

rapdONLINE

REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

REVISIONES TEMÁTICAS

138

¿Escalada de dosis o cambio de diana en caso de falta o pérdida de respuesta al tratamiento biológico en enfermedad inflamatoria intestinal?

Dose escalation or swap for loss of response to biological therapy in IBD?

Benítez Cantero JM

147

Hepatitis autoinmune: abordaje de casos complejos.

Autoimmune hepatitis: management of complex cases.

Rosales Zábal JM, Romero Herrera G

CASOS CLÍNICOS

161

Hepatocarcinoma en paciente con porfiria intermitente aguda: Importancia del seguimiento en aparato digestivo.

Hepatocellular carcinoma in a patient with acute intermittent porphyria: importance of digestive follow-up.

Alonso Belmonte C, Parra López B, Sánchez Sánchez MI, Jiménez Pérez M, Bravo Aranda AM

165

Síndrome de Plummer-Vinson como causa infrecuente de disfagia progresiva

Plummer-Vinson syndrome as an uncommon cause of progressive dysphagia

Menacho Ordóñez S, García Martínez A, Marín Lara L

CASO CLÍNICO - VIDEOFORUM

168

Utilidad del clip Mantis™ para facilitar la exposición y resección de una lesión sobre la válvula ileocecal

Utility of the Mantis™ clip to facilitate exposure and resection of a lesion on the ileocecal valve

Hernández Pérez AM, Pérez Aisa A, Martínez Delgado N, Sánchez Yagüe A

IMAGEN DEL MES

171

Hamartomatosis biliar: el reto diagnóstico detrás de un hallazgo incidental.

Biliary hamartomatosis: the diagnostic challenge behind an incidental finding.

Pérez Sáez C, Fernández Carrasco M, Villegas Pelegrina P



ÓRGANO OFICIAL DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA

DIRECTORA

Á. Pérez Aísa

FEA. H Universitario Costa del Sol. Málaga.

SUBDIRECTORA

Á. Pizarro Moreno

FEA. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

EDITORES ASOCIADOS

M. Estévez Escobar

FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

J. J. Puente Gutiérrez

FEA Hospital Alto Guadalquivir, Andújar. Jaén.

J.M. Rosales Zabal

FEA. H Universitario Costa del Sol. Málaga.

A. Caballero Mateos

Hospital Santa Ana. Motril. Granada.

A. Viejo Almanzor

FEA. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

EDITORES INTERNACIONALES

A. Riquelme Pérez

FEA. Pontificia Universidad Católica. Chile.

C. Olano

FEA Hospital de Clínicas. Universidad de la República, Uruguay.

D. Balderramos

FEA. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

R.U. Macías Rodríguez

FEA. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Mexico.

F. Juliao

FEA. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín. Colombia.

>> Comité de redacción

F. Argüelles Arias

FEA. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

J.M. Benítez Cantero

FEA. Hospital Reina Sofía. Córdoba.

F.J. Casado Caballero

FEA. Hospital San Cecilio. Granada.

A. Espino

FEA. Red Salud UC-Christus. Chile.

F. J. García Fernández

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

M.C. García Gavilán

FEA. H Universitario Costa del Sol. Málaga.

J.M. García Ortiz

FEA. Hospital Infanta Elena. Huelva.

M. Garzón Benavides

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

E. Gómez Delgado

FEA. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Á. Hernández Martínez

FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

J. Jurado García

FEA. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

C. Lara Romero

FEA. Hospital Universitario Puerto Real. Cádiz.

J. López González

FEA. Hospital Torrecárdenas. Almería.

M. Libroero Jiménez

FEA. Hospital Santa Ana de Motril Granada.

J. M. Martín Guerrero

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

A.M. Moreno García

Hospital Universitario de Jerez de la Frontera Cádiz.

S. Navarro Serrato

Hospital Quirón Salud Córdoba

M. Ojeda Hinojosa

Complejo Hospitalario de Jaen. Jaen.

R.V. Olmedo Martín

Hospital Regional Carlos Haya. Málaga.

G. Ontanilla Clavijo

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

S. Reina Serrano

FEA. Hospital Poniente. Almería.

M. Rivas Rivas

FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

R. Rivera Irigoin

FEA. Hospital Universitario Costa del Sol. Málaga.

C. Rodríguez Ramos

FEA. Hospital Puerta del Mar. Cádiz.

G. Romero Herrera

FEA. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Y. Sánchez Torrijos

FEA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

A. Sánchez Yagüe

FEA. Hospital Universitario Costa del Sol. Málaga.

A. Selfa Muñoz

FEA. Hospital San Cecilio Clinical. Granada.

B. Serrano Falcón

FEA. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

J. F. Suárez Crespo

FEA. Hospital Torrecárdena. Almería.

M. Tejada Cabrera

FEA. HLA Hospital La Salud. Cádiz.

Jl Vargas Domínguez

FEA. Pontificia Universidad Católica de Chile.

C. Verdejo Gil

FEA. Hospital Universitario Costa del Sol. Málaga.

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.U.

Edificio Centris. Glorieta Fernando Quiñones s/n

Planta BSS- Módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954 15 75 56

Email: bbriones@sulime.net - Web: www.sulime.net

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de com. de soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

>> Junta Directiva de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

PRESIDENTE J. Ampuero Herrojo	DIRECTORA REVISTA RAPD ONLINE A. Pérez Aisa
VICEPRESIDENTA A. Bejarano García	DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB F.J. García Fernández
SECRETARIO JM. Pérez Pozo	PRESIDENTA COMITÉ CIENTÍFICO M. Casado Martín
TESORERA M. García Cortes	DIRECTOR GENERAL M. Ortega Ortega

>> Coordinadores de grupos de trabajo

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL
R.V. Olmedo Martín

HEPATOLOGÍA
M. Estévez Escobar

CÁNCER COLORRECTAL
JJ. Puente Gutiérrez

TRASTORNOS FUNCIONALES
I. Grilo Bensuan

ENDOSCOPIA
M. Rodríguez Ramos

PÁNCREAS
C. Ortiz Moyano

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
Casos Clínicos
Casos clínicos con vídeo o Videoforum
Imágenes del mes
Novedades y Puesta al día en Gastroenterología y Hepatología
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

C) Descarga de documentación

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

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

Todas las contribuciones remitidas deberán ser originales y no estar siendo revisadas simultáneamente en otra revista para su publicación. La publicación de abstracts, o posters no se considera publicación duplicada. Los manuscritos serán evaluados por revisores expertos,

designados por el comité editorial, antes de ser admitidos para su publicación, en un proceso cuya duración será inferior a 30 días.

2. Contenidos de la RAPD: los números regulares de la RAPD Online incluyen secciones definidas como:

- Originales sobre investigación clínica o básica.
- Revisiones temáticas sobre aspectos concretos de la Gastroenterología.
- Casos clínicos.
- Casos clínicos con vídeos o Videoforum.
- Imágenes del mes.
- Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología
- Cartas al Director.

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

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

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

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

A) Normas específicas para la redacción de manuscritos

Se refieren a la extensión aconsejada y a la estructura de cada tipo de manuscrito. Como unidad básica de extensión para el texto, en cualquiera de las contribuciones, se considera una página de 30-31 renglones, espaciados 1,5 líneas, con letra de tamaño 12, con 75-80 caracteres sin espacios por renglón y un total de 400-450 palabras por página. Los textos deberán enviarse revisados con el corrector ortográfico y en formato editable en todas sus aplicaciones (texto principal, figuras, leyendas o pies de figuras, tablas, gráficos, dibujos).

Originales: los originales pueden tener una extensión de hasta 12 páginas (5.100 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas. No se aconseja que las imágenes insertadas excedan el número de 10, incluyendo tablas y figuras. Las ilustraciones en color y los 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 RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 9 autores, salvo en los trabajos colaborativos. En estos originales, se relacionarán los nueve primeros participantes en la cabecera del trabajo y el resto de los participantes se relacionarán al final de la primera página del manuscrito.

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

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

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

2º Listado de abreviaturas utilizadas en el texto.

3º Texto: incluirá los siguientes apartados:

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

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

5º Agradecimientos.

6º Pies de figuras.

7º Tablas y Figuras de texto.

Revisiones Temáticas: los textos sobre Revisiones Temáticas pueden tener una extensión de hasta 15 páginas (6.375 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y los capítulos correspondientes a series de Puestas al día hasta 20 páginas (8.500 palabras). En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 15, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de

edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color, no representarán cargo económico por parte de los autores. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 4 autores por capítulo.

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

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Agradecimientos.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.

Documentos de consenso: los textos sobre Documentos de consenso no tienen limitación de extensión en cuanto a texto o imágenes y tablas. Excepcionalmente se admitirá la inclusión de vídeos. No es aconsejable un número superior a 10 autores por capítulo.

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

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 350 palabras, en la que se enfatice lo más destacable del manuscrito.
- 2º Texto: Estructurado según el criterio del(os) autor(es), para la mejor comprensión del tema desarrollado.
- 3º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 4º Agradecimientos.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.

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

La extensión de los textos en la sección de Casos Clínicos no debe ser superior a 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los vídeos, no representarán cargo económico para los autores, pero la inserción de vídeos, por razones técnicas, será previamente acordada con el editor. No se admitirán más de 5 autores, excepto en casos concretos y razonados.

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

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español (opcional también en inglés).
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 3º Descripción del caso clínico.
- 4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Agradecimientos.
- 7º Pies de figuras.
- 8º Tablas y Figuras de texto.

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

La extensión de los textos en la sección de Videoforum no debe ser superior a 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas y el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los 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.

Los vídeos deberán aportarse en formato AVI, MPEG, MP4 O MOV, y a una resolución recomendada de alta calidad (720p o 1080p). No deben contener datos personales de los pacientes. Se recomienda que sean editados para reducir al máximo su edición, que no deber ser superior a 10 minutos. Si el video incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los vídeos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. No deben exceder de 2GB.

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

- Datos generales:

- 1º Título completo del trabajo en español y en inglés.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe

dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Introducción. Para presentar el problema clínico comunicado.
- 3º Descripción del caso clínico.
- 4º Discusión. Para destacar las peculiaridades del caso y las consecuencias del mismo.
- 5º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo).
- 6º Agradecimientos.
- 7º Pies de figuras.
- 8º Tablas y Figuras de texto.
- 9º Vídeos.

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

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

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

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

La extensión de los textos en la sección de Imágenes del Mes no debe ser superior a 1 página (425 palabras), en el planteamiento clínico de la imagen presentada y 2 páginas (850 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas, en el comentario de la imagen (Formato A) o en la resolución diagnóstica del caso (Formato B). No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. Las ilustraciones en color y los 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 y en inglés.
- 2º Apellidos y Nombre de todos los autores.
- 3º Centro(s) de procedencia(s) (departamento, institución, ciudad y país).
- 4º Dirección postal completa del autor responsable, a quien debe dirigirse la correspondencia, incluyendo teléfono, fax y dirección electrónica.
- 5º Tipo de formato de Imagen del mes elegido.

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

Novedades y puesta al día en gastroenterología y hepatología: esta sección estará dedicada al comentario de las novedades científico-médicas que se hayan producido en un periodo reciente en la especialidad de Gastroenterología y Hepatología.

En esta sección se analizará sistemáticamente y de forma periódica todas las facetas de la especialidad.

Los textos sobre "Novedades en Gastroenterología" pueden tener una extensión de hasta 5 páginas (2.125 palabras), excluyendo las referencias bibliográficas y los pies de figuras y tablas añadidas. En ambos casos el número de imágenes insertadas no deben exceder las 5, incluyendo tablas y figuras. No obstante, el método de edición de la RAPD Online, permite considerar, en casos concretos, admitir manuscritos de mayor extensión, o la inclusión de un número mayor de imágenes siempre que las características del material presentado lo exijan. No es aconsejable un número superior a 3 autores por capítulo.

A través del Centro de Manuscritos, se le requerirá la siguiente información:

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

- 1º Resumen estructurado en español y en inglés. 3-5 palabras claves. El resumen tendrá una extensión máxima de 250 palabras.
- 2º Descripción del material bibliográfico analizado.
- 3º Comentarios críticos sobre los resultados contenidos en los trabajos seleccionados.
- 4º Bibliografía: Según las especificaciones que se establecen en el grupo de normas comunes (Ver normas comunes y otros documentos de apoyo). Si se han elegido dos o más originales para el análisis, es aconsejable dividir la sección, en apartados a criterio de los autores.
- 5º Pies de figuras.
- 6º Tablas y Figuras de texto.

Cartas al Director: esta sección estará dedicada a los comentarios que se deseen hacer sobre cualquier manuscrito publicado en la RAPD Online. En esta sección se pueden incluir también comentarios de orden más general, estableciendo hipótesis y sugerencias propias de los autores, dentro del ámbito científico de la Gastroenterología. La extensión de los textos en esta sección de Cartas al Director no debe ser superior a 2 páginas (850 palabras), incluyendo las referencias bibliográficas. Se podrán incluir 2 figuras o tablas y el número de autores no debe superar los cuatro.

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

- Datos generales:

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

- Cuerpo fundamental del manuscrito, conteniendo:

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

B) Normas comunes y otros documentos de apoyo

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

Unidades, nombres genéricos y abreviaturas:

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

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

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

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

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

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

- Artículo de una revista médica: los nombres de 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.

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

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

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

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

Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, 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: Giulì 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).

- Vídeos: los vídeos 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 vídeo incorpora sonido, éste debe ser procesado en formato MP3. Si los vídeos a incluir están en otros formatos, puede contactar con la editorial para verificar su validez. Para la inclusión de vídeos en los artículos, deberá obtenerse autorización previa del comité editorial.

Derechos de Autor

El Autor declara que es el titular de los derechos de autor del Artículo y que este es original y no ha sido publicado previamente en ningún otro lugar. Al aceptar este acuerdo, El Autor otorga a La Revista una licencia no exclusiva para la publicación y distribución del Artículo en cualquier formato, ya sea impreso o digital, así como para su difusión en bases de datos y repositorios digitales.

Usos Permitidos

El Autor conserva el derecho a utilizar su propio Artículo para fines personales, académicos y de investigación, incluyendo su archivo en repositorios institucionales o en sitios web personales, siempre que se mencione la primera publicación en La Revista y se respete la licencia Creative Commons CC BY 4.0.

Licencia de publicación

Cambio de política de licencia editorial

La Revista RAPDOnline, en el marco de su compromiso con el acceso abierto y la difusión del conocimiento científico, informa que a partir del 15 de enero de 2026 adopta la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) para todas las obras publicadas en adelante.

Esta licencia permite a los usuarios copiar, redistribuir, remezclar, transformar y crear obras derivadas del material, incluso con fines comerciales, siempre que se otorgue la debida atribución al autor y a la fuente original.

Las obras publicadas entre el 1 de enero de 2024 y el 14 de enero de 2026 permanecen sujetas a la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0), o a la que se hubiera indicado en su momento de publicación.

Los autores podrán, si lo desean, solicitar la relicencia individual de artículos previamente publicados, con el consentimiento del comité editorial.

Licencia Vigente

La revista Andaluza de Patología Digestiva es una revista de acceso abierto, lo que significa que todo su contenido está disponible gratuitamente y sin coste alguno para el usuario o su institución. Los trabajos recogidos en esta revista están sujetos a una Licencia Creative Commons BY 4.0.

Términos

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.
This work is licensed under

CC BY 4.0

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto el usuario respete los términos de la licencia.

Bajo los siguientes términos, los usuarios que quieran reutilizar estos artículos deben tener en cuenta:

1. La atribución — se debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que el usuario o su uso tienen el apoyo del licenciante.

No hay restricciones adicionales: No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una excepción o limitación aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como publicidad, privacidad, o derechos morales pueden limitar la forma en que se utilice el material.

Licencia anterior

Atribución: Los usuarios deben dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Pueden hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que los usuarios o su uso tienen el apoyo de la licenciante.

NoComercial: Los usuarios no pueden hacer uso del material con propósitos comerciales.

Sin Obras Derivadas: Si los usuarios remezclan, transforman o crean a partir del material, no podrán distribuir el material modificado

No hay restricciones adicionales: No se pueden aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.
This work is licensed under

CC BY-NC-ND 4.0

Fotografías de pacientes o relacionadas con la salud

Si el Artículo incluye fotografías que contienen información relacionada con la salud de personas (como imágenes de pacientes, muestras clínicas u otros datos sensibles), El Autor declara y garantiza que:

- Ha obtenido el consentimiento expreso, libre e informado de las personas involucradas o, en su caso, de sus representantes legales, para la captura y uso de dichas imágenes en el Artículo.

- Tiene los derechos necesarios para incluir dichas fotografías en el Artículo, respetando la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0.

- Se han tomado todas las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad y protección de la privacidad de las personas involucradas.

Conflicto de intereses

Conforme a lo estipulado en el apartado de conflicto de interés de las normas de publicación de La Revista y de acuerdo con las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, es necesario comunicar por escrito la existencia de alguna relación entre los autores del artículo y cualquier entidad pública o privada de la cual se pudiera derivar algún posible conflicto de interés.

El Autor declara que ha informado a La Revista de cualquier conflicto de interés que pudiera influir en la interpretación o presentación del Artículo. De existir, los conflictos de interés se indicarán claramente en el propio Artículo.

Revisión y Rectificación

La Revista se reserva el derecho de revisar, rectificar o retirar el Artículo si se detectan errores sustanciales, infracciones éticas o violaciones de los términos de este acuerdo. El Autor será notificado y tendrá la oportunidad de responder antes de que se tomen medidas correctivas.

Normas Éticas

El Autor asegura que el Artículo cumple con las normas éticas y de integridad científica aplicables. En particular, El Autor garantiza que:

- El trabajo se ha realizado con la aprobación del Comité ético correspondiente y con el respeto a las normas dictadas por los comités de Derechos Humanos de investigación con seres humanos y con animales de laboratorio.
- Se han obtenido los permisos necesarios, especialmente el consentimiento de los pacientes en salvaguarda de su intimidad, y se han cumplimentado los formularios de consentimiento necesarios.
- Se han obtenido los permisos necesarios para la reproducción de materiales sujetos a derechos de autor de terceros, si corresponde.
- El contenido del Artículo es original, sin plagio, y no ha sido falsificado ni manipulado.
- Las imágenes y datos relacionados con la salud de personas han sido obtenidos y utilizados conforme a lo establecido en la cláusula 5 de este acuerdo.

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 (Declaración de Helsinki 1975) 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 (<https://www.nap.edu/read/5140/chapter/1>).
- **Ensayos clínicos controlados:** La elaboración de ensayos clínicos controlados deberá seguir la normativa CONSORT, disponible en: <http://www.consort-statement.org> y estar registrado antes de comenzar la inclusión de pacientes.
- **Los datos obtenidos mediante microarray:** Deben ser enviados a un depósito como Gene Expression Omnibus o ArrayExpress antes de la remisión del manuscrito.

Protección de datos

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

Estadísticas

No es el objetivo de la RAPD online, una exhaustiva descripción de los métodos estadísticos empleados en la realización de un estudio de investigación, pero sí precisar algunos requisitos que deben aparecer en los manuscritos como normas de buena práctica. Si los autores lo desean pueden consultar un documento básico sobre esta materia en: Bailar JC III, Mosteller F. Guidelines for statistical reporting in articles for medical journals: amplifications and explanations (https://www.sapd.es/pdf/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.

Cargos de autor

La revista no tiene cargos de ningún tipo.

¿ESCALADA DE DOSIS O CAMBIO DE DIANA EN CASO DE FALTA O PÉRDIDA DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

Dose escalation or swap for loss of response to biological therapy in IBD?

Benítez Cantero JM

UGC APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA, IMIBIC, CIBEREHD. CÓRDOBA. ESPAÑA.

Resumen

La introducción de las terapias biológicas ha transformado el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presenta falta de respuesta primaria o pérdida secundaria de respuesta durante el tratamiento. Este fenómeno representa uno de los principales retos terapéuticos en la práctica clínica y obliga a considerar diferentes estrategias de optimización. Entre ellas destacan la intensificación del tratamiento mediante aumento de dosis o reducción del intervalo de administración, y el cambio de mecanismo de acción del fármaco (*swap*). La elección entre estas estrategias depende de múltiples factores, incluyendo el tipo de fracaso terapéutico, los niveles séricos del fármaco, la presencia de anticuerpos antifármaco y el contexto clínico del paciente.

La monitorización terapéutica de fármacos se ha consolidado como una herramienta fundamental para comprender los mecanismos de pérdida de respuesta y orientar la toma de decisiones. Este artículo revisa la magnitud del problema de la pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos en la EII, especialmente con los antiTNF, describe los principales mecanismos implicados y analiza la evidencia disponible para decidir entre intensificación del tratamiento o cambio de diana terapéutica.

Palabras clave: intensificación, *swap*, pérdida respuesta, biológicos, anti-TNF, enfermedad inflamatoria intestinal

José Manuel Benítez Cantero
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.
jmbeni83@hotmail.com

Benítez Cantero JM. ¿Escala de dosis o cambio de diana en caso de falta o pérdida de respuesta al tratamiento biológico en enfermedad inflamatoria intestinal? RAPD 2026;49(4):138-146. DOI: 10.37352/2026494.1

Abstract

Biological therapies have transformed the management of inflammatory bowel disease (IBD). Nevertheless, a substantial proportion of patients experience primary non-response or secondary loss of response during treatment. This phenomenon represents a major therapeutic challenge and often requires treatment optimization strategies. Among these, dose escalation increasing dosage or interval shortening, and switching to a drug with a different mechanism of action (swap) are the most frequently considered approaches. The decision between these strategies depends on several factors, including the type of therapeutic failure, drug serum concentrations, anti-drug antibodies and the patient's clinical context. Therapeutic drug monitoring has emerged as a key tool to identify mechanisms of treatment failure and guide clinical decision-making. This article reviews the magnitude of loss of response to biological therapies in IBD, especially to anti-TNF agents, describes the underlying mechanisms and summarizes the available evidence to guide the choice between dose escalation and switching therapeutic targets.

Keywords: escalation, swap, loss of response, biological therapy, anti-TNF, inflammatory bowel disease.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un conjunto de trastornos inflamatorios crónicos del tracto gastrointestinal, principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas entidades se caracterizan por un curso clínico fluctuante, con períodos de actividad y remisión, y por un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

Durante las últimas dos décadas, el tratamiento de la EII ha experimentado una profunda evolución gracias al desarrollo de terapias biológicas y, más recientemente, de pequeñas moléculas dirigidas frente a diferentes vías inflamatorias. Estas terapias avanzadas han demostrado una eficacia significativa para inducir y mantener la remisión clínica, conseguir la curación mucosa y reducir la necesidad de cirugía en pacientes con enfermedad moderada o grave. Sin embargo, a pesar de estos avances terapéuticos, una proporción importante de pacientes no responden al tratamiento desde el inicio o pierden la respuesta a lo largo del tiempo.

La *falta de respuesta primaria o fallo primario* se define como la ausencia de mejoría clínica tras completar la fase de inducción del tratamiento, evaluada habitualmente entre las semanas 12-14. Por otro lado, entendemos *pérdida secundaria*

de respuesta o fallo secundario a la reaparición de actividad inflamatoria durante la fase de mantenimiento en pacientes que inicialmente habían respondido al fármaco durante la inducción.

Cuando nos encontramos ante una pérdida de respuesta a un tratamiento (primaria o secundaria) debemos confirmar, por un lado, que la falta de mejoría o empeoramiento clínico se debe a la actividad inflamatoria de la EII. Para ello debemos emplear en la práctica clínica marcadores surrogados de inflamación (calprotectina fecal, proteína C reactiva) y/o pruebas que evalúen objetivamente dicha actividad (ileocolonoscopia, ecografía intestinal, enteroRM...). Es fundamental descartar otras causas responsables del empeoramiento clínico como son los mecanismos inflamatorios no relacionados con la EII (infección, colitis isquémica, vasculitis, diverticulitis...) o mecanismos no inflamatorios (síndrome intestino irritable, estenosis fibróticas, intolerancia a lactosa, cáncer, malabsorción de sales biliares, sobrecrecimiento bacteriano...).

Este problema de pérdida de respuesta plantea un desafío importante para el clínico ya que obliga a reconsiderar el esquema terapéutico. Las estrategias disponibles incluyen la intensificación del tratamiento mediante aumento de dosis o acortamiento del intervalo entre administraciones del mismo fármaco, el cambio a otro fármaco dentro de la misma clase terapéutica (*switch*) o el cambio a un agente con un mecanismo de acción diferente (*swap*). La elección entre estas alternativas requiere comprender los mecanismos responsables del fracaso terapéutico y valorar cuidadosamente el contexto clínico de cada paciente.

Magnitud del problema de la pérdida de respuesta

La pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos constituye un fenómeno frecuente en la práctica clínica. Diversos estudios han evaluado la persistencia terapéutica y la eficacia a largo plazo de los antiTNF en pacientes con EII. En una cohorte belga de pacientes tratados con infliximab, Schnitzler y colaboradores observaron que aproximadamente un tercio de los pacientes experimentaba pérdida de respuesta durante el seguimiento¹. Resultados similares fueron descritos por Karmiris *et al.*, quienes analizaron la evolución de pacientes tratados con adalimumab y encontraron tasas comparables de pérdida de eficacia².

Los estudios a largo plazo han confirmado que este fenómeno no es excepcional. En un análisis multicéntrico internacional con más de mil pacientes tratados con infliximab, Juillerat *et al.* demostraron que una proporción significativa de

pacientes requería intensificación del tratamiento o cambio de fármaco durante el seguimiento a largo plazo³. En términos globales, se estima que la incidencia de pérdida de respuesta a los antiTNF oscila entre el 15 % y el 20 % por paciente-año⁴.

Otro aspecto interesante es conocer cuándo se produce la pérdida de respuesta a lo largo del tiempo. Este riesgo de pérdida de respuesta parece ser mayor durante el primer año de tratamiento. Schultheiss y colaboradores observaron que la incidencia de pérdida de respuesta fue mayor durante el primer año (17,2% paciente-año) y disminuyó significativamente con el tiempo, hasta 4,8% después de cuatro años. El primer año de exposición a antiTNF también se asociaba con un riesgo significativamente mayor de intensificación o suspensión del tratamiento; fenómenos que disminuyeron conforme aumentaba la duración del tratamiento. De hecho, los pacientes de esta cohorte que mantuvieron respuesta durante ≥ 2 años tenían bajo riesgo de pérdida de respuesta posterior⁵. Este hallazgo sugiere que los mecanismos de inmunogenicidad y variabilidad farmacocinética pueden desempeñar un papel importante en las fases iniciales del tratamiento. Entre los factores predictores asociados con la pérdida de respuesta a los antiTNF están la CU (vs EC) y el fenotipo estenosante y fistulizante de EC.

Aunque los biológicos no anti-TNF también pueden presentar pérdida de respuesta, algunos registros sugieren que su persistencia terapéutica podría ser superior. En una base de datos australiana que incluyó más de mil líneas terapéuticas avanzadas, Ko et al. observaron diferencias en la persistencia entre distintas clases de tratamientos biológicos, siendo significativamente menores para los fármacos antiTNF⁶. No obstante, la evidencia disponible aún es limitada y se necesitan más estudios comparativos.

Mecanismos de pérdida de respuesta

La pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos puede explicarse por diferentes mecanismos farmacológicos y fisiopatológicos. Tradicionalmente se distinguen tres tipos principales de fracaso terapéutico: farmacodinámico, farmacocinético e inmunogénico.

El **fallo farmacodinámico** ocurre cuando el paciente presenta niveles séricos adecuados del fármaco, pero la enfermedad continúa activa. En este contexto, el bloqueo de la vía inflamatoria específica no resulta suficiente para controlar la actividad de la enfermedad. Este fenómeno refleja la complejidad de las redes inmunológicas implicadas en la EII, donde múltiples citocinas y vías de señalización contribuyen al proceso inflamatorio.

El **fallo farmacocinético** se caracteriza por niveles séricos subterapéuticos del fármaco en ausencia de anticuerpos antifármaco. Este fenómeno puede deberse a múltiples factores, entre ellos un aumento del aclaramiento del fármaco, un mayor volumen de distribución o pérdidas intestinales asociadas a inflamación grave. En estos casos, la optimización del tratamiento aumentando la dosis o reduciendo el intervalo de administración puede restaurar concentraciones terapéuticas adecuadas.

Por último, el **fallo inmunogénico** se produce cuando el sistema inmunitario del paciente genera anticuerpos dirigidos contra el fármaco biológico. Estos anticuerpos pueden neutralizar su efecto o acelerar su eliminación, reduciendo su eficacia clínica. La inmunogenicidad se ha descrito con mayor frecuencia en los tratamientos antiTNF, especialmente, cuando se utilizan en monoterapia.

Aunque, clásicamente, el fallo farmacocinético se consideraba el más frecuente (51%), seguido del farmacodinámico (30%) y el inmunogénico (19%)⁷; datos actualizados procedentes del grupo de Leuven estiman el fallo farmacodinámico como el principal mecanismo de pérdida de respuesta (73%), seguido del inmunogénico (16%) y farmacocinético (11%)⁸. Comprender estos mecanismos resulta esencial para seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada. En este contexto, la monitorización terapéutica de fármacos ha adquirido un papel central en el manejo de la EII constituyendo una herramienta que permite comprender mejor las causas de pérdida de respuesta y mejorar la toma de decisiones clínicas.

Estrategias terapéuticas ante la pérdida de respuesta: escenarios clínicos.

Una vez confirmada la pérdida de respuesta y descartadas otras causas de empeoramiento clínico, el médico debe decidir entre diferentes estrategias terapéuticas. Las dos opciones principales son la intensificación del tratamiento o el cambio de mecanismo de acción.

Fallo primario

La clave para disminuir el fallo primario a antiTNF es la optimización del fármaco durante la inducción. El estudio prospectivo PANTS evaluó la relación entre los niveles séricos de infliximab y adalimumab durante la fase de inducción y los resultados clínicos a largo plazo. Los autores observaron que los pacientes con niveles más elevados tras la inducción (determinados en semana 14) tenían una mayor probabilidad de mantener la remisión clínica a lo largo del seguimiento, en

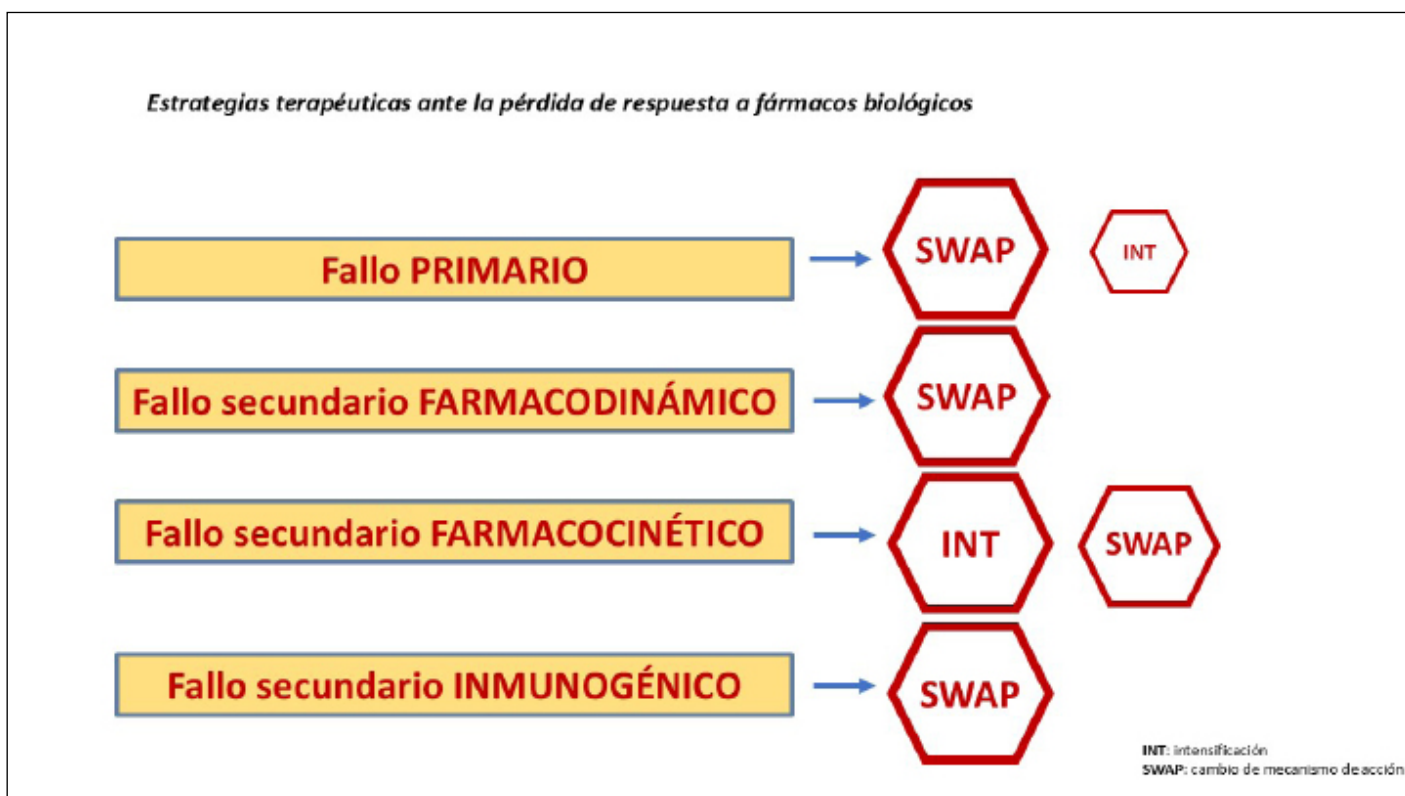


Figura 1. Estrategias terapéuticas ante la pérdida de respuesta a fármacos biológicos.

semana 54⁹. Por tanto, determinar niveles postinducción podría identificarnos subgrupos de pacientes que se benefician de una intensificación del fármaco de forma precoz.

A partir de estos datos se han propuesto concentraciones objetivo para diferentes fármacos. Aunque no hay umbrales terapéuticos claramente definidos, durante la fase de inducción se recomienda alcanzar niveles aproximados de 7–10 µg/ml para infliximab y superiores a 10–12 µg/ml para adalimumab^{10,11}. Estas concentraciones se han asociado con mejores resultados clínicos, mayores tasas de remisión a largo plazo y mayor probabilidad de curación mucosa.

El otro aspecto interesante que debemos tener en cuenta en esta fase inicial o de inducción, y que va ligado al anterior, es la inmunogenicidad. Uno de los conceptos importantes es que con antiTNF durante la inducción se desarrollan anticuerpos anti-fármaco que con los test habituales fármaco-sensibles no se detectan, pero que sí se detectan con test fármaco-tolerantes capaces de identificar anticuerpos en presencia de fármaco. En este contexto, Tournier *et al*¹² muestra una cohorte que incluía 108 pacientes con EC y CU, tratados con adalimumab e infliximab, a los que detectaron anticuerpos anti-fármaco en la semana 2. Observaron cómo aquellos pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-fármaco de forma precoz (semana 2) presentaron una evolución más desfavorable en cuanto a mayores tasas de suspensión por

pérdida de respuesta a los 6 meses respecto a los pacientes que no desarrollaron anticuerpos; y esto ocurría tanto en los tratados con infliximab como con adalimumab. Por lo tanto, la posibilidad de monitorizar fármacos con test fármaco tolerantes nos permitiría detectar anticuerpos de forma precoz e identificar subgrupos de pacientes en riesgo para pérdida del fármaco en los meses posteriores.

La causa de suspensión del primer antiTNF condiciona el éxito del segundo antiTNF. Y entre las diferentes causas, el fallo primario es el que se relaciona con peores tasas de remisión conseguidas con el segundo antiTNF, alrededor del 34% frente al 41 % si la causa de suspensión del primer antiTNF es fallo secundario o del 78% si la suspensión del primero es por intolerancia¹³.

Pero, además, el fallo primario no sólo tiene un impacto negativo en el beneficio del segundo antiTNF, sino que también va a ser la situación en la que menos beneficio consigamos con otros biológicos no antiTNF en segundas líneas o sucesivas, ya que condiciona una respuesta 25% inferior en segunda línea respecto a fallo secundario o intolerancia¹⁴. Parecería razonable considerar en este segundo biológico indicado tras fallo primario del primer antiTNF, dosis de inducción más altas, combinación con inmunosupresor y optimización proactiva precoz.

Por tanto, ante un fallo primario la estrategia de swap sería la que aportaría a priori mayor beneficio, valorando la posibilidad de intensificación en determinadas situaciones, especialmente, si tenemos capacidad de monitorizar niveles postinducción con capacidad de detección de anticuerpos anti-fármaco.

Fallo secundario farmacodinámico (niveles terapéuticos)

En esta situación en la que el paciente presenta niveles terapéuticos adecuados, pero persiste la actividad inflamatoria, la intensificación suele ser poco eficaz. En estos casos, el cambio de mecanismo de acción (swap) puede ofrecer mejores resultados. Yanai et al. demostraron que los pacientes con niveles terapéuticos adecuados de anti-TNF tenían una probabilidad significativamente menor de recuperar la respuesta mediante intensificación (30%) frente a los que cambiaban a un fármaco con diferente mecanismo de acción (68%)¹⁵.

Roblin et al.¹⁶ compararon estas dos estrategias (intensificación vs swap) en pacientes con pérdida de respuesta a adalimumab con niveles terapéuticos. A los 24 meses, la discontinuación del tratamiento fue del 14,8% en el grupo de swap frente al 59,6% en el grupo de intensificación de adalimumab. Además, el tiempo libre de discontinuación fue significativamente mayor tras el cambio de fármaco (>24 meses vs 13,3 meses).

Por tanto, en pacientes con EII que presentan pérdida secundaria de respuesta de origen farmacodinámico, el cambio a un biológico con diferente mecanismo de acción es más eficaz que la optimización de la dosis del mismo fármaco.

Fallo secundario farmacocinético (niveles bajos, Acs -)

Yanai et al evaluó también este escenario clínico comparando dos estrategias, la intensificación del mismo antiTNF frente al cambio a otro antiTNF (switch) en una cohorte de 247 pacientes. El porcentaje de pacientes que consiguieron recuperar respuesta fue significativamente mayor en el grupo de intensificación frente a la del cambio a otro antiTNF (38% vs 0%). Por tanto, esta estrategia de intensificación resulta especialmente eficaz en pacientes con niveles séricos bajos del fármaco y ausencia de anticuerpos antifármaco, pudiendo restaurar concentraciones terapéuticas adecuadas y recuperar la respuesta clínica.

La siguiente pregunta con esta estrategia de optimización es qué pauta de intensificación es más beneficiosa, si incrementar la dosis o acortar el intervalo de administración. En general, combinar ambas pautas de aumentar dosis y reducir intervalo es lo mejor. Sin embargo, si analizamos ambas estrategias de forma independiente parece que doblar dosis obtiene mayores beneficios que acortar intervalo¹⁷. Este mecanismo de doblar la dosis puede parecer a priori contraintuitivo, ya que alcanza niveles pico más altos, pero niveles valle más bajos. Sin embargo, se intuye que la formación de anticuerpos antifármaco se suprime cuando las concentraciones de antiTNF alcanzan un cierto umbral al alcanzarse un estado de tolerancia, y este umbral se alcanzaría más fácil con concentraciones más altas que se consiguen doblando la dosis.

Los niveles de fármaco a alcanzar tras la intensificación no están claramente definidos y dependerán de los objetivos que se quieran conseguir. A objetivos más ambiciosos como la curación mucosa se requerirá mayor exposición del fármaco y, por tanto, mayores concentraciones que un objetivo menos exigente como la remisión clínica. Situaciones especiales como la enfermedad perianal precisan de niveles de fármaco aún mayores para conseguir resultados de remisión. De forma general, podríamos considerar niveles de infliximab >8 µg/ml y de adalimumab >12 µg/ml.

Otra cuestión de gran interés es conocer hasta cuándo mantener la estrategia de intensificación. Aunque la intensificación representa una estrategia eficaz en este contexto de pérdida de respuesta secundaria, un subgrupo de pacientes puede no responder a la intensificación (no respuesta terciaria) o no mantener una respuesta duradera con la intensificación (pérdida terciaria de respuesta). Existe una revisión sistemática y metaanálisis¹⁸ que evalúa esta respuesta a la intensificación del antiTNF. La respuesta a la intensificación (respuesta terciaria) fue más probable que la no respuesta dentro de los primeros 6 meses (RR 2,58; IC 95% 1,76–3,79). Sin embargo, más allá de los 6 meses la probabilidad de respuesta mantenida frente a la pérdida de respuesta fue similar (RR 1,10; IC 95% 0,75–1,61).

La no respuesta a la intensificación (no respuesta terciaria) ocurrió en hasta 45% de los pacientes dentro de los primeros 6 meses tras la intensificación, mientras que la pérdida de respuesta a la intensificación (pérdida terciaria de respuesta) más allá de los 6 meses se observó en hasta 64% de los pacientes. Con estos resultados parece razonable no prolongar de forma innecesaria la estrategia de intensificación, hacer una evaluación precoz de la misma, especialmente a

los 6 meses, y valorar el cambio de estrategia en caso de no conseguir respuesta.

Fallo secundario inmunogénico (niveles bajos, Acs +)

El desarrollo de anticuerpos antifármaco representa otro escenario frecuente. La presencia o formación de anticuerpos ocurren, sobre todo, en los primeros 12 meses, a partir de los cuales la curva adopta una forma de meseta. En este primer año se producen la mayoría de anticuerpos no transitorios, que son los que se van a asociar a la pérdida de respuesta. De ahí la importancia de determinar niveles de fármaco tras la inducción incluso en remisión clínica; ya que en este escenario, niveles subterapéuticos podrían asociarse a un incremento del riesgo de anticuerpos y un aumento de la actividad inflamatoria.

Cuando estos anticuerpos antifármaco se detectan en niveles elevados, la probabilidad de recuperar la respuesta mediante intensificación es baja, por lo que generalmente se recomienda cambiar a otro tratamiento biológico (*swap*).

Con frecuencia, el perfil farmacocinético del primer antiTNF se repite con el segundo antiTNF y los anticuerpos frente a un antiTNF predisponen al desarrollo de anticuerpos con el segundo antiTNF. Por tanto, la estrategia de switch a un segundo antiTNF tras un fallo inmunogénico con el primer antiTNF no sería más beneficiosa que el cambio a un fármaco con un diferente mecanismo de acción (*swap*).

¿Cuándo usar un segundo antiTNF tras fallo a un primer antiTNF?

En determinados pacientes puede considerarse el uso de un segundo antiTNF tras el fracaso del primero. Sin embargo, de forma generalizada el beneficio del cambio a un segundo antiTNF es inferior a si cambiamos a un fármaco con un mecanismo de acción diferente. Diversos estudios han demostrado que la eficacia del segundo anti-TNF depende en gran medida de la causa del fracaso del primero. Gisbert et al. observaron que los pacientes con fallo primario al primer anti-TNF presentaban tasas de remisión significativamente inferiores tras el cambio a un segundo anti-TNF¹³.

Asimismo, la presencia de anticuerpos frente a un anti-TNF puede aumentar el riesgo de desarrollar anticuerpos frente a un segundo fármaco de la misma clase. En este contexto, algunos autores recomiendan el uso concomitante de inmunosupresores con este segundo antiTNF con el objetivo de reducir la inmunogenicidad y mejorar la persistencia del tratamiento.

Por tanto, esta estrategia puede ser eficaz cuando la suspensión del primer fármaco se debe a efectos adversos. En cualquier caso dependerá de la indicación terapéutica y la probabilidad de respuesta del resto de opciones de tratamiento, como es el caso de situaciones particulares como la enfermedad perianal, manifestaciones extraintestinales,...

Estrategias terapéuticas ante la pérdida de respuesta en biológicos no antiTNF

La introducción de biológicos con mecanismos de acción distintos a los antiTNF ha ampliado significativamente las opciones terapéuticas disponibles para los pacientes con EII. Entre ellos destacan ustekinumab, vedolizumab, fármacos dirigidos frente a la vía de la interleucina-23 (risankizumab, mirikizumab y guselkumab) o inhibidores JAK.

A pesar de que la evidencia del manejo de pérdida de respuesta a estos fármacos es sustancialmente inferior a la disponible para los antiTNF, contamos con datos de optimización, sobre todo, de ustekinumab y vedolizumab. Aunque la utilidad de la monitorización con niveles de estos fármacos parece que es inferior respecto a los antiTNF, en la mayoría de los estudios se repite el concepto de que, a mayor exposición del fármaco, mayores concentraciones séricas del mismo y mayor probabilidad de conseguir resultados terapéuticos, tanto clínicos como endoscópicos.

Ustekinumab ha demostrado eficacia tanto en la EC como en la CU. No obstante, algunos pacientes también experimentan pérdida de respuesta durante el tratamiento. En este metaanálisis de 14 estudios¹⁹ se evaluó la pérdida de respuesta a ustekinumab. En EC, el riesgo anual de pérdida de respuesta a este fármaco fue del 21% paciente-año, precisando aproximadamente el 25% de los pacientes escalada de la dosis durante el seguimiento. La intensificación del tratamiento permitió recuperar la respuesta clínica en el 58% de los pacientes que habían presentado pérdida de respuesta secundaria. En la colitis ulcerosa, los datos son limitados, aunque alrededor del 35% de los pacientes requirieron ajuste de dosis en el único estudio disponible.

Entre las estrategias de optimización de ustekinumab que se recogen en la literatura y que permiten recuperar respuesta en una proporción de pacientes están la intensificación, acortando el intervalo cada 4 o 6 semanas, el mantenimiento intravenoso cada 4 semanas y la reinducción. Sin embargo, disponemos de dos ensayos recientes que cuestionan la utilidad de la optimización de ustekinumab ante la pérdida de respuesta. El estudio POWER²⁰ es un ensayo clínico aleatorizado que evaluó la reinducción iv

de ustekinumab en pacientes con pérdida de respuesta secundaria durante el mantenimiento con el fármaco subcutáneo cada 8 semanas, y aleatorizaron los pacientes a la reinducción iv o el mantenimiento subcutáneo. Se evaluaron resultados a las 16 semanas no encontrando diferencias significativas en respuesta clínica en ambos brazos de tratamiento. Sin embargo, sí se alcanzaron mejores resultados endoscópicos y biológicos con la reinducción intravenosa.

El estudio REScUE²¹ es un ensayo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que evaluó, en pacientes con EC y pérdida de respuesta secundaria a ustekinumab, si la intensificación cada 4 semanas aportaba un beneficio adicional frente a mantener el fármaco cada 8 semanas. En la semana 48, las tasas de remisión clínica sin corticoides, la remisión biológica y la respuesta y remisión endoscópica no mostraron diferencias significativas en ambos brazos.

Estos resultados deben reconsiderar la utilidad de la optimización de la dosis de ustekinumab en la práctica clínica habitual a favor de estrategias de tratamientos más eficaces.

En el caso de la pérdida de respuesta a vedolizumab, la intensificación del tratamiento mediante reducción del intervalo entre dosis o el uso de formulaciones subcutáneas semanales puede ser eficaz. Disponemos de resultados recientes del estudio PRIVADO²², un estudio prospectivo que evaluó, en pacientes con respuesta parcial a la inducción iv con vedolizumab, dos estrategias de mantenimiento: vedolizumab subcutáneo 108 mg cada 2 semanas frente a intensificación de vedolizumab iv cada 4 semanas. La remisión clínica libre de esteroides con normalización de calprotectina fecal fue significativamente mayor con el mantenimiento subcutáneo a la semana 26 (57% vs 25%, $p < 0,001$) y semana 52 (48 vs 25%, $p = 0,016$).

El estudio OPTI-VEDO²³ es un estudio multicéntrico que analiza la intensificación de vedolizumab subcutáneo a semanal cuando hay pérdida secundaria de respuesta a vedolizumab subcutáneo cada 2 semanas. Con esta estrategia de optimización se consiguió respuesta clínica libre de corticoides a los 3 meses en el 35% de EC y 43% en CU, siendo el principal predictor de respuesta a la intensificación la pérdida de respuesta secundaria (vs no respuesta primaria, OR 5,8).

Aunque la experiencia clínica aún es limitada en cuanto a las estrategias de optimización de fármacos como risankizumab o inhibidores JAK como upadacitinib, algunos

estudios sugieren que la reinducción o intensificación del tratamiento puede recuperar la respuesta en un porcentaje considerable de pacientes.

En el caso de mirikizumab se incluyen dentro de ficha técnica estrategias de optimización como la inducción extendida con tres dosis más intravenosas a partir de la semana 12 en caso de pacientes con una respuesta parcial a la inducción, o la reinducción con tres dosis intravenosas en aquellos pacientes que pierdan respuesta durante el mantenimiento.

Recientemente, se ha aprobado un nuevo inhibidor IL23 selectivo, guselkumab, que ha demostrado eficacia en pacientes con EC y CU activa moderada a grave. Aunque aún no disponemos de datos de pérdida de respuesta a largo plazo y necesidad de intensificación, en la ficha técnica se recoge una estrategia de optimización de dicho fármaco con mantenimiento de 200 mg cada 4 semanas a partir de la semana 12 en aquellos pacientes que a criterio médico no hayan conseguido un beneficio terapéutico adecuado tras la inducción.

Conclusiones

La pérdida de respuesta a los tratamientos biológicos continúa siendo uno de los principales retos en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Aunque los avances terapéuticos han ampliado considerablemente las opciones disponibles, la optimización del tratamiento sigue siendo una estrategia habitual para maximizar los beneficios clínicos.

La monitorización terapéutica de niveles de fármaco desempeña un papel clave, especialmente con los antiTNF, en la identificación de los mecanismos de fracaso terapéutico y en la selección de la estrategia más adecuada para cada paciente. En general, el cambio a un fármaco con un mecanismo de acción distinto (swap) es la estrategia más favorable en la mayoría de las situaciones, especialmente en casos de fallo primario, fallo secundario farmacodinámico o fallo inmunogénico. La intensificación del tratamiento es especialmente útil en casos de fallo farmacocinético.

A medida que se disponga de más evidencia sobre los nuevos biológicos y pequeñas moléculas será posible definir con mayor precisión las estrategias óptimas para manejar la pérdida de respuesta y mejorar los resultados a largo plazo en los pacientes tratados con estos fármacos.

Bibliografía

1. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijis I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009;58(4):492-500.
2. Karmiris K, Paintaud G, Noman M, Magro F, Ferrante M, D'Haens G, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1628-1640.
3. Juillerat P, Wasan SK, Fowler SA, Santos MC, Coukos JA, Aumais G, et al. Efficacy and safety of infliximab in Crohn's disease: a 12-year single-center experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1833-1841.
4. Qiu Y, Chen BL, Mao R, Zhang SH, He Y, Zeng ZR, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF alpha dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):535-554.
5. Schultheiss J, de Jong M, van Dop W, de Boer N, van Bodegraven A, Dijkstra G, et al. Predictors of loss of response to anti-TNF therapy in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(5):667-677.
6. Ko Y, Lin B, Yiu TH, Vande Casteele N, Leong RW. Persistence of advanced therapies in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(10):1244-1256.
7. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease – algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(1):30-51.
8. Alsoud D, Verstockt B, Vermeire S. Letter: immunogenicity is not the root cause for loss of response to anti-TNF agents in patients with IBD in TDM era. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(8):1052-1053.
9. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in Crohn's disease (PANTS): a prospective, multicentre, observational cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4(5):341-353. (Nota: El estudio PANTS fue publicado en *Lancet Gastroenterol Hepatol*).
10. Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, Cross RK, Dubinsky MC, Loftus EV Jr, et al. A comprehensive guide to therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014-2025.
11. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in IBD: a practical guide. *J Crohns Colitis*. 2020;14(8):1121-1132.
12. Tournier Q, Paul S, Williet N, Charlois AL, Berger AE, Roblin X. Early detection of anti-drug antibodies during initiation of anti-tumour necrosis factor therapy predicts treatment discontinuation in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(11):1190-1200.
13. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review: the efficacy of a second anti-TNF after failure of a first anti-TNF in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):613-623.
14. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2018;12(6):635-643.
15. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, Weiss B, Gryboski M, Lev-Tzion R, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with clinical response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):522-530.
16. Roblin X, Duru G, Williet N, Boschetti G, Nancey S, Paul S. Swapping versus dose optimization in patients losing response to adalimumab with adequate drug levels. *Inflamm Bowel Dis*. 2022;28(Suppl 1):S155.
17. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, Peeters M, Compernelle G, Tops S, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(3):346-355.
18. Srinivasan A, Haifer C, Thin L, Connor S, Zhang L, Leong RW, et al. Systematic review and meta-analysis: evaluating response to empiric anti-TNF dose intensification for secondary loss of response in Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2022;15:17562848221102582.
19. Yang H, Zhou C, Wu Q, Zhang S, Hu X, Wang Z. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of ustekinumab dose escalation in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(7):764-777.

20. Schreiber S, Lee SD, van der Woude CJ, Marín-Jiménez I, Wolf DC, Schnoy E, et al. Ustekinumab intravenous reinduction after secondary loss of response in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(12):3286-3297.

21. Bossuyt P, Rahier JF, Baert FJ, Louis E, Macken E, Lobaton T, et al. Low remission recapture after ustekinumab dose optimization in Crohn's disease: results of the randomized placebo-controlled double-blind REScUE study [resumen]. *Presentado en: Digestive Disease Week (DDW 2025); mayo 2025. Resumen 627.*

22. Macaluso FS, Fries W, Viola A, Cappello M, Melatti P, Mocchiari F, et al.; Sicilian Network for Inflammatory Bowel Disease. Switching to subcutaneous administration may offer more profound remission compared to intensified intravenous therapy in patients with inflammatory bowel disease and partial response following induction with intravenous vedolizumab: the PRIVADO study. *J Crohns Colitis*. 2025;19(10):jjaf175.

23. Wils P, Altwegg R, Buisson A, Vuitton L, Nancey S, Richard N, et al.; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Subcutaneous vedolizumab dose intensification in inflammatory bowel disease patients: the OPTI-VEDO multicenter study from the GETAID. *J Crohns Colitis*. 2025 Sep 28;19(9):jjaf166.

HEPATITIS AUTOINMUNE: ABORDAJE DE CASOS COMPLEJOS.

Autoimmune hepatitis: management of complex cases.

Rosales Zabal JM¹, Romero Herrera G²

¹UGC APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO COSTA DEL SOL. MARBELLA, MÁLAGA.

²UGC APARATO DIGESTIVO. HOSPITAL UNIVERSITARIO JUAN RAMÓN JIMÉNEZ, HUELVA.

Resumen

La hepatitis autoinmune (HAI) es una hepatopatía inflamatoria crónica inmunomediada que puede conducir a cirrosis, descompensación y necesidad de trasplante si no se controla adecuadamente^{1,2}. Aunque el tratamiento estándar con corticosteroides y azatioprina (AZA) induce la remisión en la mayoría de los pacientes, aproximadamente un 10-30% presenta cursos complejos caracterizados por intolerancia, respuesta insuficiente o presentaciones agudas graves^{1,3}. El objetivo principal es alcanzar la respuesta bioquímica completa (RBC), definida como la normalización de transaminasas e inmunoglobulina G (IgG), idealmente en 6 meses⁴. Esta revisión analiza el manejo de pacientes refractarios, el uso de terapias de segunda y tercera línea, y el abordaje de poblaciones especiales como embarazadas y pacientes con cirrosis descompensada o enfermedad hepática

esteatósica asociada a disfunción metabólica (MASLD en su acrónimo anglosajón).

Palabras clave: hepatitis autoinmune, respuesta bioquímica completa, enfermedad refractaria, terapias de segunda y tercera línea, micofenolato mofetilo, casos complejos.

Abstract

Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune-mediated inflammatory liver disease that may progress to cirrhosis, hepatic decompensation, and liver transplantation if not adequately controlled^{1,2}. Although standard therapy with

corticosteroids and azathioprine (AZA) induces remission in the majority of patients, approximately 10–30% develop complex disease courses characterized by treatment intolerance, insufficient response, or severe acute presentations^{1,3}. The primary therapeutic goal is to achieve complete biochemical response (CBR), defined as normalization of serum transaminases and immunoglobulin G (IgG) levels, ideally within 6 months⁴. This review addresses the management of refractory AIH, the use of second- and third-line therapies, and specific considerations in special populations, including pregnant women and patients with decompensated cirrhosis or metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease (MASLD).

Keywords: autoimmune hepatitis, complete biochemical response, refractory disease, second- and third-line therapy, mycophenolate mofetil, complex cases.

Introducción

La HAI es una enfermedad inmunomediada que afecta a todas las edades y etnias, con un predominio marcado en mujeres⁵. Se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos, hipergammaglobulinemia IgG y hepatitis de interfase en la histología^{1,6}. Su espectro clínico es amplio, desde formas indolentes hasta presentaciones agudas graves con coagulopatía y riesgo de fallo hepático. Sin tratamiento,

la mortalidad es elevada, hasta 6 veces más en el primer año⁵. El manejo convencional se basa en la inducción con corticosteroides (predniso[lo]na o budesonida) seguida de una terapia de mantenimiento con AZA^{7,8}. No obstante, la heterogeneidad clínica y la toxicidad medicamentosa obligan a una personalización terapéutica para evitar la progresión a cirrosis y la necesidad de trasplante^{2,6}. Esta heterogeneidad clínica explica por qué un porcentaje no despreciable de pacientes escapa al paradigma terapéutico clásico, constituyendo los denominados casos complejos, cuyo manejo sigue siendo un reto clínico relevante.

Se presenta una revisión narrativa basada en guías recientes (EASL 2025), documentos de posicionamiento y estudios observacionales y ensayos clínicos relevantes. Así mismo se utilizarán las definiciones y terminologías marcadas por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG).

Definición de casos complejos

Podemos considerar como "casos complejos" dentro del contexto de la HAI a aquellos pacientes que presentan desafíos significativos en el diagnóstico o manejo, que a menudo requieren tratamientos de segunda o tercera línea, o que tienen características clínicas o comorbilidades particulares que complican el tratamiento estándar^{1,8-10}.

Dominio	Criterio operativo	Implicación práctica
Respuesta insuficiente	No RBC a los 6 meses	Revisar adherencia/diagnóstico y optimizar; considerar 2ª línea
Falta de respuesta primaria	↓ transaminasas <50% a 4 semanas	Reevaluación urgente; descartar diagnósticos alternativos; intensificar
Enfermedad refractaria	Actividad persistente tras 2ª línea	3ª línea/biológicos en centro experto; valorar trasplante si avanzado
Intolerancia	EA que obliga a suspender	Sustituir por alternativa (6-MP/MMF/budesonida según caso)
Formas agudas/graves	asAIH/ALF/ACLF	Ensayo temprano con esteroides y criterios dinámicos de trasplante
Solapamientos	HAI/CBP o HAI/CEP	Tratar componente dominante; combinación si respuesta subóptima
Poblaciones especiales	Gestación, cirrosis descompensada, MASLD	Balance beneficio-riesgo estrecho; decisiones personalizadas
Adherencia/psicosocial	Incumplimiento o barreras	Intervención educativa; monitorizar metabolitos; simplificar régimen
Notas: RBC: respuesta bioquímica completa (ALT/AST e IgG < LSN). asAIH: HAI aguda grave. ALF: insuficiencia hepática aguda. ACLF: insuficiencia aguda sobre crónica.		

Tabla 1. Definición operativa de “caso complejo” en hepatitis autoinmune.

Los casos complejos podemos englobarlos en alguna de las siguientes categorías, cuya definición se resume de forma práctica en la [tabla 1](#):

1. Respuesta Insuficiente o enfermedad refractaria al tratamiento estándar. El tratamiento estándar de primera línea para la HAI consiste en corticosteroides (con o sin AZA)^{1,3,10}. Cuando este tratamiento falla, se considera que el caso es complejo o "difícil de tratar".

1.1. Respuesta insuficiente o falta de respuesta: Una proporción considerable de pacientes (aproximadamente 10–25% de los casos según estudios más antiguos, o alrededor de un tercio en general) desarrollan una respuesta insuficiente o nula a la terapia estándar^{1,3,6,11}. La respuesta insuficiente se define como la falta de RBC (normalización de las transaminasas séricas y de la IgG por debajo del límite superior de lo normal (LSN)) dentro de los 6 meses posteriores al inicio del tratamiento^{1,4}. La falta de respuesta primaria se define como una disminución menor al 50% de las transaminasas séricas dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento⁴.

1.2. Enfermedad refractaria: Se refiere a un subgrupo de pacientes que, incluso después de la administración de tratamientos de segunda línea (como micofenolato mofetilo, MMF), aún tienen una enfermedad activa. Estos pacientes son los que tienen la mayor probabilidad de desarrollar complicaciones a largo plazo, como la cirrosis descompensada y el carcinoma hepatocelular¹, siendo candidatos a terapias de tercera línea, incluyendo inhibidores de calcineurina como tacrólimus o ciclosporina, o agentes biológicos como rituximab o bloqueadores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α)^{1,10}.

2. Intolerancia al tratamiento. Los casos también se consideran complejos cuando el paciente desarrolla intolerancia a los medicamentos estándar, lo que obliga a cambiar el régimen terapéutico^{1,6,10}. La intolerancia al tratamiento se define como cualquier evento adverso posiblemente relacionado con el régimen inmunosupresor que conduzca a la potencial retirada del fármaco^{4,5}.

2.1. Intolerancia a la azatioprina: La intolerancia o respuesta insuficiente a AZA ocurre en

aproximadamente un 10–25% de los casos. El MMF se considera una alternativa efectiva y segura de segunda línea en estos pacientes².

2.2. Efectos secundarios de los corticosteroides: El uso a largo plazo de corticosteroides se asocia con efectos adversos significativos lo que requiere intentar terapias de mantenimiento sin esteroides o con dosis minimizadas^{5,11}.

3. Presentaciones clínicas específicas y comorbilidades. Ciertos escenarios clínicos y subtipos de pacientes hacen que el manejo sea inherentemente más complejo, lo que a menudo requiere un enfoque de tratamiento personalizado^{2,6}.

3.1. Formas agudas y graves. La HAI puede presentarse como insuficiencia hepática aguda (ALF), con encefalopatía, o aguda grave (asAIH), con ictericia y coagulopatía (INR >1,5 y <2) pero sin encefalopatía^{5,11}. También la insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF), en la que se desarrolla una lesión aguda sobre una hepatopatía avanzada acompañada de fallo orgánico extrahepático⁵. Estas presentaciones tienen un alto riesgo de requerir un trasplante hepático (TH) y exigen una toma de decisiones rápida^{10,11}.

3.2. Síndromes de solapamiento. La coexistencia de HAI con otras enfermedades hepáticas autoinmunes, como la colangitis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP), complican el diagnóstico y el tratamiento^{6,8,10}. En niños, la colangitis esclerosante autoinmune (CEAI) o el solapamiento HAI/CEP son particularmente comunes, afectando hasta al 50% de los pacientes pediátricos con características de HAI^{10,12}.

3.3. Hepatitis similar a la autoinmune inducida por fármacos (DI-ALH). Es una entidad que se asemeja a la HAI clásica en cuanto a marcadores serológicos e histológicos, lo que plantea un desafío diagnóstico. Su diferenciación de la HAI es crucial, ya que la DI-ALH solo requiere un tratamiento inmunosupresor breve y debe resolverse con la retirada del agente causal^{5,10}.

3.4. Desafíos en poblaciones específicas o con comorbilidades: como el manejo en gestantes, que muchas veces precisan de un estrecho manejo

multidisciplinar⁵, pacientes con HAI y cirrosis descompensada, que probablemente requieren una evaluación para TH^{5,6}, obesidad y síndrome metabólico, donde la necesidad de dosis altas de esteroides presenta desafíos significativos en estos pacientes debido al riesgo de efectos adversos como el aumento de peso y la hiperglucemia inducida por esteroides², así como un agravamiento del componente metabólico en pacientes con MASLD^{5,8,10}. Falta de adherencia, el incumplimiento del tratamiento (común en adolescentes y adultos jóvenes) se considera un desafío que puede requerir estrategias como el uso de rituximab para asegurar la administración periódica en un entorno controlado^{2,12}.

Manejo de la falta de respuesta al tratamiento estándar

Se produce cuando hay una respuesta insuficiente o una falta de respuesta primaria al tratamiento con corticosteroides y AZA. En algunos pacientes, la respuesta al tratamiento puede ser más lenta y llegar hasta los 12 meses, aunque la falta de RBC a los 6 meses es un predictor de resultados adversos a largo plazo^{5,13}.

En estas situaciones lo primero que debemos hacer es **confirmar la adherencia**. El incumplimiento del tratamiento es la causa más común de fallo terapéutico, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes^{5,12}. Tener un enfoque holístico que nos haga considerar los aspectos emocionales que la enfermedad pueda tener sobre el paciente nos puede ayudar a conocer los miedos o dificultades que pueda tener para afrontar la enfermedad y su tratamiento⁵. Es muy recomendable medir los metabolitos de la azatioprina (Figura 1), en concreto la 6-tioguanina (6-TGN), puesto que niveles muy bajos o indetectables confirman la falta de toma del medicamento^{1,5,12}.

Tampoco está de más **cuestionarnos el diagnóstico inicial** y considerar otras patologías que cursan con transaminasas persistentemente elevadas, como la hepatitis E, la enfermedad de Wilson o el daño producido por fármacos (DILI), entre otras^{5,12}.

Cuando se confirman la adherencia y el diagnóstico, el siguiente paso es **optimizar el tratamiento**. Para ello debemos ajustar la dosis de tiopurinas, y en este sentido sigue siendo de gran ayuda la medición de los metabolitos. En aquellos pacientes con niveles de 6-TGN inferiores a 220 pmol/8x10⁸ eritrocitos se debe aumentar la dosis de azatioprina hasta 2 o 2,5 mg/Kg^{1,5,12}. Siempre debemos analizar también los valores

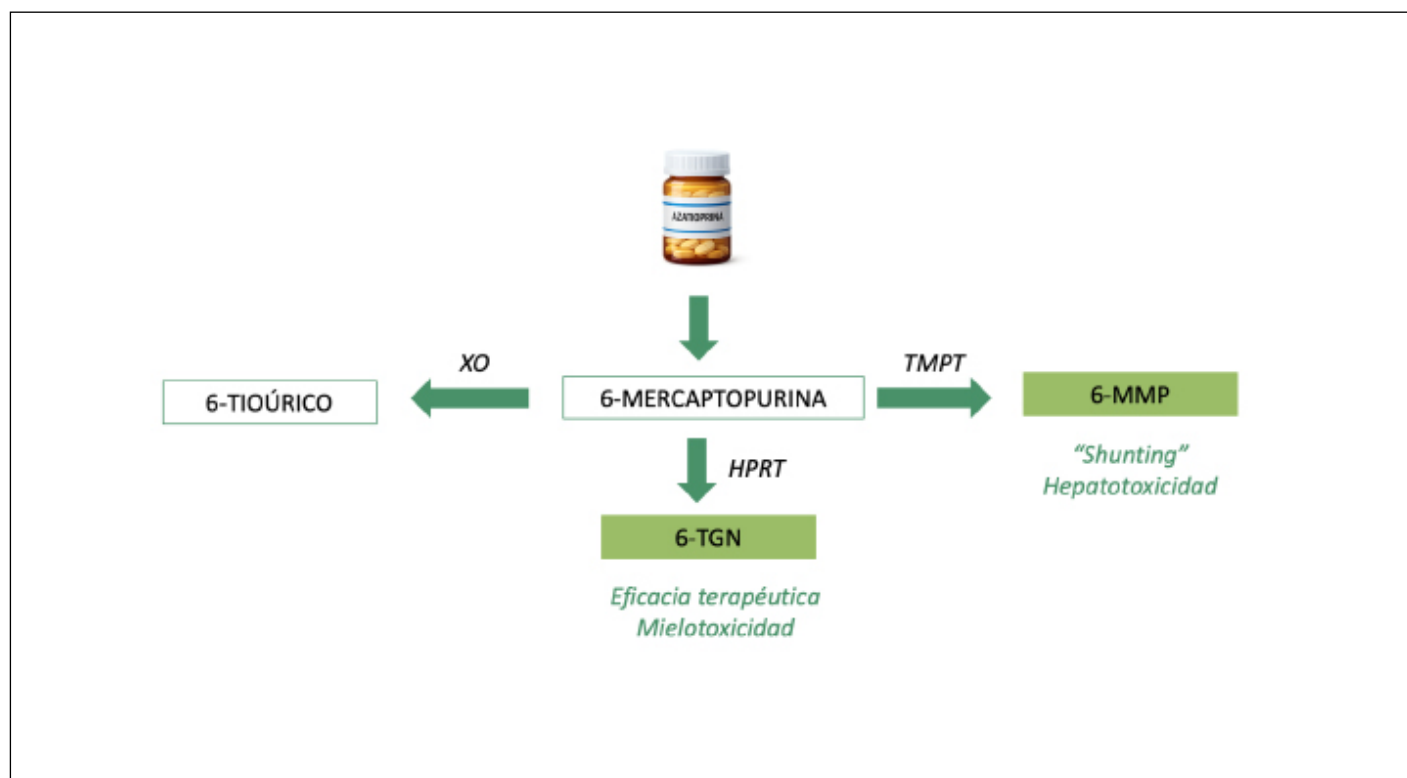


Figura 1. Metabolismo de tiopurinas.

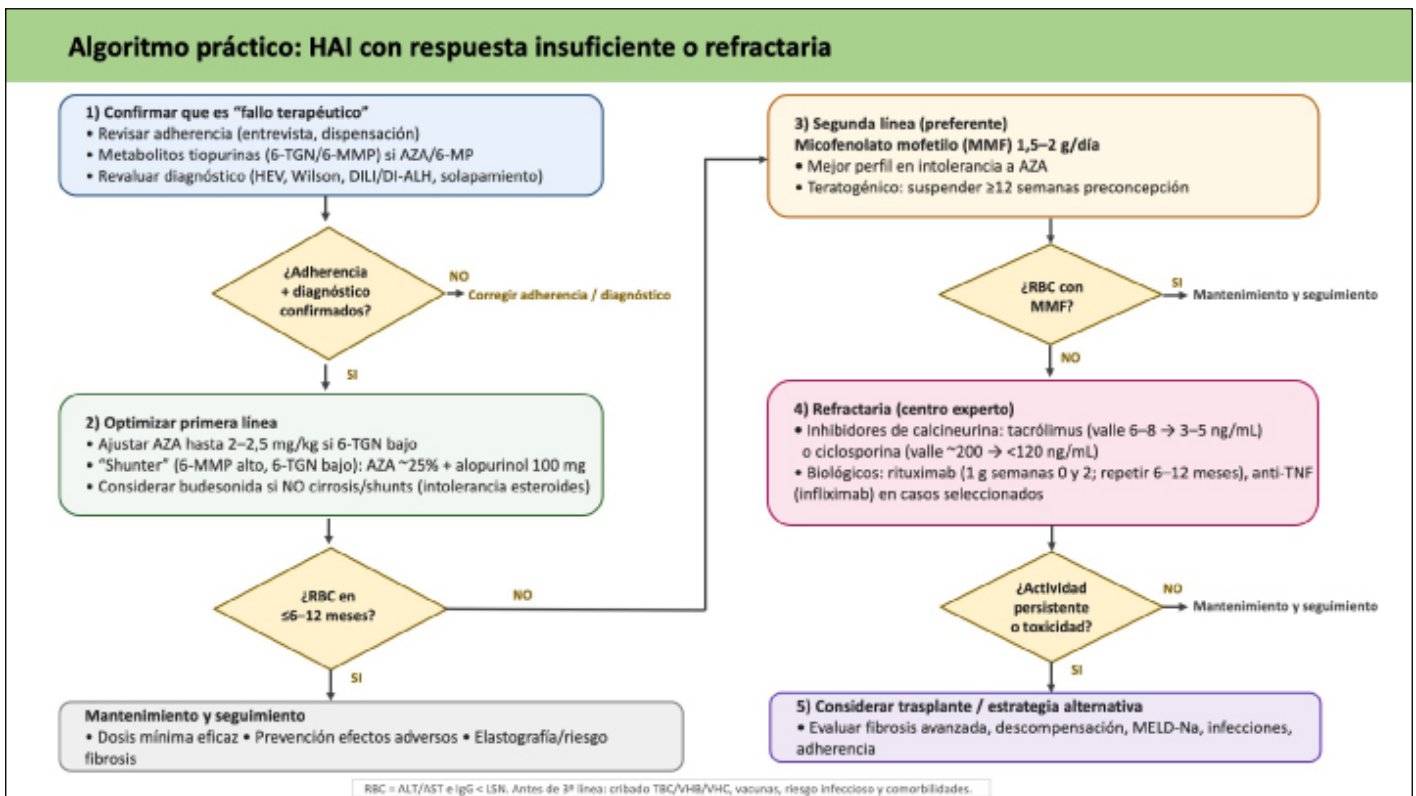


Figura 2. Algoritmo práctico para el manejo de la respuesta insuficiente en la HAI.

de 6-metilmercaptapurina (6-MMP) puesto que hay pacientes que metabolizan preferentemente la 6-mercaptopurina (6-MP) hacia 6-MMP en lugar de 6-TGN, lo que supone un riesgo de hepatotoxicidad sin un beneficio clínico (son los llamados "shunter"). En aquellos pacientes que muestran niveles bajos de 6-TGN pero elevados de 6-MMP, la solución no será aumentar las dosis de AZA, pues aumentará la toxicidad hepática. En estos casos se pueden añadir 100 mg diarios de alopurinol, que bloqueará la xantina oxidasa y reduciremos al 25% la dosis de AZA que se estaba administrando, haciendo que el metabolismo sea preferencialmente hacia la 6-TGN^{5,10,12}. La **figura 2** resume un algoritmo de manejo de la falta de respuesta.

Intolerancia a la terapia estándar

El manejo de la intolerancia al tratamiento estándar en la HAI es un pilar fundamental de la práctica clínica, ya que la intolerancia general al tratamiento ocurre en el 30,4% de los pacientes en los primeros 6 meses de tratamiento¹⁴. A continuación, se detalla el abordaje exhaustivo de la intolerancia según el fármaco implicado:

1. Manejo de la intolerancia a AZA. La intolerancia a las tiopurinas es común y obliga al cambio de tratamiento en los primeros 6 meses a un 36,5% de los pacientes¹⁴. Los secundarismos más frecuentes son náuseas, vómitos y dolor abdominal (síntomas

gastrointestinales), seguidos de fiebre, mialgias y malestar general, que suelen aparecer en las primeras dos semanas de uso, siendo menos frecuentes (< 2%) aunque graves la mielosupresión, pancreatitis y hepatotoxicidad⁵. Una opción es la transición a 6-mercaptopurina (6-MP), dado que en algunos pacientes la intolerancia se produce al reaccionar al componente imidazólico de la AZA. Se estima que entre el 50% y el 75% de los pacientes intolerantes a la AZA pueden tolerar la 6-MP^{1,15}. Además, podemos monitorizar los metabolitos al igual que con AZA. Otra opción es usar MMF, fármaco de segunda línea que desarrollaremos seguidamente.

2. Manejo de la intolerancia a los corticosteroides. Entre el 25% y el 70% de los pacientes reportan efectos secundarios relacionados con el uso prolongado de esteroides, lo que impacta de forma importante en su calidad de vida^{5,8}. En pacientes sin cirrosis ni colaterales portosistémicas, la budesonida es una alternativa con un alto metabolismo de primer paso hepático (90%), lo que reduce significativamente los efectos sistémicos (Cushing, acné, aumento de peso)^{2,8,10}. Sin embargo, puede ser menos eficaz que la prednisona en cuadros de alta actividad inflamatoria^{10,11}. Si la intolerancia es grave (diabetes descontrolada, osteoporosis severa con fracturas, psicosis), se debe acelerar el descenso de la dosis de

esteroides bajo una vigilancia bioquímica estricta hasta alcanzar la monoterapia con AZA o MMF¹². Finalmente, en poblaciones específicas donde los esteroides son indeseables (obesidad mórbida, síndrome metabólico severo, adolescentes con riesgo de baja adherencia por imagen corporal), se ha utilizado rituximab como alternativa inicial para inducir la remisión evitando la exposición a corticoides².

Terapias de segunda y tercera línea

Se reservan para pacientes con respuesta insuficiente o intolerancia demostrada a la AZA. La [tabla 2](#) resume los más utilizados.

1. Micofenolato mofetilo (MMF): Es el fármaco de elección para la intolerancia a la AZA, con tasas de respuesta del 62% al 92%^{1,16}. Sin embargo, su eficacia en pacientes con falta de respuesta verdadera a la AZA es significativamente menor, logrando la RBC en solo un 32% al 38% de los casos, siendo los factores independientemente asociados con una peor respuesta la edad más joven, niveles de IgG pretratamiento más altos e INR más prolongado^{6,17}. Generalmente se utiliza a una dosis de 1,5–2 g/día (dividido en dos tomas) y es clave no olvidar que es teratogénico, por lo que debe suspenderse al menos 12 semanas antes de la concepción.

Recientemente el uso del MMF se ha consolidado como una alternativa eficaz y segura al tratamiento de primera línea estándar^{1,5}. Esta recomendación se apoya fundamentalmente en los resultados del ensayo clínico CAMARO, el cual demostró la superioridad del MMF frente a la AZA para inducir

la RBC (72,2% frente a 32,3%)¹⁸. También presenta tasas significativamente menores de eventos adversos graves y de abandono del tratamiento por intolerancia en comparación con la AZA (5,1% vs. 25,8% en el estudio CAMARO)¹⁸. Aunque el MMF es mejor tolerado, algunos expertos siguen prefiriendo la AZA en ciertos contextos porque sus niveles (metabolitos 6-TGN) pueden ser monitoreados para optimizar la dosis, es segura en el embarazo y suele tener un costo menor en muchos países¹¹.

2. Inhibidores de la calcineurina. Son opciones que suelen utilizarse cuando fallan tanto la primera como segunda línea. Se recomienda su manejo en centros expertos^{1,10}. Al inhibir la calcineurina, enzima necesaria para activar el factor nuclear de las células T activadas, impiden la síntesis de las citoquinas necesarias para el desarrollo y la supervivencia de las células T activadas².
 - a. Tacrólimus (TAC): Es el agente de tercera línea mejor estudiado^{1,12}, aunque la evidencia disponible es limitada, basándose principalmente en cohortes pequeñas y heterogéneas o series de casos sin grupos de control^{1,5}. La tasa de respuesta general es del 74,7% en refractarios o intolerantes a la terapia estándar^{2,19}. Las tasas en pacientes con respuesta insuficiente oscilan entre el 56% y el 78%^{20,21}. La dosis habitual es de 0,1 mg/Kg/12 horas para conseguir unos niveles valle de 6–8 ng/mL. Una vez alcanzada la RBC debe reducirse progresivamente hasta los 3–5 ng/mL de niveles de mantenimiento¹². TAC es un potente inmunosupresor con una ventana terapéutica estrecha, por lo que precisa un seguimiento estrecho para monitorizar y controlar los potenciales y frecuentes efectos adversos:

Fármaco	Línea habitual	Dosis orientativa	Contexto preferente	Riesgos/precauciones
Micofenolato mofetilo (MMF)	2ª	1,5–2 g/día (2 tomas)	Intolerancia a AZA; alternativa en inducción seleccionada	Teratogénico; suspender ≥12 semanas preconcepción; citopenias/infecciones
Tacrólimus	3ª	0,1 mg/kg/12 h (objetivo 6–8 ng/mL; mantenimiento 3–5)	Refractaria o fracaso 2ª línea	Nefrotoxicidad, HTA, DM, neurotoxicidad; monitorizar niveles
Ciclosporina A	3ª	2 mg/kg/12 h (objetivo ~200 ng/mL; mantenimiento <120)	Alternativa; más uso pediátrico	Nefrotoxicidad, HTA, hipertricotosis, gingival
Rituximab	3ª/rescate	1 g IV semanas 0 y 2; repetir 6–12 meses	Refractaria; necesidad de reducir esteroides; adherencia difícil	Infecciones; hipogammaglobulinemia; monitorizar IgG/IgM
Infliximab	Rescate	5 mg/kg semanas 0,2,6; luego cada 8	Multirresistente (centros expertos)	Riesgo infeccioso alto; puede inducir DI-ALH/HAI de novo

Tabla 2. Terapias de segunda y tercera línea: indicaciones, dosis orientativas y riesgos.

nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes, etc.^{1,5}.

- b. Ciclosporina A (CsA): Al igual que ocurre con el TAC, su evidencia es limitada y basada en experiencia de centros expertos². La experiencia de uso proviene principalmente de su uso en población pediátrica, especialmente en casos graves o para prevenir secundarismos de los esteroides¹. En población adulta, estudios recientes reportan una tasa de respuesta en pacientes con ineficacia a tratamientos previos del 35,4% que sube hasta el 60% si se considera a los intolerantes²². La CsA es eficaz en la inducción de la remisión, sobre todo en casos resistentes a esteroides, siendo una alternativa a éstos para evitar sus efectos adversos, lo que podría ser de utilidad ante determinadas comorbilidades, como obesidad y diabetes². Sin embargo, no es ideal para el mantenimiento por sus efectos secundarios a largo plazo. La dosis habitualmente utilizada en adultos es de 2 mg/Kg dos veces al día para alcanzar unos niveles de unos 200 ng/mL, disminuyendo una vez alcanzada la remisión para unos niveles valle de < 120 ng/mL¹². Debe controlarse de forma estrecha la función renal por el riesgo de nefrotoxicidad, así como hipertensión, gingivitis, neurotoxicidad, etc.².
3. Agentes biológicos: Son fármacos utilizados como rescate de tercera línea, siendo recomendado su uso por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y el IAIHG en centros expertos debido a la escasez de ensayos controlados aleatorizados⁵. Es muy importante descartar infecciones latentes previas al tratamiento (como tuberculosis) y asegurar un esquema de vacunación completo^{5,12}. También es recomendable registrar los casos en redes internacionales, como la Red Europea de Referencia en Enfermedades Hepáticas (ERN RARE-LIVER) para fortalecer así la evidencia científica internacional sobre estas terapias¹². A continuación, se detalla el uso de los principales agentes:
 - a. Rituximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que agota las células B mediante la unión al antígeno CD20, lo que reduce la presentación de antígenos a las células T, disminuye la inflamación mediada por citoquinas y debilita la atracción de células efectoras al hígado⁷. Respecto a su eficacia, en una cohorte internacional de 22 pacientes difíciles de tratar se observó mejoría bioquímica en todos los casos y un 71% de los pacientes

permanecieron libres de brotes a los dos años²³. En un reciente estudio del registro español ColHai, la tasa de respuesta en HAI refractaria era del 86% y además permitió reducir significativamente la dosis de esteroides²⁴. La dosificación habitual es de 1 gramo por vía intravenosa en las semanas 0 y 2, repitiendo la dosis cada 6-12 meses según la respuesta bioquímica y la repoblación de células B¹. Respecto a la seguridad, se considera un fármaco con adversos graves poco frecuentes, aunque existe riesgo de infecciones graves, especialmente si se desarrolla hipogammaglobulinemia grave, por lo que se recomienda la monitorización previa y durante el tratamiento de las inmunoglobulinas séricas, especialmente IgG e IgM⁷.

- b. Infliximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante que bloquea la unión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) a sus receptores, previene las vías de señalización de las cascadas proinflamatorias y promueve la apoptosis de las células T activadas que producen TNF- α . De esta forma reduce la actividad de la enfermedad en diversas enfermedades autoinmunes^{3,7}. En un estudio retrospectivo multicéntrico de 42 pacientes con HAI, el infliximab indujo o mantuvo la remisión bioquímica completa en el 78% de los casos y específicamente rescató al 55-57% de los pacientes que habían fallado a tratamientos previos de segunda o tercera línea³. Se administra típicamente en dosis de 5 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas. Se considera una "espada de doble filo" debido a que, aunque es efectivo como rescate, también puede inducir una lesión hepática inmunomediada que simula o desencadena una HAI *de novo*^{25,26}. También hay que destacar que presenta una tasa elevada de complicaciones infecciosas, reportada en hasta el 64% de los pacientes en algunas series pequeñas, particularmente en aquéllos con cirrosis basal^{1,27}.
- c. Inhibidores del factor activador de células B (BAFF). Es una citoquina perteneciente a la familia TNF expresada por las células T y dendríticas que interviene en el desarrollo y la diferenciación de las células B. Los niveles de BAFF están asociados con la inflamación del hígado por lo que su inhibición podría ser una opción de tratamiento de tercera línea patogenéticamente justificada^{1,28}.
 - i. Belimumab. Es un anticuerpo humano que inhibe el BAFF soluble. Se ha utilizado de forma empírica

en casos refractarios con resultados alentadores, logrando la remisión completa y mejoría de la fibrosis en algunos reportes de casos²⁹.

- ii. Ianalumab (VAY736). Dirigido contra el receptor de BAFF (BAFF-R), promueve la eliminación de células B mediante citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos⁸. Actualmente está bajo evaluación en un ensayo clínico fase II/III (NCT03217422) para pacientes refractarios o intolerantes⁷.
- d. Otros agentes.
 - i. Basiliximab. Un anticuerpo anti-CD25 (receptor de IL-2) que inhibe la activación de células T. Se ha reportado su uso exitoso en casos aislados de HAI severa asociada a inhibidores de puntos de control inmunitario⁹.
 - ii. Tocilizumab (Anti-IL6). Se considera una opción potencial dada la importancia de la IL-6 en la diferenciación de células Th17 en la HAI⁸.
 - iii. Inhibidores de JAK (Tofacitinib). Se ha empleado como rescate en pacientes que no responden a biológicos previos, mostrando mejoría en los niveles de transaminasas³.

Manejo de la hepatitis autoinmune aguda y grave

El abordaje terapéutico de los pacientes con presentaciones agudas y/o graves de la HAI es una situación compleja que requiere una toma de decisiones rápida y a menudo la intervención de un centro de trasplante hepático, ya que el pronóstico sin tratamiento es muy pobre^{5,10}.

Como vimos antes, las presentaciones agudas y graves de la HAI incluyen la HAI Aguda Grave, la insuficiencia hepática aguda y la insuficiencia hepática aguda sobre crónica. El objetivo principal es iniciar rápidamente un ensayo terapéutico con corticosteroides para inducir la remisión y evitar la necesidad de TH, o remitir al paciente directamente a un centro trasplantador si el pronóstico es extremadamente desfavorable^{5,6}.

1. Tratamiento de inducción con corticosteroides. El tratamiento inicial para la asAIH, ALF o ACLF es intensivo y se basa en corticosteroides. En adultos se recomienda una prueba temprana de tratamiento con predniso(lo)na a 0,5–1 mg/kg/día o metilprednisolona intravenosa (IV) a una dosis equivalente^{5,11}. En niños, predniso(lo)na

a 2 mg/kg/día o equivalente IV (se han utilizado dosis de metilprednisolona IV equivalentes a 0,5–1 mg/kg/día)^{6,9}.

La combinación con AZA está contraindicada ya que podría causar toxicidad y dificultar la distinción entre falta de respuesta y hepatotoxicidad por AZA. La budesonida también está contraindicada en pacientes con un curso agudo grave de la enfermedad o con cirrosis establecida, ya que su primer paso hepático se ve afectado en estos casos, aumentando la toxicidad^{5,6}.

2. Evaluación rápida de la respuesta y criterios para TH. La respuesta al tratamiento debe evaluarse muy de cerca y rápidamente, con pruebas de laboratorio realizadas cada 12-24 horas⁶. El manejo de las formas agudas y graves requiere una vigilancia estricta debido al riesgo de deterioro rápido, siendo determinante valorar la respuesta a los corticosteroides o si debe ser remitido urgentemente para TH^{5,11}.

En formas graves sin ALF o ACLF, el beneficio del ensayo temprano con corticoides es muy significativo, con tasas de supervivencia libre de trasplante que oscilan entre el 52% y el 95,2%⁵. Se han desarrollado modelos predictivos para evaluar la falta de respuesta a los corticoides y la necesidad de TH, como la puntuación SURFASA, que valora el INR al inicio de los esteroides y la variación de este y la bilirrubina al tercer día de tratamiento³⁰ o un nomograma basado en la edad, la puntuación MELD (Model for End-Stage Liver Disease), la encefalopatía hepática y la ascitis, siendo el MELD en el 7° día de tratamiento esteroideo el mejor predictor univariado de respuesta³¹.

En las formas de ALF y ACLF los pacientes presentan el peor pronóstico, con tasas de respuesta a esteroides entre el 8% y el 41%, por lo que se recomienda la discusión inmediata con un centro de TH, ya que los datos sobre el papel de los esteroides en estos pacientes son limitados y los resultados en general pobres⁵. Si se administran corticoides, es preciso vigilar estrechamente posibles infecciones, cuyo riesgo está aumentado⁵ (Figura 3).

Manejo de los síndromes de solapamiento

El manejo de los síndromes de solapamiento (o variantes) que involucran la HAI requiere un enfoque basado en el componente predominante de la enfermedad, dado que estos pacientes presentan características clínicas, serológicas e histológicas tanto de la HAI como de una enfermedad colestásica autoinmune, principalmente la CBP o la CEP.

A continuación, se detalla el abordaje para los dos principales síndromes de solapamiento:

1. Síndrome de solapamiento HAI/CBP. Afecta a casi el 10% de los adultos con HAI o CBP^{6,8}. El diagnóstico se establece con los criterios de Paris, que son los más validados para este síndrome y reúne características diagnósticas de ambas patologías (Tabla 1)⁶. El régimen de tratamiento inicial debe determinarse en función de los parámetros bioquímicos y los hallazgos histológicos⁵:

a. Si la HAI es el componente predominante (es decir, hepatitis moderada o grave basada en la puntuación del índice de actividad histológica modificado - mHAI): tratamiento inmunosupresor estándar (corticosteroides con o sin AZA) seguido de la adición de ácido ursodeoxicólico (AUDC) a dosis de 13-15 mg/Kg/día si no hay respuesta. Las últimas guías EASL sugieren combinar de inicio ambas para proteger contra las complicaciones a largo plazo de la CBP (como el desarrollo de ductopenia y cirrosis relacionada con la vía biliar)⁵.

b. Si el componente colestásico es el predominante (es decir, solo hepatitis leve en la biopsia), se puede utilizar la monoterapia con AUDC inicialmente y añadir los agentes inmunosupresores si el paciente no logra la RBC.

2. Síndrome de solapamiento HAI/CEP. Este síndrome se reporta principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes⁸. En la población pediátrica, puede denominarse colangitis esclerosante autoinmune (CEAI), la cual puede considerarse parte del espectro del síndrome variante de CEP con un fuerte componente inflamatorio⁵. Para el diagnóstico se recomienda realizar colangiografía por resonancia magnética (colangioRM) para la evaluación inicial de todos los casos de HAI en la infancia, independientemente de si las enzimas colestásicas están elevadas, así como en adultos jóvenes con colestasis o aquellos que no logran una RBC^{5,6}. Si la actividad de la enfermedad persiste o hay características colestásicas en el seguimiento, se debe repetir la colangioRM. Otras características que

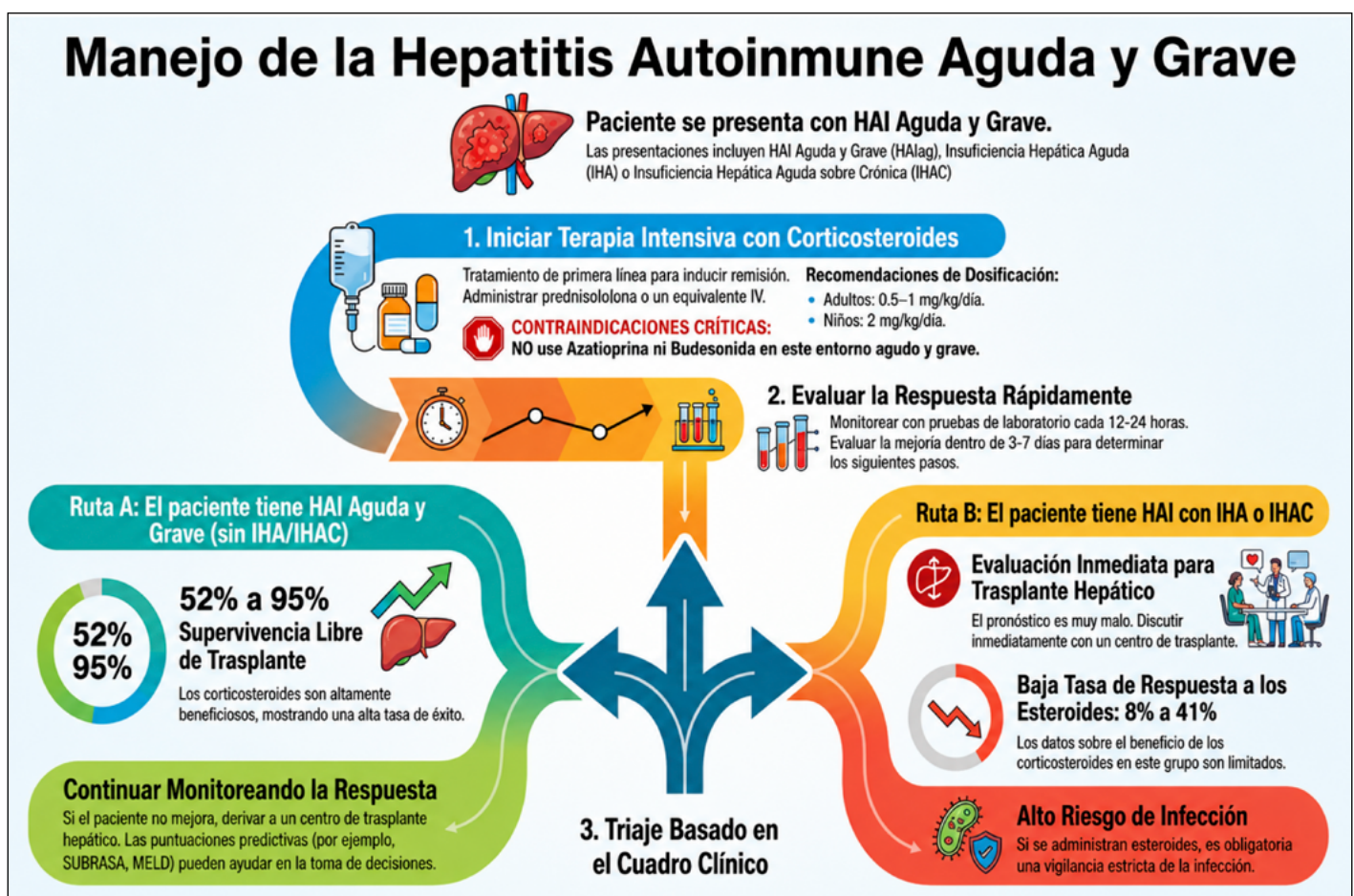


Figura 3. Manejo de la HAI aguda y grave.

sugieren una CEP subyacente en pacientes con HAI, incluyen esplenomegalia prominente, hipertensión portal marcada y evidencia de enfermedad inflamatoria intestinal concomitante⁵. El tratamiento de esta variante también se establece en función del componente predominante:

- a. Si la puntuación simplificada de HAI es >5 y el mHAI es >3 , se sugiere la combinación de tratamiento inmunosupresor y AUDC (13–15 mg/kg/día). El papel beneficioso de la inmunosupresión se ha confirmado en estos casos.
- b. Si no se cumplen esos criterios de HAI, entonces usar AUDC cuyas dosis pueden ser de 13–23 mg/kg/día.

En casos con criterios adicionales de CEP, la necesidad de intervención endoscópica para tratar estenosis de alto grado debe ser evaluada¹⁰.

Los pacientes con HAI/CEP tienen generalmente un peor pronóstico que los pacientes con HAI sola o HAI/CBP, ya que la fibrosis hepática puede progresar incluso con la terapia combinada⁵.

Manejo de la hepatitis autoinmune en la gestación

El manejo de la HAI durante el embarazo es un aspecto crítico que requiere un enfoque multidisciplinar coordinado entre hepatólogos y obstetras. En general, el embarazo es viable y seguro para la mayoría de las pacientes con HAI, especialmente si la enfermedad está bien controlada antes de la concepción^{5,10}. La HAI se asocia con una ligera disminución de la fertilidad, especialmente en casos de cirrosis o enfermedad mal controlada, pero la mayoría de las pacientes pueden concebir con éxito⁶. Es fundamental discutir los planes de maternidad antes de iniciar ciertos tratamientos. Se recomienda que la paciente esté en RBC durante al menos 24 meses antes de intentar el embarazo, ya que esto reduce el riesgo de brotes y prematuridad³². Mencionamos algunos puntos importantes:

1. Riesgos fetal y materno. Las pacientes con HAI presentan un mayor riesgo de complicaciones en comparación con la población general⁶.
 - a. Complicaciones maternas: Mayor probabilidad de diabetes gestacional (OR 2,84) y complicaciones hipertensivas como preeclampsia, eclampsia y

síndrome HELLP (OR 2,22)³³. La tasa global de complicaciones maternas es del 38% durante el embarazo o el primer año posparto y el mayor riesgo ocurre cuando hay cirrosis establecida⁶.

- b. Resultados fetales: Existe un riesgo aumentado de parto prematuro, bajo peso al nacer y bebés pequeños para la edad gestacional. La tasa de pérdida fetal y muerte fetal intrauterina es de aproximadamente el 27%⁶. La presencia de hipertensión portal se asocia con una mayor frecuencia de partos prematuros⁵.
2. Manejo farmacológico. El ajuste de la medicación es el pilar del manejo seguro:
 - a. Medicamentos seguros (continuar): el mantenimiento con tiopurinas con o sin corticosteroides debe continuarse durante todo el embarazo. Estos fármacos no se asocian con un aumento de complicaciones fetales y son seguros también durante la lactancia⁵.
 - b. Medicamentos contraindicados (suspender): el MMF es altamente teratogénico. Debe suspenderse al menos 3 meses (12 semanas) antes de la concepción tanto en mujeres como en hombres (por riesgo de genotoxicidad)⁵. También está contraindicado el uso de alopurinol durante el embarazo por su riesgo teratogénico.
 3. Nuevos diagnósticos: Si la HAI se presenta por primera vez durante el embarazo, se deben utilizar regímenes estándar basados en esteroides, excluyendo estrictamente el MMF.
 4. Riesgo de brotes. El curso de la HAI varía significativamente según el trimestre. Durante el embarazo los brotes son relativamente raros (13%), ya que los cambios hormonales e inmunológicos suelen proporcionar un buen control de la enfermedad, especialmente en el primer y segundo trimestre¹⁰. El periodo posparto es el momento de mayor riesgo. Se estima que el 41% de las pacientes sufren un brote (típicamente alrededor de las 11 semanas tras el parto). Esto requiere una vigilancia estrecha y, a menudo, una intensificación preventiva de la inmunosupresión tras el alumbramiento⁵.

Manejo de la hepatitis similar a la autoinmune inducida por fármacos (DI-ALH)

El abordaje terapéutico de la DI-ALH es diferente al de la HAI clásica, ya que la DI-ALH es una afección transitoria que, en la mayoría de los casos, se resuelve tras la interrupción del agente causal^{5,10}. La clave del manejo radica en la retirada inmediata del fármaco sospechoso y una estrecha vigilancia para diferenciarla de la HAI idiopática, que requiere inmunosupresión a largo plazo. A continuación, se detalla el abordaje terapéutico recomendado para la DI-ALH, según las últimas recomendaciones de la EASL⁵(Tabla 3):

1. Retirada inmediata del agente causante. Es el paso inicial y más importante (fármacos, hierbas, suplementos dietéticos o vacunas). La DI-ALH se ha asociado con más de 40 sustancias diferentes, incluyendo minociclina, nitrofurantoina, hidralazina, metildopa, imatinib, estatinas, y agentes biológicos como infliximab o adalimumab⁴. La exposición debe haber ocurrido generalmente en los 3 a 12 meses previos al inicio de la hepatitis⁵.
2. Tratamiento con corticosteroides. En muchos casos, la enfermedad se resuelve de forma espontánea después de la retirada del agente ofensivo. Sin embargo, la terapia con corticosteroides está indicada en situaciones específicas:
 - a. Se recomienda un curso corto de predniso(lo)na en pacientes con hepatitis grave, deterioro de la función hepática o aquellos que no muestran mejoría en las pruebas hepáticas dentro de los 30 días posteriores a la interrupción del agente implicado. Los pacientes

con DI-ALH grave que cumplen con la ley de Hy (ALT >3 veces LSN y bilirrubina total >2 veces) y que no han tenido resolución bioquímica a los 30 días se benefician del tratamiento con corticosteroides. El régimen recomendado es a una dosis inicial de 0,5 mg/kg/día, seguida de una reducción rápida y progresiva hasta su retirada completa, generalmente en un plazo de 1 a 2 meses. La biopsia hepática se considera muy útil antes de iniciar los corticosteroides para confirmar las lesiones similares a la HAI a nivel histológico y excluir otras entidades.

3. Diagnóstico diferencial basado en el curso de la enfermedad. El pronóstico y la necesidad de tratamiento a largo plazo son el factor distintivo más importante entre la DI-ALH y la HAI clásica. Si tras la retirada de los corticoides la hepatitis se resuelve sin recaídas, se asume el diagnóstico de DI-ALH. En caso contrario se confirma el diagnóstico de HAI y se debe iniciar la terapia de inducción y mantenimiento combinada estándar (corticosteroides con AZA o MMF). Las características histológicas de la DI-ALH pueden ser indistinguibles de la HAI, ya que puede presentar infiltrado linfoplasmocítico y hepatitis de interfase. Sin embargo, el hallazgo de fibrosis avanzada/cirrosis es menos frecuente en la DI-ALH⁶.

Manejo de los pacientes con HAI y cirrosis descompensada

El abordaje del paciente con HAI y cirrosis descompensada es una situación de alta complejidad y riesgo que requiere una gestión rápida y coordinada, priorizando la evaluación para el trasplante hepático, por lo que su manejo

Característica	HAI	DI-ALH
Relación temporal con tóxico	No necesaria	Típica (3–12 meses previos)
Evolución tras retirada del tóxico	No aplica	Mejora esperable
Recaída tras retirar esteroides	Frecuente	Infrecuente si DI-ALH verdadera
Fibrosis avanzada/cirrosis	Puede estar presente	Menos frecuente
Necesidad de IS a largo plazo	Habitual	No (si DI-ALH)
Notas: DI-ALH: hepatitis con fenotipo autoinmune inducida por fármacos.		

Tabla 3. Diferenciación práctica entre HAI idiopática y DI-ALH.

debe realizarse en centros de referencia o consultando a expertos, debido al riesgo elevado de complicaciones y a la limitada evidencia disponible sobre el tratamiento en este subgrupo⁵. Una de las principales cuestiones y más controvertida es la decisión de iniciar tratamiento inmunosupresor por el riesgo de complicaciones, sobre todo infecciosas (principal causa de mortalidad), por lo que hay pocos datos publicados al respecto^{34,35}. En general, se considera su uso si hay signos de actividad de la HAI, es decir, elevación de aminotransferasas y/o un mHAI >4. En estos casos se utiliza predniso(lo)na a dosis de 20-30 mg diarios⁵ siempre bajo una estricta vigilancia de posibles infecciones. Un reciente estudio demuestra que los principales predictores de respuesta son la encefalopatía hepática y la puntuación MELD-Na (Model for End-Stage Liver Disease ajustado por sodio) y sirven para guiar la decisión terapéutica³⁶. Los pacientes con encefalopatía grado 3 o 4 tienen una probabilidad de supervivencia libre de trasplante (SLT) del 7% si inician tratamiento inmunosupresor, por lo que en esa situación siempre deben ser considerados de inicio para TH. Los pacientes con encefalopatía grado ≤ 2, tienen una SLT del 60% con tratamiento inmunosupresor, pero solamente del 12% si el MELD-Na > 28 frente al 64% si es ≤ 28. De esta forma los pacientes con encefalopatía grado ≤ 2 y MELD-Na > 28 también será considerados de inicio para TH³⁶.

Manejo de la HAI en pacientes con MASLD

El manejo de la HAI en pacientes con MASLD requiere un enfoque personalizado y multidisciplinario debido a la complejidad de la coexistencia de ambas condiciones⁵. La prevalencia de MASLD en pacientes con HAI es similar a la de la población general, por lo que no es infrecuente la coincidencia y condiciona una mayor gravedad y peor pronóstico³⁷. El abordaje recomendado sería el siguiente:

1. Principios de tratamiento y abordaje general. Deben recibir el tratamiento estándar para la HAI con el objetivo de lograr la remisión completa y prevenir la progresión de la enfermedad hepática sin agravar el MASLD.
2. Manejo de la inmunosupresión. El uso de corticosteroides en esta subpoblación debe ser cauteloso, ya que pueden agravar la esteatosis hepática, la obesidad, la hipertensión y la resistencia periférica a la insulina. Se recomienda un enfoque personalizado y multidisciplinario para la administración de predniso(lo)na, buscando su dosis efectiva más baja y planificar una reducción más rápida⁵.

3. Manejo del MASLD. Esencial controlar los componentes del síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, dislipemia, obesidad...) para mejorar el pronóstico y prevenir complicaciones, siendo necesario en muchas ocasiones un enfoque multidisciplinario de otras especialidades y además se requiere la implementación de cambios en el estilo de vida orientados a la pérdida de peso, incluyendo ejercicio, modificación de la dieta y terapia conductual^{5,6}.
4. Monitorización del tratamiento. La coexistencia de MASLD puede complicar la evaluación de la respuesta al tratamiento de la HAI, ya que la presencia de esteatosis puede impedir la normalización completa de las pruebas hepáticas, lo que afecta a la definición de RBC. Los pacientes con HAI y MASLD tienden a presentar niveles más bajos de aminotransferasas, fosfatasa alcalina (FA) e IgG en comparación con aquellos que tienen HAI sola¹¹. En casos de respuesta insuficiente al tratamiento, podría ser necesaria una biopsia hepática de seguimiento para diferenciar el papel relativo de la actividad de la HAI y la MASLD en los valores de laboratorio anormales^{5,12}.

Conclusiones

El manejo de la HAI compleja exige una transición de protocolos rígidos hacia una medicina personalizada. El uso juicioso de biomarcadores (metabolitos), el uso temprano de alternativas terapéuticas y algoritmos pronósticos dinámicos, así como nuevas terapias biológicas está redefiniendo las opciones para los pacientes que no responden al tratamiento convencional o se encuentran en situaciones especiales o con comorbilidades que no podemos obviar. El éxito depende de un diagnóstico preciso, el control estricto de la adherencia y el manejo multidisciplinario en centros especializados.

Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

Los autores declaran que se utilizó una herramienta de inteligencia artificial (NotebookLM, Google) para asistir en la organización de la bibliografía y la generación de borradores preliminares de algunas secciones del manuscrito, empleando exclusivamente los artículos seleccionados por los autores. Todo el contenido fue revisado críticamente, corregido y validado por los autores, quienes asumen plena responsabilidad por la exactitud, integridad y originalidad del trabajo. Este uso no implica que la IA haya realizado interpretación científica independiente ni análisis de datos ni bibliográficos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Grupo Andaluz de Hepatología de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva (SAPD) la confianza depositada al proponer el tema y seleccionar a los autores para la ponencia presentada en el 56 Congreso de la SAPD. El presente manuscrito se ha elaborado a partir de dicha actividad científica.

Bibliografía

1. Arvaniti P, Olivas I, Rodríguez-Tajes S, Dalekos GN, Londoño MC. Second- and third-line treatment agents in autoimmune hepatitis (AIH): Where do we stand? *Explor Dig Dis* 2024;92:106.
2. Costaguta A, Costaguta G, Álvarez F. Autoimmune hepatitis: Towards a personalized treatment. *World J Hepatol* 2024;16(11):1225-42.
3. Efe C, Lytvyak E, Eşkazan T, Liberal R, Androutsakos T, Turan Gökçe D, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2025;81(6):1660-70.
4. Pape S, Snijders RJALM, Gevers TJG, Chazouilleres O, Dalekos GN, Hirschfield GM, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2022;76(4):841-9.
5. Dalekos G, Gatselis N, Drenth JP, Heneghan M, Jørgensen M, Lohse AW, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2025;83(2):453-501.
6. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, Harnois DM. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics* 2024;14(4):382.
7. Czaja AJ. Advancing Biologic Therapy for Refractory Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci* 2022;67(11):4979-5005.
8. Reau NS, Lammert CS, Weinberg EM. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies. *Hepatol Commun [Internet]*. junio de 2024 [citado 13 de enero de 2026];8(6). Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/HC9.0000000000000458>
9. Eldew H, Soldera J. Evaluation of biological therapies in autoimmune hepatitis: A case-based systematic review. *World J Gastrointest Pathophysiol [Internet]*. 22 de marzo de 2025 [citado 13 de enero de 2026];16(1). Disponible en: <https://www.wjgnet.com/2150-5330/full/v16/i1/101481.htm>
10. Taubert R, Engel B. Therapie der Autoimmunhepatitis – Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie. *Inn Med* 2024;65(4):325-33.
11. Heneghan MA, Lohse AW. Update in clinical science: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2025;82(5):926-37.
12. Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2020;73(6):1496-506.
13. Slooter CD, Van Den Brand FF, Lleo A, Colapietro F, Lenzi M, Muratori P, et al. Lack of complete biochemical response in autoimmune hepatitis leads to adverse outcome: First report of the IAHG retrospective registry. *Hepatology* 2024;79(3):538-50.
14. Schregel I, Papp M, Sipeki N, Kovats PJ, Taubert R, Engel B, et al. Unmet needs in autoimmune hepatitis: Results of the prospective multicentre European Reference Network Registry (R-LIVER). *Liver Int* 2024;44(10):2687-99.
15. Hübener S, Oo YH, Than NN, Hübener P, Weiler-Normann C, Lohse AW, et al. Efficacy of 6-Mercaptopurine as Second-Line Treatment for Patients With Autoimmune Hepatitis and Azathioprine Intolerance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(3):445-53.
16. Santiago P, Schwartz I, Tamariz L, Levy C. Systematic review with meta-analysis: mycophenolate mofetil as a second-line therapy for autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(7):830-9.
17. Nicoll AJ, Roberts SK, Lim R, Mitchell J, Weltman M, George J, et al. Beneficial response to mycophenolate mofetil by patients with autoimmune hepatitis who have failed standard therapy, is predicted by older age and lower immunoglobulin G and INR levels. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;49(10):1314-22.
18. Snijders RJALM, Stoelinga AEC, Gevers TJG, Pape S, Biewenga M, Tushuizen ME, et al. An open-label randomised-controlled trial of azathioprine vs. mycophenolate mofetil for the induction of remission in treatment-naïve autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2024;80(4):576-85.
19. Hanouneh M, Ritchie MM, Ascha M, Ascha MS, Chedid A, Sanguankee A, et al. A review of the utility of tacrolimus in the management of adults with autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2019;54(1):76-80.
20. Efe C, Hagström H, Ytting H, Bhanji RA, Müller NF, Wang Q, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil and Tacrolimus as Second-line Therapy for Patients With Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(12):1950-1956.e1.

21. Ferre-Aracil C, Riveiro-Barciela M, Trapero-Marugán M, Rodríguez-Perálvarez M, Llovet LP, Téllez L, et al. Tacrolimus as an Effective and Durable Second-Line Treatment for Chronic Autoimmune Hepatitis: A Multicentric Study. *Dig Dis Sci* 2021;66(8):2826-32.
22. Roberts SK, Strasser SI, Nicoll AJ, Kemp W, Majeed A, Mitchell J, et al. Efficacy and safety profile of calcineurin inhibitor salvage therapy in autoimmune hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 2020;55(11):1309-17.
23. Than NN, Hodson J, Schmidt-Martin D, Taubert R, Wawman RE, Botter M, et al. Efficacy of rituximab in difficult-to-manage autoimmune hepatitis: Results from the International Autoimmune Hepatitis Group. *JHEP Rep* 2019;1(6):437-45.
24. Riveiro-Barciela M, Barreira-Díaz A, Esteban P, Rota R, Álvarez-Navascúes C, Pérez-Medrano I, et al. Rituximab is a safe and effective alternative treatment for patients with autoimmune hepatitis: Results from the ColHai registry. *Liver Int* 2024;44(9):2303-14.
25. Vollmer O, Felten R, Mertz P, Lebrun-Vignes B, Salem JE, Arnaud L. Characterization of auto-immune hepatitis associated with the use of anti-TNF α agents: An analysis of 389 cases in VigiBase. *Autoimmun Rev* 2020;19(3):102460.
26. Mack CL, Adams D, Assis DN, Kerkar N, Manns MP, Mayo MJ, et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2020;72(2):671-722.
27. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, et al. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013;58(3):529-34.
28. Nishikawa H, Enomoto H, Iwata Y, Kishino K, Shimono Y, Hasegawa K, et al. B-Cell Activating Factor Belonging to the Tumor Necrosis Factor Family and Interferon- γ -Inducible Protein-10 in Autoimmune Hepatitis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(12):e3194.
29. Arvaniti P, Giannoulis G, Gabeta S, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. Belimumab is a promising third-line treatment option for refractory autoimmune hepatitis. *JHEP Rep* 2020;2(4):100123.
30. De Martin E, Coilly A, Chazouillères O, Roux O, Peron JM, Houssel-Debry P, et al. Early liver transplantation for corticosteroid non-responders with acute severe autoimmune hepatitis: The SURFASA score. *J Hepatol* 2021;74(6):1325-34.
31. Téllez L, Sánchez Rodríguez E, Rodríguez De Santiago E, Llovet L, Gómez-Outomuro A, Díaz-Fontenla F, et al. Early predictors of corticosteroid response in acute severe autoimmune hepatitis: a nationwide multicenter study. *Aliment Pharmacol Ther* 2022;56(1):131-43.
32. Fischer SE, De Vries ES, Tushuizen ME, De Boer YS, Van Der Meer AJP, De Man RA, et al. Importance of complete response for outcomes of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2023;43(4):855-64.
33. El Jamaly H, Eslick GD, Weltman M. Systematic review with meta-analysis: autoimmune hepatitis in pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(10):1194-204.
34. Sharma S, Agarwal S, Kaushal K, Anand A, Gunjan D, Yadav R, et al. Presence and type of decompensation affects outcomes in autoimmune hepatitis upon treatment with corticosteroids. *JGH Open* 2021;5(1):81-90.
35. Wang Z, Sheng L, Yang Y, Yang F, Xiao X, Hua J, et al. The Management of Autoimmune Hepatitis Patients with Decompensated Cirrhosis: Real-World Experience and a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52(3):424-35.
36. Arvaniti P, Rodríguez-Tajes S, Padilla M, Olivas I, Mauro E, El Maimouni C, et al. Hepatic Encephalopathy and MELD-Na Predict Treatment Benefit in Autoimmune Hepatitis-related Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;S1542356525002496.
37. Zachou K, Azariadis K, Lytvyak E, Snijders RJALM, Takahashi A, Gatselis NK, et al. Treatment responses and outcomes in patients with autoimmune hepatitis and concomitant features of non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2023;5(8):100778.

HEPATOCARCINOMA EN PACIENTE CON PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA: IMPORTANCIA DEL SEGUIMIENTO EN APARATO DIGESTIVO.

Hepatocellular carcinoma in a patient with acute intermittent porphyria: importance of digestive follow-up.

Alonso Belmonte C, Parra López B, Sánchez Sánchez MI, Jiménez Pérez M, Bravo Aranda AM

HOSPITAL REGIONAL UNIVERSITARIO DE MÁLAGA. MÁLAGA.

Resumen

La porfiria intermitente aguda (PIA) es una enfermedad metabólica rara, de herencia autosómica dominante y baja penetrancia, asociada a complicaciones hepáticas graves a largo plazo, entre ellas el hepatocarcinoma (HCC), incluso en ausencia de cirrosis hepática.

Presentamos el caso de una mujer de 76 años con diagnóstico previo de PIA y enfermedad renal crónica estadio IV, sin seguimiento por aparato digestivo, en la que se detectó de forma incidental un HCC sobre hígado no cirrótico durante un estudio ecográfico realizado en el contexto de su seguimiento nefrológico. El riesgo de HCC en pacientes con PIA está aumentado independientemente de la presencia de cirrosis, especialmente a partir de los 50 años. La ausencia de seguimiento digestivo puede retrasar el diagnóstico y limitar las opciones terapéuticas. El seguimiento periódico por aparato digestivo y hepatología en pacientes con PIA es fundamental para la detección precoz de hepatocarcinoma y la mejora del pronóstico.

Palabras clave: porfiria intermitente aguda, hepatocarcinoma, seguimiento, hígado no cirrótico.

Abstract

Acute intermittent porphyria (AIP) is a rare metabolic disorder with autosomal dominant inheritance and low penetrance that may be associated with severe long-term hepatic complications, including hepatocellular carcinoma (HCC), even in the absence of liver cirrhosis. We present the case of a 76-year-old woman with a previous diagnosis of AIP and stage IV chronic kidney disease, without regular follow-up by the gastroenterology department. During an abdominal ultrasound performed as part of her nephrological follow-up, a large hepatic mass was incidentally detected. Further evaluation with computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging revealed an 8-cm lesion in segment VII with imaging features consistent with

hepatocellular carcinoma (LI-RADS 5), arising in a non-cirrhotic liver. Histological confirmation was obtained after biopsy, which was complicated by a perihepatic hematoma. Due to age and comorbidities, curative treatments were ruled out; transarterial chemoembolization (TACE) and transarterial radioembolization (TARE) were also considered non-curative locoregional options in this setting, and systemic therapy with sorafenib was initiated. Patients with AIP have an increased risk of developing HCC, regardless of the presence of cirrhosis, particularly after the age of 50. Lack of structured digestive and hepatological follow-up may delay diagnosis and limit therapeutic options. Regular follow-up by gastroenterology and hepatology, including periodic liver imaging, is essential in patients with AIP to enable early detection of hepatocellular carcinoma and improve clinical outcomes.

Keywords: acute intermittent porphyria, hepatocellular carcinoma, follow-up, non-cirrhotic liver.

Introducción

Las porfirias constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades metabólicas raras, hereditarias o adquiridas, originadas por alteraciones en la actividad de las enzimas implicadas en la biosíntesis del grupo hemo, lo que conlleva la acumulación de precursores tóxicos con repercusión sistémica¹. Según la localización del defecto enzimático se clasifican en porfirias hepáticas o eritropoyéticas, y según su expresión clínica en formas agudas o cutáneas.

La porfiria intermitente aguda (PIA) es la forma más frecuente de las porfirias agudas hereditarias. Se debe a un déficit de la enzima porfobilinógeno desaminasa, lo que condiciona la acumulación de ácido delta-aminolevulínico (ALA) y porfobilinógeno (PBG), ambos con efecto neurotóxico^{1,2}. Presenta herencia autosómica dominante con baja penetrancia, de modo que la mayoría de los portadores permanecen asintomáticos hasta la exposición a factores desencadenantes como determinados fármacos, ayuno prolongado, consumo de alcohol, infecciones, estrés físico o emocional y cambios hormonales¹.

Clínicamente, las crisis de PIA se manifiestan con dolor abdominal intenso, síntomas neurológicos periféricos y autonómicos, alteraciones psiquiátricas y trastornos hidroelectrolíticos, siendo una causa relevante de dolor abdominal recurrente de origen no filiado. Más allá de las crisis agudas, la PIA se asocia a complicaciones crónicas, entre las que destacan la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y el desarrollo de patología hepática progresiva, incluyendo cirrosis y hepatocarcinoma^{1,3}.

Diversos estudios han demostrado un aumento del riesgo de HCC en pacientes con PIA, incluso en ausencia de cirrosis hepática, lo que subraya la importancia del seguimiento hepatológico periódico en estos pacientes.

Presentamos un caso ilustrativo de esta complicación en una paciente sin hepatopatía crónica conocida.

Caso clínico

Mujer de 76 años, parcialmente dependiente para las actividades básicas de la vida diaria, con antecedentes familiares de porfiria intermitente aguda (hermana afectada). Entre sus antecedentes personales destacaban la PIA diagnosticada años atrás, con episodios previos de dolor abdominal recurrente tratados de forma sintomática, y una enfermedad renal crónica estadio IV en seguimiento por el servicio de nefrología.

La paciente no realizaba controles periódicos por aparato digestivo ni hepatología, a pesar de su diagnóstico de PIA. En los meses previos había acudido en varias ocasiones al servicio de urgencias por dolor abdominal inespecífico, sin hallazgos concluyentes en los estudios realizados.

Durante una ecografía abdominal solicitada en el contexto del seguimiento nefrológico, se detectó de forma incidental una masa hepática sólida de gran tamaño. Se completó el estudio con tomografía computarizada abdominal y resonancia magnética hepática con contraste, que evidenciaron una lesión de aproximadamente 8 cm localizada en el segmento VII, hipervascular en fase arterial con lavado en fases tardías, compatible con hepatocarcinoma (LI-RADS 5), sobre un hígado de tamaño, contorno y parénquima conservados.

El caso fue presentado en comité multidisciplinar de tumores hepáticos. Dado el comportamiento radiológico parcialmente atípico de la lesión y la ausencia de cirrosis o hepatopatía crónica conocida, se decidió realizar biopsia hepática para confirmación diagnóstica. El procedimiento, realizado por radiología vascular, se complicó con la aparición de un hematoma perihepático con extravasación activa, que requirió transfusión de concentrados de hematíes y manejo conservador posterior.

El estudio anatomopatológico confirmó el diagnóstico de hepatocarcinoma. Tras reevaluación en comité y considerando la edad de la paciente, su estado funcional y las comorbilidades asociadas, se descartaron opciones terapéuticas con intención curativa como la resección o el

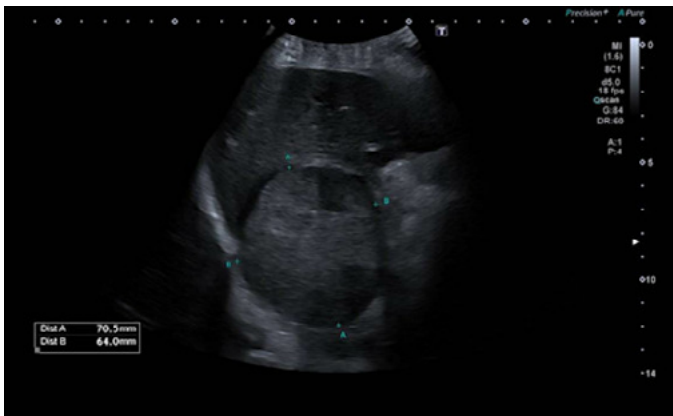


Figura 1. Hígado de tamaño, contorno y ecogenicidad conservados. Se identifica una masa sólida de aproximadamente 8 x 6 cm en el lóbulo hepático derecho, localizada en el segmento VII, que sobrepasa el contorno hepático.

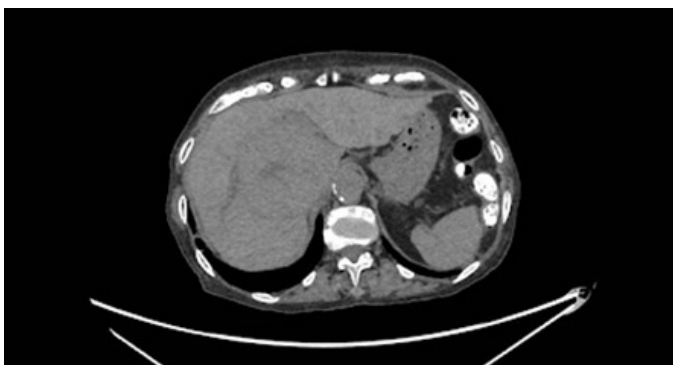


Figura 2. Hígado de tamaño y atenuación normal. Se observa una gran masa hepática bien delimitada con cicatriz central en el segmento VII, de aproximadamente 7,5 x 8 x 7,7 cm.

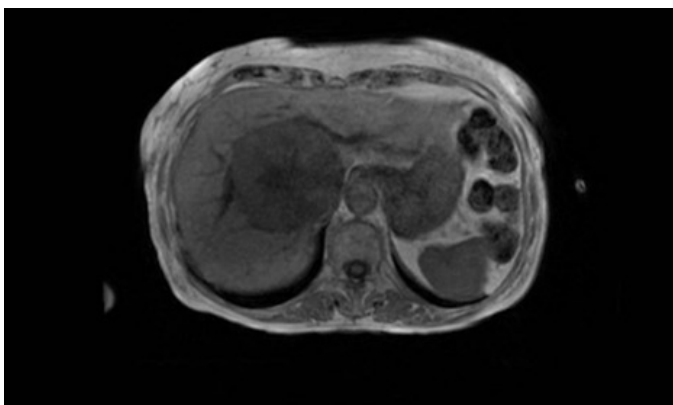


Figura 3. Masa hepática de unos 8 cm con características compatibles con hepatocarcinoma (LI-RADS 5) sobre hígado no cirrótico, hipervascular en fase arterial con lavado en fases tardías.



Figura 4. Se evidencia un hematoma perihepático con foco de extravasación activa en fase arterial, en relación con complicación postbiopsia.

la porfobilinógeno desaminasa. Aunque clásicamente se reconoce por sus crisis neurovisceralas agudas, hoy se sabe que constituye una enfermedad multisistémica con complicaciones crónicas relevantes, entre ellas hipertensión arterial, enfermedad renal crónica y neoplasias hepáticas^{1,2}. Esta perspectiva longitudinal es importante, ya que algunos pacientes pueden presentar escasa actividad clínica aguda y, sin embargo, mantener riesgo de complicaciones a largo plazo.

Desde el punto de vista epidemiológico, la evidencia acumulada muestra un incremento claro del riesgo de carcinoma hepatocelular en las porfirias hepáticas agudas, especialmente en la PIA. En una cohorte sueca de 1.244 pacientes con porfiria hepática aguda, el riesgo de cáncer hepático primario fue significativamente superior al de la población general, y en los pacientes mayores de 50 años con actividad bioquímica previa la incidencia anual alcanzó el 1,8%³. De forma concordante, estudios estadounidenses y un metaanálisis reciente confirman que el HCC puede aparecer en ausencia de cirrosis y que el riesgo aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años^{4,5}.

Este comportamiento diferencia al HCC asociado a PIA del observado en la mayoría de los casos de hepatocarcinoma de la población general, habitualmente vinculados a hepatopatía crónica avanzada o cirrosis. Por ello, los programas convencionales de cribado basados exclusivamente en cirrosis pueden no identificar a estos pacientes de riesgo. En consecuencia, distintos autores y documentos de referencia recomiendan vigilancia hepática periódica en pacientes con porfiria hepática aguda a partir de los 50 años, generalmente mediante ecografía anual, con o sin alfafetoproteína según protocolos locales¹⁻⁵.

trasplante hepático. Asimismo, TACE y TARE se consideraron alternativas locorregionales no curativas que no resultaron apropiadas en este caso; por ello se inició tratamiento sistémico con sorafenib.

Discusión

La PIA es una entidad infrecuente, de herencia autosómica dominante y baja penetrancia, causada por un déficit de

El caso presentado pone de manifiesto cómo la falta de seguimiento digestivo puede retrasar el diagnóstico de una complicación grave y limitar las opciones terapéuticas

disponibles. La detección incidental del tumor en un estudio ecográfico solicitado por otro motivo subraya la necesidad de una vigilancia estructurada y protocolizada en pacientes con PIA. Cuando el diagnóstico se realiza en fases avanzadas o en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades, las alternativas potencialmente curativas pueden no ser viables; además, tratamientos locorregionales como TACE o TARE, aunque útiles en escenarios seleccionados, no deben considerarse tratamientos curativos por sí mismos.

En cuanto al tratamiento específico de la porfiria, el desarrollo de givosirán ha supuesto un avance relevante en pacientes con porfiria hepática aguda y ataques recurrentes, al reducir de forma mantenida la tasa anualizada de crisis, el uso de hemina y la carga sintomática⁶. No obstante, su papel principal es el control de la enfermedad de base y no sustituye la vigilancia hepática, ya que el riesgo de neoplasia hepática persiste como una complicación a largo plazo que requiere seguimiento específico. En pacientes seleccionados con PIA grave, el trasplante hepático puede además corregir el defecto metabólico subyacente, aunque su indicación debe individualizarse según edad, comorbilidad y situación oncológica^{1,2}.

Desde un punto de vista práctico, este caso refuerza la necesidad de establecer programas de seguimiento específicos en pacientes con PIA, coordinados entre atención primaria, aparato digestivo/hepatología y otras especialidades implicadas. Dichos programas deberían incluir educación sobre factores precipitantes, monitorización de complicaciones crónicas y pruebas de imagen hepática periódicas a partir de los 50 años, incluso en ausencia de cirrosis o alteraciones analíticas hepáticas. La identificación precoz de lesiones hepáticas puede ampliar las opciones terapéuticas y condicionar de forma decisiva la evolución clínica.

Bibliografía

1. Sardh E, Barbaro M. Acute Intermittent Porphyrin. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2005-2024.
2. Balwani M, Wang B, Anderson KE, Bloomer JR, Bissell DM, Bonkovsky HL, et al. Acute hepatic porphyrias: recommendations for evaluation and long-term management. *Hepatology* 2017; 66:1314-1322. doi:10.1002/hep.29313.
3. Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, Harper P, Bottai M, Kotopoulou M, et al. Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: a matched cohort study of 1244 individuals. *J Intern Med* 2022; 291:824-836.
4. Saberi B, Naik H, Wang B, Anderson KE, Bonkovsky HL. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyrias: results from the longitudinal study of the U.S. Porphyrin Consortium. *Hepatology* 2021; 73:1736-1746.
5. Singal AK, Reddy RK, Gudiwada MC, Jasti JJ, Anderson KE. Hepatocellular carcinoma in acute hepatic porphyria: a meta-analysis of observational studies. *Dig Dis Sci* 2024; 69:4268-4274. doi:10.1007/s10620-024-08661-w.
6. Kuter DJ, Sardh E, Ventura P, et al. Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: final results of the randomized phase III ENVISION trial. *J Hepatol* 2023; 79:1150-1158. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.013.

SÍNDROME DE PLUMMER-VINSON COMO CAUSA INFRECUENTE DE DISFAGIA PROGRESIVA

*Plummer-Vinson syndrome as an uncommon cause
of progressive dysphagia*

Menacho Ordóñez S, García Martínez A, Marín Lara L

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JEREZ DE LA FRONTERA. CÁDIZ.

Resumen

El síndrome de Plummer-Vinson (SPV) es un cuadro muy poco frecuente asociado a anemia ferropénica y riesgo de carcinoma escamoso del tracto digestivo superior.

Presentamos el caso de una mujer de 65 años con disfagia progresiva en la que el estudio endoscópico evidenció membranas esofágicas cervicales. El tratamiento mediante dilatación endoscópica y suplementación férrica permitió la resolución clínica.

Este caso destaca la importancia de considerar el SPV en el diagnóstico diferencial de la disfagia y de instaurar un manejo dirigido con seguimiento adecuado.

Palabras clave: Plummer-Vinson, membrana esofágica, disfagia, anemia.

Abstract

Plummer-Vinson syndrome (PVS) is a very rare condition associated with iron-deficiency anemia and an increased risk of squamous cell carcinoma of the upper gastrointestinal tract.

We present the case of a 65-year-old woman with progressive dysphagia in whom endoscopic evaluation revealed cervical esophageal webs. Treatment with endoscopic dilation and iron supplementation led to clinical resolution.

This case highlights the importance of considering PVS in the differential diagnosis of dysphagia and of implementing targeted management with appropriate follow-up.

Keywords: Plummer-Vinson, esophageal web, dysphagia, anemia.

Introducción

El síndrome de Plummer-Vinson es una entidad clínica muy rara definida por la triada de anemia ferropénica, disfagia y membranas esofágicas, cuya presentación se ha descrito predominantemente en mujeres de mediana edad¹. Su fisiopatología no está completamente esclarecida, aunque se ha propuesto que la deficiencia de hierro favorece la atrofia epitelial y alteraciones en la reparación mucosa².

Caso clínico

Mujer de 65 años remitida por disfagia progresiva a sólidos de 12 meses de evolución, asociada a pérdida ponderal. Inicialmente se atribuyeron los síntomas a mala adaptación de prótesis dental y posible candidiasis oral, sin mejoría tras tratamiento.

En la exploración física se objetivaron glositis, queilitis angular y lengua depapilada. Analíticamente presentaba anemia ferropénica.

El esofagograma evidenció una membrana esofágica proximal. La endoscopia digestiva alta confirmó estenosis secundaria a dos membranas esofágicas cervicales sin lesiones malignas asociadas. Se realizó dilatación endoscópica progresiva con balón (inicialmente 7–8 mm, ampliándose hasta 10–12 mm en una segunda sesión) sin incidencias, con mejoría sintomática inmediata. Se inició tratamiento con hierro oral, observándose posterior normalización analítica.

Discusión

El SPV es actualmente una causa excepcional de disfagia en países desarrollados¹. Su diagnóstico puede retrasarse al atribuir inicialmente los síntomas a causas más prevalentes. El reconocimiento de signos mucocutáneos de ferropenia puede orientar el diagnóstico.

La suplementación férrica constituye la base del tratamiento y puede mejorar la disfagia en fases iniciales, mientras que en casos con estenosis establecida la dilatación endoscópica es segura y eficaz^{1,2}. A pesar de su baja prevalencia actual en países desarrollados, continúa siendo relevante por su asociación con carcinoma escamoso de hipofaringe y esófago, lo que subraya la importancia de un diagnóstico precoz y seguimiento clínico periódico³.



Figura 1. Esofagograma baritado que muestra una membrana esofágica proximal con estrechamiento concéntrico de la luz a nivel del esófago cervical, hallazgo característico del síndrome de Plummer-Vinson.

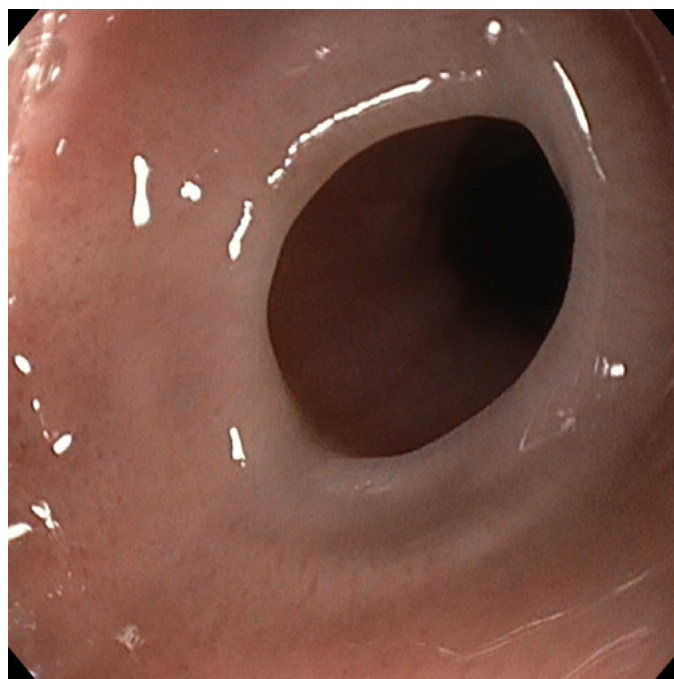


Figura 2. Endoscopia digestiva alta que muestra una membrana esofágica cervical con estrechamiento concéntrico de la luz y orificio central reducido, compatible con síndrome de Plummer-Vinson.

Bibliografía

1. Goel A, Bakshi SS, Soni N, et al. Iron deficiency anemia and Plummer-Vinson syndrome: current insights. *J Blood Med* 2017;8:175-84.
2. Novacek G. Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:36
3. Alzamzamy AE, Tag-Adeen M, Alyoubaki AZ, Lashen SA, Ellakany WI, Okasha HH, et al. Plummer-Vinson syndrome: a retrospective multicenter study. *Dig Dis Sci*. 2025;70(10):3419–3424.

UTILIDAD DEL CLIP MANTIS™ PARA FACILITAR LA EXPOSICIÓN Y RESECCIÓN DE UNA LESIÓN SOBRE LA VÁLVULA ILEOCECAL

*Utility of the Mantis™ clip to facilitate exposure and resection of a lesion
on the ileocecal valve*

Hernández Pérez AM, Pérez Aisa A, Martínez Delgado N, Sánchez Yagüe A

HOSPITAL UNIVERSITARIO COSTA DEL SOL. MÁLAGA.

Resumen

La resección endoscópica de lesiones colorrectales complejas presenta un reto técnico significativo, especialmente aquellas localizadas en la válvula ileocecal, ya que es una estructura móvil que presenta en algunos casos dificultad para el acceso y para lograr una exposición estable. Asimismo, una exposición subóptima es un factor de riesgo para la resección incompleta y la recurrencia local. Para superar estas dificultades, el endoscopista recurre a diversas técnicas. Presentamos el caso clínico de una paciente con una lesión adenomatosa en la válvula ileocecal cuya difícil exposición se resolvió satisfactoriamente mediante el uso del clip Mantis™ como dispositivo de tracción. Este clip, ajustable y reposicionable, diseñado primariamente para la aproximación de bordes y el cierre de defectos, demostró ser una herramienta eficaz para optimizar la exposición de la lesión, posibilitando la realización de una resección mucosa endoscópica (RME).

Palabras clave: resección mucosa, válvula ileocecal, clip mantis.

Abstract

The endoscopic resection of complex colorectal lesions presents a significant technical challenge, particularly for those located on the ileocecal valve, as this structure is mobile in some cases and may be difficult to access and to achieve stable exposure. Suboptimal exposure is a risk factor for incomplete resection and local recurrence. To overcome these difficulties, endoscopists rely on various techniques. We present the clinical case of a female patient with an adenomatous lesion on the ileocecal valve, whose challenging exposure was successfully resolved using the Mantis™ clip as a traction device. This adjustable and repositionable clip, primarily designed for tissue approximation and defect closure, proved to be an effective tool for optimizing lesion exposure, enabling a complete and precise endoscopic mucosal resection (EMR).

Keywords: endoscopic mucosal resection, ileocecal valve, mantis clip.

Ana Milagros Hernández Pérez
Hospital Universitario Costa del Sol. Málaga.
anahdezperez93@gmail.com

Hernández Pérez AM, Pérez Aisa A, Martínez Delgado N, Sánchez Yagüe A.
Utilidad del clip Mantis™ para facilitar la exposición y resección de una lesión
sobre la válvula ileocecal. RAPD 2026;49(4):168-170. DOI: 10.37352/2026494.5

Introducción

La Resección Mucosa Endoscópica (RME) es la técnica estándar para el manejo de lesiones superficiales colorrectales. La mayoría de los pólipos detectados durante las colonoscopias de cribado son pequeños, benignos y fáciles de manejar endoscópicamente. Sin embargo, alrededor del 10–15 % de los pólipos colorrectales se clasifican como complejos¹. El término “complejo” refleja los diversos grados de dificultad relacionados con el tamaño, la forma, la extensión, la ubicación y la presencia de cicatrización, que contribuyen en última instancia a la complejidad de la resección mediante métodos endoscópicos convencionales. Los pólipos complejos se definen generalmente como aquellas lesiones cuya resección endoscópica es técnicamente difícil. Se incluyen:

- Tamaño: > 20 mm.
- Morfología plana o deprimida.
- Extensión: pólipos que ocupan más de un tercio de la circunferencia del lumen, que envuelven un pliegue (pólipos en concha de almeja) o que cruzan dos pliegues haustrales.
- Ubicación: colon derecho, válvula ileocecal, orificio apendicular, colon sigmoide, línea dentada y curva interna de las flexuras hepática y esplénica.

La resección de lesiones complejas supone un desafío técnico. La válvula ileocecal se considera una de las localizaciones más difíciles ya que es una estructura móvil que presenta en algunos casos dificultad para el acceso y para lograr una exposición estable².

La guía clínica de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) recomienda que las lesiones complejas y las ubicadas en zonas de difícil acceso sean abordadas en centros de referencia y, si es necesario, utilizando técnicas avanzadas de resección y visualización³.

Para contrarrestar la exposición subóptima, se utilizan accesorios como los capuchones, o técnicas como la inyección submucosa con agentes de baja difusión o la tracción mecánica (usando clips con hilos o pinzas de agarre). El uso de tracción es fundamental en la endoscopia terapéutica avanzada, ya que transforma el campo visual, permitiendo la exposición constante del tejido y una mejor identificación del plano submucoso⁴.

El clip Mantis™ es un sistema de agarre y aproximación de bordes, ajustable y reposicionable, diseñado para la

aproximación y el cierre de grandes defectos mucosos^{5,6}. Por sus características de anclaje y su fuerte capacidad de agarre (puntas TruGrip™), se postula como una herramienta de tracción avanzada en escenarios de exposición difícil como el que se describe a continuación.

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 68 años que se sometió a una colonoscopia de cribado por antecedentes familiares de cáncer colorrectal. En la exploración se identificó una lesión plana elevada (0-IIa) sobre la valva anterior de la válvula ileocecal, extendiéndose y protruyendo hacia el íleon, sin poder valorar la lesión en su totalidad. Se intentó la exposición utilizando un capuchón y pinzas de cocodrilo, maniobras que sólo proporcionaron una exposición transitoria antes de que la lesión se replegara hacia el interior del íleon, imposibilitando una valoración estable y la planificación adecuada de la RME.

Ante esta limitación, se empleó el clip Mantis™, que permitió fijar la mucosa adyacente a la lesión a un haustra distal. Este clip utiliza puntas de anclaje para mantener un agarre seguro en los bordes del tejido. En la técnica de arrastre, el clip se abre y se cierra (sin liberarlo) en el borde proximal de la lesión. Luego, se lleva suavemente hacia un haustra, donde se abre de nuevo, se cierra en el borde opuesto y finalmente se libera. Mediante esta maniobra de tracción controlada se logró exteriorizar la lesión de forma continua y estable.

La lesión fue clasificada como NICE 2 y medía aproximadamente 19 mm. Con ayuda del capuchón y, tras la elevación con suero, se procedió a la resección con asa caliente en dos fragmentos. El estudio anatomopatológico confirmó un adenoma tubulovelloso con displasia de alto grado. La paciente no presentó complicaciones postprocedimiento y quedó pendiente de seguimiento endoscópico para monitorizar el sitio de resección.

Discusión

La endoscopia terapéutica de lesiones en la válvula ileocecal exige un alto nivel técnico debido al riesgo de perforación y al desafío que supone lograr una resección completa en una zona de gran movilidad^{2,3}. Nuestro caso ilustra las limitaciones de las técnicas de exposición estándar (como capuchones o pinzas) en lesiones móviles o retráctiles, y la necesidad de recurrir a sistemas de tracción avanzados.

El uso del clip Mantis™ como herramienta de tracción constituye un ejemplo de aplicación “fuera de ficha técnica”

exitosa. La tracción proporcionada facilitó la valoración del tejido adyacente y permitió ejecutar la RME de forma segura y controlada.

A diferencia de los clips con hilos o sistemas como el S-O clip (un clip con resorte diseñado específicamente para tracción)⁷, el clip Mantis™ ofrece una ventaja operativa al ser un dispositivo "through-the-scope" (TTS) que permite la técnica de "hold-and-drag" (sujetar y arrastrar) sin necesidad de accesorios externos^{5,6}. Sus puntas TruGrip™ y su capacidad de rotación facilitan un anclaje firme en la mucosa sana adyacente, permitiendo desplazar y exteriorizar el tejido de forma estable⁵.

Mientras que métodos como la succión en capuchón pueden ser útiles para áreas pequeñas de difícil elevación, conllevan un riesgo inherente de lesión de la capa muscular si no se controlan adecuadamente³. En comparación, el clip Mantis™ permite una tracción más precisa y controlada, siendo una alternativa coste-efectiva frente a dispositivos más complejos como el clip over-the-scope (OTS), el cual, aunque es excelente para el cierre de defectos grandes, carece de la versatilidad de reposicionamiento que ofrece el Mantis™ durante la fase de exposición de la lesión⁸.

Este caso sostiene que los dispositivos diseñados para la aproximación y el cierre, gracias a su mecanismo de agarre y control, pueden reutilizarse eficazmente como herramientas de tracción, ampliando las herramientas disponibles para el endoscopista ante barreras anatómicas complejas. La capacidad de exponer la lesión de manera estable y segura minimiza el riesgo de resección incompleta, aspecto crucial para evitar recurrencias.

Es necesario realizar estudios prospectivos que comparen la eficacia, seguridad y costo-beneficio del clip Mantis™ frente a otros dispositivos de tracción disponibles en el mercado.

Conclusiones

El clip Mantis™ demostró ser una herramienta de tracción eficaz para la exposición de lesiones colorrectales de difícil acceso y gran movilidad, como las ubicadas en la válvula ileocecal. Su capacidad para proporcionar una tracción continua y controlada optimiza la visualización y facilita la planificación y ejecución de la resección endoscópica.

Bibliografía

1. Gupta S, Miskovic D, Bhandari P, Dolwani S, McKaig B, Pullan R, et al. A novel method for determining the difficulty of colonoscopic polypectomy. *Frontline Gastroenterol*. 2013;4(4):244-8.
2. Nanda K, Tutticci N, Burgess N, Sonson R, Williams S, Bourke M. Endoscopic mucosal resection of laterally spreading lesions involving the ileocecal valve: technique, risk factors for failure, and outcomes. *Endoscopy*. 2015;47(08):710-8.
3. Ferlitsch M, Hassan C, Bisschops R, Bhandari P, Dinis-Ribeiro M, Risio M, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2024. *Endoscopy*. 2024;56(07):516-45.
4. Oyama T. How to establish endoscopic submucosal dissection in Western countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11209.
5. Shiomi D, Tanabe M, Uragami N, Toshimori A, Kawamata N, Muraoka M, et al. Clinical utility of a novel anchor pronged clip for mucosal defect closure after colorectal endoscopic submucosal dissection (with video). *Endosc Int*. 2024;12(10):E1127-33.
6. Nishiyama N, Matsui T, Nakatani K, Kozuka K, Tada N, Yachida T, et al. Novel strategy of hold-and-drag clip closure with mantis-like claw for post-gastric endoscopic submucosal dissection defect of <30 mm. *Endoscopy*. 2023;55(S 01):E1244-5.
7. Fyock CJ. Colonoscopic polypectomy and associated techniques. *World J Gastroenterol*. 2010;16(29):3630.
8. Kawano K, Takenaka M, Kawano R, Kagoshige D, Mine K, Nishi K, et al. A novel clip with mantis-like claws combined with the over-the-scope clip for fistula closure. *Endoscopy*. 2025;57(S 01):E130-2.



HAMARTOMATOSIS BILIAR: EL RETO DIAGNÓSTICO DETRÁS DE UN HALLAZGO INCIDENTAL.

Biliary hamartomatosis: the diagnostic challenge behind an incidental finding.

Pérez Sáez C, Fernández Carrasco M, Villegas Pelegrina P

HOSPITAL UNIVERSITARIO TORRECÁRDENAS. ALMERÍA.

Resumen

Los hamartomas biliares múltiples, o complejo de Von Meyenburg, son malformaciones ductales benignas poco frecuentes, generalmente asintomáticas y detectadas de forma incidental. Su principal dificultad diagnóstica radica en diferenciarlos de metástasis hepáticas múltiples de pequeño tamaño.

Presentamos el caso de una mujer de 62 años con hipertransaminasemia de perfil colestásico, prurito y hepatopatía crónica con fibrosis significativa. En el estudio de imagen se identificaron varias lesiones hepáticas subcentimétricas hipercaptantes en fase arterial junto a una elevación persistente de CA 19-9. La biopsia hepática confirmó el diagnóstico de hamartomatosis biliar múltiple.

Aunque el CA 19-9 puede elevarse en ausencia de neoplasia, se han descrito casos excepcionales de

transformación a colangiocarcinoma en pacientes con hepatopatía crónica, lo que justifica un seguimiento selectivo. La hamartomatosis biliar suele tener pronóstico favorable.

Palabras clave: hamartomas biliares, metástasis hepáticas, hepatopatía crónica.

Abstract

Multiple biliary hamartomas, or Von Meyenburg complexes, are uncommon benign malformations of the intrahepatic bile ducts, typically asymptomatic and identified incidentally. Their principal diagnostic challenge is differentiation from small multifocal hepatic metastases.

We report the case of a 62-year-old woman presenting with cholestatic-pattern elevation of liver enzymes, pruritus, and

Cristina Pérez Sáez
Hospital Universitario Torrecárdenas. Almería.
cristina_granada@hotmail.es

Pérez Sáez C, Fernández Carrasco M, Villegas Pelegrina P.
Hamartomatosis biliar: el reto diagnóstico detrás de un hallazgo incidental.
RAPD 2026;49(4):171-173. DOI: 10.37352/2026494.6

chronic liver disease with significant fibrosis. Cross-sectional imaging demonstrated several subcentimeter hepatic lesions with arterial-phase hyperenhancement, accompanied by persistently elevated CA 19-9 levels. Histological examination of a liver biopsy established the diagnosis of multiple biliary hamartomatosis.

Although CA 19-9 may be chronically elevated in the absence of malignancy, isolated cases of progression to intrahepatic cholangiocarcinoma have been documented in patients with underlying chronic liver disease, thereby supporting individualized surveillance strategies. Overall, biliary hamartomatosis is associated with a favorable clinical course.

Keywords: biliary hamartomas, hepatic metastases, chronic liver disease.

Introducción

Los hamartomas de los complejos biliares múltiples, también denominados complejo de Von Meyenburg, son malformaciones benignas poco frecuentes que se originan a partir de la placa ductal embrionaria¹. Suelen diagnosticarse de forma incidental en pruebas de imagen, ya que la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos².

En algunos casos pueden producir elevación de transaminasas, prurito o asociarse a hepatopatía crónica, pudiendo desarrollar hipertensión portal. Asimismo, existe una asociación descrita con poliquistosis hepática y renal².

El diagnóstico diferencial principal es con metástasis hepáticas múltiples de pequeño tamaño. El pronóstico, sin embargo, suele ser favorable^{2,3}.

Caso clínico

Mujer de 62 años con antecedentes personales de hipotiroidismo e hipercolesterolemia, consumo ocasional de alcohol, en seguimiento desde 2020 por hipertransaminasemia de perfil colestásico y prurito. Se documenta hepatopatía crónica con fibrosis significativa (fibroscan: 18,8 kPa). Durante el estudio etiológico, se evidencian múltiples LOES hepáticas subcentimétricas hipercaptantes en fase arterial de comportamiento inespecífico, aparentemente sin signos de malignidad radiológicos, además marcador Ca 19.9 en torno a 200 U/ml desde el inicio del estudio. Finalmente, se realiza biopsia hepática con hallazgos histológicos compatibles con hamartomas biliares múltiples asociados a cambios de transformación regenerativa nodular hepática.

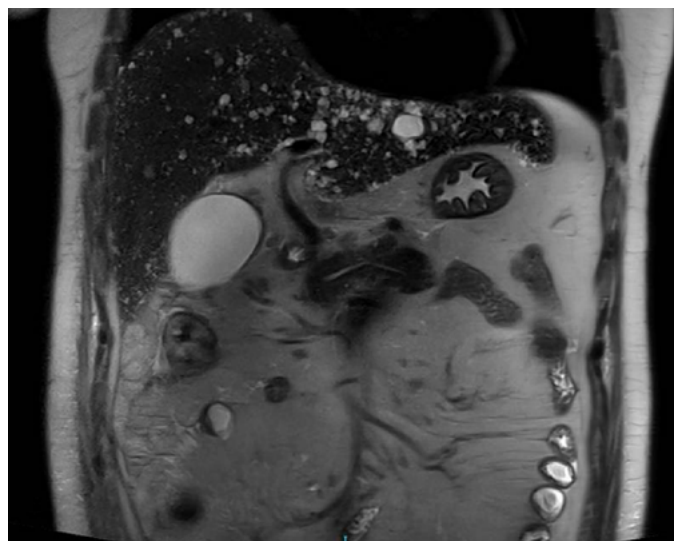


Figura 1. Múltiples lesiones hiperintensas en fase arterial.

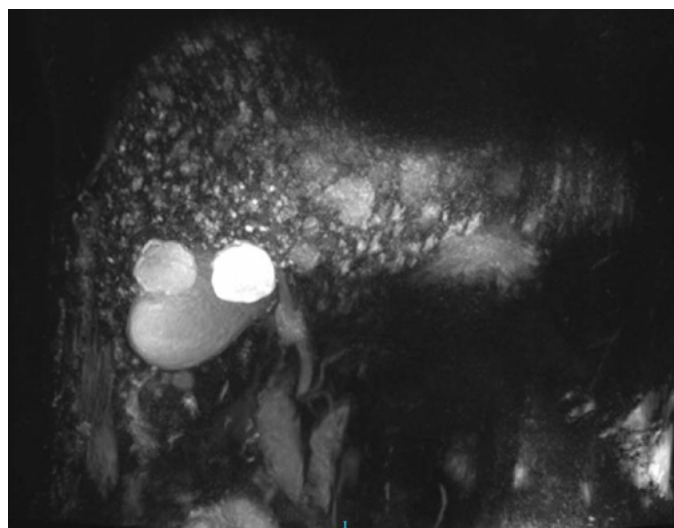


Figura 2. ColangioRMN.

Discusión

Los hamartomas biliares pueden localizarse en cualquier segmento hepático, aunque muestran predilección por las regiones periféricas. Habitualmente son de pequeño tamaño, en la mayoría de los casos menores de 1,5 cm^{1,2}. En su valoración, el diagnóstico diferencial debe establecerse frente a lesiones quísticas múltiples, metástasis de reducido tamaño y distribución difusa, carcinoma hepatocelular de patrón infiltrativo, microabscesos diseminados y esteatosis nodular múltiple^{2,3}. En la tomografía computarizada se observan como áreas hipodensas. En la resonancia magnética con gadolinio se caracterizan por mostrar hipointensidad en T1 e hiperintensidad en T2^{1,2}.

El marcador tumoral CA 19-9 no es específico, pudiendo elevarse de manera persistente en pacientes con hamartomatosis sin implicar malignidad. No obstante,

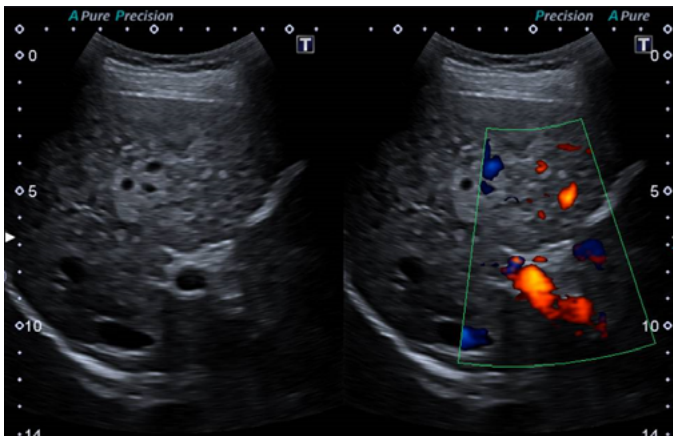


Figura 3. Lesiones ocupantes de espacio sobre hígado con morfología irregular.

Bibliografía

1. Pech L, Favelier S, Falcoz MT, Loffroy R, Krause D, Cercueil JP. Imaging of Von Meyenburg complexes. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(4):401-409.
Frenette C, Mendiratta-Lala M, Salgia R, Wong RJ, Sauer BG, Pillai A. ACG clinical guideline: focal liver lesions. *Am J Gastroenterol.* 2024;119(7):1235-1271.
2. Monteiro de Barros J, Stell D, Bracey TS, Mavroeidis VK. Diffuse liver hamartomatosis (diffuse von Meyenburg complexes) mimicking hepatic metastases on a background of previous cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(1):e1-e4.

en la literatura se han descrito casos excepcionales de transformación hacia colangiocarcinoma intrahepático, especialmente en pacientes con hepatopatía crónica subyacente³, lo que justifica un seguimiento clínico individualizado en determinados pacientes.

En general, la hamartomatosis biliar no requiere tratamiento específico, salvo en pacientes sintomáticos (p. ej., dolor en hipocondrio derecho o prurito) o en aquellos en los que se sospeche complicación. El pronóstico suele ser favorable, aunque es prudente mantener una vigilancia clínica en pacientes con hepatopatía avanzada asociada³.