobre cribado familiar y su tamaño muestral suele estar muy por debajo de los estudios sobre cribado en población de riesgo medio. Tampoco existen estudios prospectivos controlados que comparen diferentes estrategias de cribado en esta población.

Tabla 3. Prevalencia de lesiones con histología avanzada en familiares de primer grado de pacientes con cáncer colorrectal.

Artículo publicado	Adenoma (%)	Cáncer invasor † (%)	Global neoplasia avanzada ‡ (%)	n
Pariante et al. 1998 ³²	7,6	3,2	10,8	476
Dove-Edwin et al. 2006 ⁴⁹	5,4	2,2	7,6	197
Bujanda et al. 2007 ⁶⁰	4,7	3,7	8,4	107
Regge et al. 2009 ⁵¹	6,4	1,1	7,5	373
Gimeno-García et al. 2009 ⁵⁰	10,3	0,0	10,3	116
Armelaio et al. 2010 ⁶¹	7,5	1,3	8,8	550
Puente et al. 2011 ⁶²	19,4	1,9	21,3	263

† Adenoma avanzado se define como cualquier adenoma de tamaño mayor o igual a 10mm y/o con componente veloso (>25%) y/o displasia de alto grado.

‡ Neoplasia avanzada se define como adenoma avanzado o cáncer.

La **tabla 3** resume los principales estudios que existen hasta la fecha sobre cribado en familiares de primer grado de pacientes con CCR. Estos trabajos han comunicado tasas de neoplasia avanzada entre 7,5-21,3%^{32, 49-51, 60-62}, por encima de la prevalencia comunicada en población de riesgo medio^{23-26, 29-31}. Las tasas de cáncer invasivo se han situado entre 0 y 3,2%. Nos parece destacable que las diferencias se producen a pesar de que la población diana en el cribado familiar suele ser más joven que la población de riesgo medio, dado que la edad de inicio recomendada es al menos 10 años antes en el primer caso (40 años) que en el segundo (50 años)^{63, 64}. Así, Armelaio y cols.⁶¹, en un reciente estudio italiano en 550 FPG, la muestra más amplia obtenida hasta hoy, encontraron tasas de adenoma del 34,0% y de neoplasia avanzada del 8,8%, respectivamente. El trabajo que mostró mayor tasa de neoplasia avanzada fue el de nuestro grupo (21,3%), sobre una muestra de 263 FPG, y que será comentado más adelante⁶². Sólo un trabajo ha evaluado el impacto de la detección y extirpación de estas lesiones en la incidencia y mortalidad por CCR, aunque sin poder establecer comparación con un grupo control. Se trata del estudio de seguimiento llevado a cabo en el Hospital de St. Mark en Reino Unido sobre 1678 FPG⁴⁹. Tras un período de seguimiento de 16 años, se encontró que la realización de una colonoscopia cada 5 años conseguía reducir la incidencia (92%) y la mortalidad (81%) por CCR respecto de la incidencia esperada.

Por otra parte, llama la atención la elevada proporción de pólipos entre 6-9mm que presentan histología avanzada (componente veloso y/o displasia de alto grado) en los estudios sobre cribado familiar, entre 35-40,5%^{51, 62}, muy por encima de la tasa para pólipos de igual tamaño en población de riesgo medio (3,8-10,7%)^{43, 65-67}, lo que apoya la necesidad de utilizar técnicas

de cribado con suficiente sensibilidad para diagnosticar pólipos de este tamaño, particularmente la colonoscopia ya que permite su extirpación. No obstante, la historia natural los adenomas menores de 1cm es incierta y no está claro a día de hoy si los pólipos pequeños con histología avanzada tienen una capacidad de progresión a cáncer en la misma medida que los pólipos mayores, entre otros motivos porque no hay estudios que hayan valorado el impacto de la detección y extirpación de estas lesiones en la posterior incidencia de CCR.

Entre las variables asociadas a una mayor probabilidad de encontrar neoplasia avanzada durante el cribado familiar se han encontrado invariablemente la edad del cribado por encima de los 50 años y el sexo masculino^{16, 25, 32, 60-62, 68, 69}. Otras variables implicadas, aunque de forma más inconstante, han sido el diagnóstico de CCR a una edad temprana, el número de casos de CCR en la familia, el número de generaciones afectas, el parentesco hermano o incluso la localización distal frente a la proximal^{16, 32, 60, 61, 69}.

4.2. NUESTRA EXPERIENCIA

En el Hospital Alto Guadalquivir de Andújar hemos puesto en marcha un programa de prevención secundaria basado en la búsqueda activa, información y propuesta de cribado dirigido a los FPG de pacientes con CCR. Así, cuando un paciente es diagnosticado de CCR, él y su familia son citados a través de un circuito específico en la consulta de cribado para elaborar el árbol genealógico familiar, analizar el riesgo familiar e identificar a los familiares a riesgo, a quienes se propone de forma individualizada (verbalmente y mediante un carta personalizada) cribado mediante colonoscopia (**Figura 3**).

La experiencia de este programa fue publicada recientemente⁶². Desde principios de 2007 hasta abril de 2010 fueron estudiadas 138 familias, identificándose 618 FPG con edad de riesgo de padecer CCR. Previamente habían sido excluidos

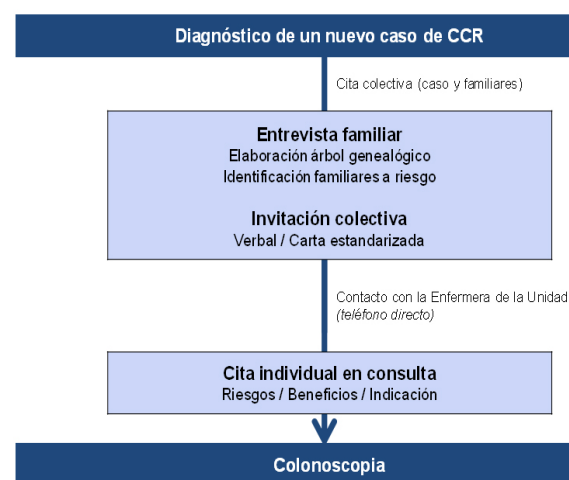


Figura 3 Circuito de la consulta de cribado familiar de cáncer colorrectal en el Hospital Alto Guadalquivir de Andújar.

Tabla 4. Hallazgo histológico más relevante encontrado en cada individuo sometido a colonoscopia de cribado en el Hospital Alto Guadalquivir de Andújar.

	n	%	% (IC 95%)
Neoplasia avanzada	56	21,3	16,6-26,8
Cáncer invasor	5	1,9	0,7-4,6
Adenoma avanzado	51	19,4	17,3-31,4
Displasia alto grado	6	2,3	0,9-5,1
Adenoma vellosos o túbulo-vellosos	40	15,2	11,2-20,3
Adenoma tubular	5	1,9	0,7-4,6
Adenoma tubular <10mm	20	7,6	4,8-11,7
No neoplásico o normal	187	71,1	65,2-76,4
Pólipo hiperplásico	19	7,2	4,5-11,2
Normal	168	63,9	57,7-69,6
Total	263	100	

IC, intervalo de confianza

aquellos individuos cuya edad superaba los 75 años, aquellos que referían síntomas sugestivos de enfermedad colónica y aquellos que ya estaban en vigilancia por cáncer o adenoma colorrectal. A todos ellos se les facilitó información con una recomendación individualizada de cribado mediante colonoscopia, aceptando el 46,3% (263 familiares). Se encontró neoplasia avanzada en el 21,3% (19,4% correspondía a adenomas avanzados y 1,9% a carcinoma invasor) (Tabla 4), lo que se corresponde con un número necesario para diagnosticar (NND) de sólo 5 colonoscopias. Estos hallazgos, con una elevada tasa de familiares con al menos un adenoma avanzado en la colonoscopia, apoyan el que un programa de cribado familiar pueda ser efectivo a la hora de prevenir el CCR. Por otra parte, todos los cánceres invasores detectados, a excepción de uno, fueron estadio I de la clasificación TNM (tres pólipos Haggitt I y uno Haggitt IV), en los que la polipectomía o la cirugía están asociadas con un pronóstico excelente. Aunque encontramos una mayor proporción de neoplasia avanzada entre sujetos mayores de 50 años, el análisis multivariante identificó como únicas variables predictoras de encontrar neoplasia avanzada en la colonoscopia el sexo masculino y el parentesco hermano. Combinando estas variables encontramos que el NND entre los hermanos-varones fue 3, en contraste con las hijas-mujeres cuyo NND fue 10 (Figura 4), lo que sugiere que, una vez alcanzada la edad recomendada para el inicio del cribado, los esfuerzos de cribado podrían ser más rentables en hombres y en hermanos, donde el riesgo parece ser mayor.

5. Calidad en colonoscopia de cribado

Por último, queremos hacer mención acerca de una serie de connotaciones sobre la colonoscopia de cribado, ya que se trata

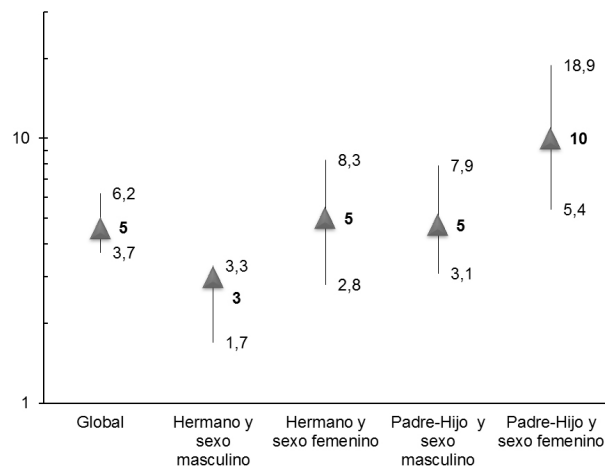


Figura 4 Número necesario de colonoscopias de cribado (e intervalo de confianza 95%) para detectar neoplasia avanzada, combinando las variables sexo y parentesco respecto del caso índice. Se obtuvo significación estadística en la comparación entre los grupos parentesco hermano y sexo masculino vs parentesco padre-hijo y sexo femenino.

de una prueba realizada con un objetivo principalmente preventivo a individuos sanos y asintomáticos, a quienes en muchos casos habremos invitado por nuestra propia iniciativa. Este hecho tiene una especial relevancia porque obliga a extremar la calidad de la colonoscopia a la que se somete el sujeto que acepta el cribado y, por tanto, hace imprescindible la presencia de controles y programas de mejora continua de la calidad.

El concepto de calidad de la colonoscopia abarca diferentes aspectos que se interrelacionan y complementan entre sí, a saber:

Calidad científico-técnica, es decir, la capacidad técnica en la realización de la colonoscopia, aplicando los conocimientos más recientes. Particularmente en nuestro caso se trata de detectar todas las lesiones, extirparlas de forma completa y recuperarlas para estudio anatomopatológico. Debemos tener en cuenta que el resultado de la colonoscopia de cribado condicionará la posterior estrategia de vigilancia de ese sujeto, lo cual tiene especial trascendencia a la hora de evitar cánceres de intervalo. A esto hay que añadir la necesidad de minimizar molestias y, por tanto, ofrecer sedación a todos los pacientes.

Seguridad del paciente, es decir, minimizar riesgos derivados de la realización de la colonoscopia (incluyendo polipectomías y sedación), a la vez que maximizar la información que recibe el paciente en este aspecto.

Accesibilidad, es decir, evitar barreras que impidan el acceso de la población a la colonoscopia, lo que incluye tiempos de espera, proximidad al domicilio de las unidades de endoscopia, acceso a los circuitos de información, etc. También es esencial evitar que la implementación de un programa de cribado pueda provocar incrementos en la demora de la colonoscopia de los pacientes sintomáticos, siendo recomendable la utilización de una agenda independiente.

Satisfacción del paciente, alcanzando o superando sus expectativas a lo largo de todo el proceso.

Eficiencia, es decir, lograr el máximo nivel de calidad con una utilización óptima de los recursos, que deben estar equilibrados con el gasto sanitario global del sistema de salud.

Se han publicado diversas guías sobre calidad en colonoscopia, basadas tanto en la evidencia disponible como en recomendaciones de expertos^{70, 73}. Estas guías identifican diversos elementos que intervienen antes, durante y después de la colonoscopia, que influyen decisivamente en la calidad de la misma y que son susceptibles de ser monitorizados en un programa de mejora continua de la calidad. Invitamos a la lectura de la Guía de Práctica Clínica de Calidad en la Colonoscopia de Cribado del Cáncer Colorrectal elaborada por la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva⁷³,

Tabla 5. Estándares de calidad propuestos por la Guía de Práctica Clínica de Calidad en Colonoscopia de Cribado del Cáncer Colorrectal de la Asociación Española de Gastroenterología y la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva⁷³.

	Nivel aceptable	Tipo
Endoscopistas		
Detección de adenomas	> 20% (en mayores de 50 años)	I
Tiempo de retirada del endoscopio	> 6 minutos	I
Nº colonoscopias realizadas	Previamente: 400 / Anualmente: 200	I
Intubación cecal	> 95%	I
Perforación colónica	< 1/1000	I
Sangrado post-polipectomía	< 1/200 polipectomías	I
Uso de sedación	>90%	R
Descripción de las características de los pólipos	100%	R
Extirpación de pólipos pediculados y sesiles <2cm	Intento: 100% / Extirpación > 95%	R
Pólipos extirpados recuperados	> 95% pólipos >1cm / > 80% pólipos <1cm	R
Unidades de endoscopia		
Consentimiento informado	Firma 100% (en modo, tiempo y forma)	I
Control periódico de las medidas de desinfección	Cada 3 meses	I
Limpieza colónica adecuada	> 90% colonoscopias	R
Registro de complicaciones	100%	R
Programa de endoscopia independiente	100%	R

I, indicador de calidad. R, resultado auditable.

que describe con detalle muy diversos aspectos teóricos y prácticos sobre calidad en colonoscopia de cribado, a la vez que propone una serie de indicadores (estándares avalados por suficiente evidencia científica), resultados auditables (resultados medibles pero con insuficiente evidencia científica que los avale) y requisitos mínimos que deben cumplir tanto las unidades de endoscopia como los endoscopistas que participen en un programa de cribado (Tabla 5). Paralelamente ofrece, con un enfoque eminentemente práctico, información de cómo se puede mejorar cada uno de estos estándares de calidad, pudiéndose extrapolar, a nuestro modo de ver, buena parte de estas recomendaciones a cualquier colonoscopia, no necesariamente en el contexto de un programa de cribado.

6. Conclusiones

A modo de conclusión, creemos que toda esta información debe animar a la extensión de los programas de cribado en este grupo poblacional de alto riesgo como es el de los familiares de primer grado de pacientes con CCR. La prueba diagnóstica de elección es, hoy por hoy, la colonoscopia, dada la elevada tasa de adenomas avanzados en esta población y la alta rentabilidad diagnóstica de la colonoscopia que, además, permite la extirpación completa de la mayoría de las lesiones. Serán necesarios nuevos datos que ayuden en el futuro a optimizar las estrategias de cribado basadas en la presencia o la ausencia de determinadas variables de riesgo. En vista de la evidencia actual disponible consideramos que:

1. En la historia clínica de cualquier individuo debe recogerse la presencia de antecedentes familiares de CCR en al menos 2 generaciones.
2. El número de familiares afectos, el grado de parentesco y la edad en el momento del diagnóstico de CCR son las principales variables que determinan la estrategia de cribado y vigilancia en esta población.
3. Se debe recomendar cribado mediante colonoscopia a los familiares de primer grado de pacientes con CCR a partir de los 40 años (ó 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, lo primero que ocurra).

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62(1):10-29.
2. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Colorectal Cancer Working Group. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. Ann Oncol. 2010; 21 Suppl 3:iii76-82.
3. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012; 62(4):220-41.

4. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008; 134(5):1570-95.
5. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology*. 2000; 119:837-853.
6. Terry MB, Neugut AI, Bostick RM, Sandler RS, Haile RW, Jacobson JS et al. Risk factors for advanced colorectal adenomas: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(7):622-9.
7. Vasen HF. Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *J Clin Oncol*. 2000; 18(21 Suppl):81S-92S.
8. Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer. *J. Med. Genet.* 2007; 44:353-362.
9. De la Chapelle A. Genetic predisposition to colorectal cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(10):769-80.
10. Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, Khoury MJ. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention. *Genet Med*. 2006; 8(9):571-5.
11. Longacre AV, Cramer LD, Gross CP. Screening colonoscopy use among individuals at higher colorectal cancer risk. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(6):490-6.
12. Gimeno García AZ, Quintero E, Nicolás Pérez D, Hernández M, Jiménez Sosa A. Colorectal cancer screening in first-degree relatives of colorectal cancer: participation, knowledge, and barriers against screening. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011; 23(12):1165-71.
13. St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 1993; 118(10):785-90.
14. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2006; 42:216-27.
15. Baglietto L, Jenkins MA, Severi G, Giles GG, Bishop DT, Boyle P et al. Measures of familial aggregation depend on definition on family history: meta-analysis for colorectal cancer. *J Clin Epidemiol*. 2006; 59(2):114-24.
16. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S et al. ANGH Group. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007; 133(4):1086-92.
17. Commission on Chronic Illness. *Chronic illness in the United States*. Cambridge: Commonwealth Fund, Harvard University Press; 1957.
18. Wilson JMG, Jungner YG. *Principles and practices of screening for disease*. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
19. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg*. 2002; 89(7):845-60.
20. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329(27):1977-81.
21. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012; 366(8):687-96.
22. Neugut AI, Jacobson JS, Rella VA. Prevalence and incidence of colorectal adenomas and cancer in asymptomatic persons. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1997; 7(3):387-99.
23. Lieberman DA, Weiss DG. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med*. 2001; 345(8):555-60.
24. Forsberg AM, Kjellström L, Agréus L, Nixon Andreasson A, Nyhlin H, Talley NJ et al. Prevalence of colonic neoplasia and advanced lesions in the normal population: a prospective population-based colonoscopy study. *Scand J Gastroenterol*. 2012; 47(2):184-90.
25. Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006; 355:1863-72.
26. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *JAMA*. 2011; 306(12):1352-8.
27. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med*. 1992; 326(10):658-62.
28. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastroint Endosc Clin N Am*. 2002; 12:1-9.
29. Lin OS, Kozarek RA, Schembre DB, Ayub K, Gluck M, Drennan F et al. Screening colonoscopy in very elderly patients: prevalence of neoplasia and estimated impact on life expectancy. *JAMA*. 2006; 295(20):2357-65.
30. Strul H, Kariv R, Leshno M, Halak A, Jakubowicz M, Santo M et al. The prevalence rate and anatomic location of colorectal adenoma and cancer detected by colonoscopy in average-risk individuals aged 40-80 years. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(2):255-62.
31. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás Á et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012; 366(8):697-706.
32. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. *Gastroenterology*. 1998; 115(1):7-12.

33. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med.* 1993; 328(19):1365-71.
34. Mandel JS, Church TR, Bond JH, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2000 Nov 30; 343(22):1603-7.
35. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med.* 2000; 343(3):162-8.
36. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (Hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103:1541-9.
37. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010; 375:1624-33.
38. Heitman SJ, Hilsden RJ, Au F, Dowden S, Manns BJ (2010) Colorectal Cancer Screening for Average-Risk North Americans: An Economic Evaluation. *PLoS Med* 7(11): e1000370. doi:10.1371/journal.pmed.1000370.
39. Segnan N, Armaroli P, Bonelli L, Risio M, Sciallero S, Zappa M et al. Once-only sigmoidoscopy in colorectal cancer screening: follow-up findings of the Italian randomized controlled trial - SCORE. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:1310-22.
40. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO et al. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012; 366(25):2345-57.
41. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med.* 2000; 343(3):169-74.
42. Inadomi JM, Vijan S, Janz NK, Fagerlin A, Thomas JP, Lin YV et al. Adherence to colorectal cancer screening: a randomized clinical trial of competing strategies. *Arch Intern Med.* 2012; 172(7):575-82.
43. Kim DH, Pickhardt PJ, Taylor AJ, Leung WK, Winter TC, Hinshaw JL et al. CT colonography versus colonoscopy for the detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med.* 2007; 357(14):1403-12.
44. Chaparro M, Gisbert JP, Del Campo L, Cantero J, Mate J. Accuracy of computed tomographic colonography for the detection of polyps and colorectal tumors: a systematic review and meta-analysis. *Digestion* 2009; 80(1):1-17.
45. Brenner DJ, Georgsson MA. Mass screening with CT colonography: should the radiation exposure be of concern? *Gastroenterology.* 2005; 129(1):328-37.
46. Spada C, Hassan C, Munoz-Navas M, Neuhaus H, Deviere J, Fockens P et al. Second-generation colon capsule compared with colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2011; 74:581-589.
47. Hassan C, Zullo A, Winn S, Morini S. Cost-effectiveness of capsule-endoscopy in screening for colorectal cancer. *Endoscopy.* 2008; 40(5):414-21
48. Spada C, Hassan C, Galmiche JP, Neuhaus H, Dumonceau JM, Adler S et al. Colon capsule endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2012; 44(5):527-36.
49. Dove-Edwin I, Sasieni P, Adams J, Thomas HJ. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic surveillance in individuals with a family history of colorectal cancer: 16 year, prospective, follow-up study. *BMJ.* 2005; Nov 5;331(7524):1047. Epub 2005 Oct 21.
50. Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás-Pérez D, Hernández-Guerra M, Parra-Blanco A, Jiménez-Sosa A. Screening for familial colorectal cancer with a sensitive immunochemical fecal occult blood test: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009; 21(9):1062-7.
51. Regge D, Laudi C, Galatola G, Della Monica P, Bonelli L, Angelelli G et al. Diagnostic accuracy of computed tomographic colonography for the detection of advanced neoplasia in individuals at increased risk of colorectal cancer. *JAMA.* 2009; 301(23):2453-61.
52. Zauber AG. Cost-effectiveness of colonoscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2010; 20(4):751-70.
53. Yabroff KR, Mariotto AB, Feuer E, Brown ML. Projections of the costs associated with colorectal cancer care in the United States, 2000-2020. *Health Econ.* 2008; 17(8):947-59.
54. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening. *Epidemiol Rev.* 2011; 33(1):88-100.
55. Ramsey SD, Wilschut J, Boer R, van Ballegooijen M. A decision-analytic evaluation of the cost-effectiveness of family history-based colorectal cancer screening programs. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(8):1861-9.
56. Ladabaum U, Ferrandez A, Lanás A. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening in high-risk Spanish patients: use of a validated model to inform public policy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(11):2765-76.
57. Castells A, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ, Amador FJ, Andreu M, Bellas B et al. Clinical practice guideline. Prevention of colorectal cancer. 2009 update. Asociación Española de Gastroenterología. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32(10):717.e1-58.
58. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. *Gut.* 2010; 59(5):666-689.
59. Cottet V, Pariente A, Nalet B, Lafon J, Milan C, Olschwang S et al. ANGH Group. Low compliance with colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with large adenomas. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24:101-109.

60. Bujanda L, Sarasqueta C, Zubiaurre L, Cosme A, Muñoz C, Sánchez A et al. EPICOLON Group. Low adherence to colonoscopy in the screening of first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 2007; 56(12):1714-8.
61. Armelao F, Orlandi PG, Tasini E, G. Franceschini G, Franch R, Paternolli C et al. High uptake of colonoscopy in first-degree relatives of patients with colorectal cancer in a healthcare region: a population-based, prospective study. *Endoscopy*. 2010; 42(1):15-21.
62. Puente Gutiérrez JJ, Marín Moreno MA, Domínguez Jiménez JL, Bernal Blanco E, Díaz Iglesias JM. Effectiveness of a colonoscopic screening programme in first-degree relatives of patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2011; 13(6):e145-53.
63. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med*. 2002; 346(23):1781-5.
64. Rundle AG, Lebowitz B, Vogel R, Levine S, Neugut AI. Colonoscopic screening in average-risk individuals ages 40 to 49 vs 50 to 59 years. *Gastroenterology*. 2008; 134(5):1311-5.
65. Hassan C, Pickhardt PJ, Kim DH, Di Giulio E, Zullo A, Laghi A et al. Systematic review: distribution of advanced neoplasia according to polyp size at screening colonoscopy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31(2):210-7.
66. Bretagne JF, Manfredi S, Piette C, Hamonic S, Durand G, Riou F. Yield of high-grade dysplasia based on polyp size detected at colonoscopy: a series of 2295 examinations following a positive fecal occult blood test in a population-based study. *Dis Colon Rectum*. 2010; 53(3):339-45.
67. Lieberman D, Moravec M, Holub J, Michaels L, Eisen G. Polyp size and advanced histology in patients undergoing colonoscopy screening: implications for CT colonography. *Gastroenterology* 2008; 135:1100-5.
68. Pezzoli A, Matarese V, Rubini M, Simoni M, Caravelli GC, Stockbrugger R et al. Colorectal cancer screening: results of a 5-year program in asymptomatic subjects at increased risk. *Dig Liver Dis*. 2007; 39(1):33-9.
69. Colombo L, Corti G, Magri F, Marocchi A, Brambilla P, Crespi C et al. Results of a pilot study of endoscopic screening of first degree relatives of colorectal cancer patients in Italy. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51(4):453-8.
70. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA et al. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(6):1296-1308.
71. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE et al. Quality indicators for colonoscopy. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101(4):873-885.
72. Radaelli F, Meucci G, Sgroi G, Minoli G. Technical performance of colonoscopy: the key role of sedation/analgesia and other quality indicators. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(5):1122-1130.
73. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Calidad en la Colonoscopia de Cribado del Cáncer Colorrectal. Guía de Práctica Clínica. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología y Sociedad Española de Endoscopia Digestiva; Edimsa, 2011. Disponible en: http://www.sepd.es/formacion/download.php?file=archivos/biblioteca/GPC_CALIDAD_COLONOSCOPIA_6.pdf

HEPATOCARCINOMA: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

M. Jiménez-Pérez, R. González-Grande

UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga.

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria más frecuente del hígado y la tercera causa de mortalidad relacionada con el cáncer, estando su incidencia aumentando en la mayoría de los países de nuestro entorno por la alta prevalencia de la hepatitis C. Aparece fundamentalmente sobre hígados cirróticos siendo en la actualidad la causa más frecuente de muerte en esta población. En los últimos años, ha ido adquiriendo una cada vez mayor relevancia clínica al tiempo que se han ido desarrollando nuevas y más eficaces técnicas para el diagnóstico precoz así como para su tratamiento en sus diferentes estadios. A pesar de ello hoy día, sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostican en estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de terapias potencialmente curativas, como la resección, el trasplante o la ablación local.

El abordaje diagnóstico-terapéutico de este tumor requiere de la participación de equipos multidisciplinares en los que debe existir una relación estrecha entre las distintas especialidades involucradas: hepatología y gastroenterología, radiología (incluida radiología intervencionista), cirugía, anatomía patológica y oncología médica.

En cuanto a las perspectivas futuras, se están obteniendo resultados esperanzadores en relación al conocimiento de la patogénesis molecular de este tumor que abre la puerta al

desarrollo de futuras terapias moleculares orientadas hacia la individualización del tratamiento.

Palabras clave: Hepatocarcinoma, diagnóstico, tratamiento.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary neoplasm of the liver and the third leading cause of cancer-related mortality, its incidence increasing in most countries around Spain by the high prevalence of hepatitis C. It occurs mainly in patients with cirrhotic livers and it is currently the most common cause of death in this group of people. It has gained clinical relevance in the past years while new and more effective techniques for its early diagnosis and treatment at different stages were being developed. However, today, only one third of patients with HCC are diagnosed at early stages of the disease, when they are still susceptible to potentially curative therapies such as resection, transplantation or local ablation.

The diagnostic-therapeutic approach to this tumor requires the participation of multidisciplinary teams in which there must be a close relationship between the different specialties involved: hepatology and gastroenterology, radiology (including interventional radiology), surgery, anatomic pathology and medical oncology.

As for future prospects, encouraging results are being obtained in relation to the knowledge of the molecular pathogenesis of this tumor, opening the door to the future development of molecular therapies targeted towards the individualization of the treatment.

CORRESPONDENCIA

Miguel Jiménez Pérez

UGC de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Carlos Haya.

Avda. Carlos Haya s/n. 29010 Málaga.

Teléfono: 951291177

mjimenezp@medynet.com

Key words: Hepatocellular carcinoma, diagnosis, treatment.

Epidemiología

El CHC es actualmente la sexta neoplasia más frecuente y la tercera causa de muerte por cáncer, además de ser la principal causa de muerte entre los pacientes con cirrosis hepática^{1, 2}. Su incidencia está en relación con la prevalencia de los factores de riesgo asociados a su desarrollo. La incidencia es máxima en el Sudeste asiático y en África subsahariana donde se asocian sobre todo al virus de la hepatitis B, presentándose en torno a 15 casos por cada 100.000 habitantes y año. En el sur de Europa (incluida España) su incidencia es intermedia y se sitúa entre 5 a 10 casos cada 100.000 habitantes y año, y en el norte de Europa y América es alrededor de 5 casos/100.000 habitantes/año, estando en estas áreas relacionado principalmente con la infección por el virus de C y el alcoholismo³. El control de la hepatitis B debido a la vacunación universal está haciendo que descienda su incidencia en aquellos países donde este es el principal factor de riesgo⁴. Por el contrario, en España al igual que en los países industrializados su incidencia parece haber aumentado debido a la expansión de la infección por el virus de la hepatitis C⁵.

Por otro lado el riesgo de desarrollo de CHC se relaciona directamente con el grado de afectación hepática, siendo el riesgo anual en pacientes con hepatitis crónica sin fibrosis menor al 1% mientras que en la cirrosis establecida se eleva del 3 al 7 % anual⁶. En este sentido cualquier patología que pueda dar lugar a una cirrosis hepática debe considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de un CHC. En los últimos años se ha demostrado la relación con el incremento de muertes de CHC con entidades como la diabetes mellitus, el síndrome metabólico, la obesidad o la dislipemia^{7, 9}. No debemos olvidar que aunque desaparezca el factor de riesgo que determinó la aparición de la cirrosis, por ejemplo al obtener una respuesta viral sostenida tras el tratamiento, el riesgo de desarrollar CHC persiste aunque disminuya¹⁰.

La medida más eficaz para la prevenir el CHC es la prevención primaria evitando los factores de riesgo. La vacunación contra la hepatitis B ha demostrado claramente su eficacia⁴. Si los factores de riesgo ya están establecidos se debe intentar evitar la progresión hacia la cirrosis tratándolos.

Diagnóstico

El 80 % de los CHC se desarrollan sobre un hígado cirrótico lo que va a condicionar claramente el pronóstico vital de estos pacientes y la aplicabilidad de los diferentes tratamientos¹¹. Sólo un tercio de los pacientes con CHC se diagnostica en los estadios iniciales de la enfermedad, cuando todavía son susceptibles de recibir terapias potencialmente curativas como la resección, el trasplante o la ablación local. Por esto, es fundamental la realización de programas de cribado en la población de riesgo.

Cribado del CHC

Hay un único estudio prospectivo y aleatorizado que ha demostrado que los programas de cribado basados en la realización de ecografía abdominal y determinación de alfafetoproteína (AFP) cada 6 meses aumenta la supervivencia¹². La eficacia del programa de cribado se ha relacionado con la capacidad de la ecografía mientras que la determinación de la AFP no se ha demostrado eficaz. Diversos estudios y análisis de coste-eficacia han demostrado el beneficio del seguimiento mediante ecografía abdominal cada 6 meses^{13, 14}. Este intervalo es el que se ha utilizado en el único ensayo clínico que ha demostrado el beneficio del cribado del CHC en sujetos cirróticos¹². Aunque algunos autores recomiendan acortar los intervalos en los pacientes de alto riesgo, no hay estudios que demuestren que un mayor riesgo se asocia a una mayor velocidad de crecimiento. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que el acortar el intervalo de cribado con ecografía a tres meses no mejora el diagnóstico ni el tratamiento del CHC con respecto a hacerlo cada 6 meses¹⁵.

La ecografía abdominal realizada por personal experto, hoy día se considera la técnica de cribado más adecuada. Aporta una sensibilidad del 60-80% y una especificidad superior al 90% para el diagnóstico precoz del CHC. La realización de tomografía computarizada (TC) como técnica de cribado no se aconseja por el riesgo asociado a la irradiación así como por motivos de coste-eficacia y disponibilidad, al igual que ocurre con la resonancia magnética (RM)¹⁶.

Por el contrario, la AFP no es una herramienta de cribado eficaz ya que muestra una sensibilidad inferior al 25% para un punto de corte de 20 ng/ml¹⁷. Además puede ser normal en muchos casos de CHC y también pueden presentarse elevaciones transitorias en pacientes cirróticos sin CHC, como se ha demostrado en algunos estudios de explantes en que valores incluso por encima de 500 ng/ml no se asocian a CHC¹⁸. Por lo tanto, únicamente podemos considerar a la AFP como un marcador de enfermedad avanzada, donde sí que hay una correlación de sus valores con el estadio tumoral, pero se desaconseja su uso para el cribado.

Por último, los candidatos que debemos considerar para el cribado serían todos aquellos pacientes con cirrosis independientemente de su etiología, sin olvidar que en el caso de la cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC) en los que se haya conseguido una respuesta viral sostenida tras el tratamiento el riesgo de desarrollar CHC se mantiene por persistir la cirrosis¹⁰.

Diagnóstico de CHC

En la actualidad el diagnóstico de CHC se realiza en base a hallazgos radiológicos o histológicos. Recientes estudios han demostrado que la AFP tiene una insuficiente sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de CHC^{19, 20}, además que puede estar elevada en casos de colangiocarcinomas intrahepáticos o metástasis de origen gastrointestinal, por lo que ha dejado de recomendarse para el diagnóstico de CHC²¹.

El diagnóstico de CHC puede hacerse radiológicamente sin necesidad de biopsia si presenta un comportamiento típico en las técnicas de imagen dinámicas (TC o RM). La ecografía con

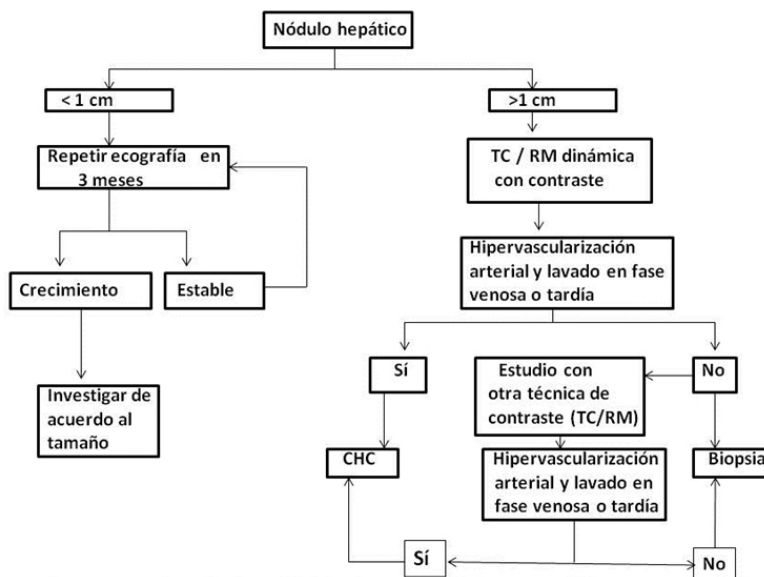


Figura 1
 Algoritmo diagnóstico para estudio de un nódulo.

contraste ha dejado de recomendarse debido a la posibilidad de falsos positivos en pacientes con colangiocarcinoma^{21, 22}. La vascularización predominantemente arterial que presenta el CHC a diferencia del parénquima hepático donde es mixta (arterial y venosa) hace que presente un patrón vascular específico caracterizado por una intensa captación de contraste en fase arterial, seguido de un lavado rápido del contraste en fase venosa portal o tardía (washout) que se ha correlacionado con el diagnóstico anatomopatológico de explantes o piezas de resección quirúrgicas²³.

El algoritmo actualmente recomendado para el diagnóstico de CHC se recoge en la **figura 1**. Para nódulos inferiores a un centímetro se recomienda seguimiento estrecho cada tres meses usando la técnica que primero documentó el nódulo. Para nódulos superiores a un centímetro se recomienda la realización de una TC o RM dinámica, si presenta un comportamiento vascular típico de CHC en cualquiera de esas técnicas, se confirmaría el diagnóstico y no se precisarían más pruebas. Si el comportamiento no es típico en alguna de esas pruebas sería necesario realizar una segunda prueba (TC o RM dinámica), y si presenta un comportamiento típico se confirmaría el diagnóstico, si por el contrario, persistiera un patrón atípico sería necesario la realización de una biopsia²⁴.

Es importante tener presente que estos criterios diagnósticos de imagen son únicamente válidos para pacientes con cirrosis establecida o en aquellos con hepatitis B crónica sin cirrosis totalmente establecida en los que la probabilidad de CHC es alta. Para nódulos sobre hígados no cirróticos donde la probabilidad es baja no serían aplicables y sería necesario la realización de una biopsia para llegar a un diagnóstico concluyente²⁴.

Sin embargo, debemos tener presente que una biopsia negativa no descarta necesariamente el diagnóstico de CHC, ya que su rendimiento diagnóstico especialmente en nódulos pequeños no es óptimo (sensibilidad aproximadamente del 70%),¹⁷ debido en

muchas ocasiones a error de muestro y la dificultad de diferenciar entre nódulos displásicos y CHC incipientes con el escaso material histológico obtenido de la muestra. En estos casos se recomienda un seguimiento por técnicas de imagen cada 3-6 meses hasta que el nódulo desaparezca, aumente de tamaño o cambie su patrón radiológico. Si el nódulo aumenta de tamaño pero continua presentando un patrón atípico se recomienda una segunda biopsia²⁴.

Pronóstico

Dado que el CHC aparece en la mayoría de los casos asociado a una cirrosis hepática y que el grado de función hepática va a determinar las opciones terapéuticas y la supervivencia independientemente de la presencia del propio CHC, es imprescindible para poder establecer una evaluación pronóstica, considerar conjuntamente el grado de disfunción hepática y la extensión tumoral. Actualmente el único sistema pronóstico que vincula la estadificación con el tratamiento y que además ha sido validado tanto en Europa como en EEUU y Asia, es el sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (**Figura 2**)²⁵⁻²⁹. Este sistema incluye las variables asociadas al estadio tumoral, función hepática, estatus físico y la presencia de síntomas relacionados con el cáncer y además establece el pronóstico de acuerdo con cuatro estadios que se vinculan a la posible indicación del tratamiento. El estadio inicial incluye pacientes con buena función hepática (Child-Pugh A y B) con un único nódulo o hasta tres menores de tres centímetros. Estos pacientes pueden tratarse con intención curativa con resección, trasplante hepático o ablación percutánea consiguiendo supervivencias a los 5 años de entre 50-75%. Un subgrupo de pacientes con muy buen pronóstico serían aquellos con CHC muy incipientes, asintomáticos, con nódulos < 2 cm, sin invasión vascular ni diseminación sobre cirrosis compensada (estadio 0), en estos la resección o la ablación percutánea permitiría alcanzar supervivencias a los cinco años próxima al 100%^{26, 30}.

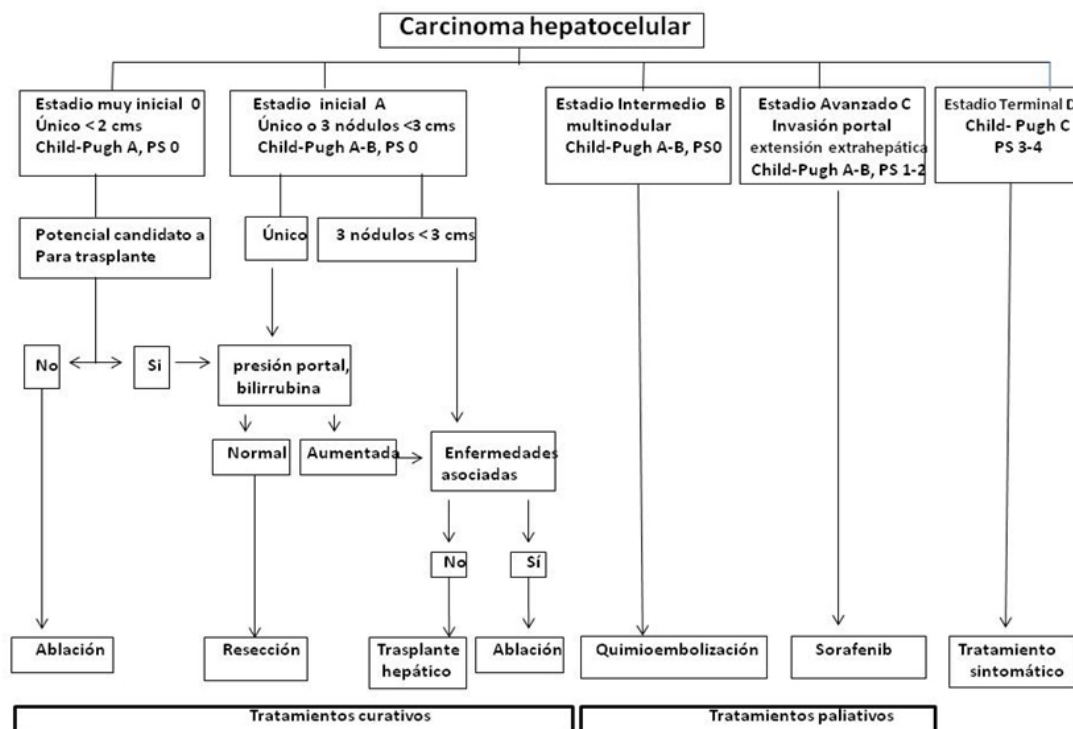


Figura 2 Sistema estadificación BCLC.

El estadio intermedio (estadio B) correspondería a pacientes con CHC multifocales o que exceden los criterios anteriores con una función hepática Child-Pugh A ó B y que no tienen síntomas ni invasión extrahepática, Estos pacientes son candidatos a quimioembolización y su supervivencia mediana esperada es de 20 meses. El estadio avanzado (estadio C) correspondería a pacientes con síntomas de cáncer, invasión extrahepática o invasión vascular pero que todavía conservan una buena función hepática (Child-Pugh A), en estos pacientes el único tratamiento que hasta la fecha ha demostrado beneficios en términos de supervivencia es el tratamiento con sorafenib, con una supervivencia mediana de unos 11 meses. Por último, los pacientes con afectación del estado general y función hepática muy alterada constituirían el estadio D o terminal y la supervivencia mediana es menor de 3 meses y únicamente serían candidatos a tratamiento sintomático.

Tratamiento

Gracias a los programas de cribado, en la actualidad es más frecuente el diagnóstico precoz del CHC, cuando es posible aplicar tratamientos curativos.

CHC EN ESTADIO INICIAL, BCLC 0 y A

Resección quirúrgica

Es el tratamiento de elección en los casos de lesiones tumorales únicas en hígados no cirróticos, ya que en estos casos es

posible la resección local preservando una buena función hepática. Sin embargo, esta situación sólo ocurre en el 5-10% de los casos³¹. La mayoría de los pacientes con CHC presenta una enfermedad hepática subyacente, generalmente en estadio cirrótico, lo que limita la opción de resecciones amplias, precisando una estricta valoración del riesgo de descompensación hepática postoperatoria. La clasificación de Child-Pugh puede ser insuficiente en la selección de candidatos a cirugía, siendo necesario descartar la presencia de hipertensión portal, con datos clínicos o con cateterismo de las venas suprahepáticas. Los pacientes cirróticos en estadio A de Child-Pugh, con tumores solitarios, bilirrubina normal y ausencia de hipertensión portal (recuento plaquetario > 100 x10⁹/L, gradiente de presiones inferior a 10 mmHg y ausencia de varices esofágicas o esplenomegalia) pueden ser candidatos a resección quirúrgica³², presentado bajo riesgo de fallo hepático postquirúrgico y una supervivencia de 70% a los cinco años³³. Por el contrario, aquellos pacientes cirróticos con bilirrubina por encima de 1 mg/dl o con datos de hipertensión portal, presentan frecuentemente descompensación de la enfermedad tras la cirugía, con una supervivencia menor al 30% a los 5 años³⁴. Desde el punto de vista oncológico, se recomienda realizar resecciones anatómicas con un margen de al menos un centímetro libre de enfermedad, ya que la diseminación vía venosa se inicia en la vecindad del tumor. Es importante disponer de ecografía intraoperatoria para detectar lesiones que hayan podido pasar desapercibidas. Aunque no existe un punto de corte del tamaño de la lesión que contraindique la resección, éste se relaciona con el riesgo de invasión microvascular y satelitosis, y por tanto, con el riesgo de recidiva³⁵.

La recurrencia tras la resección es del 50% a los dos años y del 75 % a los cinco, en la mayoría de las series³⁶. La recurrencia precoz constituye el 60-70% de las recidivas y se relaciona con diseminación intrahepática de la lesión primaria, debutando como una recidiva multifocal durante los dos primeros años y, generalmente, en relación a la existencia de invasión microvascular y satelitosis y tumores muy indiferenciados en el estudio anatomopatológico³⁷. El 30 y 40% de recurrencia son tardías, a partir del 2º-3er año, y aparecen como lesiones de novo. Aunque se han estudiado diferentes líneas de tratamiento adyuvante como quimioembolización, lipiodolización, retinoides o interferón, ninguna ha demostrado eficacia en la prevención de la recurrencia. El tratamiento en caso de recidiva tumoral es el trasplante hepático, siempre que no exista multifocalidad y se cumplan los requisitos necesarios. Es el denominado "salvage transplantation" propuesto por Majno et al³⁸ y que obtiene resultados similares al trasplante realizado como primera opción. Sin embargo, implica el riesgo de recidiva que exceda criterios de trasplante. Por ello, los pacientes que tras la resección presenten factores de riesgo de recidiva deben incluirse en un programa de trasplante hepático³⁹.

Trasplante hepático

El trasplante hepático constituye la mejor opción terapéutica para los tumores hepáticos que cumplen los criterios de Milán, es decir, lesiones únicas ≤ 5 cm ó hasta tres lesiones ≤ 3 cm, sin invasión vascular ni diseminación extrahepática⁴⁰, ya que en estos casos la supervivencia es del 70% a los cuatro años con una tasa de recurrencia del 8-15%. Estos datos han sido validados por diferentes grupos, y son los criterios de selección de candidatos aceptados por la EASL, la AASLD, la UNOS/APTN y la SETH⁴¹. En los últimos años se ha planteado la posibilidad de expandir los criterios de inclusión en lista, ya que en algunas series, el estudio de los explantes demuestra que hasta el 20-30 % de los tumores que cumplen criterios radiológicos de Milán, están infraestadificados, sin que ello modifique significativamente el pronóstico. Al respecto se han publicado varios estudios con diferentes propuestas de criterios expandidos, tales como los criterios de San Francisco⁴² o el "Up to seven"⁴³. En la mayoría de ellos se concluye que la supervivencia se reduce a medida que el tamaño y número de las lesiones se alejan de los criterios de Milán, lo que unido a la escasez de donantes, desaconseja aplicar esta estrategia⁴⁴. Sí se ha demostrado que los pacientes con tumores que exceden criterios de Milán, pero con respuesta a los tratamientos locales aplicados, y con enfermedad estable durante tres-seis meses, tienen una supervivencia similar tras el trasplante. Esta estrategia, denominada downstaging, asume que la infraestadificación y estabilización tumoral implica una menor agresividad, considerándose estos casos indicación de trasplante⁴⁵.

El tiempo de espera entre la inclusión en lista y el trasplante, inevitable y variable entre los diferentes centros, implica riesgo de progresión de la enfermedad, incluso llegando a contraindicar la intervención en el 25% de los casos si el tiempo de espera supera los 12 meses³². Existen estrategias para intentar aumentar el número de donantes, como la aceptación de donantes subóptimos (edad avanzada, hígados esteatósicos), donantes dominó e incluso donantes vivos, opción válida pero de escasa aplicabilidad en la práctica clínica. A pesar de ello, el número de

pacientes en lista de espera excede ampliamente al de donantes. Por ello, es necesario aplicar adecuadas medidas de priorización en la lista de espera de trasplante. El sistema MELD predice la mortalidad a los 3 meses de pacientes con enfermedad hepática avanzada y es el sistema utilizado actualmente para la priorización de pacientes en lista activa de trasplante hepático. Sin embargo, no es útil para predecir el riesgo de progresión tumoral, por lo que a los pacientes con CHC se les asigna una puntuación MELD a su ingreso en lista según el tamaño y número de lesiones, con la finalidad de aportar la máxima equidad a las diferentes indicaciones de trasplante. De forma paralela a los sistemas de priorización en lista, se deben aplicar tratamientos durante el tiempo de espera para minimizar, en la medida de lo posible, el riesgo de progresión, aunque no hay ensayos clínicos aleatorizados que demuestren que esta medida aumente la supervivencia si la espera es menor de seis meses. Si el tiempo de espera es mayor, la radiofrecuencia y la quimioembolización transarterial disminuyen la tasa de exclusión de lista por progresión de enfermedad⁴⁶.

Se ha propuesto utilizar inhibidores m-Tor como inmunosupresores de elección en pacientes trasplantados por hepatocarcinoma, sobre todo si se identifica invasión microvascular en el explante, por disminuir el riesgo de recidiva, pero son necesarios ensayos clínicos que confirmen esta hipótesis⁴⁷.

Técnicas de ablación

La ablación percutánea de la lesión tumoral es el tratamiento de elección en pacientes con hepatocarcinoma en estadio muy precoz, en pacientes con función hepática conservada. Además es una medida terapéutica útil en evitar la progresión tumoral durante la espera de trasplante hepático. La ablación puede realizarse mediante la inyección percutánea intratumoral de sustancias químicas (etanol, ácido acético), o mediante modificación de la temperatura (radiofrecuencia, microondas, crioterapia, laser). Las más evaluadas son la inyección percutánea de alcohol y la radiofrecuencia (RF) con similar eficacia en lesiones pequeñas, menores a 3 cm. La inyección percutánea de etanol consigue respuesta completa en el 80-100% de los casos de tumores menos a 3 cm⁴⁸. Si el tumor es mayor, la difusión del etanol disminuye, perdiendo eficacia. En estos casos la radiofrecuencia constituye una técnica más eficaz, aunque presenta más efectos secundarios y es poco recomendable en lesiones subcapsulares, cercanas al hilio hepático, a vasos sanguíneos, a la vesícula o al corazón⁴⁹. No está indicada en tumores mayores de 5 cm. La supervivencia tras ablación en pacientes con cirrosis en estadio A de Child-Pugh es del 50-75% a los cinco años, resultados comparables a los de la resección quirúrgica, con similares tasas de recurrencia³⁰.

Por ello, en la actualidad, en paciente no candidatos a trasplante, con tumores menores o iguales a 2 cm, la ablación es el tratamiento de primera línea y la resección sólo se justifica si existe contraindicación para las técnicas ablativas. En pacientes candidatos potenciales a trasplante hepático, la resección quirúrgica continua siendo la primera opción, con la finalidad de analizar la pieza resecada identificando factores de riesgo de recidiva como son la invasión microvascular o de márgenes de resección. 19 estadios precoces en la pacientes no candidatos a trasplante. Ello supone una modificación del consenso previo^{24, 25} respecto al tratamiento según el estadio BCLC, tal y como se recoge

en la **figura 2**, recomendándose la ablación en estadios precoces en los pacientes no candidatos potenciales a trasplante²⁶.

CHC EN ESTADIO INTERMEDIO, BCLC B

Quimioembolización transarterial (TACE)

Técnica basada en la vascularización predominantemente arterial del CHC. Consiste en inyección intraarterial de un agente quimioterápico, vehiculizado por un transportador y asociado a la oclusión del flujo arterial. Es la única técnica que ha demostrado en ensayos clínicos randomizados, aumentar la supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma en estadios intermedios⁵⁰, aunque a diferencia de los tratamientos anteriores, su finalidad no es curativa. Los candidatos son pacientes con hepatocarcinoma BCLC B, que presentan una supervivencia media de 16 meses sin tratamiento y de 24 meses con TACE⁵¹.

La TACE presenta efectos secundarios, el más frecuente el síndrome postembolización, caracterizado por dolor abdominal, fiebre e íleo, que suele responder a tratamiento sintomático. Otros menos frecuentes son potencialmente más graves como el absceso hepático, la descompensación hepática, las complicaciones isquémicas locales e incluso la muerte, riesgo que aumenta en pacientes con mayor deterioro de la función hepática.

Está contraindicada en casos de trombosis portal o enfermedad hepática avanzada por riesgo de fallo hepático y en pacientes con coagulopatía severa o insuficiencia renal. No está establecida la superioridad de un agente quimioterápico sobre otro, aunque las esferas de alcohol polivinilo cargadas de adriamicina liberan lentamente la quimioterapia con menor paso a circulación sistémica y han demostrado una respuesta radiológica superior a la TACE convencional. Por ello, es la sustancia actualmente recomendada, aunque se necesiten ensayos clínicos aleatorizados que lo avalen. No existe una pauta predeterminada del número e intervalo de sesiones de quimioembolización necesarias, y, generalmente, están condicionadas a la persistencia tumoral demostrada con presencia de vascularización de la lesión en técnicas de imagen de control, en estos casos los criterios convencionales RECIST (Response Evaluation Criteria in solid Tumors)⁵² no son útiles en la valoración de la necrosis tumoral.

Otros tratamientos locales: radioembolización con esferas de Yttrium-90, caracterizadas por mayor potencia y actividad antitumoral⁵³, pero no hay estudios randomizados que la comparen con los tratamientos previos ya establecidos por lo que no está definido su papel en la práctica clínica actual.

CHC EN ESTADIO AVANZADO, BCLC C

Tratamiento sistémico: sorafenib.

La quimioterapia sistémica convencional tiene escasa actividad antitumoral en el CHC, probablemente relacionado con la alta expresión de proteínas asociadas a multiresistencia a drogas, y por las dosis limitadas por la enfermedad hepática de base. Sin embargo, en los últimos años se han investigado diferentes agentes que bloquean vías moleculares concretas, responsables de la progresión tumoral. De estos agentes, el único que ha

demostrado eficacia en términos de supervivencia en pacientes con CHC avanzado, ha sido el sorafenib. El sorafenib es un inhibidor multiquinasa de bajo peso molecular. Se administra vía oral, con alta biodisponibilidad y su principal acción es la reducción de la angiogénesis y el enlentecimiento de la proliferación celular. El estudio SHARP, estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego, evaluó la eficacia de sorafenib respecto a placebo, en pacientes con hepatocarcinoma en estadio avanzado y función hepática compensada (estadio A de Child-Pugh). La supervivencia mediana fue de 10,7 meses en el grupo de sorafenib y de 7,9 meses en el grupo placebo y la mediana de tiempo de progresión radiológica, evaluada mediante los criterios RECIST52, fue de 5,5 meses con sorafenib, frente a 2,8 meses con placebo⁵⁴. Estos datos fueron reproducidos posteriormente en otro ensayo clínico de diseño similar realizado en Asia, en el que los pacientes presentaban un carcinoma hepatocelular más avanzado y la mayoría en relación al virus de la hepatitis B⁵⁵. En base a estos resultados, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA) aprobaron el sorafenib en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado, según BCLC, o bien en aquellos con CHC en estadio anterior que no puedan recibir el tratamiento recomendado, y con función hepática conservada, estadio A de Child-Pugh o B hasta 7 puntos⁴¹. Existen pocos datos del uso de sorafenib en situación B de Child-Pugh y debe ser evaluado de forma individual ya que el impacto en la disminución de la progresión tumoral probablemente no modifique la supervivencia por deterioro de la función hepática. En estadio C de Child-Pugh, su uso está desaconsejado. Los principales efectos secundarios durante los ensayos fueron diarrea, pérdida de peso y reacción mano-pie. En la mayoría de los casos fueron leves y el 90% de los pacientes no precisaron suspender el tratamiento. El beneficio del sorafenib en hepatocarcinoma avanzado es superponible al obtenido en otros cánceres con tratamiento moleculares^{56, 57}.

Perspectivas futuras

A pesar del importante avance en manejo del CHC en los últimos años, es necesario mejorar la estrategia de detección precoz y la terapéutica para conseguir mejores tasas de supervivencia. El perfeccionamiento de técnicas de imagen y la investigación de nuevos marcadores tumorales rentabilizará los programas de cribado en la población susceptible, y perfeccionará los sistemas de estadiaje. Además se debe intensificar la identificación precoz de factores de riesgo de recidiva tumoral. La recurrencia tras la resección o la ablación demanda estudios sobre terapias adyuvantes, al igual que la progresión tumoral durante la quimioembolización requiere la investigación de alternativas que ofrezcan mejores resultados. El conocimiento de la oncogénesis ayudará a identificar nuevas dianas de tratamiento y nuevos agentes terapéuticos que deben ser evaluadas en ensayos clínicos ya propuestos por la AASLD⁵⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004; 127: S27-34.

- 2.- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74-108.
- 3.- Bosch FX, Ribes J, Díaz M, Cleries R. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl1): S5-S6.
- 4.- Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong Ms et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *NEngl JMed* 1997; 336 (26):1855-9.
- 5.- Ribes J, Cleries R, Borrás J, Galceran J, Bosch FX. Time trends in incidence and mortality for chronic liver disease and liver cancer in interval 1980-1997 in Catalonia, Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (9): 865-72.
- 6.- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35-50.
- 7.- Adami HO, Chow WH, Nyren O, Berne C, Linet MS, Ekobom A et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (20): 1472-7.
- 8.- Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Duran F, Abdalla E, Degott C et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10 (2 suppl 1): S69-73.
- 9.- Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2030; 348 (17):1625-38.
- 10.- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, Bollani S, Benvegna L, Mazzella G et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45 (3): 579-87.
- 11.- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romero R, Manini M et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43(6):1303-10.
- 12.- Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (7): 417-22.
- 13.- Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: A cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(3):679-90.
- 14.- Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK. Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19 (11): 1159-72.
- 15.- Trinchet J. Screening for hepatocellular carcinoma (HCC) in patients with cirrhosis. A multicenter randomized trial comparing two periodicities of ultrasonographic (US) screening, 3 months vs 6 months. *J Hepatol* 2007; 46 (Suppl 1): S56.
- 16.- Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39(6):1076-84.
- 17.- Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 47 (1): 97-104.
- 18.- Kemmer N, Neff G, Kaiser T, Zacharias V, Thomas M, Tevar A et al. An analysis of the UNOS liver transplant registry: High serum alpha-fetoprotein does not justify an increase in MELD points for suspected hepatocellular carcinoma. *Liver Transp* 2006;12: 1519-22.
- 19.- Singal A, Volk ML, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers MA et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 27-47.
- 20.- Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM et al; HALT-C Trial Group. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2010; 138: 493-502.
- 21.- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011;53:1020-1022.
- 22.- Vilana R, Forner A, Bianchi L, García-Criado A, Rimola J, Rodríguez de Lope C et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. *Hepatology* 2010; 51:2020-2029.
- 23.- Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
- 24.- Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guideline. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2010:1-35. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20practice%20Guidelines/Hccupdate2010.pdf>.
- 25.- Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-38.
- 26.- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2012, 379:1245-1255.
- 27.- Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagioli S et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: Which is the best tool available?. *J Hepatol* 2004; 40(1):124-31.
- 28.- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: Comparison of Okuda, CLIP and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54(3):411-8.
- 29.- Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: Comparison of 7 staging systems in a American cohort. *Hepatology* 2005; 41(4): 707-16.
- 30.- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C et al. Sustained complete response and complications rate after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.

- 31.-Bolondi L, Sofia S, Siringo S et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost-effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48: 251-259.
- 32.-Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434-1440.
- 33.-Huo TI, Lin HC, Hsia CY, Wu JC, Lee PC et al. The model for end-stage liver disease based cancer staging systems are better prognostic models for hepatocellular carcinoma: a prospective sequential survey. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1920-1930.
- 34.-Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-1916.
- 35.-Poon RT, Fan ST, Hg IO, Wong J. Significance of resection margin in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: A clinical reappraisal. *Ann Surg* 2000; 231: 544-551.
- 36.-Gluer AM, Cocco N, Laurence JM. Systematic review of actual 10-year survival following resection for hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2012; 14: 285-290.
- 37.-Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38: 200-207.
- 38.-Majno PE, Sarasin FP, Mentha G, Hadengue A. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented decision analysis. *Hepatology* 2000; 31: 899-906.
- 39.-Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1294-1300.
- 40.-Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A. Liver transplantation for treatment of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-699.
- 41.-Forner A, Ayuso C, Real MI, Sastre J, Robles R, Sangro B et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)* 2009; 132: 272-287.
- 42.-Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transpl* 2007; 7: 2587-2596.
- 43.-Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10: 35-43.
- 44.-Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Ruso M et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010; 16: 262-278.
- 45.-Yao FY, Kerlan Jr RK, Hirose R, Daver TJ, Bass NM, Feng S et al. Excellent outcome following downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: An intention to treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819-827.
- 46.-Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50: 123-128.
- 47.-Scnitzbauer AA, Zuelke C, Graeb C et al. A prospective randomised, open-label, trial comparing sirolimus-containing versus m-Tor inhibitor-free immunosuppression in patients undergoing liver transplantation. *BMC cancer* 2010; 10: 190.
- 48.-Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004; 40: 1352-1360.
- 49.-Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005; 103: 1201-109.
- 50.-Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
- 51.-Reig M, Burrel M, Forner A, Barrufet M, Rodriguez de Lope C, Varela M et al. Resultados actuales de la quimioembolización en pacientes con carcinoma hepatocelular. Impacto en práctica clínica e investigación. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 139-209.
- 52.-Eisenhauer EA, Therasse P, Boqaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1).
- 53.-Hilgard P, Hammami M, Fouly AE et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010; 52: 1741-1749.
- 54.-Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Ganev E, Blanc JF et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
- 55.-Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
- 56.-Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1312-1327.

57.- Alsinet C y Villanueva A. Pronóstico genómico en el carcinoma hepatocelular. Gastroenterol Hepatol 2012; 35(2):94-101.

58.- Lovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 698-711.

MELANOMA MALIGNO RECTAL

J.L. Domínguez-Jiménez, J.J. Puente-Gutiérrez, J.M. Díaz-Iglesias, E.M. Pelado-García, A.M. García-Moreno

Hospital Alto Guadalquivir. Andújar, Jaén.

Resumen

El melanoma maligno rectal es una entidad muy poco frecuente, con características clínicas poco específicas y con un manejo peculiar debido al mal pronóstico. Se presenta el caso clínico y revisión del mismo.

Palabras clave: Melanoma maligno rectal. Rectorragia. Pólipo atípico.

Abstract

Rectal malignant melanoma is a rare entity, with unspecific clinical features and a peculiar management because of poor prognosis. We present a clinical case report and its review.

Key words: Rectal malignant melanoma. Rectal bleeding. Atypical polyp.

Introducción

El melanoma ano-rectal maligno es una enfermedad muy infrecuente con un pronóstico infausto, siendo el 0.05% del total de neoplasias colorectales malignas y el 1% de todos los cánceres del canal anal¹.

CORRESPONDENCIA

Jose Luis Domínguez Jiménez
Hospital Alto Guadalquivir
Avda Blas Infante s/n
23740 Andújar
Teléfono móvil: 652435496
jldominguezjim@hotmail.com

Presentamos el caso clínico de una enferma diagnosticada de melanoma rectal maligno.

Caso Clínico

Mujer de 58 años que acude a la consulta al presentar cuadro de rectorragia de características distales de 2 meses de evolución, con alteración en el hábito intestinal, alternando estreñimiento con deposiciones blandas, sin dolor abdominal ni síndrome constitucional acompañante. No presentaba ni prurito ni dolor anal. La inspección anal fue normal y en el tacto rectal se



Figura 1 Imagen en retrovisión rectal de lesión polipoide en proximidades de canal anal.



Figura 2 Imagen de primer tiempo de polipectomía.

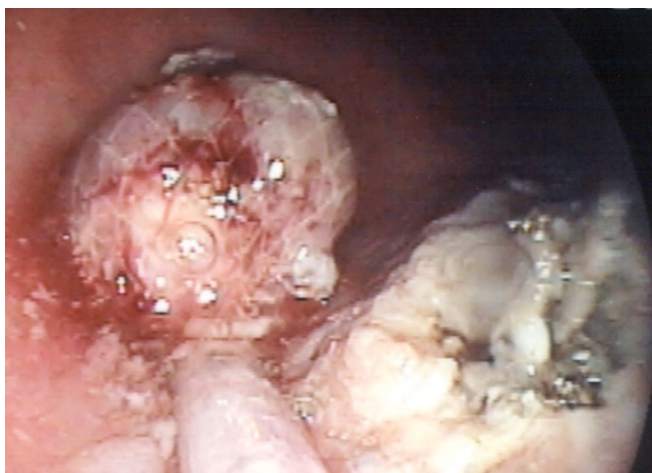


Figura 3 Imagen de escara post-polipectomía y recuperación de fragmentos.

apreciaba, en proximidades del esfínter anal interno, una lesión polipoide, de consistencia media, móvil, con dedil limpio. Estudio analítico general con hemograma, bioquímica y coagulación normales. Se le realiza una colonoscopia hasta ciego apreciando en recto a unos 2 cm del margen anal un pólipo semipedunculado de base ancha, de unos 3 cm de tamaño, de aspecto degenerado, friable, con restos de fibrina en superficie (Figura 1, en retrovisión). Inyectamos 1,5 cc de adrenalina diluida (1:10000) y procedemos a extirpar con asa en 3 tiempos (Figuras 2 y 3) recuperando los fragmentos, permaneciendo la escara estable. Resto de estudio endoscópico normal. La anatomía patológica manifiesta una proliferación atípica formada por células de tamaño mediano y grande, elevada relación núcleo/citoplasma, frecuente nucleolo prominente, numerosas mitosis y ocasionalmente presencia de pigmento pardo que proliferan en forma de nidos. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para proteína S100 y antígeno melánico específico (HMB45) con citoqueratinas de amplio espectro negativas y alta proliferación celular (Ki67 de

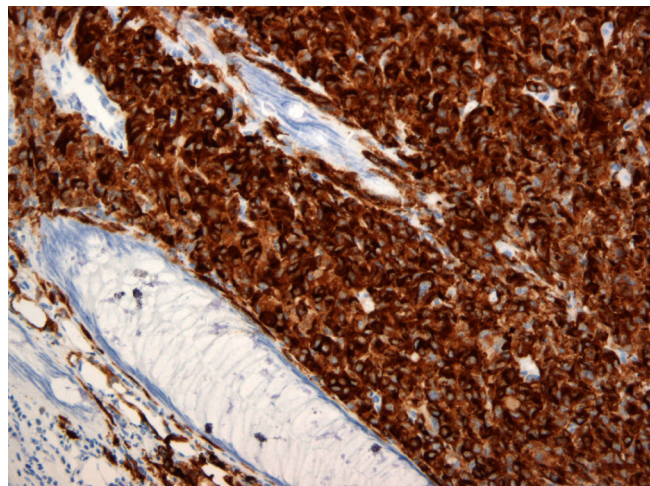


Figura 4 Estudio anatomopatológico con intensa positividad para células atípicas con antígenos melánico específico (HMB45).

65%) (Figura 4). La lesión se extiende a la práctica totalidad de fragmentos remitidos, con afectación de márgenes. Se completa el estudio de extensión con Resonancia Magnética pélvica y abdominal debido a los antecedentes personales de alergia a contrastes yodados, donde se visualiza una pequeña masa nodular, que presenta marcada restricción de la difusión, localizada en cuadrantes anteriores y parasagital izquierdo del tercio inferior rectal, estando localizada a 5 mm del esfínter anal interno y a 38 mm del margen anal. La tumoración presenta una extensión longitudinal de tan solo de 8 mm, afecta las tres capas de la pared rectal, infiltra la grasa meso rectal en su porción anterior y contacta con la fascia mesorrectal, presenta una infiltración de la grasa meso rectal aproximadamente de 7 mm, aunque no parece invadir la fascia meso rectal ni sobrepasarla. Se visualizan tres ganglios en la grasa meso rectal de tamaño patológico, estando localizada la más cercana a la misma a 2 mm en su porción parasagital derecha. No se visualiza invasión venosa extramural. El hígado presenta un tamaño y morfología normales, visualizando una lesión ocupante de espacio mínimamente hiperintensa en secuencias potenciadas en T2, hiperintensa secuencias potenciadas en T1, presenta restricción de la difusión y captación periférica tras la administración de gadolinio, presentando un diámetro máximo de 13 mm, estando localizada en segmento 8, subcapsular, en relación con metástasis hepática.

Con el diagnóstico de Melanoma rectal maligno estadio III, se deriva a la enferma al Servicio de Oncología del hospital de referencia para su tratamiento.

Discusión

El melanoma rectal maligno es una entidad muy poco frecuente, de la que existen pocos estudios clínicos con gran número de pacientes. Se cree que el tumor crece procedente de los melanocitos presentes en la zona transicional del canal anal². El estímulo necesario para la transformación maligna es desconocido, pero hay datos epidemiológicos que sugieren un riesgo mayor en los enfermos VIH^{3, 4}.

La clínica más frecuente es la presencia de rectorragia de características distales, masa endoanal, dolor anal, tenesmo rectal o alteración en el hábito intestinal⁵. El diagnóstico se debe sospechar al observar una lesión pigmentada en el canal anal, si bien el 10-29% de estas neoplasias son amelanóticas⁶.

Histológicamente es característico el pigmento de melanina aunque es mucho más específica la inmunohistoquímica con positividad para HMB-45 y proteína S-100.

La extensión ganglionar regional se presenta hasta en el 60% de los casos en el momento del diagnóstico y hasta un 30% presentarán metástasis a distancia^{7, 8}.

El melanoma anorrectal está excluido del sistema de estadificación de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) para los cánceres anales. Basándose en series retrospectivas se usa una clasificación muy simple, divididas en estadios I, II y III según la enfermedad esté solo localizada, o haya afectación ganglionar o metástasis a distancia, respectivamente⁹. La supervivencia media es de 24, 17 y 8 meses respectivamente⁷.

El tratamiento estándar inicial del melanoma maligno anorrectal de afectación locoregional es la resección quirúrgica completa, lo que ha demostrado aumentar la supervivencia. La mayoría de los enfermos desarrollarán metástasis a distancia a pesar del tratamiento quirúrgico inicial, por lo que habrá que tener en cuenta la calidad de vida del enfermo para determinar la agresividad de la extensión de la cirugía^{10, 11}. En enfermos seleccionados la radioterapia (RT) puede ser una alternativa para el control local de la enfermedad cuando no es factible una resección¹². La RT como tratamiento adyuvante no ha demostrado un aumento en las tasas de supervivencia.

Los avances en el manejo de la enfermedad metastásica del melanoma mucoso están basados en el tratamiento del melanoma cutáneo. La combinación de un agente biológico (interferón alfa 2b o IL-2) con un quimioterápico convencional (cisplatino, vinblastina, dacarbacina o temozolomida), ha demostrado ser beneficiosa en un ensayo clínico fase II, aunque son necesarios más estudios al respecto¹³.

En nuestro caso no hubo sospecha ni clínica ni colonoscópica de melanoma rectal, dándonos el diagnóstico la anatomía patológica. Los autores consideramos interesante este caso debido a lo poco frecuente del mismo y a las características tan peculiares de su manejo dado el pésimo pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cagir B, Whiteford MH, Topham A, et al. Changing epidemiology of anorectal melanoma. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:1203-1208.
2. Cooper PH, Mills SE, Allen Jr MS. Malignant melanoma of the anus: report of 12 patients and análisis of 255 additional cases. *Dis Colon Rectum*. 1982;25:693-703.
3. Coté TR, Sobin LH. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res* 2009; 19:58-60.
4. Burgi A, Brodine S, Wegner S, et al. Incidence and risk factors for the occurrence of non-AIDS-defining cancers among human immunodeficiency virus-infected individuals. *Cancer* 2005; 104:1505-1511.
5. Brady MS, Kavolius JP, Quan SH. Anorectal melanoma. A 64-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:146-151.
6. Díaz-Sánchez A, Lara MA, Ortega P et al. Melanoma colorrectal: revisión de dos formas diferentes de presentación. *Gastroenterol Hepatol* 2011;34(2):83-88.
7. Iddings DM, Fleisig AJ, Chen SL, et al. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients? *Ann Surg Oncol* 2010; 17:40-44.
8. Pessaux P, Pocard M, Elias D, et al. Surgical management of primary anorectal melanoma. *Br J Surg* 2004; 91:1183-1187.
9. Roumen RM. Anorectal melanoma in The Netherlands: a report of 63 patients. *Eur J Surg Oncol* 1996; 22:598-601.
10. Nilsson PJ, Ragnarsson-Olding BK. Importance of clear resection margins in anorectal malignant melanoma. *Br J Surg* 2010; 97:98.
11. Droesch JT, Flum DR, Mann GN. Wide local excision or abdominoperineal resection as the initial treatment for anorectal melanoma? *Am J Surg* 2005; 189:446-449.
12. Kelly P, Zagars GK, Cormier JN, et al. Sphincter-sparing local excision and hypofractionated radiation therapy for anorectal melanoma: A 20-year experience. *Cancer* 2011; 117:4747-4755.
13. Lian B, Mao L, Cui CL, et al. Phase II randomized study of high-dose interferon alfa-2b versus chemotherapy as adjuvant therapy in patients with resected mucosal melanoma. *J Clin Oncol* 2012;30: (suppl;abstr 8506).

SÍNDROME DE MALABSORCIÓN SECUNDARIO A AMILOIDOSIS INTESTINAL EN PACIENTE CON ARTRITIS REUMATOIDE TRATADO CON TOCILIZUMAB

J.M. Vázquez-Morón, M. Cabanillas-Casafranca, R. Osuna-Molina, B. Benítez-Rodríguez, H. Pallarés-Manrique, M. Ramos-Lora

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Presentamos el caso de una mujer de 38 años con artritis reumatoide de larga evolución que acudió por presentar diarrea crónica y severa pérdida de peso en contexto de síndrome de malabsorción. Se realiza endoscopia oral y colonoscopia tomándose biopsias rectales en las que se observa depósito amiloide a nivel de la mucosa intestinal. También se evidenció depósito amiloide en biopsia hepática. Se inició tratamiento con tocilizumab cediendo la clínica tras varias semanas de tratamiento.

Palabras clave: Síndrome de malabsorción, amiloidosis intestinal, artritis reumatoide, tocilizumab.

Abstract

We report the case of a 38-year-old woman with long-standing rheumatoid arthritis who presented with chronic diarrhea and severe weight loss in the context of malabsorption syndrome. The patient underwent an oral endoscopy and a colonoscopy taking rectal biopsies showing amyloid deposition at the level

of the intestinal mucosa. The liver biopsy also showed amyloid deposition. The patient started treatment with tocilizumab and clinical manifestations started disappearing after several weeks of treatment.

Key words: Malabsorption syndrome, intestinal amyloidosis, rheumatoid arthritis, tocilizumab.

Introducción

La amiloidosis intestinal es una entidad que presenta una importante incidencia en pacientes con artritis reumatoide de larga evolución (hasta en el 50% de los casos). Una de sus manifestaciones más importante es la aparición de un síndrome de malabsorción. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-6 que tiene una excelente capacidad para suprimir los niveles de amiloide que se ha utilizado en algunos casos de amiloidosis intestinal presentando buenos resultados.

Caso Clínico

Mujer de 38 años fumadora de 10 cigarrillos/día con artritis reumatoide severa realizando varias líneas de tratamiento (metrotexato, ciclosporina, etanercept, adalimumab y abatacept) que fueron suspendidas por ineficacia y hepatotoxicidad. Madre fallecida por amiloidosis renal secundaria a artritis reumatoide.

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda Norte S/N. 21005 Huelva
Teléfono fijo: 959101238
Teléfono móvil: 648016938

juanma_cartaya@hotmail.com

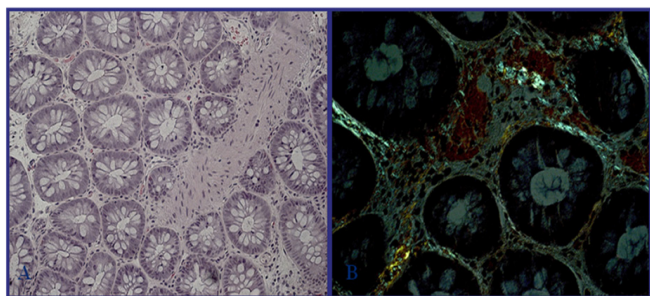


Figura 1

A. Imagen histológica de mucosa intestinal teñida con H-E sin observarse alteraciones. B. Imagen histológica con técnica de Rojo Congo en la que se observa birrefringencia "verde manzana" correspondiente a depósito amiloide en mucosa intestinal.

Acude a urgencias por presentar desde hace 4 meses deposiciones de consistencia líquida en número de 6-7 episodios/día sin productos patológicos acompañado de dolor abdominal, anorexia, astenia y pérdida de unos 13 kg de peso en este período. A la exploración física destacaban importantes signos de desnutrición (IMC 13.4), palidez cutáneo-mucosa y dolor a la palpación en fosa iliaca izquierda. Presentaba anemia microcítica y ligera trombocitosis, importantes datos de desnutrición (Proteínas totales 6.2 g/dl, albúmina 2.6 g/dl, prealbúmina 7 mg/dl) y elevación de reactantes de fase aguda (PCR 4.7 mg/dl, VSG 114 mm/h, orosomucoide 160 mg/dl). El test de lactosa y test de la D-xilosa fueron positivos (D-xilosa en orina 6.7 g) diagnosticándose de intolerancia a la lactosa y de síndrome de malabsorción. En ecografía abdominal se observó leve hepatomegalia con densidad discretamente heterogénea. Endoscopia oral sin alteraciones. La colonoscopia mostró un patrón vascular prominente y mucosa friable. Se tomaron biopsias a nivel de duodeno, sigma y recto. En las muestras duodenales se observó inflamación mixta siendo negativa la técnica de PAS. En las biopsias de colon y recto se observó leve inflamación inespecífica y positividad para Rojo Congo evidenciándose depósito amiloide en mucosa intestinal (Figura 1). Tras los hallazgos ecográficos se realizó como estudio de extensión biopsia hepática en la que se observó amiloide en las paredes de los vasos portales con ausencia de esteatosis y de fibrosis. La paciente fue diagnosticada de síndrome de malabsorción en contexto de amiloidosis gastrointestinal y hepática secundaria a artritis reumatoide. Se inició tratamiento con tocilizumab a dosis de 8 mg/kg cada 4 semanas cediendo la diarrea y disminuyendo de forma importante los reactantes de fase aguda (PCR 0.0 mg/dl, VSG 27 mm/h).

Discusión

La amiloidosis gastrointestinal es una entidad caracterizada por depósito extracelular de material amiloide en mucosa o capas muculares del tubo digestivo. Puede aparecer hasta en el 60% de los pacientes con amiloidosis secundaria, siendo la artritis reumatoide la patología subyacente más frecuente (50% de los casos)¹. Cuando aparece depósito de amiloide en la mucosa gastrointestinal, las localizaciones más frecuentes son: duodeno,

estómago, recto y colon². Las manifestaciones clínicas más frecuentes son náuseas, vómitos, hemorragia digestiva o diarrea secundaria a síndrome de malabsorción³. La afectación hepática puede aparecer tanto en la amiloidosis secundaria (AA) como en la amiloidosis primaria (AL) siendo más frecuente en esta segunda, se suele manifestar con hepatomegalia y su afectación está relacionada con peor pronóstico⁴. Las técnicas de imagen aportan datos inespecíficos como dilataciones intestinales, elevaciones granulares de la mucosa, elevación de pliegues o lesiones polipoideas; por ello es necesario realizar técnicas endoscópicas con toma de muestras para llegar al diagnóstico⁵. Los hallazgos endoscópicos más frecuentes son friabilidad mucosa, aspecto granular, erosiones, ulceraciones incluso lesiones polipoideas. Las biopsias con mayor rentabilidad diagnóstica son a nivel de colon o duodeno. La técnica histológica de Rojo Congo nos permite confirmar de forma definitiva el depósito de amiloide en la mucosa gastrointestinal. El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra IL-6 que tiene una excelente capacidad para suprimir los niveles de amiloide. Existen algunos casos descritos en la literatura en los que se ha utilizado tocilizumab en paciente con cuadro severo de diarrea en contexto de amiloidosis gastrointestinal secundaria a artritis reumatoide o artritis juvenil idiopática. En la gran mayoría los pacientes presentaron mejoría clínica tras el tratamiento y disminución del depósito amiloide tras varios meses de tratamiento⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis: clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi* 1994; 34 (6): 939-946.
- Tada S, Lida M, Iwashita A, Matsui T, Fuchigami T, Yamamoto T, Yao T, Fujishima M. Endoscopic and biopsy findings of the upper digestive tract in patients with amiloidosis. *Gastrointest Endosc* 1990; 36 (1): 10-14.
- Ebert CE, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (3): 776-787.
- Gertz MA, Kyle RA. Hepatic amyloidosis (primary [AL], immunoglobulin light chain): the natural history in 80 patients. *Am J Med* 1988; 85 (1): 73-80.
- Araoz PA, Batts KP, MacCarty RL. Amyloidosis of the alimentary canal: radiologic-pathologic correlation of CT findings. *Abdom imaging* 2000; 25 (1): 38-44.
- Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (9): 2997-3000.

ESTENOSIS DUODENAL POR RECIDIVA DE ADENOCARCINOMA RENAL TRATADA CON ENDOPRÓTESIS

M. Muñoz García-Borrue1, E. Moreno-Rincón1, I. Pérez-Medrano1, Á. González-Galilea1,
A.J. Hervás-Molina1, C. Gálvez-Calderón1, J.M. Gallardo-Valverde2

¹Servicio de Aparato Digestivo. ²Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Resumen

La obstrucción del orificio de salida gástrico de origen maligno se define como la incapacidad del estómago para realizar su vaciamiento debido a una obstrucción mecánica a nivel gástrico distal o a nivel proximal del intestino delgado de naturaleza neoplásica

Presentamos el caso de un paciente que desarrolló una obstrucción duodenal por infiltración tumoral secundaria a una recidiva local de una neoplasia renal, que fue resuelta satisfactoriamente mediante una endoprótesis colocada por vía endoscópica.

Palabras clave: Obstrucción del orificio de salida gástrico, obstrucción duodenal, gastroyeyunostomía, endoprótesis, prótesis autoexpandibles

Abstract

Malignant gastric outlet obstruction is defined as the stomach inability to perform its emptying due to mechanical obstruction by gastric, duodenal or metastatic malignancies.

We report the case of a patient who developed a duodenal obstruction caused by a tumoral infiltration secondary to a local recurrence of a renal neoplasm, satisfactorily solved by a endoprosthesis placed endoscopically.

Key words: Gastric outlet obstruction, duodenal obstruction, gastrojejunostomy, endoprosthesis, self-expandable prosthesis.

Introducción

La obstrucción del orificio de salida gástrico es una complicación tardía pero frecuente en gran variedad de tumores del aparato digestivo. La cirugía ha sido tradicionalmente el tratamiento de elección para lograr la restauración del tránsito. Sin embargo, actualmente la colocación de endoprótesis por vía endoscópica se considera una alternativa con buenos resultados y menor morbi-mortalidad en casos seleccionados, por lo que debe ser una opción a tener en cuenta.

CORRESPONDENCIA

María Muñoz García-Borrue1
Hospital Universitario Reina Sofía, Servicio de Aparato Digestivo.
Avda. Menéndez Pidal s/n. Córdoba.
Teléfono fijo: 609568571
Teléfono móvil: 609568571
mmgb_badajoz@yahoo.es



Figura 1 Endoscopia digestiva alta. Lesión excremente, ulcerada e infiltrativa desde segunda a tercera porción duodenal.



Figura 3 Tránsito gastroduodenal con contraste. Estenosis de unos 5-6cm de longitud de aspecto maligno a nivel de segunda y tercera porción duodenal.

Caso Clínico

Varón de 77 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, hipercolesterolemia, intervenciones quirúrgicas por estrechamiento de canal medular L2-L4, carcinoma epidermoide de cuerda vocal derecha e insuficiencia renal crónica residual secundaria a nefrectomía derecha radical por adenocarcinoma renal de células claras (diagnosticado cinco meses antes de la clínica actual), que acudió al hospital por objetivar su médico de atención primaria anemia en rango transfusional (hemoglobina 5,9 g/dL, hematocrito 18,8%, VCM 88), asociada a clínica de astenia progresiva con dolor abdominal difuso desde hacía una semana. En la exploración física, a nivel abdominal no se detectó la presencia de masas ni visceromegalias, pero sí se objetivó la presencia de heces melánicas en ampolla rectal, por lo que se inició el estudio con una endoscopia digestiva alta (Figura 1), que demostró a nivel de segunda porción duodenal una lesión excremente y ulcerada que ocupaba casi la mitad de la

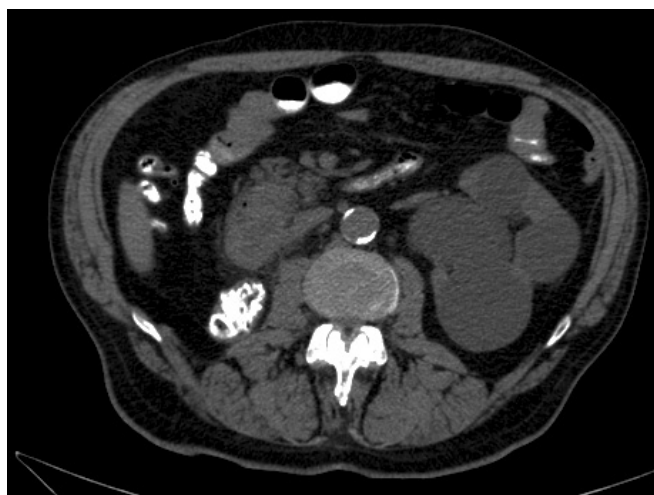


Figura 2 TAC toraco-abdomino-pélvica. Engrosamiento focal de pared posterior de segunda porción duodenal, con disminución del calibre de la luz.

luz, de aspecto infiltrativo, que se extendía hasta la tercera porción duodenal, friable a la toma de biopsias.

Se inició un estudio de extensión a la espera del resultado histológico, con la realización de una TAC toraco-abdomino-pélvica (Figura 2), que objetivó un engrosamiento focal de la pared posterior de la segunda porción duodenal que se extendía hasta tercera porción, con crecimiento intraluminal que provocaba una disminución del calibre de la luz. Los hallazgos eran sugestivos de recidiva o metástasis del tumor renal derecho, pero sin poder descartar que se tratase de un tumor primario duodenal.

Se completó el estudio con un tránsito gastroduodenal con contraste para descartar lesiones obstructivas a otro nivel (Figura 3), y en el que se objetivó una estenosis a nivel de segunda-tercera porción duodenales, de unos 5-6 cm de longitud y aspecto maligno, sin retención de contraste. Por último, un PET que definió una lesión hipermetabólica a ese nivel (SUVmáx 9,37), con alta probabilidad de malignidad, sin más lesiones a otro nivel (Figura 4).

Tras el estudio de extensión, el patrón histológico inmunohistoquímico fue altamente compatible con recidiva o metástasis del carcinoma renal previo. Se presentó el caso en una sesión multidisciplinar con Cirugía General y Oncología, desestimándose inicialmente el tratamiento quirúrgico paliativo dada la ausencia de sintomatología obstructiva y considerándose como mejor opción el tratamiento quimioterápico.

Tras dos meses de evolución con presencia de exteriorizaciones hemorrágicas de forma intermitente y necesidad de transfusiones sanguíneas frecuentes, el paciente ingresó de nuevo, esta vez por clínica compatible con retención gástrica secundaria a obstrucción, con aumento del dolor abdominal y vómitos persistentes, objetivándose en TAC de control (Figura 5) un claro aumento de tamaño de la masa duodenal con respecto a las pruebas previas (hasta 7,5cm de diámetro), con una estenosis de la luz intestinal y una dilatación proximal de duodeno, bulbo y estómago.

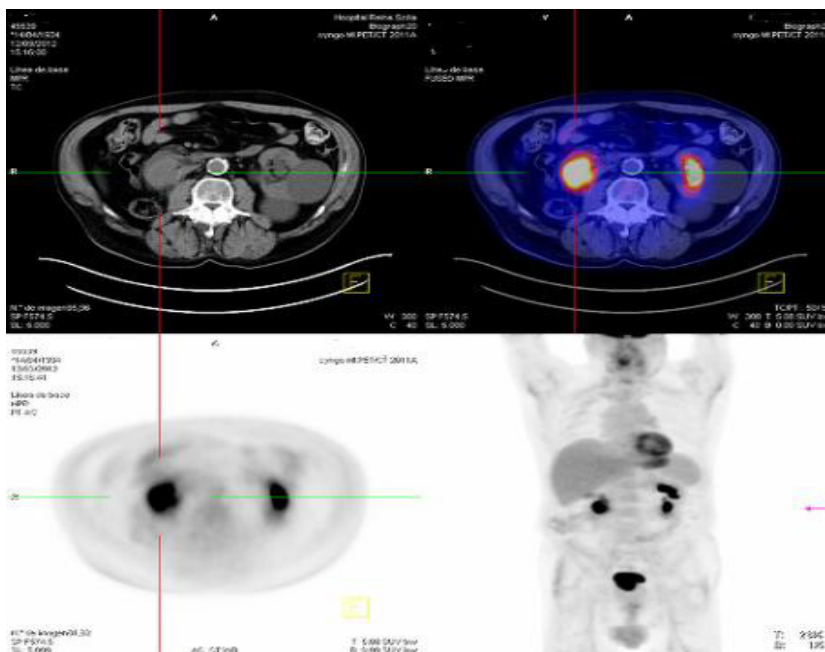
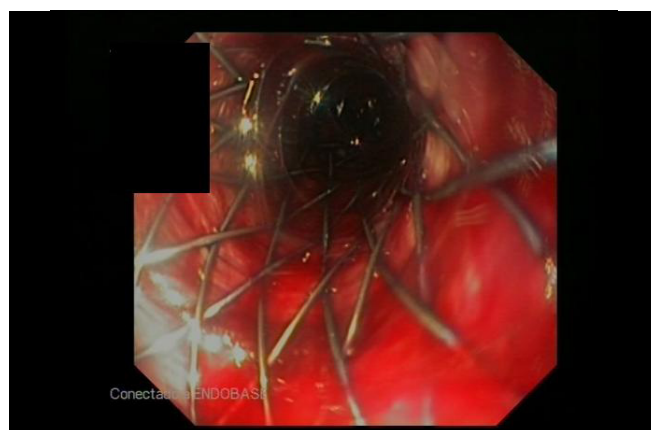


Figura 4 Tomografía por emisión de positrones. Lesión hipermetabólica (SUVmáx 9,37) en segunda-tercera porción duodenal, probablemente maligna.

Dada la progresión de la enfermedad y el mal pronóstico a corto plazo, se decidió evitar una cirugía derivativa y colocar una endoprótesis por vía endoscópica (Figuras 6A, 6B) con intención paliativa. El paciente ha requerido transfusiones sanguíneas periódicas por lo que está recibiendo actualmente tratamiento radioterápico hemostático paliativo.



Figura 5 TAC toraco-abdomino-pélvica de control. Aumento de tamaño de la masa abdominal (hasta 7,5cm de diámetro).



Figuras 6A, 6B Colocación de endoprótesis vía endoscópica.

Discusión

La obstrucción del orificio de salida gástrico es una complicación tardía que se presenta en gran variedad de tumores de distintos órganos (páncreas, estómago, duodeno, ampolla de Vater, colangiocarcinoma y metástasis), siendo el cáncer de páncreas la causa más frecuente; en cambio, su desarrollo por metástasis de adenocarcinoma renal, como en nuestro caso, es muy poco habitual¹. La clínica de estos pacientes se caracteriza por intolerancia oral con náuseas y vómitos incoercibles, dolor abdominal, pérdida de peso, malnutrición y deshidratación;. En el caso de provocar obstrucción biliar, es frecuente que aparezca además ictericia. Estos síntomas se asocian en muchas ocasiones a los de la propia enfermedad avanzada o a los efectos secundarios de la quimioterapia o radioterapia, por lo que es frecuente que esta entidad se infradiagnostique.

Para realizar el diagnóstico, debemos basarnos en una anamnesis completa, examen físico, pruebas de imagen y hallazgos endoscópicos. En las pruebas de imagen como la radiografía de abdomen, se puede observar un aumento de la cámara gástrica con dilatación del duodeno proximal y escasa cantidad de aire en intestino delgado. El tránsito gastrointestinal con bario o contraste hidrosoluble es una prueba muy útil que nos permite conocer la localización y gravedad de la obstrucción. La TAC abdominal también nos muestra un estómago distendido, con duodeno proximal dilatado e ID distal descomprimido, así como la propia lesión causante de la obstrucción. Sin embargo, es la endoscopia la exploración de referencia en el diagnóstico de esta enfermedad, ya que permite una visualización directa de la lesión, conocer su naturaleza, localización y la toma de biopsias.

El objetivo terapéutico principal en estos pacientes es paliar la obstrucción gastroduodenal y restablecer la alimentación oral restaurando la continuidad gastrointestinal. Teniendo en cuenta que las resecciones curativas no son posibles en un alto porcentaje de casos (hasta en el 80-90% de los tumores pancreáticos), es necesario disponer de alternativas terapéuticas paliativas que logren mejorar la calidad de vida del paciente

El tratamiento estándar hasta hace algunos años ha sido la cirugía, tanto abierta como por laparoscopia, pero debido a la alta morbi-mortalidad asociada y a que la gastroyeyunostomía no consigue resultados satisfactorios en pacientes con enfermedad avanzada, se tiende a optar por otras medidas más conservadoras como el uso de prótesis endoscópicas. La efectividad global de la cirugía en los pacientes con obstrucción del orificio de salida gástrico de origen maligno es limitada. La propia agresividad del procedimiento quirúrgico en pacientes con una situación clínica de por sí deteriorada, provoca una lenta recuperación postoperatoria, en la que no es infrecuente el desarrollo de complicaciones derivadas de la intervención. Por otra parte, hasta el 20% de los pacientes sometidos a una gastroyeyunostomía desarrollan un retraso en el vaciamiento gástrico como complicación tardía, que aumenta hasta en un 57% en los pacientes con obstrucción maligna².

Mittal y colaboradores³ realizaron un estudio retrospectivo comparando tres métodos paliativos en pacientes con obstrucción tumoral del vaciamiento gástrico: la gastroyeyunostomía abierta, la gastroyeyunostomía por laparoscopia y el uso de prótesis

endoscópica. Se incluyeron un total de 181 pacientes con síndrome pilórico de etiología maligna, de todos ellos, únicamente a 56 se les realizó gastroyeyunostomía abierta, a 14 gastroyeyunostomía por laparoscopia y a 16 colocación de prótesis endoscópica en píloro. Se compararon teniendo en cuenta el riesgo anestésico (clasificación ASA), edad y nivel de la obstrucción. En el grupo sometido a colocación de prótesis se encontraron estancias hospitalarias más cortas y restitución más rápida de la vía oral. En el grupo de gastroyeyunostomía quirúrgica se encontró un mayor número de complicaciones, la mayoría relacionadas con la cirugía.

Igualmente en la serie de Chandrasegaram y colaboradores² de pacientes con obstrucción neoplásica, la colocación de endoprótesis endoscópica fue superior en términos de menor estancia hospitalaria, rapidez en la restauración de la alimentación oral y reducción de la morbi-mortalidad.

Un algoritmo terapéutico útil en la práctica clínica sería, en los pacientes con tumores potencialmente resecables, realizar la resección quirúrgica; si en el momento de la intervención se descubre que el tumor es irresecable pero está localizado y el paciente presenta un buen estado funcional, la gastroyeyunostomía es probablemente la mejor opción. Por el contrario, si se desestima la cirugía por enfermedad avanzada, patología asociada o deterioro significativo del estado general, la colocación de una endoprótesis parece la opción más idónea. Debe descartarse la existencia de obstrucciones a distintos niveles y de carcinomatosis peritoneal, ya que en estos casos el pronóstico se ensombrece y el paciente puede ser subsidiario de sólo una nutrición enteral o parenteral. El coste económico no debe considerarse como un factor determinante a la hora de decidir sobre el tipo de tratamiento; si bien es cierto que la gastroyeyunostomía tiene un coste total superior a la colocación de endoprótesis, tanto en costes directos como indirectos especialmente por la estancia hospitalaria, la diferencia no es relevante como para condicionar la elección⁴.

Un importante aspecto a considerar antes de decidir el tratamiento paliativo con prótesis es si hay o no compromiso biliar. Cuando en la vía biliar se ha colocado una endoprótesis, las características de ésta son importantes. Si hay una prótesis de plástico, debe ser cambiada por una metálica antes de la colocación de la prótesis gastroduodenal⁵. En el caso de que exista compromiso biliar y gastroduodenal simultáneamente, primero se coloca la prótesis biliar y luego la gastroduodenal. Si no hay obstrucción biliar en el momento de colocar la prótesis gastroduodenal, se podría poner de manera profiláctica una prótesis biliar metálica.

La efectividad de la endoprótesis, en términos de tasa de complicaciones y permeabilidad, depende de la elección del tipo de prótesis. La migración, perforación y el crecimiento intraluminal tumoral son factores determinantes en el resultado del procedimiento endoscópico. En los últimos años se han creado prótesis de diversos materiales y tamaños; las prótesis cubiertas presentan una alta tasa de migración, y las no cubiertas se obstruyen con más frecuencia. Independientemente del tipo de prótesis enterales, el principio básico para tomar la decisión de colocarlas consiste en evaluar en forma individualizada al paciente y las características de la estenosis.

Las complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento terapéutico endoscópico son poco frecuentes (5-7%) y pueden ser la hemorragia, la perforación, la migración temprana o la disfunción de la prótesis⁵. En el caso de migración o disfunción de la prótesis, se puede manejar endoscópicamente removiendo la prótesis y colocando otra. Las complicaciones tardías ocurren en menos del 20% de los casos. Las más frecuentes son la migración de la endoprótesis y la obstrucción por crecimiento tumoral o por alimentos. El manejo endoscópico puede realizarse mediante la colocación adicional de otra prótesis⁵.

Gracias al desarrollo de la técnica endoscópica y de los materiales protésicos, el uso de endoprótesis colocadas por vía endoscópica debe considerarse de elección como tratamiento paliativo de pacientes con obstrucción del orificio de salida gástrico no candidatos a cirugía resectiva como fue nuestro caso. Globalmente el tratamiento endoscópico puede considerarse más coste-efectivo que la gastroyeyunostomía, con menor estancia hospitalaria y morbi-mortalidad más reducida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brimhall, B; Douglas, GA. Enteral stents for malignant gastric outlet obstruction. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am*. 2011; 21(3): 389-403.
2. Chandrasegaram, MD; Eslick, GD; Mansfield, CO; Liem, H; Richardson, M; Sulman, A; et al. Endoscopic stenting versus operative gastrojejunostomy for malignant gastric outlet obstruction. *Surgical Endoscopy*. 2012; 26: 323-329.
3. Mittal A, Windsor J. et al. Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. *Br J Surg*. 2004; 91: 205-9.
4. Moura, EG; Ferreira, FC; Cheng, S; Moura, DT; Sakai, P. Duodenal stenting for malignant gastric outlet obstruction: prospective study. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(9): 938-943.
5. Castaño Llano, R. Técnicas en stents gastrointestinales endoscópicos: cómo, cuándo, manejo de complicaciones, selección del stent y costos. *Rev Col Gastroenterol* 2012; 27(1): 32-44

TERAPÉUTICA ENDOSCÓPICA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE BOUVERET

V. Martos-Ruiz, J.G. Martínez-Cara, P. De La Torre-Rubio, M. López de Hierro-Ruiz, E. Redondo-Cerezo

Unidad de Endoscopia Digestiva. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Resumen

El Síndrome de Bouveret es una complicación rara de la colelitiasis que ocurre cuando una litiasis biliar pasa a través de una fístula colecistoduodenal o colédocoduodenal (bilioentérica) y obstruye la luz pilórica o duodenal, causando obstrucción de la salida gástrica. Suele aparecer en personas de edad avanzada, y los síntomas son inespecíficos en la mayoría de los casos (dolor abdominal, ictericia, vómitos). Para su diagnóstico las pruebas de imagen con mayor precisión son la ecografía y la TAC abdominal. La endoscopia digestiva alta permite tanto la visualización de la litiasis, como su eventual extracción (mediante litotricia mecánica, electrohidráulica o con láser) en algunos casos, evitando o al menos postponiendo la cirugía. Presentamos el caso de una paciente de 84 años, que ingresa por cuadro de obstrucción de la salida gástrica, confirmándose su etiología litiásica (Síndrome de Bouveret) por ecografía y TAC abdominal. Como primera opción terapéutica planteamos la endoscopia digestiva alta, que permitió realizar litotricia mecánica con cesta de Dormia, resolviendo la obstrucción de la luz duodenal de forma exitosa.

Palabras clave: Síndrome de Bouveret, íleo biliar, fístula bilioentérica, obstrucción de la salida gástrica, litotricia mecánica endoscópica.

Abstract

Bouveret syndrome is a rare complication of cholelithiasis that occurs when gallstones pass through a choleduodenal or cholecystoduodenal fistula (biliary-enteric fistula) and blocks the pyloric or the duodenal lumen, causing gastric outlet obstruction. It usually occurs in older people, and symptoms are nonspecific in most cases (abdominal pain, jaundice, vomiting). For its diagnosis, the most accurate imaging tests are ultrasounds and abdominal CT scans. Upper gastrointestinal endoscopy allows both the visualization of stones, and their eventual removal (through mechanical lithotripsy, electrohydraulic means or laser) in some cases, preventing or at least postponing surgery. We report the case of a 84 year-old woman, admitted to the hospital with symptoms of gastric outlet obstruction, confirming its gallstone etiology (Bouveret Syndrome) by abdominal ultrasound and CT scan. Our first therapeutic option was an upper gastrointestinal endoscopy, which allowed to perform a mechanical lithotripsy with Dormia basket, solving the duodenal lumen obstruction successfully.

Key words: Bouveret syndrome, gallstone ileus, biliary-enteric fistula, gastric outlet obstruction, endoscopic mechanical lithotripsy.

CORRESPONDENCIA

Virgilio Martos Ruiz
Servicio Aparato Digestivo
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Avenida de las Fuerzas Armadas, 2.
18014 Granada
vmartosr@hotmail.com

Introducción

El Síndrome de Bouveret (SB), descrito por primera vez en 1986¹, es una entidad poco frecuente, caracterizada por la impactación de una gran coledocistiasis en canal pilórico o duodeno, tras formación de una fístula entre tracto biliar y antro o duodeno, ocurriendo obstrucción duodenal sólo en el 15% de casos. Habitualmente se presenta en pacientes mayores de 60 años con síntomas iniciales inespecíficos^{2, 3}. Para su diagnóstico es necesario, por lo general, la realización de alguna prueba de imagen, fundamentalmente ecografía o TAC abdominal^{4, 5}. El tratamiento clásico es la cirugía convencional, con objeto de extraer la litiasis, reparar el trayecto fistuloso, y realizar una eventual colecistectomía, pudiéndose realizar estas 3 intervenciones si el paciente está estable⁶⁻⁸. Con objeto de minimizar las complicaciones quirúrgicas, y dada la mala situación clínica que suelen presentar estos pacientes, la endoscopia resulta una opción atractiva en este contexto⁹⁻¹². Las opciones terapéuticas vía endoscópica incluyen litotricia electrohidráulica, mediante láser, o mecánica, siendo esta última modalidad la que empleamos en nuestra paciente, permitiendo resolver el cuadro de obstrucción de la salida gástrica sin necesidad de cirugía.

Caso Clínico

Se trata de una paciente de 84 años con antecedentes personales de asma, gonartrosis, osteoporosis. Acude a urgencias cuadro de 15 días de evolución consistente en vómitos con intolerancia oral, dolor abdominal difuso y distensión abdominal. Refiere pérdida de apetito y peso en los últimos meses. No deposiciones desde 4 días antes, con emisión de gases fecales. Niega fiebre u otra sintomatología de interés.

A la exploración física destaca deshidratación cutánea y leve ictericia conjuntival. El abdomen era globuloso, blando, depresible, timpánico, sensible a la palpación de forma difusa, sin signos de peritonismo, palpándose reborde liso a nivel de epigastrio; ruidos intestinales disminuidos, no bazuqueo gástrico.

Resultados de analítica al ingreso: leucocitos 14490 / ml, (88% polimorfonucleares), glucosa 172 mg/dL, BT 2 mg/dL, BD 1.2 mg/dL, GGT 297 UI/mL, FA 228 UI/mL. Coagulación: Actividad de protrombina 91%, TTPa normal. Gasometría venosa: pH 7.53, lactato 3 mmol/mL.

En placa simple de abdomen se aprecia distensión de cámara gástrica.

Se realiza endoscopia digestiva alta, que muestra abundante cantidad de contenido líquido y semisólido en cámara gástrica, compatible con estómago de retención (exploración no completada).

En Ecografía-TAC abdominal se detectan las siguientes alteraciones: dilatación arrosariada de vía biliar intrahepática, con estenosis segmentarias que afectan a radicales del segmento III y del segmento V. Engrosamiento parietal en la confluencia de los conductos hepáticos principales que se extiende hacia hepático

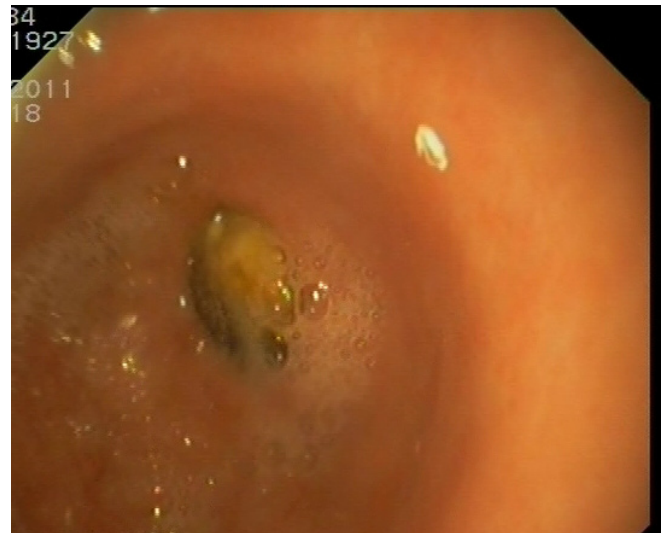


Figura 1

Litiasis en bulbo duodenal, protuyendo a través de canal pilórico.

con una longitud aproximada de 2.7 cm, en donde no se reconoce luz biliar. Distal a la misma se aprecia colédoco con diámetro de 8.3 mm ocupado distalmente por litiasis de 8 mm. Asimismo se objetiva vesícula biliar, reconocida con dificultad, con engrosamiento circunferencial de su pared. Moderada dilatación gástrica, que en región antropilórica presenta una imagen hiperecogénica con sombra acústica posterior, compatible con litiasis de 2.8 cm. Pequeños nódulos peritoneales en vecindad sugerentes de implantes/adenopatías. No existe líquido peritoneal. En conclusión,



Figura 2

Litotricia intragástrica. Fragmentación de litiasis en cavidad gástrica, con litotriptor mecánico (cesta de Dormia).

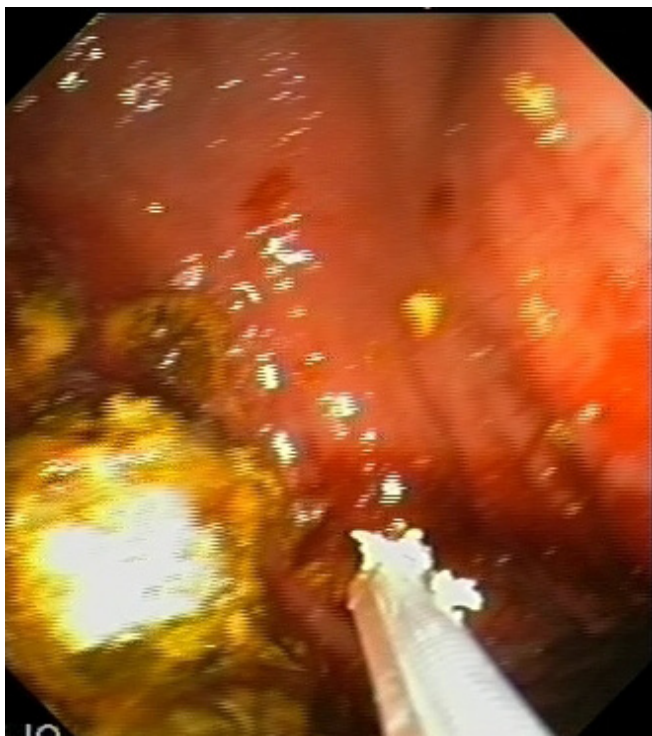


Figura 3

Fragmentación de litiasis en cavidad gástrica.

existe obstrucción a la salida gástrica, de etiología litíásica (Síndrome de Bouveret), engrosamiento parietal de hepático común y confluencia con dilatación biliar irregular compatible con neoplasia, y colédocolitiasis distal.

Dados los hallazgos de ecografía y TAC abdominales, se procede a realizar 2ª endoscopia digestiva alta, con objeto de resolver obstrucción de la salida gástrica. Éstos son los hallazgos de la misma: Esófago normal. Estómago: normal. A través de píloro se objetiva imagen compatible con litiasis de gran tamaño (Figura 1). Atrapamos la litiasis con cesta de Roth, pero no conseguimos pasarla, debido a su tamaño (3 cm), por boca de Killian. Finalmente decidimos movilizar la litiasis a estómago y fragmentarla con litotriptor mecánico (cesta de Dormia), extrayéndola con cesta de Roth. (Figuras 2, 3). Duodeno: Bulbo normal; primera rodilla muy deformada, friable, con mucosa muy irregular y sangrado babeante al intentar pasar con endoscopio terapéutico (sugerente de fístula). No continuamos exploración en esta zona para evitar complicaciones. Diagnóstico endoscópico: litiasis en bulbo duodenal de gran tamaño (3cms); fragmentación de litiasis con litotriptor mecánico (cesta de Dormia); probable fístula colecisto-duodenal o cole-duodenal, posible síndrome de Bouveret.

Discusión

El SB constituye sólo el 3% de los pacientes con íleo biliar¹³. A pesar de que 43% a 64% de los enfermos tiene antecedentes de cólicos billares, ictericia o colecistitis aguda reciente, también

puede ser la primera manifestación de la colelitiasis, tal como se observó en nuestra paciente^{2, 14}. El dolor abdominal es frecuente, generalmente se ubica en el epigastrio o en el hipocondrio derecho y su intensidad no se correlaciona con las alteraciones anatómicas subyacentes, hecho también observado en nuestra paciente. Menos frecuente es la hemorragia digestiva secundaria a erosión duodenal, la expulsión de un cálculo biliar durante un vómito o la presencia de lesiones esofágicas asociadas a emesis intensa^{15, 16}.

En cuanto a las pruebas complementarias, la analítica puede mostrar leucocitosis, alteraciones hidroelectrolíticas, ácido-base y de la función renal^{2, 17}. La magnitud de ellas dependerá de las enfermedades asociadas, el grado de respuesta inflamatoria y de los mecanismos compensatorios de cada individuo. Con menor frecuencia puede haber alteraciones de las pruebas hepáticas como se observó en nuestra paciente y, en ocasiones, elevación de la amilasa plasmática.

La radiografía de abdomen simple es poco útil en el diagnóstico del SB, porque la mayoría de las veces muestra signos inespecíficos y sólo en 10% a 35% de los enfermos se puede observar la tríada de Rigler (signos de obstrucción intestinal, neumobilia y cálculo en posición inhabitual), aunque en nuestro caso se apreciaba distensión de la cámara gástrica que orientó hacia el diagnóstico de obstrucción de la salida gástrica¹⁸. La ecografía también presenta limitaciones que están determinadas por las alteraciones anatómicas, la distensión intestinal y el aire o el colapso de la vesícula.

La tomografía computarizada sugiere el diagnóstico en 75% de los casos, ya que puede visualizar mejor los elementos de la tríada de Rigler, permitiendo un diagnóstico definitivo en nuestra paciente. Sin embargo, en 15% a 25% de los enfermos estudiados con tomografía computarizada no es posible observar el cálculo^{4, 5, 19}. En estos pacientes o en aquellos con emesis intensa y mala ingesta del medio de contraste oral, la colangiopancreatografía por resonancia magnética podría tener un papel en el diagnóstico, porque permitiría observar con mayor precisión la anatomía, sin requerir contraste oral⁵. Sin embargo hay que considerar su costo y la limitada disponibilidad en algunos hospitales.

El tratamiento clásico es la cirugía convencional, con objeto de extraer la litiasis, reparar el trayecto fistuloso, y realizar una eventual colecistectomía, pudiéndose realizar estas 3 intervenciones si el paciente está estable^{3, 6-8}. Sin embargo en el contexto general de un íleo biliar se ha descrito que esta podría aumentar la morbilidad y mortalidad, siendo preferible diferir estos procedimientos para un segundo tiempo quirúrgico^{20, 21}. Esto debe ser analizado caso a caso después de evaluar los riesgos operatorios y las expectativas de vida del enfermo. La enterotomía puede ser una gastrotomía, piloromiotomía, piloroduodenotomía, o duodenotomía dependiendo de la localización de la fístula [6-8]. En algunos casos, se consigue el cierre espontáneo de la fístula sin intervención quirúrgica, aunque en otros ésta continúa activa a los 3 meses de seguimiento¹⁷.

Con objeto de minimizar las complicaciones quirúrgicas, y dada la mala situación clínica que suelen presentar estos pacientes, la endoscopia resulta una opción atractiva en este contexto. Existen muy pocos casos descritos en la literatura médica en los que se ha

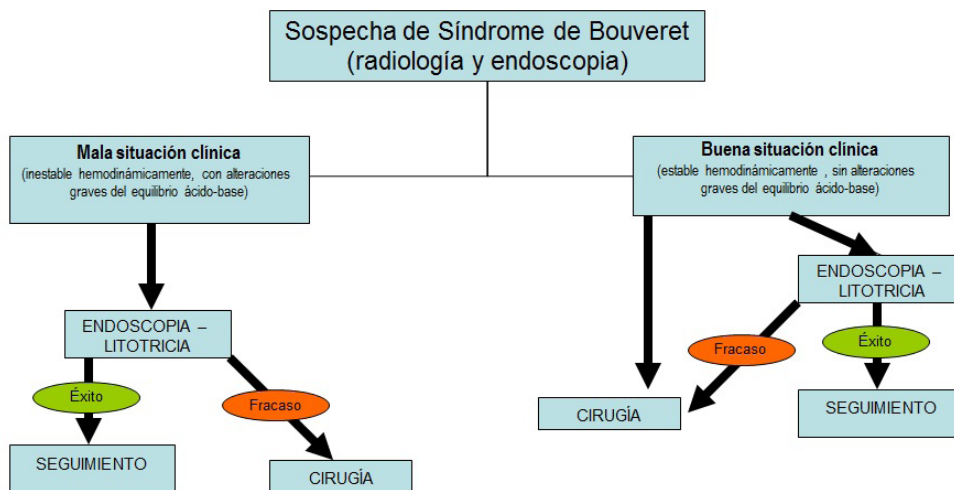


Fig 1. Algoritmo para el manejo del paciente con Síndrome de Bouveret. Adaptado de Buchs et al [21].

Figura 4 ALGORITMO TERAPÉUTICO DE BOUVERET. Algoritmo para el manejo de paciente con Síndrome de Bouveret.

resuelto sólo por vía endoscópica, mediante litotricia mecánica, como en nuestro caso, o bien con láser⁹⁻¹²; asimismo, se han comunicado algunos trabajos en los que se combina la endoscopia y la litotricia extracorpórea²². En este sentido, se ha propuesto un posible algoritmo terapéutico del SB (Figura 4) según el cual la elección entre los procedimientos de extracción endoscópicos frente a la cirugía urgente dependerá del tamaño de la litiasis, la disponibilidad de las distintas técnicas endoscópicas según el centro, el estado hemodinámico del paciente y de la experiencia personal del endoscopista^{23, 24}. En nuestro caso, pudimos extraer la litiasis de forma exitosa exclusivamente con el uso de litotricia mecánica endoscópica, sin complicaciones inmediatas derivadas de la técnica, pudiendo postponer la cirugía, la cual no fue posible desafortunadamente, debido al desarrollo de colangitis con sepsis grave y fallecimiento de la paciente.

En conclusión podemos decir que, si bien es una situación muy poco frecuente, el Síndrome de Bouveret debe ser considerado en pacientes con historia de colecistitis crónica/colelitiasis que presenten dolor abdominal, vómitos o hematemesis. La endoscopia raramente es terapéutica, requiriéndose cirugía hasta en un 90% de ellos, tanto para eliminar la litiasis como para reparar el tracto fistuloso, con eventual colecistectomía. Se ha comunicado algún caso de tratamiento endoscópico usando litotricia tanto extra como intracorpórea (láser, electrohidráulica, y mecánica). La terapéutica endoscópica mediante fragmentación mecánica de la litiasis es una opción válida en casos como el descrito, pudiendo sustituir a la cirugía como tratamiento de primera línea en determinados pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bouveret L. Stenose du pylore adhérent á la vesicule. Rev Med (Paris) 1896; 16:1-16.
- 2.- Clavien P, Richon J, Burgan S. Gallstone ileus. Br J Surg 1990; 77: 737-42.
- 3.- Palomeque Jiménez A, Calzado Baeza S, Reyes Moreno M. Una forma infrecuente de íleo biliar: síndrome de Bouveret. Rev Esp Enferm Dig 2012; 104 (6): 324-325.
- 4.- Pickhardt P, Bhalla S, Balfe D. Acquired gastrointestinal fistulas: classification, etiologies, and imaging evaluation. Radiology 2002; 224: 1123-7.
- 5.- Pickhardt P, Friedland J, Hruza D, Fisher A. CT, MR cholangiopancreatography, and endoscopy findings in Bouveret's syndrome. AJR 2003; 180: 1033-5.
- 6.- Barranco B, Eloubeidi MA, Canakis J, et al. Bouveret's syndrome. Gastrointest Endosc 2002;56:736.
- 7.- Chilovi F, Farris P, Heinrich P. Bouveret's syndrome. Gastrointest Endosc 2002;56:112.
- 8.- Erlandson MD, Kim AW, Richter HM, Myers JA. Roux-en-Y Duodenojejunostomy in the Treatment of Bouveret Syndrome. South Med J. 2009 Sep;102(9):963-5.
- 9.- López Roses L, Toscazo J, Iñiguez F, Santos E, Pérez Carnero A. Successful endoscopic therapy in a case of Bouveret's syndrome. Rev Esp Enferm Dig 1994; 85: 483-5.

- 10.- Schweiger F, Zinder R. Duodenal obstruction by a gallstone (Bouveret's syndrome) managed by endoscopic stone extraction: a case report and review. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 493-6.
- 11.- Alsolaiman MM, Reitz C, Nawras AT, Rodgers JB, Maliakkal BJ. Bouveret's syndrome complicated by distal gallstone ileus after laser lithotripsy using Holmium: YAG laser. *BMC Gastroenterol* 2002; 2: 15.
- 12.- Maiss J, Hochberger J, Muehldorfer S, Keymling J, Hahn EG, Schneider HT. Successful treatment of Bouveret's syndrome by endoscopic laser lithotripsy. *Endoscopy* 1999; 31: S4-S5.
- 13.- Lobo DN, Joblin JC, Balfour TW. Gallstone ileus: diagnostic pitfalls and therapeutic successes. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30: 72-6.
- 14.- Kasahara Y, Umemura H, Shiraha S, Kuyama T, Sakata K, Kubota H. Gallstone ileus: Review of 112 patients in the Japanese literature. *Am J Surg* 1980; 140: 437-40.
- 15.- Heinrich D, Meier J, Wehrli H, Bühler H. Upper gastrointestinal haemorrhage preceding development of Bouveret's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993; 5: 777-80.
- 16.- Shalowitz J. Gallstone emesis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 334-6.
- 17.- Langhorst J, Schumacher B, Deselaers T, Neuhaus H. Successful endoscopic therapy of a gastric outlet obstruction due to a gallstone with intracorporeal laser lithotripsy: a case of Bouveret's syndrome. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 209-13.
- 18.- Shalowitz J. Gallstone emesis. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 334-6.
- 19.- Ariche A, Czeiger D, Gortzak Y, Shared G, Shelef I, Levy I. Gastric outlet obstruction by gallstone: Bouveret Syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 781-3.
- 20.- Rodríguez-San Juan J, Casado F, Fernández M, Morales J, Naranjo A. Cholecystectomy and fistula closure versus enterolithotomy alone in gallstone ileus. *Br J Surg* 1997; 84: 634-7.
- 21.- Liew V, Layani L, Speakman D. Bouveret's Syndrome in Melbourne. *ANZ J Surg* 2002; 72: 161-3.
- 22.- Ondrejka P. Bouveret's syndrome treated by a combination of extracorporeal shock-wave lithotripsy (ESWL) and surgical intervention. *Endoscopy* 1999; 31: 834.
- 23.- Buchs NC, Azagury D, Chilcott M, Nguyen-Tang T, Dumonceau JM, Morel P. Bouveret's syndrome: management and strategy of a rare of gastric outlet obstruction. *Digestion*. 2007;75: 17-9.
- 24.- Crespo Pérez L, Angueira Lapeña T, Defarges Pons V, Foruny Olcina JR, Cano Ruiz A, Benita León V, González Martín JA, Boixeda de Miquel D, Milicua Salameo JM. A rare cause of gastric outlet obstruction: Bouveret's syndrome. *Gastroenterol Hepatol*. 2008 Dec; 31(10):646-51.

HAMARTOMA ESPLÉNICO

L. Tallón-Aguilar, R. Jurado-Marchena, A. Tejada-Gómez, J.A. Lucero-Santamaría, R. Balongo-García, P. Naranjo-Rodríguez

Servicio de Cirugía. Hospital Infanta Elena. Huelva.

Resumen

El hamartoma esplénico es un tumor raro y benigno que aparece por la existencia de tejido aberrante o desorganizado en la estructura del bazo. Desde su descripción por Rokitansky en 1861 sólo se han descrito en la literatura unos 140 casos.

Presentamos el caso de una mujer de 72 años que es diagnosticada de neoplásica esplénica a raíz de acudir a Urgencias por cuadro de dolor abdominal. Tras distintas pruebas de imagen donde se objetiva tumoración esplénica sospechosa de malignidad, se decide realización de esplenectomía programada, siendo el estudio histológico el que evidencia la existencia del hamartoma esplénico.

El hamartoma esplénico es una patología muy infrecuente y con un diagnóstico pre-quirúrgico difícil ya que en la mayoría de los casos se presenta de forma asintomática.

Palabras clave: bazo, tumores esplénicos, hamartoma.

CORRESPONDENCIA

Luis Tallon Aguilar
c/ Asunción 26 2ªA, 41011 Sevilla
Teléfono fijo: 954273515
Teléfono móvil: 653393951

ltallona@hotmail.com

Abstract

Background: splenic hamartoma is a rare, benign tumor that appears for the existence of aberrant or disorganized tissue in the structure of the spleen. Since first described by Rokitansky in 1861, only 140 cases have been described in medical literature.

Clinical case: we report the case of a 72 year old woman diagnosed with splenic neoplasm after being admitted to the Emergency Services for abdominal pain. Splenic tumors suspicious for malignancy could be observed after various imaging tests and it was decided that the patient underwent a splenectomy. Histology evidenced the existence of a splenic hamartoma.

Conclusions: splenic hamartoma is an uncommon pathology and preoperative diagnosis is difficult because in most cases it is asymptomatic.

Key words: spleen, splenic tumors, hamartoma.

Introducción

El hamartoma esplénico, esplenoma, esplenoadenoma o hiperplasia nodular del bazo, es un tumor raro y benigno. Surge como consecuencia de la existencia de un tejido aberrante o desorganizado en la estructura del bazo¹.

Fue descrito por primera vez por Rokitsky en 1861 y desde entonces se han reportado unos 140 casos en la literatura². Su incidencia en autopsias oscila entre el 0.024 y el 13%³.

Caso Clínico

Mujer de 72 años que acude a Urgencias por cuadro de dolor abdominal de 4 días de evolución a nivel de flanco y fosa iliaca derecha, que se acompaña de náuseas, vómitos, estreñimiento y fiebre de 38.5° C. Entre sus antecedentes personales destacan hipertensión arterial y osteoartritis, así como episodios frecuentes de epistaxis. Su tratamiento habitual domiciliario es enalapril y furosemida. A la exploración, presenta dolor a la palpación de flanco y fosa iliaca derecha, sin defensa ni irritación peritoneal. En el hemograma destaca una ligera anemia (11.8 gr/dl de hemoglobina) y una plaquetopenia moderada (88,000 plaquetas); en la bioquímica sanguínea una creatinina de 1.58 mgr/dl, urea 122 mgr/dl y proteína C reactiva de 30'8 mgr/dl. Marcadores tumorales negativos. Se realiza ecografía abdominal (Figura 1) donde se aprecia bazo en límites superiores de normalidad con una masa redondeada en su polo superior de 7 x 7'2 cm, sospechosa de malignidad (linfoma, metástasis). Se complementa el estudio con una tomografía (Figura 2), objetivándose una masa esplénica de 8 cm de eje máximo, isodensa con respecto al resto del parénquima y áreas focales que corresponden a zonas de necrosis o isquemia. Se realizan endoscopia oral y colonoscopia, ambas sin hallazgos de interés, con el objetivo de descartar un tumor primario del tracto digestivo. Con la sospecha de proceso linfoproliferativo, se decide la realización de una esplenectomía programada laparotómica, que se lleva a cabo sin incidencias. El análisis histológico de la pieza quirúrgica evidencia la existencia de un área nodular bien delimitada de consistencia blanda que mide 7 x 5 cm compatible con hamartoma esplénico.

Discusión

Los hamartomas esplénicos ocurren con mayor frecuencia en pacientes adultos, sólo el 14'3% de los mismos aparecen en edad pediátrica⁴. Aunque lo más habitual es que se trate de lesiones asintomáticas, siendo detectadas como hallazgo causal en el contexto una intervención quirúrgica o una prueba de imagen, las lesiones más grandes pueden ser sintomáticas, produciendo esplenomegalia, dolor abdominal, ruptura esplénica o síntomas hematológicos como anemia o trombocitopenia⁵. En mujeres se presentan en edades más avanzadas y con un mayor tamaño, siendo por tanto más sintomáticas, lo que sugiere una probable relación con factores hormonales⁶. En nuestro caso, a pesar de que la paciente presentaba todos los síntomas característicos de esta patología como son los síntomas hematológicos (pancitopenia), nefrológicos (alteración de la función renal) y la existencia de molestias y/o dolor abdominal, el diagnóstico fue casual durante el estudio histológico postquirúrgico.

Su patogénesis es muy variada incluyendo la malformación congénita de la pulpa roja del bazo, la neoplasia o la lesión reactiva tras un traumatismo abdominal⁷.

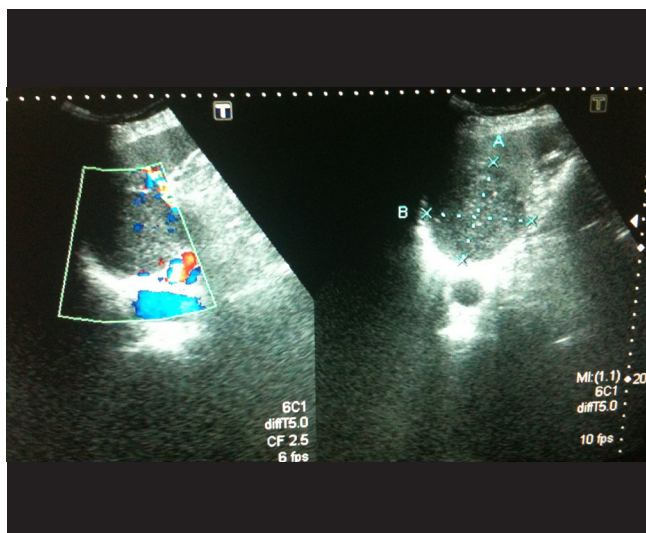


Figura 1

Imagen de la ecografía abdominal donde se objetiva la lesión esplénica.

Aunque el diagnóstico es puramente histológico, con el avance actual de los métodos diagnósticos se puede establecer una alta sospecha pre-quirúrgica, a pesar de que los hallazgos radiológicos son inespecíficos. La ecografía sigue siendo la prueba de imagen más sensible para su estudio⁸. Su principal diagnóstico diferencial se establece con los hemangiomas, siendo muchas veces muy difíciles de diferenciar ya que el hamartoma puede incluir zonas focales que recuerdan a hemangiomas esclerosos⁹.

Si consiguiéramos un diagnóstico pre-quirúrgico del hamartoma podríamos evitar la realización de una esplenectomía, reservándose la misma para aquellos casos de diagnóstico incierto o de marcado grado de citopenia o esplenomegalia. Incluso en muchos de estos casos una esplenectomía parcial podría ser suficiente para solventar el problema¹⁰.



Figura 2

Imagen tomográfica del hamartoma en el polo superior del bazo.

Tradicionalmente la esplenectomía se ha realizado a través de una laparotomía media generosa o de una incisión subcostal izquierda, existiendo muy pocos casos (3) publicados de abordaje laparoscópico para el hamartoma esplénico¹¹.

11. Delaitre B, Maignien B. Splenectomy by the laparoscopic approach. Report of a case. *Presse Med* 1991; 20(44): 2263.

Conclusiones

El hamartoma esplénico es una patología muy infrecuente y con un diagnóstico pre-quirúrgico difícil ya que en la mayoría de los casos se presenta de forma asintomática.

La gran mayoría de casos se objetiva como hallazgo casual en pruebas de imagen rutinarias o en análisis histológicos de esplenectomías. El diagnóstico prequirúrgico nos permitiría poder evitar la esplenectomía o limitarla a una parcial.

El abordaje laparoscópico de esta patología es anecdótico en la literatura.

BIBLIOGRAFÍA

1. Silverman ML, Livoisi VA. Splenic Hamartoma. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 224 – 229.
2. Tsitouridis I, Michaelides M, Tsitouridis K, Davidis I, Efsatriou I. Symptomatic splenoma (hamartoma) of the spleen. A case report. *Hippokratia* 2010; 14(1): 54 – 56.
3. LamKY, Yip KH, Peh WCG. Splenic vascular lesions: unusual features and a review of the literature. *Aust N J Surg* 1999; 69(6): 422 – 425.
4. Hayes TC, Britton HA, Mewborne EB, Troyer DA, Saldivar VA, Ratner IA. Symptomatic splenic hamartoma: case report and literature review. *Pediatrics* 1998; 101(5): E10
5. Sankar S, Thanka J, Jagdishchandrabose S, Rajendran S. Splenic hamartoma: A rare vascular space occupying lesion of the Spleen. *Indian J Pathol Microbiol* 2011; 54(1): 223 – 225.
6. Jia HB, Li YP, Han DE, Liu Y, Zhang B, Wu DQ, et al. Splenic hamartoma: case report and review of literature. *Chin Med J* 2006; 119(16): 1403 – 1408.
7. Lee H, Maeda K. Hamartoma of the spleen. *Arch Pathol Lab Med* 2009; 133(1): 147 – 151.
8. Zissin R, Lisher M, Rathaus V. Case report: unusual presentation of splenic hamartoma: computed tomography and ultrasonic findings. *Clin Radiol* 1992; 45(6): 410 – 411.
9. Wamke RA, Weiss LM; Chan JKC, Cleary MI, Dorfman RF. Tumors of the Lymph Nodes and Spleen, *Atlas of Tumor Pathology; Third Series, Fascicle 14*. Washington D.C: AFIP, 1995 p. 154 – 506.
10. Shah P, Robbani I, KhanAB, Shah OJ. Symptomatic splenoma in a child. *Ann Saudi Med* 2009; 29(3): 236 – 238.

DISPEPSIA “SIN SIGNOS DE ALARMA” COMO PRESENTACIÓN INICIAL DE LEIOMIOSARCOMA MULTICÉNTRICO

C. Duarte-Chang¹, A. Cedeño-Zambrano¹, F. Argüelles-Arias¹, C. del Prado-Alba², F. Pellicer- Bautista¹, A. Caunedo-Álvarez¹

¹Aparato Digestivo. ²Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

El leiomioma es una de las neoplasias más comunes de tejidos blandos, que usualmente se localizan en tejidos profundos que contengan músculo liso. Forman parte del grupo de neoplasias de origen mesenquimal, que a diferencia de los GISTs, su incidencia es más baja y no presentan positividad para el marcador inmunohistoquímico c-Kit (CD117)¹.

El diagnóstico se intuye tras la evidencia de una masa de aspecto submucoso en la endoscopia, con mucosa superficial de aspecto normal, con márgenes lisos, y que en algunos casos puede presentar una ulceración central.

Presentamos el caso inusual de una mujer de 50 años con clínica de dispepsia de un mes de evolución, sin signos de alarma, a la que se le solicitó una endoscopia digestiva alta, que reveló en curvatura mayor, una lesión exofítica, de unos 2 cm, de aspecto submucoso al igual que otra de menor tamaño situada en antro. La histología junto con la inmunohistoquímica, reveló que ambas lesiones eran de origen mesenquimal, compatibles

con leiomioma. Tras estudios de extensión se observaron metástasis a distancia y regionales.

Palabras clave: leiomioma, neoplasia de tejido blando, neoplasia gástrica, metástasis.

Abstract

Leiomyosarcoma is one of the most common soft tissue neoplasms usually located in deep tissue containing smooth muscle. They are part of the group of neoplasms of mesenchymal origin, that unlike GISTs, have a lower incidence and show no positivity for the immunohistochemical marker c-Kit (CD117)¹.

The diagnosis becomes clear after evidence of a submucosal-like mass is observed by endoscopy, with normal mucosa surface appearance, with smooth margins, and in some cases it can have a central ulceration.

We present the unusual case of a 50 year old woman with symptoms of dyspepsia of one month duration, with no warning signs, that underwent an upper gastrointestinal endoscopy, revealing an about 2 cm long exophytic lesion of submucosal aspect in the greater curvature, as well as another smaller lesion located in the antrum. Histology and immunohistochemical analysis revealed

CORRESPONDENCIA

Calixto Duarte Chang

Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena.

Avenida Doctor Fedriani s/n. Sevilla.

Teléfono fijo: +34955008801

calixtoduarte@gmail.com

that both lesions were of mesenchymal origin and consistent with leiomyosarcoma. After extension studies regional and distant metastases could be observed.

Key words: Leiomyosarcoma, soft tissue neoplasm, gastric neoplasm, metastasis.

Introducción

El leiomiomasarcoma es una de las neoplasias más comunes de tejidos blandos, que usualmente se localizan en tejidos profundos que contengan músculo liso.

La mayoría de los tumores de tejidos blandos que nacen en el estómago son los tumores del estroma gastrointestinal, conocidos como GISTs, seguido de los leiomiomas y leiomiomasarcomas.

Usualmente, nacen en la capa muscular propia con un crecimiento extraluminal o intraluminal, con un tamaño que puede variar entre pocos milímetros hasta medir más de diez centímetros.

Histológicamente, presentan células fusiformes, células gigantes multinucleadas, con abundante citoplasma, con atipia y algunas zonas de necrosis con positividad para la desmina, actina o ambas, tras la inmunohistoquímica, lo cual lo diferencia de los tumor GISTs, con los cuales, endoscópicamente, pueden ser muy similares.

El grado de malignidad se encuentra en función del tamaño, contorno, forma, infiltración grasa, ulceración y la presencia de linfadenopatías regionales.

Clínicamente, pueden cursar de forma asintomática, y ser diagnosticados de manera incidental tras una endoscopia y/o estudio de imagen. Frecuentemente, se asocian a síntomas inespecíficos tales como: distensión abdominal, sensación de plenitud postprandial y malestar general, sin embargo, los tumores de gran tamaño pueden presentarse, inicialmente, con cuadros de tipo obstructivos, mientras que en otros casos, la manifestación inicial es la hemorragia gastrointestinal, que puede alcanzar hasta un 40% de los casos².

Caso Clínico

Presentamos el caso de una mujer de 50 años que presentaba dolor epigástrico, plenitud postprandial y náuseas, de apenas un mes de evolución. Destacaba que la paciente no refería ni pérdida ponderal ni de apetito. El examen físico y la analítica sanguínea eran rigurosamente normales. Ante esta sintomatología la paciente fue inicialmente diagnosticada de dispepsia y se inició tratamiento con inhibidores de la bomba de protones sin encontrar mejoría al cabo de cuatro semanas. Es por ello que se le solicitó una endoscopia digestiva alta que evidenció dos lesiones excrecentes, polipoideas, de bordes lisos, una situada sobre cuerpo gástrico, de unos 2 cms de diámetro y otra de similares características macroscópicas, aunque de menor tamaño, situada a nivel de antro pilórico (Figuras 1, 2).

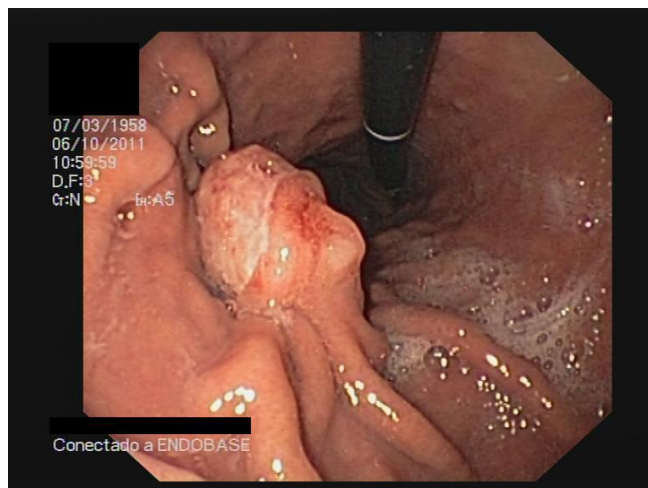


Figura 1

Lesión excrecente, polipoidea, de bordes lisos, de unos dos centímetros de diámetro, situada sobre la curvatura mayor del cuerpo gástrico.

La histología de ambas lesiones reveló una proliferación fusocelular atípica con inmunohistoquímica positiva para AML y desmina, sugiriendo el diagnóstico de neoplasia de origen mesenquimal, tipo leiomiomasarcoma (Figuras 3, 4).

En la tomografía de tórax y abdomen, no se detectaron hallazgos distintos a los observados en la endoscopia previa. Posteriormente, la paciente fue sometida a cirugía, hallándose una tumoración gástrica de pedículo ancho en cuerpo gástrico y en antro, junto con dos tumoraciones en cuerpo y cola de páncreas. La anatomía patológica reveló Leiomiomasarcoma gástrico de alto grado, con metástasis pancreáticas.

Recibió ciclos de quimioterapia de forma semanal, sin embargo la evolución fue desfavorable. De hecho, en estudios de imágenes de control, ya se observaba afectación metastásica a nivel óseo y pulmonar. Lamentablemente, tres meses después, fallece por cuadro infeccioso sistémico.

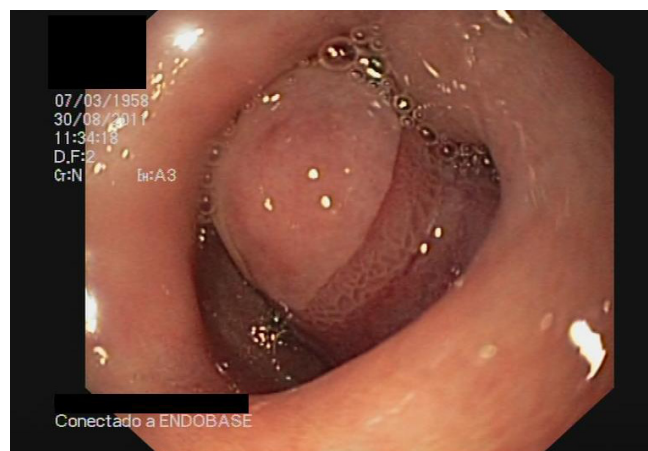


Figura 2

Lesión polipoidea, de aproximadamente un centímetro, con efecto péndulo, situada sobre el antro pilórico.

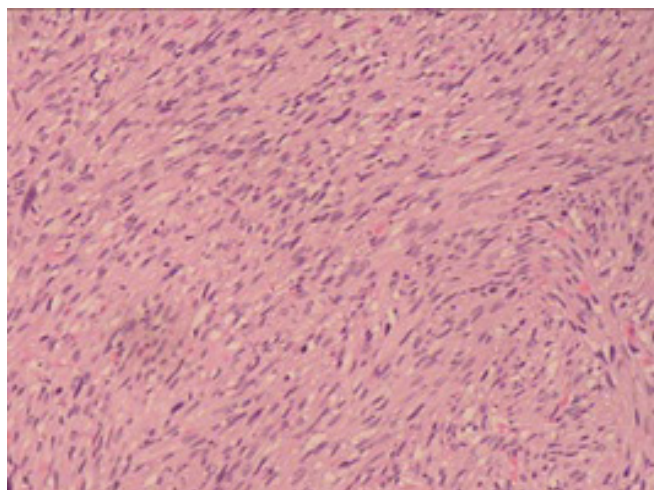


Figura 3

Proliferación fusocelular con disposición en fascículos. Tinción con hematoxilina y eosina.

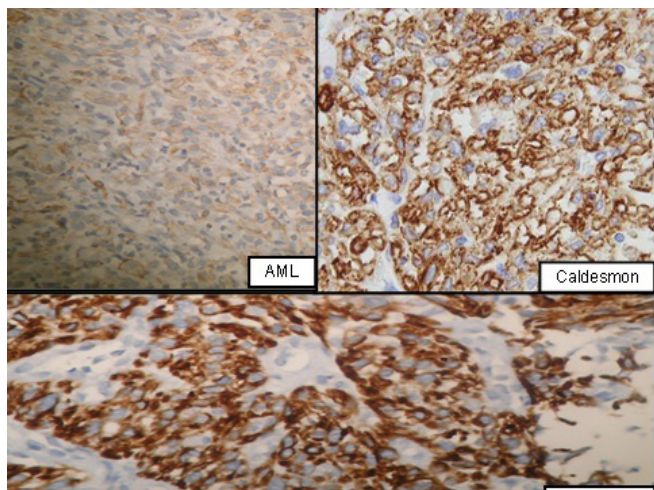


Figura 4

Perfil inmunohistoquímico positivo para desmina, caldesmon y actina de músculo liso (AML).

Discusión

Nos gustaría, con el presente caso y su resolución posterior, volver una vez más, a incidir en la dificultad que tiene el diagnóstico cierto de dispepsia y como, a pesar, de seguir las recomendaciones de las guías de manejo de la dispepsia, podemos dejar de emitir un diagnóstico “nada funcional”. Así, la mayoría de las Guías de Práctica Clínica del Manejo del Paciente con Dispepsia³⁻⁵, recomiendan tratamiento médico en paciente menor de 50-55 años y sin signos de alarma, durante al menos 8 semanas antes de solicitar una endoscopia digestiva alta, que como sabemos, tiene un coste elevado. Sin embargo, debemos recordar, que aún en “tiempos de crisis” es una herramienta fundamental con la que contamos los gastroenterólogos y que posee un alto rendimiento diagnóstico. Es cierto, que en el 75% de los casos de dispepsia la

endoscopia digestiva alta no revela lesiones relevantes subsidiarias de un tratamiento específico⁶, pero también es cierto, como se recoge en una reunión de consenso española recientemente publicada, que ante una dispepsia existe indicación absoluta para la exclusión de enfermedades orgánicas mediante una endoscopia digestiva alta en pacientes con síntomas de alarma o mayores de 50 años, según el tiempo de evolución de los síntomas o de la respuesta terapéutica como era nuestro caso⁷.

En nuestro caso permitió el diagnóstico de un tumor muy extraño como es el leiomioma gástrico. Se trata de una neoplasia de origen mesenquimal, que puede localizarse en cualquier órgano o tejido que contenga músculo liso. En una revisión de los casos publicados, se observó que durante los años 1762 a 1996, se publicaron 1594 casos de leiomioma⁸.

En nuestro caso, éste resultó ser un leiomioma multicéntrico, ya que presentaba dos tumoraciones con similares características endoscópicas e histológicas en cavidad gástrica. Esta presentación es poco frecuente y su carácter multicéntrico, aún más⁹.

El diagnóstico definitivo viene dado por la histología e inmunohistoquímica, ya que a diferencia de los tumores del estroma gastrointestinal, conocidos como GISTs, usualmente son positivos para la desmina y negativos para c-KIT (CD 117)^{10, 11}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agaimy A, Wünsch PH. True smooth muscle neoplasms of the gastrointestinal tract: morphological spectrum and classification in a series of 85 cases from a single institute. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:75.
2. Soufi M, Errougani A, Chekkof RM. Primary gastric leiomyosarcoma in young revealed by a massive hematemesis. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40(1-2):69-72.
3. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2003. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada
4. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. WITHDRAWN: Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): CD001961.
5. Talley NJ, Axon A, Bytzer P, Holtmann G, Lam SK, Van Zanten S. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: a Working Party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13(9): 1135-48.
6. Moayyedi P, Mason J. Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut* 2002; Supl. 4: iv10-2.
7. Mearin F, Calleja JL. Defining functional dyspepsia. *Rev Esp Enferm Dig*. 2011; 103(12): 640-7.

8. Davis GB, Blanchard DK, Hatch GF, WertheimerHatch , L, Hatch KF, Foster RS, Skandalakis JE Tumors of the stomach World J. Surg 2000; 24: 41220.

9. Ayoola EA, Arab MM, Tadros NM, Ahmed MA, Banzal SS, Abbo HM, Singal AK, El Amin AK, Gadour MO. Multicentric leiomyosarcoma of the stomach. Saudi J Gastroenterol. 2003; 9(2): 79-81

10. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Int J Surg Pathol. 2002; 10(2): 81-9.

11. Grant CS, Kim CH, Farrugia G et al. Gastric leiomyosarcoma: prognostic factors and surgical management Arch Surg 1991; 126: 985-90.

ASCITIS SECUNDARIA A ENDOMETRIOSIS PERITONEAL MASIVA: UNA ASOCIACIÓN INFRECUENTE PARA EL GASTROENTERÓLOGO.

J. Romero-Vázquez¹, S. Jiménez-Contreras¹, P. Gallinato-Pérez², A. Caunedo-Álvarez¹, J.M. Herrerías-Gutiérrez¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Resumen

La ascitis, como único signo clínico, puede simular una neoplasia, más aún si acompaña de alteraciones analíticas como la elevación de marcadores tumorales.

Presentamos el caso de una mujer joven con ascitis como único síntoma, sin hallazgos patológicos en las distintas pruebas efectuadas y con diagnóstico llamativo tras laparotomía.

La endometriosis es una entidad frecuente en la mujer pero es infrecuente su presentación en forma de ascitis y más aún que dicho diagnóstico lo realice el gastroenterólogo, tras valoración previa por Ginecología, por lo que el presente caso podría hacernos pensar en dicha posibilidad diagnóstica ante toda paciente en edad fértil que debute con ascitis, incluso con pruebas complementarias normales.

Palabras clave: Ascitis, Endometriosis, Exudado.

Abstract

Ascites, as the only clinical sign, can mimic a neoplasm, especially if it is accompanied by laboratory test abnormalities such as elevated tumor markers.

We report the case of a young woman with ascites as the only symptom, with no pathological findings in the various diagnostic tests performed and with an striking diagnosis after laparotomy.

Endometriosis is a common entity in women but its presentation as ascites is uncommon, and it is even more uncommon that such a diagnostic work is performed by a gastroenterologist after the patient has undergone an examination at the Gynecology Service. This case could suggest that diagnostic possibility in women patients of childbearing age who present with ascites, even with normal complementary tests.

Key words: Ascites, Endometriosis, Exudated.

CORRESPONDENCIA

Javier Romero-Vázquez
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Virgen Macarena
Avenida Dr. Fedriani s/n. Sevilla.

jromerovazquez@sapd.es

Caso Clínico

Mujer de 29 años, nulípara y de raza blanca, asintomática, remitida desde Ginecología por ascitis progresiva de 8 meses de evolución, con estudios negativos (Ecografía, TC, RNM y marcadores tumorales). En los análisis de sangre presentaba ligera anemia

ferropénica, siendo el resto de los parámetros y marcadores (CA 125, CA 19.9, Alfa fetoproteína) normales.

El líquido ascítico era un exudado de aspecto serohemático, sin células neoplásicas. Las pruebas de imagen mostraban ascitis en todos los compartimentos, sin masas ginecológicas, adenopatías ni derrame pleural (Figuras 1, 2). Se realizó gastroscopia, colonoscopia y una capsuloendoscopia sin alteraciones patológicas significativas.

Se procedió a laparoscopia exploradora, evacuándose 4 litros de líquido serohemorrágico y visualizándose adherencias en plica vesicouterina y de ambos ovarios a cara posterior del ligamento ancho, además de numerosos implantes peritoneales, incluida la cúpula diafragmática. El análisis anatomopatológico de las biopsias de ovario y peritoneo mostraron focos de endometriosis, tejido fibroso con macrófagos hemosiderínicos y hemorragia superficial (Figuras 3, 4). Tras la misma comenzó tratamiento con Danazol

200 mg cada 8 horas durante 6 meses, encontrándose 2 años después asintomática.

Discusión

La endometriosis extrapélvica es una entidad poco frecuente¹. Afecta predominante a mujeres nulíparas, en edad fértil y de raza afroamericana.

La asociación ascitis-endometriosis es muy rara. Desde su primera descripción en 1954, se han publicado menos de 65 casos según una reciente revisión². La ascitis, normalmente voluminosa,

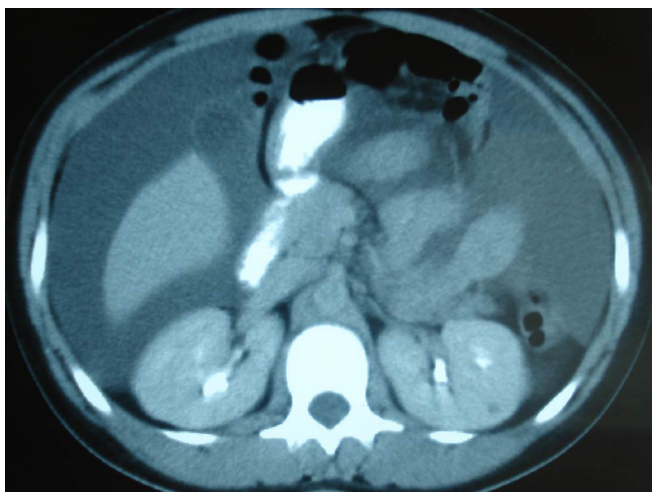


Figura 1 Ascitis masiva ocupando todos los compartimentos peritoneales.

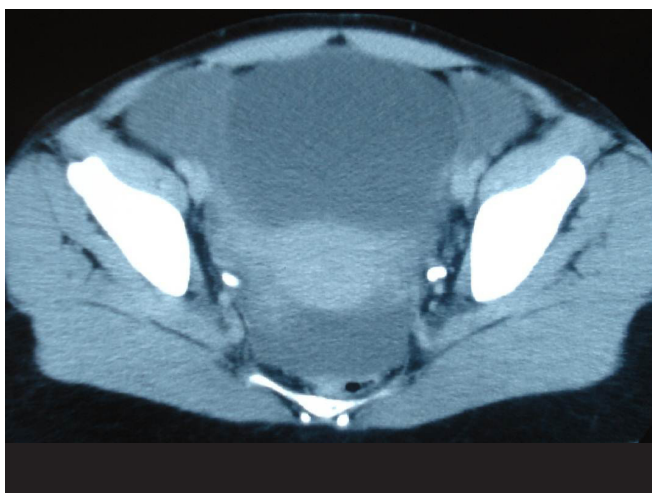


Figura 2 Ascitis masiva sin visualizarse nódulos o masas patológicas.

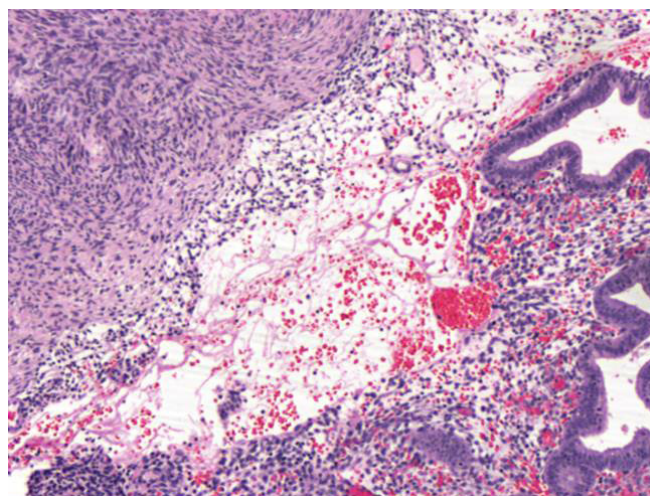


Figura 3 Ovario: Glándulas y estroma endometrial con macrófagos hemosiderínicos.

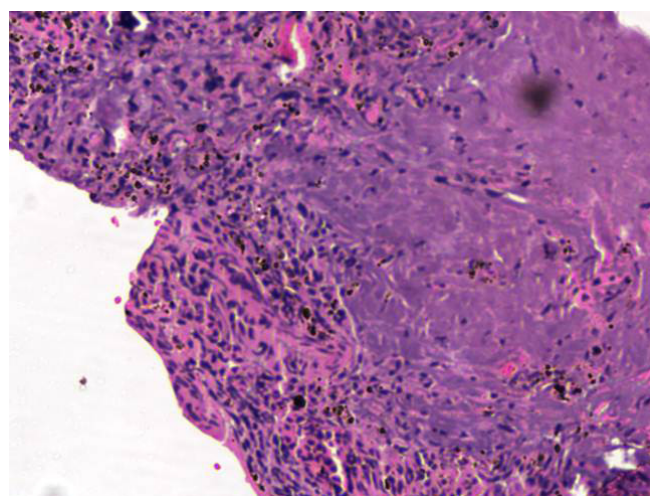


Figura 4 Peritoneo: Fibrosis, estroma endometrial y macrófagos hemosiderínicos.

200 mg cada 8 horas durante 6 meses, encontrándose 2 años después asintomática.

Discusión

La endometriosis extrapélvica es una entidad poco frecuente¹. Afecta predominante a mujeres nulíparas, en edad fértil y de raza afroamericana.

La asociación ascitis-endometriosis es muy rara. Desde su primera descripción en 1954, se han publicado menos de 65 casos según una reciente revisión². La ascitis, normalmente voluminosa, se produciría por la irritación peritoneal (exudado) secundaria a la presencia de sangre por la ruptura de quistes endometriales³⁻⁵.

Los síntomas y signos más frecuentemente asociados son dolor abdominal, astenia, anorexia, pérdida ponderal y masa abdominal, acompañándose de derrame pleural, nódulos o masas ginecológicas en las pruebas de imagen y elevación de marcadores tumorales (CA 125). Debido a su escasa frecuencia y a la falta de signos y síntomas específicos, puede dar lugar a errores diagnósticos al simular otras patologías más comunes como las neoplasias ováricas^{4,5}.

El diagnóstico de certeza debe hacerse con el análisis histopatológico del tejido obtenido mediante laparoscopia o laparotomía, que son las pruebas gold standard, ya que la apariencia macroscópica de los implantes de endometriosis puede ser muy variada.

Debido a que la mayoría de las pacientes con endometriosis son mujeres jóvenes en edad fértil, debe establecerse un tratamiento que preserve la fertilidad. El tratamiento médico con anovulatorios, estrógenos o agonistas de hormonas liberadoras de gonadotropinas se considera de primera elección, si bien su recurrencia es alta. Cuando el mantenimiento de la fertilidad no es relevante o la ascitis recurre, la ooforectomía con o sin histerectomía se considera el tratamiento definitivo.

Al tratarse de una patología muy infrecuente y de diagnóstico normalmente ginecológico, su descripción en revistas de gastroenterología es inexistente. Por ello, creemos que este caso, tal y como se desarrolló, supone un reto diagnóstico y la necesidad de incorporar a la endometriosis en el diagnóstico diferencial de la ascitis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993; 328: 1759.
2. Gungor T, Kanat-Pektas M, Ozat M, Zayifoglu Karaca M. A systematic review: endometriosis presenting with ascites. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Mar;283(3):513-8. Epub 2010 Sep 7.
3. Suchetha S, Rema P, Mathew AP, Sebastian P. Endometriosis with massive hemorrhagic ascites. *Indian J Cancer*. 2010 Apr-Jun;47(2):224-5.

4. Ignacio MM, Joseph N, Hélder F, Mamourou K, Arnaud W. Massive ascites, pleural effusion, and diaphragmatic implants in a patient with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010 Mar;149(1):117-8. Epub 2009 Nov 18.

5. Ación P, Abad M, Mayol MJ, García S, Garde J. Primary squamous cell carcinoma of the ovary associated with endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Jan;108(1):16-20.

HEMORRAGIA DIGESTIVA SECUNDARIA A FÍSTULA AORTOESOFÁGICA

J.M. Vázquez-Morón, H. Pallares-Manrique, R. González-Gutiérrez, M. Ramos-Lora

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Resumen

Presentamos el caso de un varón de 58 años que acudió a urgencias por presentar episodio de epigastalgia y hematemesis masiva. En la endoscopia oral se observó imagen compatible con posible fístula aorto-esofágica que se confirma tras realización de TAC de tórax con contraste iv. Se procedió a la colocación de una prótesis endovascular, pero a pesar del procedimiento, el paciente presentó una mala evolución falleciendo a las pocas horas.

Palabras clave: Hemorragia digestiva, fístula aorto-esofágica.

Abstract

We report the case of a 58 year old man who was admitted to the emergency services with episode epigastric pain and massive hematemesis. An image consistent with possible aorto-esophageal fistula was obtained by oral endoscopy, later confirmed after the

patient underwent a chest CT scan with intravenous contrast. We proceeded to the placement of an endovascular stent graft, but despite the procedure, the patient had a poor clinical course dying within hours.

Key words: Gastrointestinal bleeding, aorto-esophageal fistula.

Introducción

La fístula aorto-esofágica es una causa rara de hemorragia digestiva. Las principales pruebas para confirmar el diagnóstico son la endoscopia oral y la TAC torácica. La colocación urgente de una prótesis endovascular es el principal tratamiento en los pacientes con hemorragia activa severa.

Caso Clínico

Varón de 58 años de edad, fumador de 20 cigarrillos/día, exbebedor de más de 60 gr de etanol al día desde hace 20 años e intervenido por apendicitis aguda en la infancia. Acude al hospital tras despertarse por dolor epigástrico intenso y presentar hematemesis abundante con posterior episodio presincopeal. Refería dolor epigástrico en los últimos 5 días con algún episodio de vómito

CORRESPONDENCIA

Juan María Vázquez Morón
Hospital Juan Ramón Jiménez.
Ronda Norte s/n. 21005 Huelva.
Teléfono fijo: 959101238
Teléfono móvil: 648016938
juanma_cartaya@hotmail.com

alimenticio sin contenido hemático. Al llegar a urgencias presentaba tensión arterial 65/47 mmHg y frecuencia cardiaca 93 lpm. Se inició sueroterapia, administración de cristaloides y 80 mg intravenoso de pantoprazol. Se colocó sonda nasogástrica, observándose escaso contenido hemático. A la exploración destacaba palidez cutáneo-mucosa, dolor epigástrico a la palpación sin signos de peritonismo y pulsos periféricos débiles. La auscultación cardiopulmonar no presentaba alteraciones.

Hemograma: Hb 6.7 g/dl, Htco 19.7%, VCM 90 fl, 6700 leucocitos/ μ l (83% segmentados, 11% linfocitos y 6% monocitos), 147000 plaquetas/ μ l. Tiempos de coagulación: Tiempo de trombina 1.22 y tiempo de tromboplastina 1.62. Presentaba una bioquímica con glucosa, función renal, iones, función hepática y pancreática, reactantes de fase aguda, CK y LDH dentro de la normalidad. En endoscopia oral urgente se apreció una lesión en tercio medio esofágico consistente en una impronta extrínseca longitudinal con fisura en superficie y coágulo adherido (Figura 1). El diagnóstico de sospecha fue de aneurisma de aorta perforante a esófago, ante lo cual se realizó TAC de tórax urgente con contraste iv en el que se evidenció un aneurisma sacular de 63 mm en aorta descendente parcialmente trombosado, sin calcificaciones, con luz irregular permeable en su interior y fístula aortoesofágica (Figura 2).

Se inició transfusión de hemoderivados y se procedió a la colocación de endoprótesis aórtica modelo Valiant Thoracic de 38x38x179 mm a nivel de aorta descendente a través de femoral derecha, realizándose control por vía radial derecha sin evidenciarse fuga. Varias horas tras el procedimiento presentó nuevo episodio de hematemesis abundante, shock hipovolémico y parada cardiorrespiratoria produciéndose el fallecimiento del paciente.

Discusión

Las fístulas aortoesofágicas son una causa poco frecuente de hemorragia gastrointestinal masiva y presentan una alta tasa

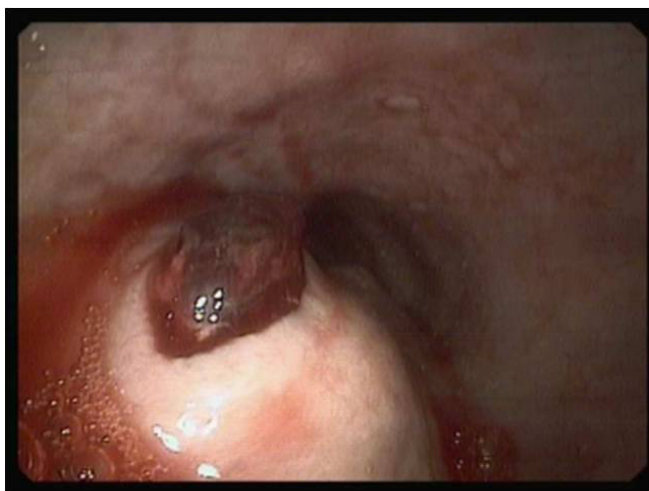


Figura 1 Imagen endoscópica de protrusión extrínseca ulcerada con coágulo en superficie a nivel de tercio medio esofágico.

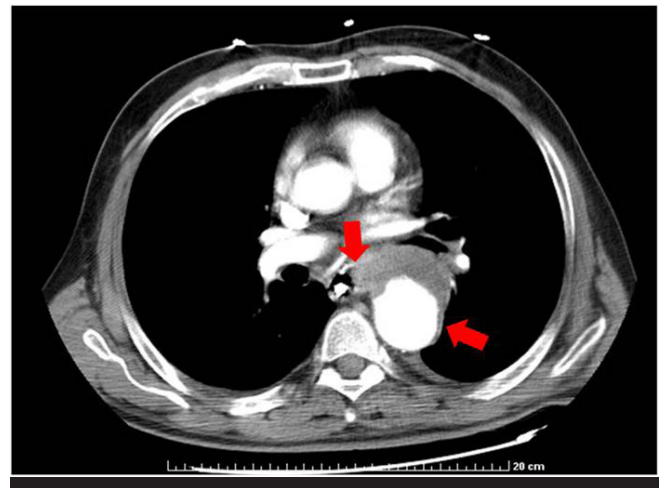


Figura 2 Imagen de TAC en la que se observa aneurisma de aorta descendente con fístula aortoesofágica.

de mortalidad. Los procesos que con mayor frecuencia producen su aparición son: cáncer de esófago, presencia de cuerpo extraño en luz esofágica, aneurismas vasculares o como complicación de la cirugía de la aorta torácica¹.

La ruptura de una úlcera penetrante de la aorta torácica descendente es una causa poco frecuente de fístula aortoesofágica; es diagnosticada por técnicas de imagen como TAC con contraste intravenoso, angiografía o resonancia magnética. En la endoscopia oral se observa la presencia de una úlcera de esófago con signos de compresión extrínseca, siendo esta técnica de gran utilidad porque nos permitirá descartar otras causas de hemorragia digestiva alta².

El objetivo principal del tratamiento consiste en la resección adecuada de la parte de aorta afectada y el restablecimiento de la integridad y la continuidad de la misma. La cirugía abierta en estos casos no ha presentado buenos resultados (20-30% mortalidad) ya que estos pacientes presentan mal estado general agravado por grandes pérdidas de sangre³. El tratamiento de elección en aquellos pacientes que presenten una fístula aortoesofágica con sangrado persistente es la reparación urgente, colocándose prótesis endovascular⁶. Existen pocos casos descritos en la literatura de fístula aortoesofágica secundaria a úlcera penetrante de la aorta descendente y en todos ellos se trató al paciente con colocación de endoprótesis aórtica^{5,6}. Se debe realizar tratamiento antibiótico por el alto riesgo de presentar mediastinitis. Es frecuente la aparición de fístulas aortoentéricas tras la colocación de prótesis aórtica endovascular como tratamiento de aneurisma de aorta⁷. La tasa de mortalidad en los pacientes que presenta una fístula aortoesofágica es muy elevada a pesar del tratamiento endovascular⁸ como sucedió en nuestro caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hollander JE, Quick G. Aortoesophageal fistula: A comprehensive review of the literature. Am J Med 1991; 91: 279-287.

2. Acosta RD, Wong RK. Differential diagnosis of upper gastrointestinal bleeding proximal to the ligament of Trietz. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2011; 21: 555-566.
3. Assink J, Vierhout BP, Snellen JP, et al. Emergency endovascular repair of an aortoesophageal fistula caused by a foreign body. *J Endovasc Ther* 2005; 12: 129-133.
4. Schoder M, Grabenwoger M, Holzenbein T, et al. Endovascular stent-graft repair of complicated penetrating atherosclerotic ulcers of the descending thoracic aorta. *J Vasc Surg* 2002; 36:720-726.
5. Soritidis C, Stamou MD, Robert C, et al. Endovascular repair of thoracic aortoenteric fistulas. *J Card Surg* 2012; 27: 78-80.
6. D'Ancona G, Dagenais F, Bauset R: Endoluminal stenting of the aorta as treatment of aortoesophageal fistula due to primary aortic disease. *Tex Heart Inst J* 2002; 29: 216-217.
7. Bond SE, McGuinness CL, Reidy JF, et al. Repair of secondary aortoesophageal fistula by endoluminal stentgrafting. *J Endovasc Ther* 2001; 8: 597-601.
8. Luketich JD, Sommers KE, Griffith BP, et al: Successful management of secondary aortoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1852-1854.